(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5401463号
(P5401463)
(45)発行日　平成26年1月29日(2014.1.29)　(24)登録日　平成25年11月1日(2013.11.1)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 205/08	(2006.01)	C07D 205/08	CSPK
A61K 31/397	(2006.01)	A61K 31/397	
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 3/06	

請求項の数 17　（全 47 頁）

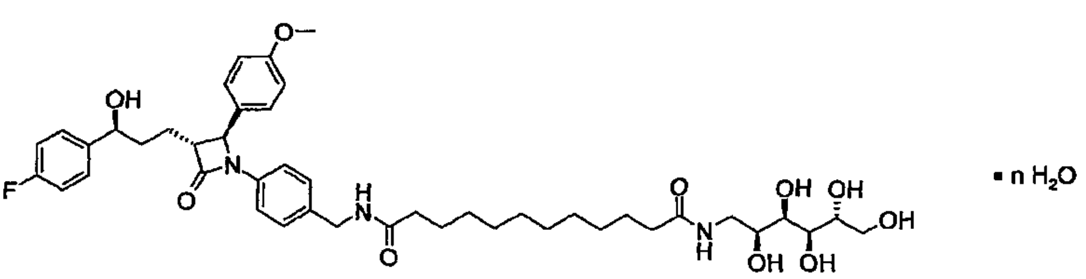
(21)出願番号　特願2010-533467(P2010-533467)
(86)(22)出願日　平成20年11月6日(2008.11.6)
(65)公表番号　特表2011-503127(P2011-503127A)
(43)公表日　平成23年1月27日(2011.1.27)
(86)国際出願番号　PCT/EP2008/009323
(87)国際公開番号　WO2009/062619
(87)国際公開日　平成21年5月22日(2009.5.22)
審査請求日　平成23年10月31日(2011.10.31)
(31)優先権主張番号　102007054497.0
(32)優先日　平成19年11月13日(2007.11.13)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)
(31)優先権主張番号　60/990,255
(32)優先日　平成19年11月26日(2007.11.26)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　397056695
サノフィ－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．ブリユニングシユトラーセ５０
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な結晶性ジフェニルアゼチジノン水和物、これらの化合物を含有する薬剤およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】



I

（式中、ｎは０．５～１．８の値である）の結晶性水和物。
【請求項２】
ｎは０．８～１．３の値である請求項１記載の式Ｉの結晶性水和物。
【請求項３】
ｎは１．０～１．２の値である請求項１または２記載の式Ｉの結晶性水和物。
【請求項４】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは２０．８３度２θ±０．２度２θの主ピークを有する請求項１～３の何れか１項に記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項５】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは少なくとも次の２θ値：２０．８３および２１．５８±０．２度２θのピークを有する請求項１～３の何れか１項に記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項６】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは少なくとも次の２θ値：１２．１９、２０．８３および２１．５８±０．２度２θのピークを有する請求項１～３の何れか１項に記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項７】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは少なくとも次の２θ値：２０．４３、２０．８３および２１．５８±０．２度２θのピークを有する請求項１～４の何れか１項に記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項８】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは少なくとも次の２θ値：１２．１９、１７．３１、２０．４３、２０．８３および２１．５８±０．２度２θのピークを有する請求項７記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項９】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは少なくとも次の２θ値：７．３３、１２．１９、１６．０５、１７．３１、２０．８３および２１．５８±０．２度２θのピークを有する請求項１～３の何れか１項に記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項１０】

ＣｕＫα線で測定したＸＲＰＤは少なくとも次の２θ値：７．３３、８．９２、１２．１９、１６．０５、１７．３１、１７．６８、１８．８３、２０．４３、２０．８３、２１．５８、２４．５５、２５．３７±０．２度２θのピークを有する請求項８記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項１１】

標準パドルUSP 027装置による３７℃および７５rpmの撹拌速度での溶解率の測定において１５分後に２０mgの式Ｉの結晶性水和物の少なくとも５０％が１０００mlの０．１％ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中にすでに溶解している請求項１～３の何れか１項に記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項１２】

式Ｉの結晶性水和物の少なくとも７０％が１５分後にすでに溶解している請求項１１記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項１３】

式Ｉの結晶性水和物の少なくとも８５％が１５分後にすでに溶解している請求項１１記載の式Ｉの結晶性水和物。

【請求項１４】

請求項１～１３の何れか１項に記載の化合物を含有する薬剤。

【請求項１５】

脂質代謝障害を治療するための薬剤の製造における請求項１～１３の何れか１項に記載の化合物の使用。

【請求項１６】

脂質異常症を治療するための薬剤の製造における請求項１～１３の何れか１項に記載の化合物の使用。

【請求項１７】

血清コレステロール濃度を低下させるための薬剤の製造における請求項１～１３の何れか１項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
本発明は置換ジフェニルアゼチジノンの結晶性水和物に関する。非晶質ジフェニルアゼチジノンはすでに特許文献１で開示されている。この時点では、これらのジフェニルアゼチジノンの水和物は知られていなかった。

【０００２】
本発明の目的は特許文献１で開示されたものと比較して改善された特性を有するジフェニルアゼチジノンを提供することであった。本目的はさらに特許文献１からの非晶質ジフェニルアゼチジノンの溶解率を増加させることである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００３】

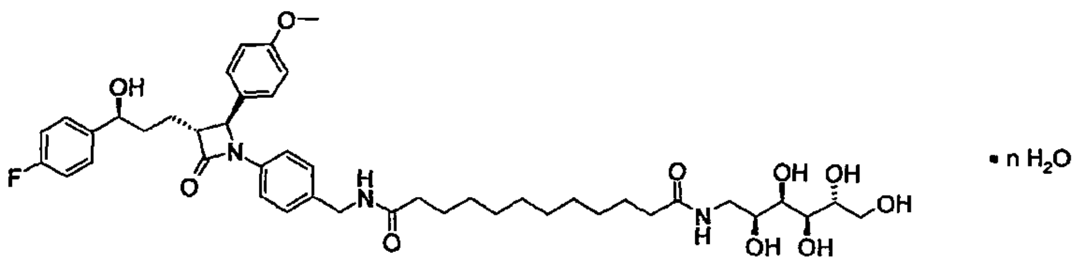
【特許文献１】US7,205,290

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】
本目的は式Ｉ

【化１】



I

（式中、ｎは0.5～1.8の数値である）の結晶性水和物を提供することにより達成される。

【０００５】
好ましくは、ｎが0.8～1.3の数値である式Ｉの化合物の結晶性水和物である。

【０００６】
好ましくは、ｎが1.0～1.2の数値である式Ｉの化合物の結晶性水和物である。

【０００７】
本発明の式Ｉの結晶性水和物を提供することにより、活性成分は

- より簡単に（例えば再結晶により）精製することができ、
- 薬物の承認に必要な所定純度を持ち、
- XRPD（粉末Ｘ線回折）、融点、IR（赤外スペクトル）のような一般的な方法により容易に検出および同定することができ、そして
- 再現性のある物理特性、
- 特定の所定粒度および
- 特定の所定表面積を有する。

【０００８】
結晶性の活性成分は一般に非晶質の活性成分よりも安定である。これにより、活性成分の分解および分解産物の発生に関する問題が回避される。

【０００９】
活性成分の非晶質形態はさらに望ましくない量の溶媒を含有する。これらは一般に再結晶することができないために除去するのが難しい。

【００１０】
非晶質形態は結晶性形態よりもエネルギーが高い。これはエネルギーの放出で自然に再配列し、エネルギーの一部を除去する非晶質形態の分子分布のランダムなパターンをもたらすことがある。これは活性成分の作用の変化につながり、これがなければ活性成分の測

定可能なパラメーターで直接目に見えるようになる。活性成分の信頼性、すなわち患者のリスクへの有意な影響は重要である。

【００１１】

非晶質の活性成分の異なるバッチが同一であることを証明するのは難しい。

【００１２】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが20.83度２θ±0.2度２θの主ピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１３】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが少なくとも次の２θ値：20.83および21.58±0.2度２θのピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１４】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが少なくとも次の２θ値：12.19、20.83および21.58±0.2度２θのピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１５】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが少なくとも次の２θ値：20.43、20.83および21.58±0.2度２θのピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１６】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが少なくとも次の２θ値：12.19、17.31、20.43、20.83および21.58±0.2度２θのピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１７】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが少なくとも次の２θ値：7.33、12.19、16.05、17.31、20.83および21.58±0.2度２θのピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１８】

本発明の他の実施態様はCuKα線で測定したXRPDが少なくとも次の２θ値：7.33、8.92、12.19、16.05、17.31、17.88、18.83、20.43、20.83、21.58、24.55、25.37±0.2度２θのピークを有する式Ｉの結晶性水和物を包含する。

【００１９】

所望の生物学的効果を達成するために必要な式Ｉの化合物の量は幾つかの要因、例えば選択された特定の化合物、使用目的、投与方法および患者の臨床症状に依存する。一般に、１日の投与量は１日につき体重１kgあたり0.01mg～100mg（典型的には0.05mg～50mg）、例えば0.05～10mg／kg／日である。

【００２０】

経口投与が可能な個別投与製剤、例えば錠剤またはカプセル剤は例えば1.0～1000mg、典型的には５～600mgを含有することができる。上記症状の治療において、式Ｉの化合物はそのものを使用できるが、好ましくは許容される担体と共に医薬組成物の形態である。もちろん、担体は組成物の他の成分と適合し、患者の健康を損なわないという意味で許容されるものでなければならない。担体は固体、液体または両方であってよく、好ましくは0.05～95質量％の活性成分を含有する個別投与製剤、例えば錠剤として化合物と一緒に製剤化される。他の薬学的に活性な物質、例えば他の式Ｉの化合物もまた存在してよい。本発明の医薬組成物は本質的に各成分を薬理学的に許容される担体および／または賦形剤と混合することからなる既知の製薬法により製造することができる。

【００２１】

本発明の医薬組成物は経口および口腔内（例えば舌下）投与に適したものであるが、最適な投与方法はそれぞれ個々の症例で治療される症状の性質および重症度、並びにそれぞれの症例で使用される式Ｉの化合物の性質に依存する。被覆製剤および被覆された遅延放出製剤もまた本発明の範囲内である。酸耐性および胃液耐性製剤が可能である。適当な胃液耐性のコーティングに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、およびメタクリル酸とメタク

リル酸メチルのアニオン性ポリマーがある。

【００２２】

経口投与に適した薬用化合物はそれぞれ所定量の式Ｉの化合物を含有する個別単位の形態、例えばカプセル剤、カシェ剤、トローチ錠または錠剤；粉末または顆粒剤として；水性または非水性液体中の液剤または懸濁剤として；あるいは水中油型または油中水型乳剤として存在することができる。すでに述べたように、これらの組成物は活性成分および担体（１種またはそれ以上の追加成分からなる）を接触させる工程を含む適当な製薬法により製造することができる。一般に、組成物は活性成分を液体および／または微細固体の担体と均一かつ均質に混合することにより製造され、その後製品は必要に応じて成形される。例えば、錠剤は化合物の粉末または顆粒を場合により1種またはそれ以上の追加成分と一緒に圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は例えば粉末または顆粒のような流動性形態の化合物を場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および／または１種（またはそれ以上）の界面活性剤／分散剤と混合して適当な機械でタブレット成形することにより製造することができる。成形した錠剤は不活性液体の希釈剤で湿らせた粉末形態の化合物を適当な機械で成形することにより製造することができる。口腔内（舌下）投与に適した医薬組成物には式Ｉの化合物を芳香剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴムと一緒に含有するトローチ錠、さらにゼラチンおよびグリセロールまたはスクロースおよびアラビアゴムのような不活性基剤中の化合物からなる薬用キャンディがある。

【００２３】

本発明の式（Ｉ）の化合物（複数可）は他の活性成分と併用して投与することもできる。

【００２４】

混合製剤に適した他の活性成分はRote Liste 2007, 第12章に記載されているすべての抗糖尿病薬；Rote Liste 2007, 第1章に記載されているすべての減量剤／食欲抑制剤；Rote Liste 2007, 第36章に記載されているすべての利尿薬；Rote Liste 2007, 第58章に記載されているすべての脂質低下剤である。これらは特に相乗作用を改善するために本発明の式Ｉの化合物と併用することができる。活性成分の併用は患者に活性成分を別々に投与することにより、または複数の活性成分が１つの医薬製剤に存在する混合製剤の形態で投与することができる。活性成分が別々に投与される場合、これは同時にまたは連続して行なうことができる。下記の活性成分の殆んどはUSP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006に開示されている。

【００２５】

抗糖尿病薬にはインシュリンおよびインシュリン誘導体、例えばLantus（登録商標）（www.lantus.comを参照）またはHMR 1964またはLevemir（登録商標）（インシュリン・デテミル）、Humalog（登録商標）（インシュリン・リスプロ）、Humulin（登録商標）、VIAject（商標）、SuliXen（登録商標）またはWO2005005477に記載されているようなもの（Novo Nordisk）、急速に作用するインシュリン（US 6,221,633を参照）、吸入型インシュリン、例えばExubera（登録商標）、Nasulin（商標）または経口インシュリン、例えばIN－105（Nobex）またはOral－lyn（商標）（Generex Biotechnology）、またはTechnosphere（登録商標）インシュリン（MannKind）またはCobalamin（商標）経口インシュリン、またはWO2007128815、WO2007128817、WO2008034881、WO2008049711に記載のようなインシュリン、または経皮的に投与することができるインシュリン；GLP－1誘導体およびGLP－1作動薬、例えばエキセナチドまたはその特定の製剤、例えばWO2008061355に記載されているようなもの、リラグルチド、タスポグルチドまたはNovo Nordisk A／SのWO 98／08871、WO2005027978、WO2006037811、WO2006037810、ZealandのWO 01／04156またはBeaufour－IpsenのWO 00／34331に開示されているもの、プラムリンチド酢酸塩（Symlin（登録商標）；Amylin Pharmaceuticals）、AVE－0010、BIM－51077（R－1583、ITM－077）、PC－DAC：エキセンディン－4（組換えヒト血清アルブミンに共有結合しているエキセンディン－4類似体）、CVX－73、CVX－98およびCVx－96（GLP－1ペプチドに対する特異的結合部位

を有するモノクローナル抗体に共有結合しているGLP－1類似体）、CNTO－736（抗体のFc部分を含むドメインに結合しているGLP－1類似体）、PGC－GLP－1（ナノ担体に結合しているGLP－1）、例えばD. ChenらのProc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 943（2007年）に記載されているような作動薬、WO2006124529、WO2007124461に記載されているようなもの、ペプチド、例えばオビネピチド（TM－30338）、例えばWO2007104789に記載されているようなアミリン受容体作動薬、WO2007120899、WO2008022015、WO2008056726に記載されているようなヒトGLP－1の類似体、および経口的に活性な血糖降下成分がある。

【００２６】

抗糖尿病薬にはまた、例えばWO2006121860に記載されているようなグルコース依存性インシュリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）受容体の作動薬がある。

【００２７】

抗糖尿病薬にはまた、グルコース依存性インシュリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）受容体、さらに例えばWO2008021560に記載されているような類似化合物がある。

【００２８】

抗糖尿病薬にはまた、線維芽細胞成長因子21（FGF－21）の類似体および誘導体がある。

【００２９】

経口的に活性な血糖降下成分には、好ましくはスルホニル尿素、ビグアニジン、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、PPARおよびRXR調節剤、グルコシダーゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、グルコキナーゼ活性化剤、フルクトース－1,6－ビスホスファターゼ阻害剤、グルコース輸送体4（GLUT4）の調節剤、グルタミン－フルクトース－6－ホスフェートアミドトランスフェラーゼ（GFAT）の阻害剤、GLP－1作動薬、カリウムチャンネル開口薬、例えばピナシジル、クロマカリム、ジアゾキシド、またはR. D. CarrらのDiabetes 52, 2513～2518（2003年）、J. B. HansenらのCurrent Medicinal Chemistry 11, 1595～1615（2004年）、T. M. TagmoseらのJ. Med. Chem. 47, 3202～3211（2004年）またはM. J. CoghlanらのJ. Med. Chem. 44, 1627～1653（2001年）に記載されているようなもの、またはNovo Nordisk A／SのWO 97／26265およびWO 99／03861に開示されているようなもの、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分、ジペプチジルペプチダーゼ－IV（DPP－IV）阻害剤、インシュリン増感剤、グルコース新生および／またはグリコーゲン分解の刺激に関与する肝酵素の阻害剤、グルコース摂取、グルコース輸送およびグルコース再吸収の調節剤、ナトリウム依存性グルコース輸送体１または２（SGLT1、SGLT2）の調節剤、11－β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ－1（11β－HSD1）阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ1B（PTP－1B）阻害剤、ニコチン酸受容体作動薬、ホルモン感受性または内皮リパーゼの阻害剤、アセチル－CoAカルボキシラーゼ（ACC1および／またはACC2）の阻害剤またはGSK－３β阻害剤がある。

【００３０】

脂質代謝を改善する化合物、例えば抗脂質異常症作用を有する活性成分および抗高脂血症作用を有する活性成分、HMGCoAレダクターゼ阻害剤、ファルネソイドＸ受容体（FXR）調節剤、フィブラート、コレステロール再吸収阻害剤、CETP 阻害剤、胆汁酸再吸収阻害剤、MTP 阻害剤、エストロゲン受容体ガンマ作動薬（ERRγ作動薬）、シグマー1受容体拮抗薬、ソマトスタチン５受容体（SST5受容体）拮抗薬、食物摂取を減少させる化合物および熱産生を増加させる化合物もまた包含される。

【００３１】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はインシュリンと併用して投与される。

【００３２】

一実施態様において、式Ｉの化合物はベータ細胞の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、グリクラジドまたはグリメピリドと併用して投与される。

【００３３】

一実施態様において、式Ｉの化合物は迅速に放出されるグリメピリドおよび長期間にわたって放出されるメトホルミンの両方を含有する錠剤と併用して投与される（例えばUS2007264331、WO2008050987に記載されている）。

【００３４】

一実施態様において、式Ｉの化合物はビグアニド、例えばメトホルミンと併用して投与される。

【００３５】

他の実施態様において、式Ｉの化合物はメグリチニド、例えばレパグリニド、ナテグリニドまたはミチグリニドと併用して投与される。

【００３６】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はミチグリニドとグリタゾン、例えばピオグリタゾン塩酸塩の混合剤と併用して投与される。

【００３７】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はミチグリニドとアルファーグルコシダーゼ阻害剤の混合剤と併用して投与される。

【００３８】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はWO2007095462、WO2007101060、WO2007105650に記載されているような抗糖尿病薬と併用して投与される。

【００３９】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はWO2007137008に記載されているような抗血糖低下化合物と併用して投与される。

【００４０】

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、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、またはDr. Reddy's Research FoundationのWO 97／41097に開示されている化合物、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して投与される。

【００４１】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はPPARガンマ作動薬、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT－501、Gl 262570、R－483、CS－011（リボグリタゾン）、DRL－17564、DRF－2593（バラグリタゾン）、INT－131、T－2384、またはWO2005086904、WO2007060992、WO2007100027、WO2007103252、WO2007122970、WO2007138485、WO2008006319、WO2008006969、WO2008010238、WO2008017398、WO2008028188に記載されているようなものと併用して投与される。

【００４２】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の固体混合剤であるCompetact（登録商標）と併用して投与される。

【００４３】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はピオグリタゾンとグリメピリドの固体混合剤であるTandemact（登録商標）と併用して投与される。

【００４４】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はピオグリタゾン塩酸塩とアンギオテンシンII作動薬の固体混合剤、例えばTAK－536と併用して投与される。

【００４５】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はアルファ作動薬または混合したPPARアルファ／PPARデルタ作動薬、例えばGW9578、GW－590735、K－111、LY－674、KRP－101、DRF－10945、LY－518674、CP－900691、BMS－687453、BMS－711939、またはWO2001040207、WO2002096894、WO2005097076、WO2007056771、WO2007087448、WO2007089667、WO2007089557、WO2007102515、WO2007103252、JP2007246474、WO2007118963、WO2007118964、WO2007126043、WO2008006043、WO2008006044、WO2008012470、WO2008035359に記載されているよ

うなものと併用して投与される。

【００４６】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は混合したPPARアルファ／ガンマ作動薬、例えばナベグリタザル、LY－510929、ONO－5129、E－3030、 AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、CKD－501（ロベグリタゾン硫酸塩）、MBX－213、KY－201、あるいはWO 00／64888、WO 00／64876、WO03／020269、WO2004024726、WO2007099553、US2007276041、WO2007085135、WO2007085136、WO2007141423、WO2008016175、WO2008053331またはJ.P.BergerらのTRENDS in Pharmacological Sciences 28（5），244～251（2005年）に記載されているようなものと併用して投与される。

【００４７】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はPPARデルタ作動薬、例えばGW－501516、またはWO2006059744、WO2006084176、WO2006029699、WO2007039172－WO2007039178、WO2007071766、WO2007101864、US2007244094、WO2007119887、WO2007141423、US2008004281、WO2008016175に記載されているようなものと併用して投与される。

【００４８】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はpan－SPPARM（選択的PPARアルファ、ガンマ、デルタ・モジュレーター）、例えばGFT－505、またはWO2008035359に記載されているようなものと併用して投与される。

【００４９】

一実施態様において、式Ｉの化合物はメタグリダセンまたはMBX－2044または他の部分PPARガンマ作動薬／拮抗薬と併用して投与される。

【００５０】

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剤、例えばミグリトールまたはアカルボース、または例えばWO2007114532、WO2007140230、US2007287674、US2008103201に記載されているようなものと併用して投与される。

【００５１】

一実施態様において、式Ｉの化合物はグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、例えばPSN－357またはFR－258900、あるいはWO2003084922、WO2004007455、WO2005073229－31、WO2005067932に記載されているようなものと併用して投与される。

【００５２】

一実施態様において、式Ｉの化合物はグルカゴン受容体拮抗薬、例えばA－770077またはNNC－25－2504、あるいはWO2004100875、WO2005065680、WO2006086488、WO2007047177、WO2007106181、WO2007111864、WO2007120270、WO2007120284、WO2007123581、WO2007136577、WO2008042223に記載されているようなものと併用して投与される。

【００５３】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はグルカゴン受容体の生成を阻害するアンチセンス化合物、例えばISIS－325568と併用して投与される。

【００５４】

一実施態様において、式Ｉの化合物はグルコキナーゼ活性化剤、例えばLY－2121260（WO2004063179）、PSN－105、PSN－110、GKA－50、あるいは例えばWO2004072031、WO2004072066、WO2005080360、WO2005044801、WO2006016194、WO2006058923、WO2006112549、WO2006125972、WO2007017549、WO2007017649、WO2007007910、WO2007007040－42、WO2007006760－61、WO2007006814、WO2007007886、WO2007028135、WO2007031739、WO2007041365、WO2007041366、WO2007037534、WO2007043638、WO2007053345、WO2007051846、WO2007051845、WO2007053765、WO2007051847、WO2007061923、WO2007075847、WO2007089512、WO2007104034、WO2007117381、WO2007122482、WO2007125103、WO2007125105、US2007281942、WO2008005914、WO2008005964、WO2008043701、WO2008044777、WO2008047821、US2008096877、WO2008050117、WO2008050101、WO2008059625に記載されているようなものと併用して投与される。

【００５５】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばFR－225654、WO2008053446に記載されているようなグルコース新生の阻害剤と併用して投与される。

【００５６】

一実施態様において、式Ｉの化合物はフルクトース－1,6－ビスホスファターゼ（FBPase）の阻害剤、例えばMB－07729、CS－917（MB－06322）またはMB－07803、あるいはWO2006023515、WO2006104030、WO2007014619、WO2007137962、WO2008019309、WO2008037628に記載されているようなものと併用して投与される。と併用して投与される。

【００５７】

一実施態様において、式Ｉの化合物はグルコース輸送体４（GLUT4）の調節剤、例えばKST－48（D.O. LeeらのArzneim. Forsch. Drug Res. 54（12），835（2004年））と併用して投与される。

【００５８】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2004101528に記載されているようなグルタミン：フルクトース－6－ホスフェートアミドトランスフェラーゼ（GFAT）の阻害剤と併用して投与される。

【００５９】

一実施態様において、式Ｉの化合物はジペプチジルペプチダーゼ－IV（DPP－IV）の阻害剤、例えばビルダグリプチン（LAF－237）、シタグリプチン（MK－0431）、シタグリプチンリン酸塩、サキサグリプチン（（BMS－477118）、GSK－823093、PSN－9301、SYR－322、SYR－619、TA－6666、TS－021、GRC－8200（メログリプチン）、GW－825964X、KRP－104、DP－893、ABT－341、ABT－279、または他の塩、S－40010、S－40755、PF－00734200、BI－1356、PHX－1149、アログリプチン、またはWO2003074500、WO2003106456、WO2004037169、WO200450658、WO2005037828、WO2005058901、WO2005012312、WO2005／012308、WO2006039325、WO2006058064、WO2006015691、WO2006015701、WO2006015699、WO2006015700、WO2006018117、WO2006099943、WO2006099941、JP2006160733、WO2006071752、WO2006065826、WO2006078676、WO2006073167、WO2006068163、WO2006085685、WO2006090915、WO2006104356、WO2006127530、WO2006111261、US2006890898、US2006803357、US2006303661、WO2007015767（LY－2463665）、WO2007024993、WO2007029086、WO2007063928、WO2007070434、WO2007071738、WO2007071576、WO2007077508、WO2007087231、WO2007097931、WO2007099385、WO2007100374、WO2007112347、WO2007112669、WO2007113226、WO2007113634、WO2007115821、WO2007116092、US2007259900、EP1852108、US2007270492、WO2007126745、WO2007136603、WO2007142253、WO2007148185、WO2008017670、US2008051452、WO2008027273、WO2008028662、WO2008029217、JP2008031064、JP2008063256、WO2008033851、WO2008040974、WO2008040995、WO2008064107に記載されているような化合物と併用して投与される。

【００６０】

一実施態様において、式Ｉの化合物はシタグリプチンリン酸塩とメトホルミン塩酸塩の固体混合剤であるJanumet（登録商標）と併用して投与される。

【００６１】

一実施態様において、式Ｉの化合物はビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の固体混合剤であるEucreas（登録商標）と併用して投与される。

【００６２】

一実施態様において、式Ｉの化合物はシタグリプチンの塩とメトホルミン塩酸塩の固体混合剤と併用して投与される。

【００６３】

一実施態様において、式Ｉの化合物はDPP－IV阻害剤と例えばWO2007128801に記載されているようなオメガ－３脂肪酸またはオメガ－３脂肪酸エステルの混合剤と併用して投与される。

【００６４】

一実施態様において、式Ｉの化合物はインシュリン分泌を促進する物質、例えばKCP－2

65（WO2003097064）、またはWO2007026761、WO2008045484に記載されているようなものと併用して投与される。
【００６５】
一実施態様において、式Ｉの化合物はグルコース依存性インシュリン分泌刺激受容体（GDIR）作動薬、例えばAPD－668と併用して投与される。
【００６６】
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と併用して投与される。
【００６７】
一実施態様において、式Ｉの化合物はナトリウム依存性グルコース輸送体１または２（SGLT1、SGLT2）の調節剤、例えばKGA－2727、Ｔ－1095、SGL－0010、AVE2268、SAR7226、SGL－5083、SGL－5085、SGL－5094、ISIS－388626、セルグリフロジンまたはダパグリフロジン、あるいは例えばWO2004007517、WO200452903、WO200452902、PCT／EP2005／005959、WO2005085237、JP2004359630、WO2005121161、WO2006018150、WO2006035796、WO2006062224、WO2006058597、WO2006073197、WO2006080577、WO2006087997、WO2006108842、WO2007000445、WO2007014895、WO2007080170、WO2007093610、WO2007126117、WO2007128480、WO2007129668、US2007275907、WO2007136116、WO2007143316、WO2007147478、WO2008001864、WO2008002824、WO2008013277、WO2008013280、WO2008013321、WO2008013322、WO2008016132、WO2008020011、JP2008031161、WO2008034859、WO2008042688、WO2008044762、WO2008046497、WO2008049923、WO2008055870、WO2008055940またはA. L. HandlonのExpert Opin. Ther. Patents15（11），1531～1540（2005年）に記載されているようなものと併用して投与される。
【００６８】
一実施態様において、式Ｉの化合物は11－β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ１（11β－HSD1）の阻害剤、例えばBVT－2733、JNJ－25918646、INCB－13739、INCB－20817、DIO－92（（－）－ケトコナゾール）、または例えばWO200190090－94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004058730、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470－71、WO2004089896、WO2005016877、WO2005063247、WO2005097759、WO2006010546、WO2006012227、WO2006012173、WO2006017542、WO2006034804、WO2006040329、WO2006051662、WO2006048750、WO2006049952、WO2006048331、WO2006050908、WO2006024627、WO2006040329、WO2006066109、WO2006074244、WO2006078006、WO2006106423、WO2006132436、WO2006134481、WO2006134467、WO2006135795、WO2006136502、WO2006138508、WO2006138695、WO2006133926、WO2007003521、WO2007007688、US2007066584、WO2007029021、WO2007047625、WO2007051811、WO2007051810、WO2007057768、WO2007058346、WO2007061661、WO2007068330、WO2007070506、WO2007087150、WO2007092435、WO2007089683、WO2007101270、WO2007105753、WO2007107470、WO2007107550、WO2007111921、US2007207985、US2007208001、WO2007115935、WO2007118185、WO2007122411、WO2007124329、WO2007124337、WO2007124254、WO2007127688、WO2007127693、WO2007127704、WO2007127726、WO2007127763、WO2007127765、WO2007127901、US2007270424、JP2007291075、WO2007130898、WO2007135427、WO2007139992、WO2007144394、WO2007145834、WO2007145835、WO2007146761、WO2008000950、WO2008000951、WO2008003611、WO2008005910、WO2008006702、WO2008006703、WO2008011453、WO2008012532、WO2008024497、WO2008024892、WO2008032164、WO2008034032、WO2008043544、WO2008044656、WO2008046758、WO2008052638、WO2008053194に記載されているようなものと併用して投与される。
【００６９】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO200119830－31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、WO2005116003、WO2005116003、WO2006007959、DE 10 2004060542.4

、WO2007009911、WO2007028145、WO2007067612－615、WO2007081755、WO2007115058、US2008004325、WO2008033455、WO2008033931、WO2008033932、WO2008033934に記載されているようなタンパク質チロシンホスファターゼ1B（PTP－1B）の阻害剤と併用して投与される。

【００７０】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はGPR109A作動薬（HM74A受容体作動薬；NAR作動薬（ニコチン酸受容体作動薬））、例えばMK－0524A（ラロピプラント）またはMK－0524と共にニコチン酸または“徐放性ナイアシン”、あるいはWO2004041274、WO2006045565、WO2006045564、WO2006069242、WO2006085108、WO2006085112、WO2006085113、WO2006124490、WO2006113150、WO2007017261、WO2007017262、WO2007017265、WO2007015744、WO2007027532、WO2007092364、WO2007120575、WO2007134986、WO2007150025、WO2007150026、WO2008016968、WO2008051403に記載されているような化合物と併用して投与される。

【００７１】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はナイアシンとシンバスタチンの固体混合剤と併用して投与される。

【００７２】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はMK－0524A（ラロピプラント）と共にニコチン酸または“徐放性ナイアシン”と併用して投与される。

【００７３】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はMK－0524A（ラロピプラント）およびシンバスタチンと共にニコチン酸または“徐放性ナイアシン”と併用して投与される。

【００７４】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はニコチン酸または他のニコチン酸受容体作動薬およびプロスタグランジンDP 受容体拮抗薬、例えばWO2008039882に記載されているようなものと併用して投与される。

【００７５】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2006067531、WO2006067532に記載されているようなGPR116作動薬と併用して投与される。

【００７６】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007013689、WO2007033002、WO2007106469、US2007265332、WO2007123225、WO2007131619、WO2007131620、WO2007131621、US2007265332、WO2007131622、WO2007136572、WO2008001931、WO2008030520、WO2008030618、WO2008054674、WO2008054675に記載されているようなGPR40調節剤と併用して投与される。

【００７７】

一実施態様において、式Ｉの化合物はGPR119（Ｇタンパク質結合グルコース依存性インシュリン分泌刺激受容体）の調節剤、例えばPSN－119－1、MBX－2982、または例えばWO2005061489（PSN－632408）、WO2004065380、WO2007003960－62、WO2007003964、WO2007116229、WO2007116230、WO2008005569、WO2008005576、WO2008008887、WO2008008895、WO2008025798、WO2008025799、WO2008025800に記載されているようなものと併用して投与される。

【００７８】

別の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばEP1688138に記載されているようなGPR120調節剤と併用して投与される。

【００７９】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2005073199、WO2006074957、WO2006087309、WO2006111321、WO2007042178、WO2007119837に記載されているようなホルモン感受性リパーゼ（HSL）および／またはホスホリパーゼの阻害剤と併用して投与される。

【００８０】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007110216に記載されているような内皮リパーゼの阻害剤と併用して投与される。

【００８１】
一実施態様において、式Ｉの化合物はホスホリパーゼA2阻害剤、例えばダラプラディブまたはA－002、あるいはWO2008048866、WO20080488867に記載されているようなものと併用して投与される。
【００８２】
一実施態様において、式Ｉの化合物はリパーゼ阻害剤ミリシトリン（WO2007119827）と併用して投与される。
【００８３】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばUS2005222220、WO2005085230、WO2005111018、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727、WO2004046117、WO2007073117、WO2007083978、WO2007120102、WO2007122634、WO2007125109、WO2007125110、US2007281949、WO2008002244、WO2008002245、WO2008016123、WO2008023239、WO2008044700、WO2008056266、WO2008057940に記載されているようなグリコーゲン合成酵素キナーゼ－３β（GSK－3ベータ）の阻害剤と併用して投与される。
【００８４】
一実施態様において、式Ｉの化合物はホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）の阻害剤、例えばWO2004074288に記載されているようなものと併用して投与される。
【００８５】
一実施態様において、式Ｉの化合物はホスホイノシチドキナーゼ－３（PI3K）の阻害剤、例えばWO2008027584に記載されているようなものと併用して投与される。
【００８６】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2006072354、WO2007093264、WO2008009335に記載されているような血清／グルココルチコイドで調節されるキナーゼ（SGK）の阻害剤と併用して投与される。
【００８７】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2008057855、WO2008057856、WO2008057857、WO2008057859、WO2008057862に記載されているようなグルココルチコイド受容体の調節剤と併用して投与される。
【００８８】
一実施態様において、式Ｉの化合物はプロテインキナーゼＣベータ（PKCベータ）の阻害剤、例えばルボキシストーリンと併用して投与される。
【００８９】
別の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007062568、WO2008006432、WO2008016278、WO2008016730に記載されているようなAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）の活性化剤と併用して投与される。
【００９０】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007112914、WO2007149865に記載されているようなセラミドキナーゼの阻害剤と併用して投与される。
【００９１】
別の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007104053、WO2007115822、WO2008008547に記載されているようなMAPK相互作用性キナーゼ1または2（MNK1または2）の阻害剤と併用して投与される。
【００９２】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2001000610、WO2001030774、WO2004022057、WO2004022553、WO2005097129、WO2005113544、US2007244140に記載されているような“Ｉ－カッパＢキナーゼ”の阻害剤（IKK 阻害剤）と併用して投与される。
【００９３】

他の実施態様において、式Ｉの化合物はNF－カッパＢ（NFKB）活性化の阻害剤、例えばサルサラートと併用して投与される。

【００９４】

別の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2008016131に記載されているようなASK－1（アポトーシスシグナル調節キナーゼ1）の阻害剤と併用して投与される。

【００９５】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はシンバスタチン、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、L－659699、BMS－644950、またはUS2007249583に記載されているようなもののようなHMG－CoA 還元酵素阻害剤と併用して投与される。

【００９６】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はファルネソイドＸ受容体（FXR）調節剤、例えばWAY－362450、またはWO2003099821、WO2005056554、WO2007052843、WO2007070796、WO2007092751、JP2007230909、WO2007095174、WO2007140174、WO2007140183、WO2008000643、WO2008002573、WO2008025539、WO2008025540に記載されているようなものと併用して投与される。

【００９７】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007092965、WO2008041003、WO2008049047に記載されているような肝臓Ｘ受容体（LXR）のリガンドと併用して投与される。

【００９８】

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して投与される。

【００９９】

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のコリン塩（SLV－348）と併用して投与される。

【０１００】

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のコリン塩およびHMG－CoA 還元酵素阻害剤、例えばロスバスタチンと併用して投与される。

【０１０１】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はベザフィブラートおよびジフルニサルと併用して投与される。

【０１０２】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はフェノフィブラートまたはその塩とシンバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、プラバスタチンまたはアトルバスタチンの固体混合剤と併用して投与される。

【０１０３】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はフェノフィブラートとメトホルミンの固体混合剤であるSynordia（登録商標）と併用して投与される。

【０１０４】

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再吸収阻害剤、例えばエゼチミブ、チクエシド、パマクエシド、FM－VP4（シトスタノール／カンペステロールアスコルビルホスフェート；Forbes Medi－Tech、WO2005042692、WO2005005453）、MD－0727（Microbia社、WO2005021497、WO2005021495）；あるいはWO2002066464、WO2005000353（Kotobuki Pharmaceutical社）またはWO2005044256またはWO2005062824（Merck & Co.）またはWO2005061451およびWO2005061452（AstraZeneca AB）およびWO2006017257（Phenomix）またはWO2005033100（Lipideon Biotechnology AG）に記載されているような化合物；またはWO2002050060、WO2002050068、WO2004000803、WO2004000804、WO2004000805、WO2004087655、WO2004097655、WO2005047248、WO2006086562、WO2006102674、WO2006116499

、WO2006121861、WO2006122186、WO2006122216、WO2006127893、WO2006137794、WO2006137796、WO2006137782、WO2006137793、WO2006137797、WO2006137795、WO2006137792、WO2006138163、WO2007059871、US2007232688、WO2007126358、WO2008033431、WO2008033465、WO2008052658、WO2008057336に記載されているような化合物と併用して投与される。

【０１０５】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はNPC1L1拮抗薬、例えばWO2008033464、WO2008033465に記載されているようなものと併用して投与される。

【０１０６】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はエゼチミブとシンバスタチンの固体混合剤であるVytorin（登録商標）と併用して投与される。

【０１０７】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はエゼチミブとアトルバスタチンの固体混合剤と併用して投与される。

【０１０８】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はエゼチミブとフェノフィブラートの固体混合剤と併用して投与される。

【０１０９】

本発明の一実施態様において、他の活性成分は例えばUS6,992,067またはUS7,205,290に記載されているようなジフェニルアゼチジノン誘導体である。

【０１１０】

本発明の他の実施態様において、他の活性成分はスタチン、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、セリバスタチン、アトルバスタチンまたはロスバスタチンと組合せた、例えばUS6,992,067またはUS7,205,290に記載されているようなジフェニルアゼチジノン誘導体である。

【０１１１】

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合成酵素阻害剤ラパキスタットとアトルバスタチンの固体混合剤と併用して投与される。

【０１１２】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はCETP阻害剤、例えばトルセトラピブ、アナセトラピブまたはJTT－705（ダルセトラピブ）、またはWO2006002342、WO2006010422、WO2006012093、WO2006073973、WO2006072362、WO2007088996、WO2007088999、US2007185058、US2007185113、US2007185154、US2007185182、WO2006097169、WO2007041494、WO2007090752、WO2007107243、WO2007120621、US2007265252、US2007265304、WO2007128568、WO2007132906、WO2008006257、WO2008009435、WO2008018529、WO2008058961、WO2008058967に記載されているようなものと併用して投与される。

【０１１３】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は胆汁酸再吸収阻害剤（例えばUS 6,245,744、US6,221,897またはWO00／61568を参照）、例えばHMR1741、またはDE102005033099.1、DE102005033100.9、DE102006053635、DE102006053637、WO2007009655－56、WO2008058628、WO2008058629、WO2008058630、WO2008058631に記載されているようなものと併用して投与される。

【０１１４】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007110237、WO2007127505、WO2008009407に記載されているようなGPBAR1（Ｇタンパク質結合胆汁酸受容体－１；TGR5）の作動薬と併用して投与される。

【０１１５】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は高分子胆汁酸吸着剤、例えばコレスチラミン、コレセベラム塩酸塩と併用して投与される。

【０１１６】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はコレセベラム塩酸塩およびメトホルミン

またはスルホニル尿素またはインシュリンと併用して投与される。
【０１１７】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は植物ステロール（Reductol（登録商標））からなるチューインガムと併用して投与される。
【０１１８】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質の阻害剤（MTP阻害剤）、例えばインプリタピド、BMS－201038、R－103757、AS－1552133、SLx－4090、AEGR－733、またはWO2005085226、WO2005121091、WO2006010423、WO2006113910、WO2007143164、WO2008049806、WO2008049808に記載されているようなものと併用して投与される。
【０１１９】
本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はWO2008030382に記載されているようなコレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブおよびトリグリセリド輸送タンパク質の阻害剤（MTP阻害剤）、例えばインプリタピドの混合剤と併用して投与される。
【０１２０】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は抗高トリグリセリド血症活性成分、例えばWO2008032980に記載されているようなものと併用して投与される。
【０１２１】
本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はソマトスタチン５受容体（SST5受容体）の拮抗薬、例えばWO2006094682に記載されているようなものと併用して投与される。
【０１２２】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はACAT阻害剤、例えばアバシミベ、SMP－797またはKY－382と併用して投与される。
【０１２３】
本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007063012、WO2007096251（ST－3473）、WO2008015081、US2008103182に記載されているような肝臓カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1（L－CPT1）の阻害剤と併用して投与される。
【０１２４】
本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2008031032、WO2008046071に記載されているようなセリンパルミトイルトランスフェラーゼ（SPT）の調節剤と併用して投与される。
【０１２５】
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合成酵素阻害剤、例えばBMS－188494、TAK－475（ラパキスタットアセテート）、またはWO2005077907、JP2007022943、WO2008003424に記載されているようなものと併用して投与される。
【０１２６】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はアポリポタンパク質Ｂ遺伝子を調節することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドであるISIS－301012（ミポメルセン）と併用して投与される。
【０１２７】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はLDL受容体誘導剤（US 6,342,512を参照）、例えばHMR1171、HMR1586、またはWO2005097738、WO2008020607に記載されているようなものと併用して投与される。
【０１２８】
本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はHDLコレステロール上昇剤、例えばWO2008040651に記載されているようなものと併用して投与される。
【０１２９】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2006072393に記載されているようなABCA1発現促進剤と併用して投与される。
【０１３０】

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リパーゼ調節剤、例えばイブロリピム（NO－1886）と併用して投与される。

【０１３１】

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）拮抗薬、例えばゲムカベン（CI－1027）と併用して投与される。

【０１３２】

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またはセチリスタット（ATL－962）と併用して投与される。

【０１３３】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばEP1258247、EP1375508、WO2008028590に記載されているようなアデノシンA1受容体（アデノシンA1R）作動薬と併用して投与される。

【０１３４】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はアデノシンA2B受容体（アデノシンA2BR）作動薬、例えばATL－801と併用して投与される。

【０１３５】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007111954、WO2007121918、WO2007121921、WO2007121923に記載されているようなアデノシンA2Aおよび／またはアデノシンA3受容体の調節剤と併用して投与される。

【０１３６】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はUS2007270433、WO2008027585に記載されているようなアデノシンA2B受容体（アデノシンA2BR）拮抗薬と併用して投与される。

【０１３７】

一実施態様において、式Ｉの化合物はアセチル－CoAカルボキシラーゼ（ACC1および／またはACC2）の阻害剤、例えばWO199946262、WO200372197、WO2003072197、WO2005044814、WO2005108370、JP2006131559、WO2007011809、WO2007011811、WO2007013691、WO2007095601－603、WO2007119833に記載されているようなものと併用して投与される。

【０１３８】

他の実施態様において、式Ｉの化合物はミクロソームアシル－CoA：グリセロール－3－ホスフェートアシルトランスフェラーゼ３（GPAT3、WO2007100789に記載されている）の調節剤またはミクロソームアシル－CoA：グリセロール－3－ホスフェートアシルトランスフェラーゼ４（GPAT4、WO2007100833に記載されている）の調節剤と併用して投与される。

【０１３９】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はキサンチンオキシドレダクターゼ（XOR）の調節剤と併用して投与される。

【０１４０】

他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2008051873、WO2008051875に記載されているような可溶性エポキシドヒドロラーゼ（sEH）の阻害剤と併用して投与される。

【０１４１】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はCART調節剤（Asakawa, A.らの「コカイン－アンフェタミンで調節される転写はマウスのエネルギー代謝、不安および胃内容排出に影響を与える」, Hormone and Metabolic Research, 33（9）, 554～558（2001年）を参照）；

NPY拮抗薬、例えばN－｛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｝ナフタレン－1－スルホンアミド塩酸塩（CGP71683A）；

Ｌ－152804またはBanyu製の“NPY－5－BY”化合物、または例えばWO2006001318、WO2007103295、WO2007125952、WO2008026563、WO2008026564、WO2008052769に記載されているようなNPY－5受容体拮抗薬；

例えばWO2007038942に記載されているようなNPY－4受容体拮抗薬；

例えばWO2007038943に記載されているようなNPY－2受容体拮抗薬；
ペプチドYY3～36（PYY3～36）または類似化合物、例えばCJC－1682（Cys34を通してヒト血清アルブミンと共役したPYY3－36）またはCJC－1643（生体内で血清アルブミンと共役したPYY3～36の誘導体）、またはWO2005080424、WO2006095166、WO2008003947に記載されているようなもの；

WO2006096847に記載されているようなペプチドオベスタチン誘導体；

CB1R（カンナビノイド受容体1）拮抗薬、例えばリモナバント、スリナバント（SR147778）、SLV－319（イビピナバント）、AVE－1625、タラナバント（MK－0364）またはその塩、オテナバント（CP－945,598）、V－24343、あるいは例えばEP 0656354、WO00／15609、WO2001／64632－64634、WO 02／076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647－48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033－34、WO200411038－39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761－62、WO2005061509、WO2005077897、WO2006018662、WO2006047516、WO2006060461、WO2006067428、WO2006067443、WO2006087480、WO2006087476、WO2006100208、WO2006106054、WO2006111849、WO2006113704、WO2007009705、WO2007017124、WO2007017126、WO2007018459、WO2007018460、WO2007016460、WO2007020502、WO2007026215、WO2007028849、WO2007031720、WO2007031721、WO2007036945、WO2007038045、WO2007039740、US20070015810、WO2007046548、WO2007047737、WO2007057687、WO2007062193、WO2007064272、WO2007079681、WO2007084319、WO2007084450、WO2007086080、EP1816125、US2007213302、WO2007095513、WO2007096764、US2007254863、WO2007119001、WO2007120454、WO2007121687、WO2007123949、US2007259934、WO2007131219、WO2007133820、WO2007136571、WO2007136607、WO2007136571、US7297710、WO2007138050、WO2007139464、WO2007140385、WO2007140439、WO2007146761、WO2007148061、WO2007148062、US2007293509、WO2008004698、WO2008017381、US2008021031、WO2008024284、WO2008031734、WO2008032164、WO2008034032、WO2008035356、WO2008036021、WO2008036022、WO2008039023、WO2998043544、WO2008044111、WO2008048648、EP1921072－A1、WO2008053341、WO2008056377、WO2008059207、WO2008059335に記載されているような化合物；

カンナビノイド受容体1／カンナビノイド受容体２（CB1／CB2）を調節する化合物、例えばデルター9－テトラヒドロカンナビバリン、または例えばWO2007001939、WO2007044215、WO2007047737、WO2007095513、WO2007096764、WO2007112399、WO2007112402に記載されているようなもの；

例えばWO2007140005、WO2008019357、WO2008021625、WO2008023720、WO2008030532に記載されているようなFAAH（脂肪酸アミドヒドロラーゼ）の調節剤；

例えばWO2007091948、WO2007129188、WO2007133637、WO2008007780、WO2008010061、WO2008007211、WO2008010061、WO2008015335、WO2008018827、WO2008024433、WO2008024438、WO2008032204、WO2008050199、WO2008059370に記載されているようなバニロイド－1受容体調節剤（TRPV1の調節剤）；

例えばWO2008021849、WO2008021851、WO2008032156に記載されているようなオピオイド受容体の拮抗薬または逆作動薬；

プロスタグランジン受容体の作動薬、例えばビマトプロストまたはWO2007111806に記載されているような化合物；

【０１４２】

MC4受容体作動薬（メラノコルチン－4受容体作動薬、MC4R作動薬、例えばN－[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]－1－アミノ－1,2,3,4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボキサミド（WO 01／91752））、またはLB53280、LB53279、LB53278またはTHIQ、MB243、RY764、CHIR－785、PT－141、MK－0493、あるいはWO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、WO2005118573、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077、WO2006021655－57、WO2007009894、WO2007015162、WO2007041061、WO2007041052、JP2007131570、EP－1842846、WO2007096186、WO2007096763、WO2007141343、WO2008007930、WO2008017852、WO2008039418に記載されているようなもの；

オレキシン受容体１拮抗薬（OX1R拮抗薬）、オレキシン受容体２拮抗薬（OX2R拮抗薬）または混合OX1R／OX2R拮抗薬（例えば1－（2－メチル－ベンゾキサゾール－6－イル）－3－[1,5]ナフチリジン－4－イル尿素塩酸塩（SB－334867－A）、または例えばWO200196302、WO200185693、WO2004085403、WO2005075458、WO2006067224、WO2007085718、WO2007088276、WO2007116374； WO2007122591、WO2007126934、WO2007126935、WO2008008517、WO2008008518、WO2008008551、WO2008020405、WO2008026149、WO2008038251に記載されているようなもの）；

ヒスタミンH3受容体拮抗薬／逆作動薬（例えば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）、またはWO200064884、WO2005082893、US2005171181（例えばPF－00389027）、WO2006107661、WO2007003804、WO2007016496、WO2007020213、WO2007049798、WO2007055418、WO2007057329、WO2007065820、WO2007068620、WO2007068641、WO2007075629、WO2007080140、WO2007082840、WO2007088450、WO2007088462、WO2007094962、WO2007099423、WO2007100990、WO2007105053、WO2007106349、WO2007110364、WO2007115938、WO2007131907、WO2007133561、US2007270440、WO2007135111、WO2007137955、US2007281923、WO2007137968、WO2007138431、WO2007146122、WO2008005338、WO2008012010、WO2008015125、WO2008045371に記載されているようなもの）；

ヒスタミンH1／ヒスタミンH3調節剤、例えばベタヒスチンまたはその二塩酸塩；

例えばWO2008002816、WO2008002817、WO2008002818、WO2008002820に記載されているようなヒスタミンH3輸送体またはヒスタミンH3／セロトニン輸送体の調節剤；

例えばWO2007117399に記載されているようなヒスタミンH4調節剤；

【０１４３】

CRF拮抗薬（例えば[2－メチル－9－（2,4,6－トリメチルフェニル）－9H－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）、またはWO2007105113、WO2007133756、WO2008036541、WO2008036579に記載されているようなCRF1拮抗薬）；

CRF BP拮抗薬（例えばウロコルチン）；

ウロコルチン作動薬；

ベータ－3アドレナリン受容体作動薬、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－1H－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）またはソラベグロン（GW－427353）またはN－5984（KRP－204）、あるいはJP2006111553、WO2002038543、WO2002038544、WO2007048840－843に記載されているようなもの；

MSH（メラニン細胞刺激ホルモン）作動薬；

MCH（メラニン凝集ホルモン）受容体拮抗薬（例えばNBI－845、A－761、A－665798、A－798、ATC－0175、T－226296、T－71 （AMG－071、AMG－076）、GW－803430、またはWO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2004092181、WO2003033476、WO2002006245、WO2002089729、WO2002002744、WO2003004027、FR2868780、WO2006010446、WO20060

38680、WO2006044293、WO2006044174、JP2006176443、WO2006018280、WO2006018279、WO2006118320、WO2006130075、WO2007018248、WO2007012661、WO2007029847、WO2007024004、WO2007039462、WO2007042660、WO2007042668、WO2007042669、US2007093508、US2007093509、WO2007048802、JP2007091649、WO2007092416； WO2007093363－366、WO2007114902、WO2007114916、WO2007141200、WO2007142217、US2007299062、WO2007146758、WO2007146759、WO2008001160、WO2008015558、WO2008016811、WO2008020799、WO2008022979、WO2008038692、WO2008041090、WO2008044632、WO2008047544に記載されているような化合物）；

CCK－A作動薬（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）またはSR－146131（WO 0244150）またはSSR－125180）、またはWO2005116034、WO2007120655、WO2007120688、WO2007120718に記載されているようなもの；

セロトニン再取り込み阻害剤（例えばデキスフェンフルラミン）、またはWO2007148341、WO2008034142に記載されているようなもの；

混合セロトニン／ドーパミン再取り込み阻害剤（例えばブプロピオン）、またはWO2008063673に記載されているようなもの、あるいはブプロピオンとナルトレキソンまたはブプロピオンとゾニサミドの固体混合剤；

混合再取り込み阻害剤、例えばDOV－21947；

混合セロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性化合物（例えばWO 00／71549）；

5－HT受容体作動薬、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）；

混合ドーパミン／ノルエピネフリン／アセチルコリン再取り込み阻害剤（例えばテソフェンシン）、または例えばWO2006085118に記載されているようなもの；

例えばUS2008076724に記載されているようなノルエピネフリン再取り込み阻害剤；

例えばWO2007138343に記載されているような5－HT2A受容体拮抗薬；

5－HT2C受容体作動薬（例えばロルカセリン塩酸塩（APD－356）またはBVT－933、あるいはWO200077010、WO200077001－02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304、WO2005035533、WO2005082859、WO2006004937、US2006025601、WO2006028961、WO2006077025、WO2006103511、WO2007028132、WO2007084622、US2007249709、WO2007132841、WO2007140213、WO2008007661、WO2008007664、WO2008009125、WO2008010073に記載されているようなもの）；

5－HT6受容体調節剤、例えばE－6837、BVT－74316またはPRX－07034、あるいは例えばWO2005058858、WO2007054257、WO2007107373、WO2007108569、WO2007108742－744、WO2008003703、WO2008027073、WO2008034815、WO2008054288に記載されているようなもの；

例えばWO2007131005、WO2008052709に記載されているようなエストロゲン受容体ガンマ作動薬（ERRγ作動薬）；

例えばWO2007098953、WO2007098961、WO2008015266、WO2008055932、WO2008055933に記載されているようなシグマー１受容体拮抗薬；

例えばWO2007110782、WO2008041184に記載されているようなムスカリン３受容体（M3R）拮抗薬；

例えばWO2008051404、WO2008051405、WO2008051406に記載されているようなボンベシン受容体作動薬（BRS－3作動薬）；

【０１４４】

ガラニン受容体拮抗薬；

成長ホルモン（例えばヒト成長ホルモンまたはAOD－9604）；

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－1H－イソキノリン－2－カルボン酸t－ブチル（WO 01／85695））；

成長ホルモン分泌促進受容体拮抗薬（グレリン拮抗薬）、例えばA－778193、またはWO2

005030734、WO2007127457、WO2008008286に記載されているようなもの；
成長ホルモン分泌促進受容体調節剤、例えばJMV－2959、JMV－3002、JMV－2810、JMV－2951、またはWO2006012577（例えばYIL－781またはYIL－870）、WO2007079239に記載されているようなもの；
TRH作動薬（例えばEP 0 462 884を参照）；
デカップリングタンパク質２または３の調節剤；
レプチン作動薬（例えばLee, Daniel W.、Leinung, Matthew C.、Rozhavskaya－Arena, Marina、Grasso, Patricia.の「肥満症治療の潜在的アプローチとしてのレプチン作動薬」, Drugs of the Future, 26（9）, 873～881（2001年）を参照）；
DA作動薬（ブロモクリプチン、ドプレキシン）；
リパーゼ／アミラーゼ阻害剤（例えばWO 00／40569）；
ジアシルグリセロールO－アシルトランスフェラーゼ（DGAT）の阻害剤、例えばBAY－74－4113、または例えばUS2004／0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492、WO2005013907、WO2006004200、WO2006019020、WO2006064189、WO2006082952、WO2006120125、WO2006113919、WO2006134317、WO2007016538、WO2007060140、JP2007131584、WO2007071966、WO2007126957、WO2007137103、WO2007137107、WO2007138304、WO2007138311、WO2007141502、WO2007141517、WO2007141538、WO2007141545、WO2007144571、WO2008011130、WO2008011131、WO2008039007、WO2008048991に記載されているようなもの；
例えばWO2008038768に記載されているようなモノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（2－アシルグリセロールO－アシルトランスフェラーゼ；MGAT）の阻害剤；
脂肪酸シンターゼ（FAS）の阻害剤、例えばC75、またはWO2004005277、WO2008006113に記載されているようなもの；
例えばWO2007009236、WO2007044085、WO2007046867、WO2007046868、WO20070501124、WO2007056846、WO2007071023、WO2007130075、WO2007134457、WO2007136746、WO2007143597、WO2007143823、WO2007143824、WO2008003753、WO2008017161、WO2008024390、WO2008029266、WO2008036715、WO2008043087、WO2008044767、WO2008046226、WO2008056687に記載されているようなステアロイル－CoAデルタ9不飽和化酵素（SCD1）の阻害剤；
WO2008039087に記載されているような血糖降下／高トリグリセリド血症インドリン化合物；
“脂肪細胞の脂肪酸結合タンパク質aP2”の阻害剤、例えばBMS－309403；
例えばWO2006082978に記載されているようなアディポネクチン分泌活性化剤；
例えばWO2007125946、WO2008038712に記載されているようなアディポネクチン分泌促進剤；
オキシントモジュリンまたはその類似体；
オレオイル－エステロン；
甲状腺ホルモン受容体の作動薬または部分作動薬（甲状腺ホルモン受容体作動薬）、例えばKB－2115（エプロチローム）、QRX－431（ソベチローム）またはDITPA、あるいはWO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421、WO2005092316、WO2007003419、WO2007009913、WO2007039125、WO2007110225、WO2007110226、WO2007128492、WO2007132475、WO2007134864、WO2008001959に記載されているようなもの；あるいは
甲状腺ホルモン受容体ベータ（TR－ベータ）の作動薬、例えばMB－07811またはMB－07344と併用して投与される。
【０１４５】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はエプロチロームとエゼチミブの混合剤と併用して投与される。
【０１４６】
本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はサイト－１プロテアーゼ（S1P）の阻害剤、例えばPF－429242と併用して投与される。
【０１４７】

本発明の他の実施態様において、式Ｉの化合物はPCSK9（プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型）に関するRNAi治療剤と併用して投与される。

【０１４８】

一実施態様において、式Ｉの化合物はOmacor（登録商標）またはLovaza（登録商標）（オメガー3脂肪酸エステル；高濃度のエイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸のエチルエステル）と併用して投与される。

【０１４９】

一実施態様において、式Ｉの化合物はリコピンと併用して投与される。

【０１５０】

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、AGI－1067（スクシノブコル）、プロブコル、トコフェロール、アスコルビン酸、β－カロテンまたはセレニウムと併用して投与される。

【０１５１】

本発明の一実施態様において、式Ｉの化合物はビタミン、例えばビタミンB6またはビタミンB12と併用して投与される。

【０１５２】

一実施態様において、式Ｉの化合物は２種以上の前記化合物、例えばスルホニル尿素およびメトホルミン、スルホニル尿素およびアカルボース、レパグリニドおよびメトホルミン、インシュリンおよびスルホニル尿素、インシュリンおよびメトホルミン、インシュリンおよびトログリタゾン、インシュリンおよびロバスタチンなどと併用して投与される。

【０１５３】

他の実施態様において、式Ｉの化合物はカルボアンヒドラーゼ２型（炭酸脱水酵素２型）の阻害剤、例えばWO2007065948に記載されているようなものと併用して投与される。

【０１５４】

他の実施態様において、式Ｉの化合物はWO2008027557に記載されているようなトピラマートまたはその誘導体と併用して投与される。

【０１５５】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はトピラマートとフェンテルミン（Qnexa（登録商標））の固体混合剤と併用して投与される。

【０１５６】

別の実施態様において、式Ｉの化合物はグルココルチコイド受容体の生成を阻害するアンチセンス化合物、例えばISIS－377131と併用して投与される。

【０１５７】

他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばEP1886695に記載されているようなアルドステロンシンターゼ阻害剤およびグルココルチコイド受容体拮抗薬、コルチゾール合成阻害剤および／または副腎皮質刺激ホルモン放出因子拮抗薬と併用して投与される。

【０１５８】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007035355、WO2008005576に記載されているようなRUP3受容体作動薬と併用して投与される。

【０１５９】

他の実施態様において、式Ｉの化合物は血管拡張性失調症変異（ATM）プロテインキナーゼをコードする遺伝子の活性化剤、例えばクロロキンと併用して投与される。

【０１６０】

と併用して投与される。

【０１６１】

一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007119463に記載されているようなタウタンパク質キナーゼ１阻害剤（TPK1 阻害剤）と併用して投与される。

【０１６２】

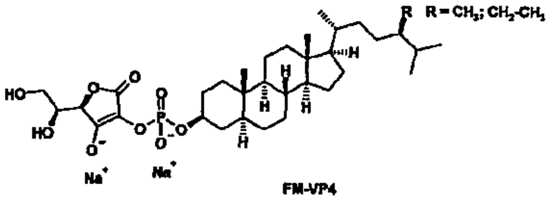
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007125405、WO2008028860に記載されているような“ｃ－Jun N－末端キナーゼ”阻害剤（JNK阻害剤）と併用して投与される。

【０１６３】
一実施態様において、式Ｉの化合物はエンドセリンA受容体拮抗薬、例えばアボセンタン（SPP－301）と併用して投与される。
【０１６４】
一実施態様において、式Ｉの化合物はグルココルチコイド受容体（GR）の調節剤、例えばKB－3305または例えばWO2005090336、WO2006071609、WO2006135826、WO2007105766に記載されているような化合物と併用して投与される。
【０１６５】
一実施態様において、他の成分はアルファ4－ベータ2ニコチン性アセチルコリン受容体の部分作動薬であるバレニクリン酒石酸塩である。
【０１６６】
一実施態様において、他の活性成分はトロデュスケミンである。
【０１６７】
一実施態様において、他の活性成分は酵素SIRT1（NAD^{+}－依存性タンパク質デアセチラーゼ）の調節剤である；この活性成分は例えば適当な製剤としてのレスベラトロール、またはWO2007019416で特定されているような化合物（例えばSRT－1720）である。
【０１６８】
本発明の一実施態様において、他の活性成分はDM－71（ベタネコールと共にN－アセチル－L－システイン）である。
【０１６９】
一実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007107587、WO2007111994に記載されているような抗高コレステロール血症化合物と併用して投与される。
【０１７０】
他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007101146、WO2007133828に記載されているようなVPAC2受容体の環状ペプチド作動薬と併用して投与される。
【０１７１】
別の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007112069に記載されているようなエンドセリン受容体作動薬と併用して投与される。
【０１７２】
別の実施態様において、式Ｉの化合物はAKP－020（ビス（エチルマルトラト）オキソバナジウム（IV））と併用して投与される。
【０１７３】
他の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばWO2007099200、WO2007137874に記載されているような組織選択的アンドロゲン受容体調節剤（SARM）と併用して投与される。
【０１７４】
別の実施態様において、式Ｉの化合物は例えばJP2008024673に記載されているようなGE（高度糖化最終産物）阻害剤と併用して投与される。
【０１７５】
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Salvador, Javier、Gomez－Ambrosi, Javier、Fruhbeck, Gemaの「レプチンの治療的使用に関する展望（Perspectives in the therapeutic use of leptin）」, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2（10）, 1615～1622（2001年）を参照。
【０１７６】
本発明の他の実施態様において、他の活性成分はプラムリンタイドと組合せたメトレレプチン（組換え型メチオニル－レプチン）である。
【０１７７】
本発明の他の実施態様において、他の活性成分はテトラペプチドISF－402である。
【０１７８】
一実施態様において、他の活性成分はデキサンフェタミンまたはアンフェタミンである。

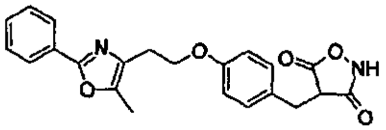
【０１７９】
一実施態様において、他の活性成分はフェンフルラミンまたはデキスフェンフルラミンである。
【０１８０】
他の実施態様において、他の活性成分はシブトラミンまたはWO2008034142に記載されているような誘導体である。
【０１８１】
一実施態様において、他の活性成分はマジンドールまたはフェンテルミンである。
【０１８２】
別の実施態様において、他の活性成分はゲニポシド酸（WO2007100104）またはその誘導体（JP2008106008）である。
【０１８３】
一実施態様において、他の活性成分は経鼻用カルシウムチャンネル遮断薬、例えばジルチアゼム、またはUS 7,138,107に記載されているようなものである。
【０１８４】
一実施態様において、他の活性成分はナトリウム－カルシウムイオン交換の阻害剤、例えばWO2008028958に記載されているようなものである。
【０１８５】
別の実施態様において、他の活性成分はWO2008033431、WO2008033447、WO2008033356、WO2008033460、WO2008033464、WO2008033465、WO2008033468に記載されているようなカルシウムチャンネル、例えばCaV3.2の遮断薬である。
【０１８６】
一実施態様において、他の活性成分は、例えばWO2008033431に記載されているような“T－型カルシウムチャンネル”の遮断薬である。
【０１８７】
一実施態様において、他の活性成分はKCNQカリウムチャンネル２または３の阻害剤、例えばUS2008027049、US2008027090に記載されているようなものである。
【０１８８】
一実施態様において、他の活性成分はカリウムKv1.3イオンチャンネルの阻害剤、例えばWO2008040057、WO2008040058、WO2008046065に記載されているようなものである。
【０１８９】
他の実施態様において、他の活性成分はMCP－1受容体（単球走化性タンパク質－1（MCP－1））の調節剤、例えばWO2008014360、WO2008014381に記載されているようなものである。
【０１９０】
一実施態様において、他の活性成分はソマトスタチン受容体５（SSTR5）の調節剤、例えばWO2008019967、US2008064697に記載されているようなものである。
【０１９１】
一実施態様において、他の活性成分はソマトスタチン受容体２（SSTR2）の調節剤、例えばWO2008051272に記載されているようなものである。
【０１９２】
一実施態様において、他の活性成分はエリスロポエチン（EPO）受容体作動薬として作用するエリスロポエチン模倣ペプチドである。そのような分子は例えばWO2008042800に記載されている。
【０１９３】
別の実施態様において、他の活性成分は食欲抑制／血糖降下化合物、例えばWO2008035305、WO2008035306、WO2008035686に記載されているようなものである。
【０１９４】
一実施態様において、他の活性成分はリポ酸シンターゼの誘導剤、例えばWO2008036966、WO2008036967に記載されているようなものである。

【０１９５】
一実施態様において、他の活性成分は内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）の刺激剤、例えばWO2008058641に記載されているようなものである。
【０１９６】
一実施態様において、他の活性成分は炭水化物および／または脂質代謝の調節剤、例えばWO2008059023、WO2008059024、WO2008059025、WO2008059026に記載されているようなものである。
【０１９７】
別の実施態様において、他の活性成分はアンギオテンシンII受容体拮抗薬、例えばWO2008062905に記載されているようなものである。
【０１９８】
一実施態様において、他の活性成分はスフィンゴシン−1−リン酸受容体（S1P）の作動薬、例えばWO2008064315に記載されているようなものである。
【０１９９】
一実施態様において、式Ｉの化合物は増量剤、好ましくは不溶性増量剤（例えばCarob／Caromax（登録商標）（Zunft H Jらの「高コレステロール血症を治療するためのカロブパルプ（Carob pulp）製剤」，ADVANCES IN THERAPY，18（5），230〜6（2001年9月〜10月）を参照）と併用して投与される。CaromaxはNutrinova，Nutrition Specialties & Food Ingredients（Industriepark Hoechst，65926 Frankfurt／Main）社製のカロブ含有製品である。Caromax（登録商標）との併用は単一製剤で行なうことができ、または式Ｉの化合物およびCaromax（登録商標）を別々に投与することができる。Caromax（登録商標）は例えばパン製品またはミューズリーバーのような食料品の形態で投与することもできる。
【０２００】
本発明の化合物と１種またはそれ以上の上記化合物、さらに場合により１種またはそれ以上の薬理学的に活性な物質との適当な併用はそれぞれ本発明の保護範囲内にあるとみなされることは理解されよう。
【０２０１】

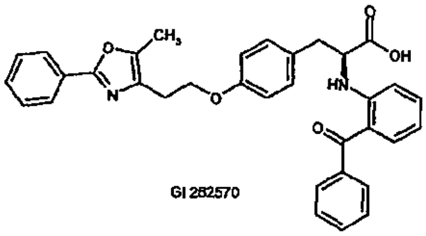
【化２】



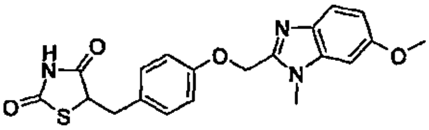
FM-VP4



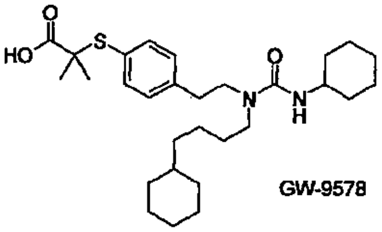
JTT-501



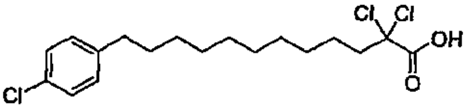
GI 262570



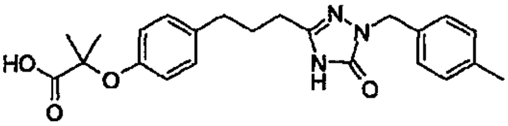
CS-011
リボグリタゾン



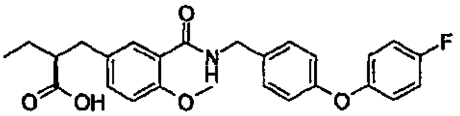
GW-9578



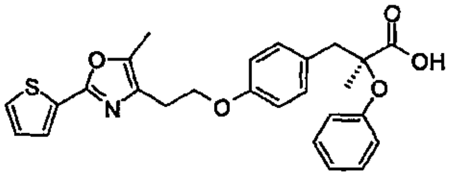
K-111



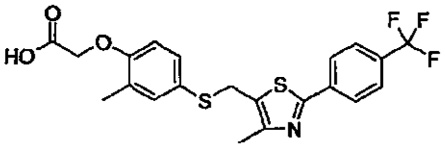
LY-518674



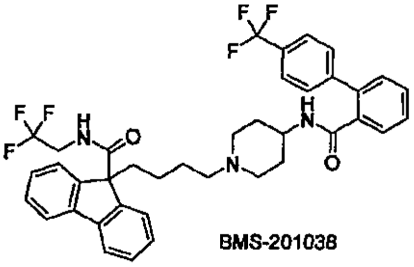
KRP-101



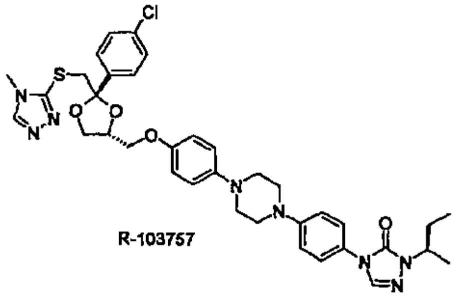
LY-510929



GW-501516



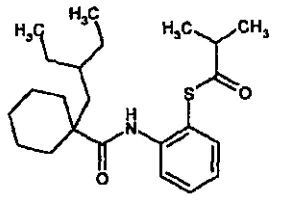
BMS-201038



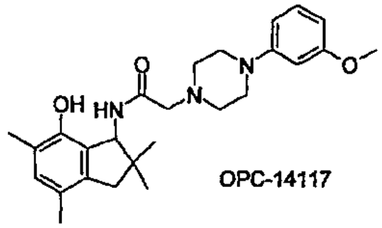
R-103757

【０２０２】

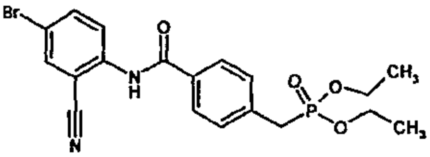
【化３】



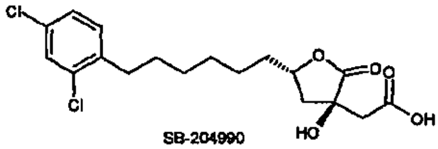
JTT-705



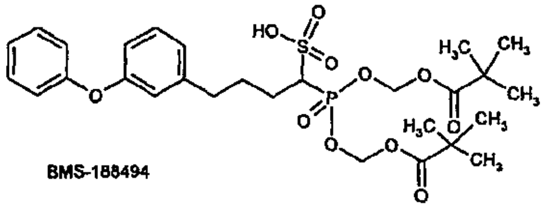
OPC-14117



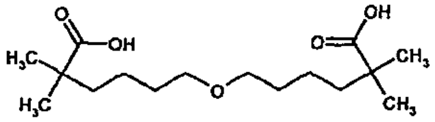
NO-1886



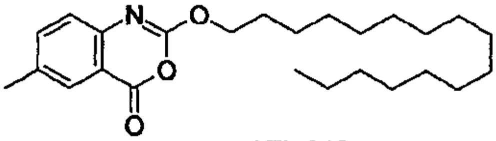
SB-204990



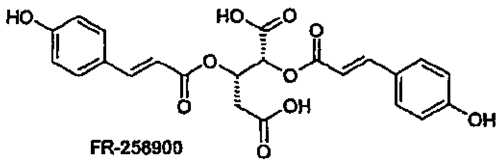
BMS-188494



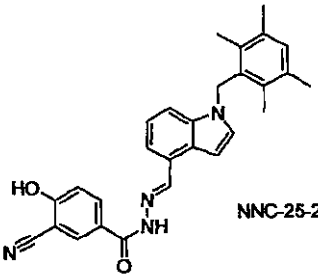
CI-1027



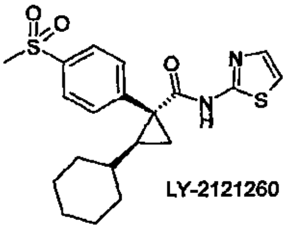
ATL-962



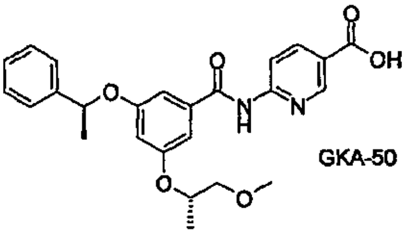
FR-258900



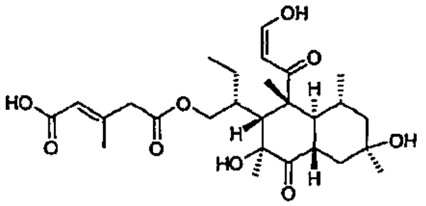
NNC-25-2504



LY-2121260



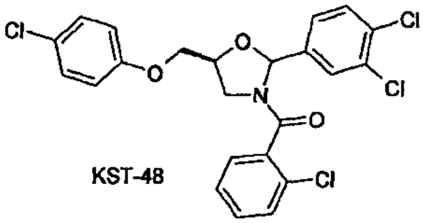
GKA-50



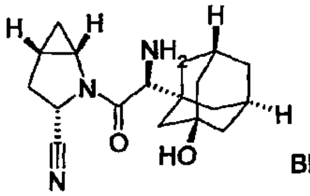
FR-225654

【０２０３】

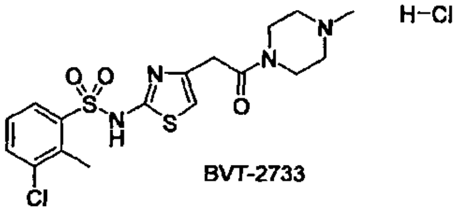
【化４】



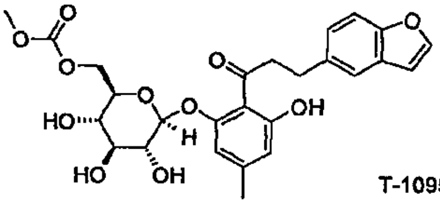
KST-48



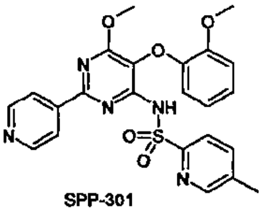
BMS-477118



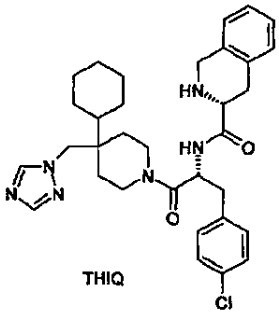
BVT-2733



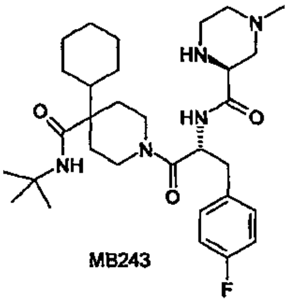
T-1095



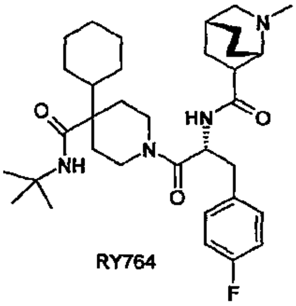
SPP-301



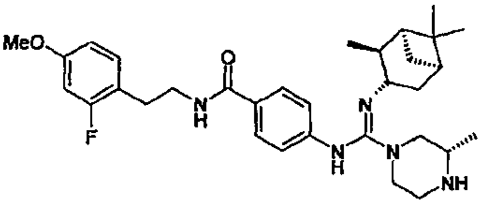
THIQ



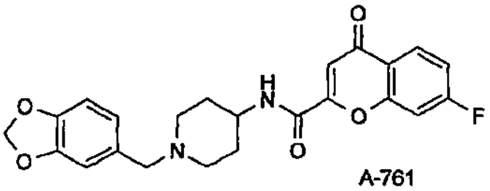
MB243



RY764



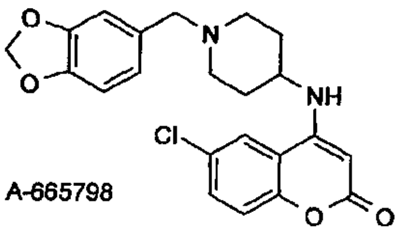
CHIR-785



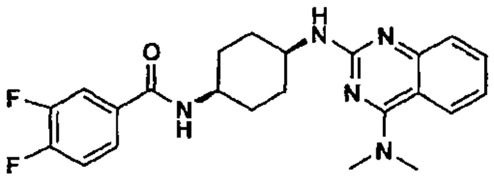
A-761

【０２０４】

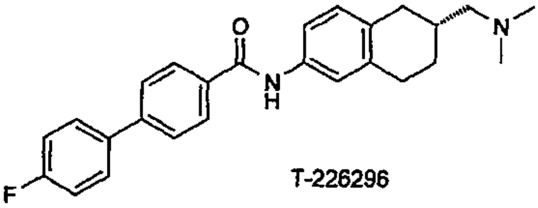
【化５】



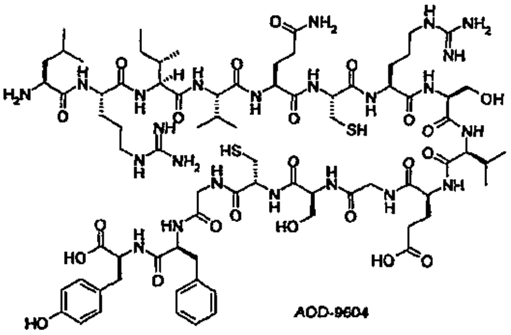
A-665798



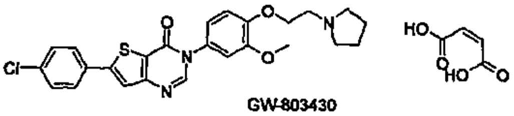
ATC-0175



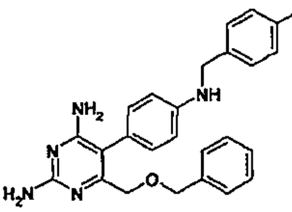
T-226296



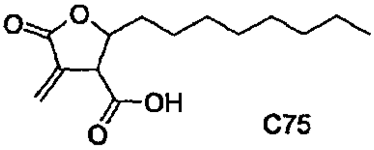
AOD-9604



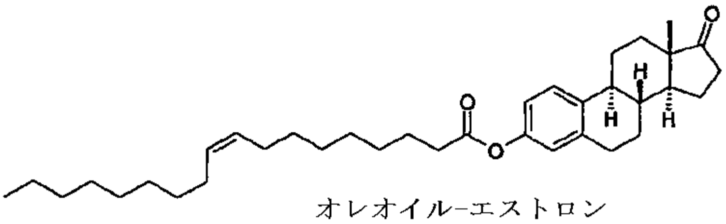
GW-803430



A-778193



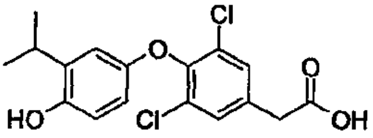
C75



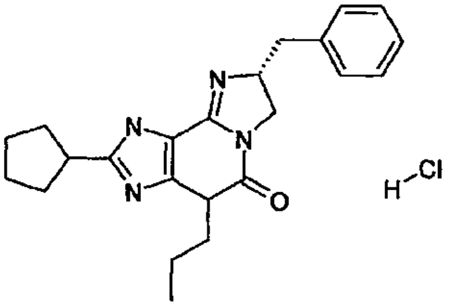
オレオイル-エストロン

【０２０５】

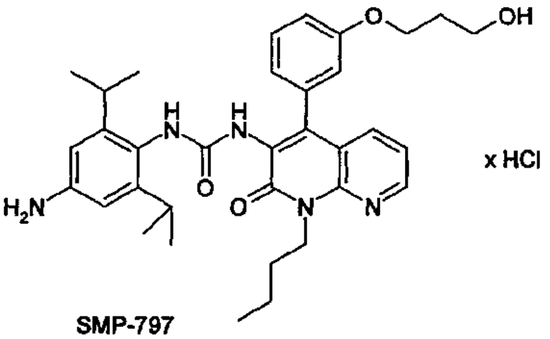
【化６】



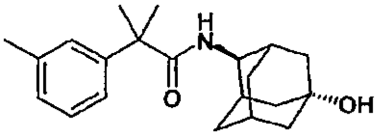
KB-2115



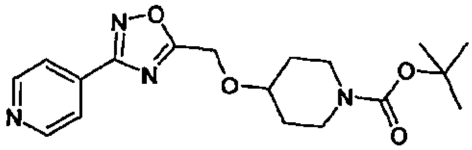
KCP-265



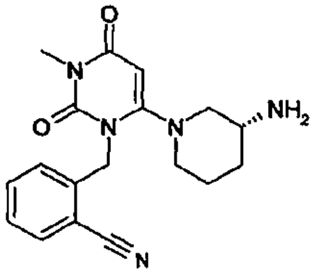
SMP-797



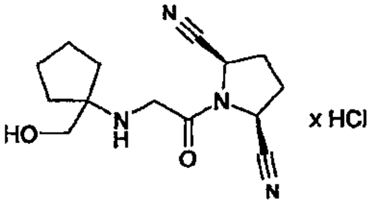
JNJ-25918646



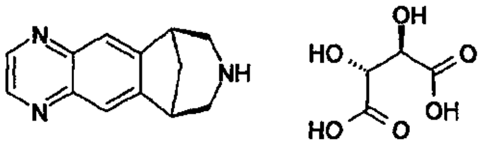
PSN-632408



SYR-322



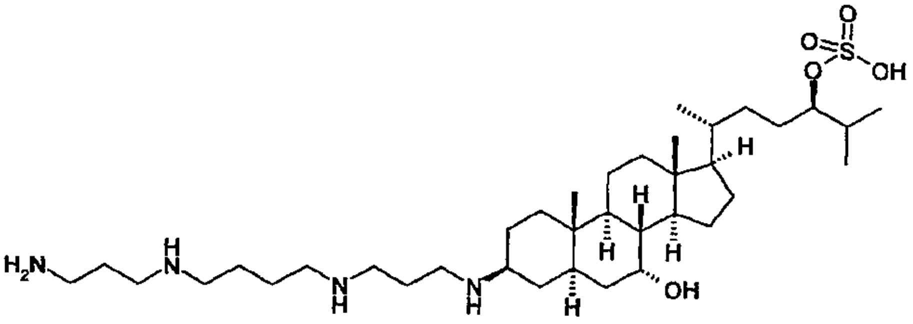
DP-893



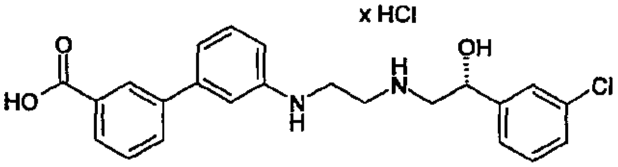
バレニクリン酒石酸塩

【０２０６】

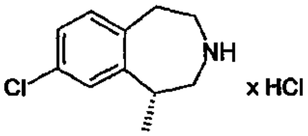
【化７】



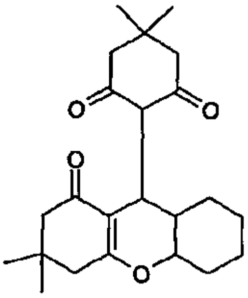
トロデュスケミン



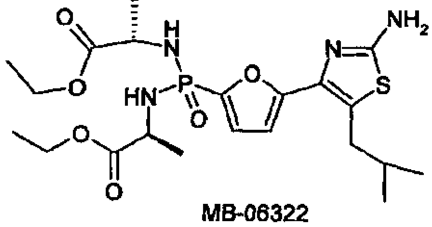
ソラベグロン



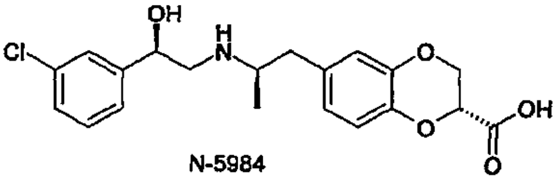
ロルカセリン塩酸塩



L-152804



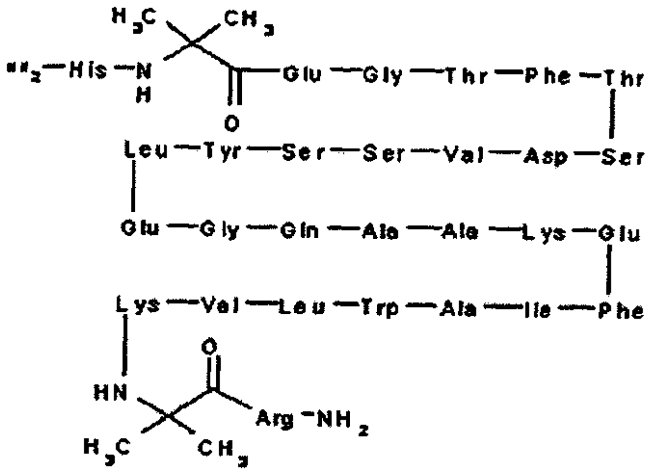
MB-06322
CS-917



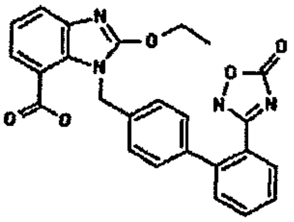
N-5984

【０２０７】

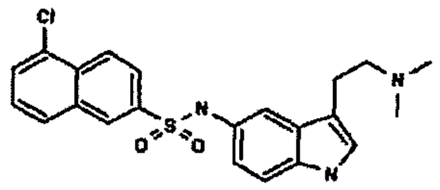
【化８】



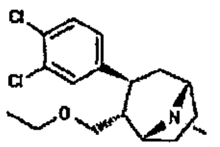
BIM-51077



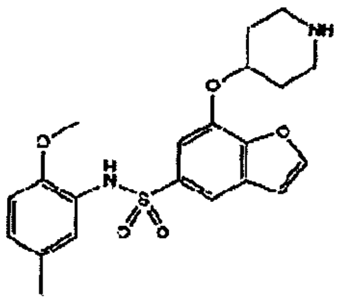
TAK-536



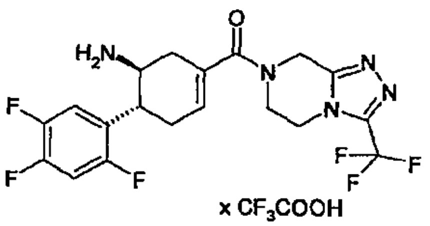
E-6837



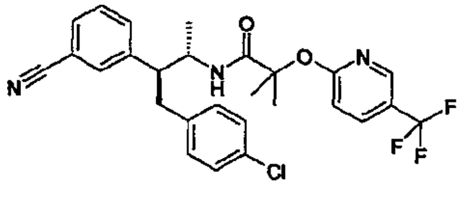
テソフェンシン



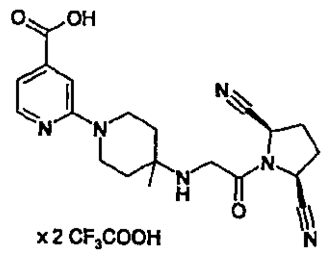
BVT-74316



ABT-341



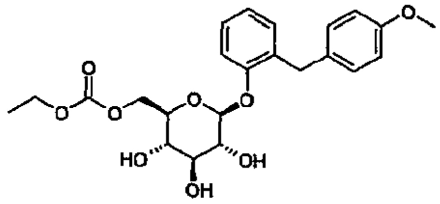
MK-0364



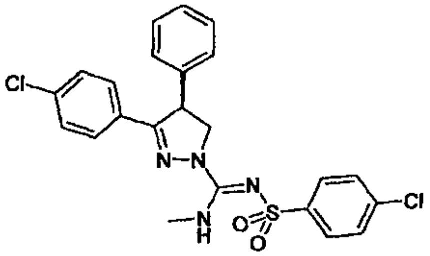
ABT-279

【０２０８】

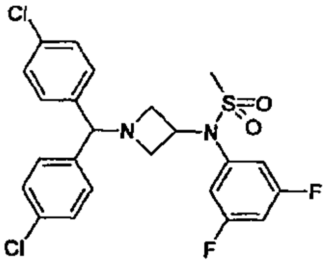
【化９】



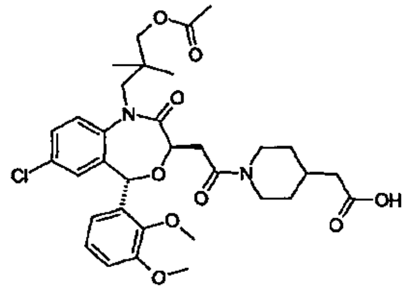
セルグリフロジン



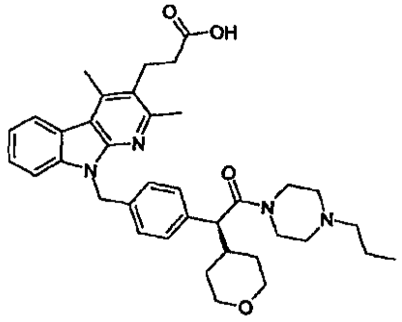
SLV-319



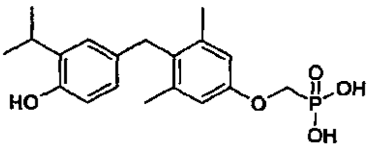
AVE 1625



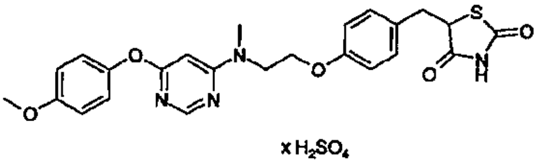
TAK-475（ラパキスタット酢酸塩）



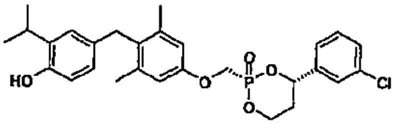
AS-1552133



MB-07344



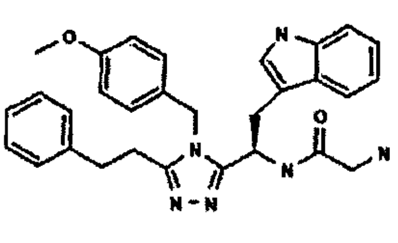
CKD-501（ロベグリタゾン硫酸塩）



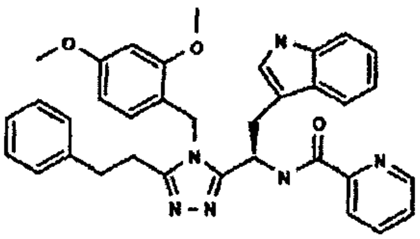
MB-07811

【０２０９】

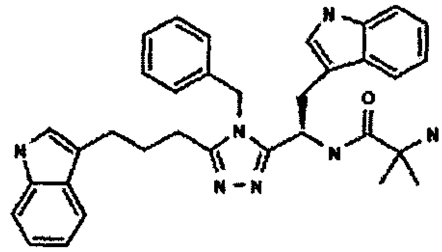
【化１０】



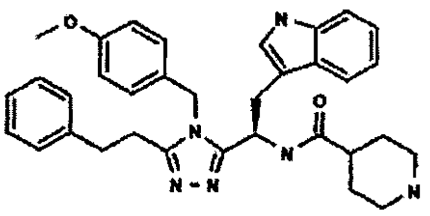
JMV-2959



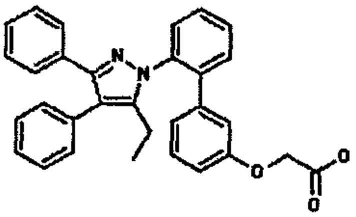
JMV-3002



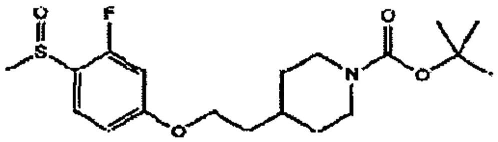
JMV-2810



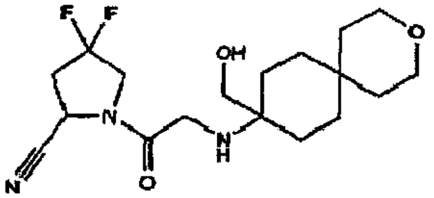
JMV-2951



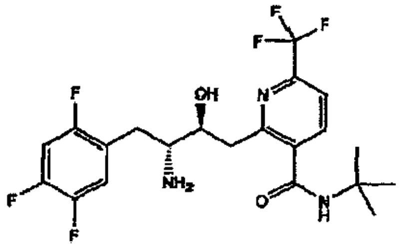
BMS-309403



PSN-119-1



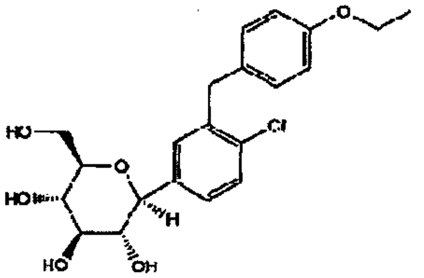
S-40755



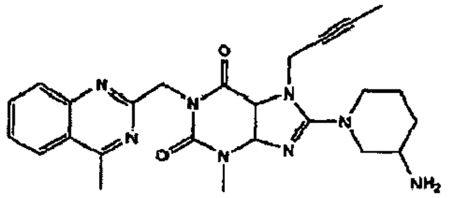
LY-2463665

【０２１０】

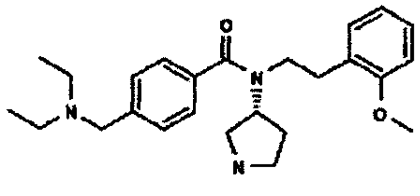
【化１１】



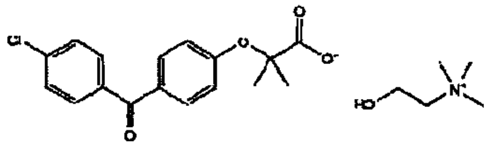
ダパグリフロジン, BMS-512148



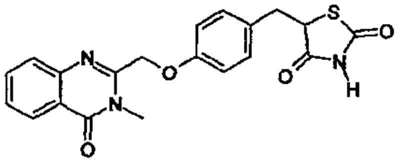
BI-1356



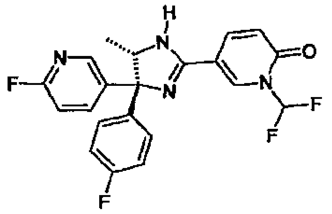
PF-429242



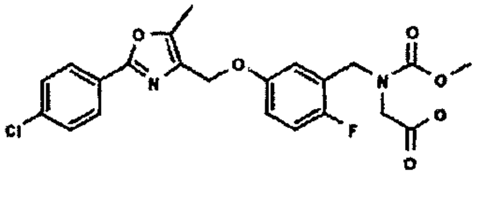
SLV-348



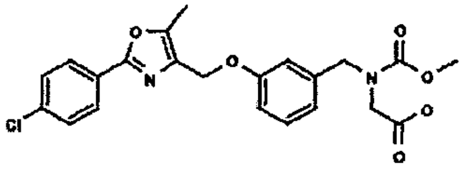
バラグリタゾン



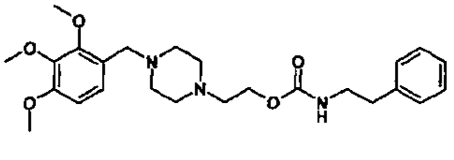
"NPY-5-BY"



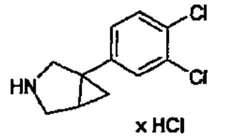
BMS-711939



BMS-687453



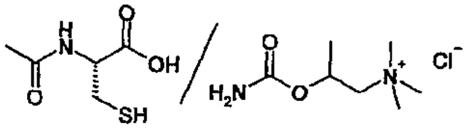
ST-3473



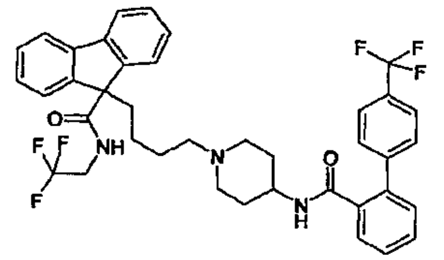
DOV-21947

【０２１１】

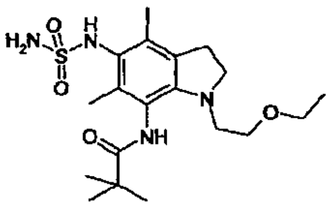
【化１２】



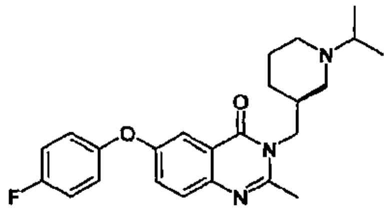
DM-71



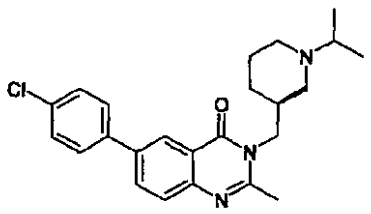
AEGR-733



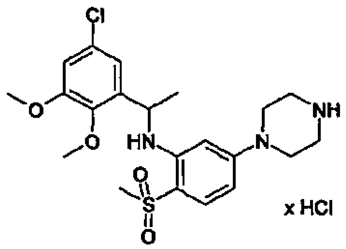
KY-382



YIL-781



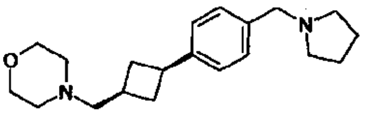
YIL-870



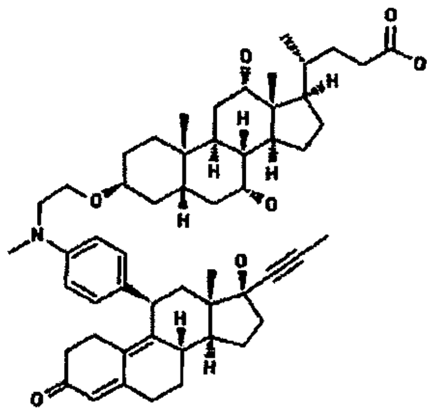
PRX-07034

【０２１２】

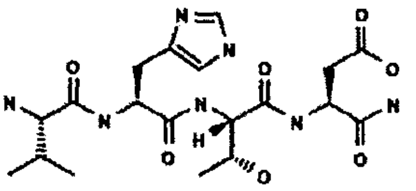
【化１３】



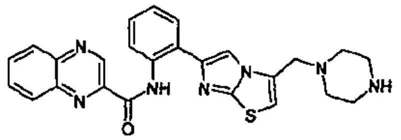
PF-00389027



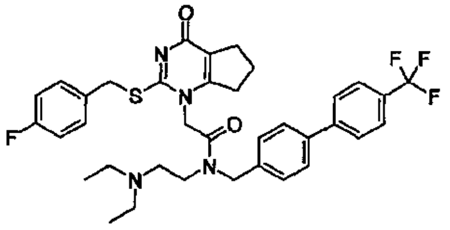
KB-3305



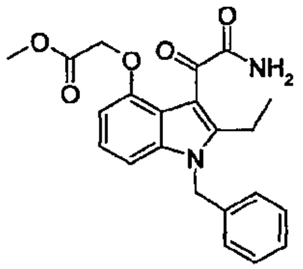
ISF-402



SRT-1720



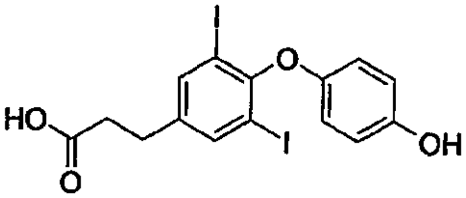
ダラプラジブ



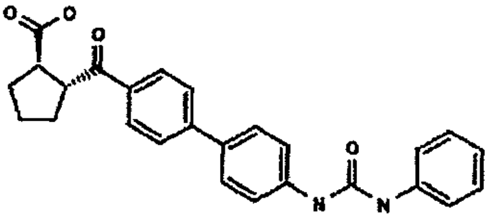
A-002

【０２１３】

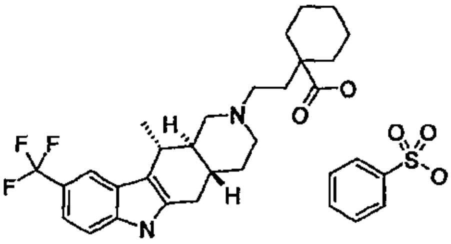
【化１４】



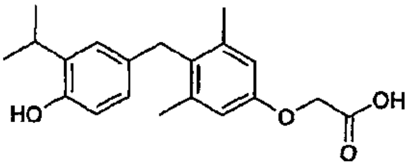
DITPA



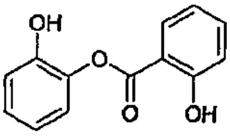
WO2007137103 DGAT-1 阻害剤



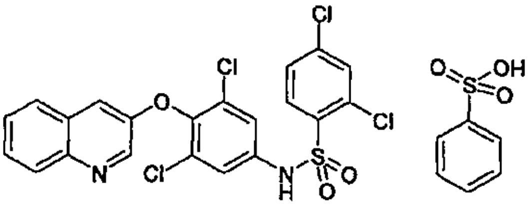
AMG-071



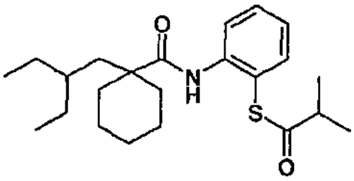
ソベチローム



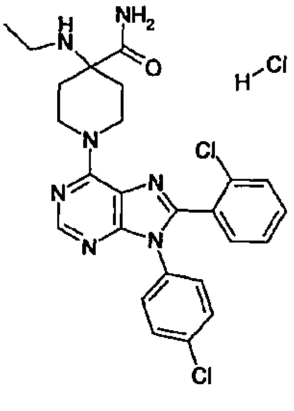
サルサラート



INT-131



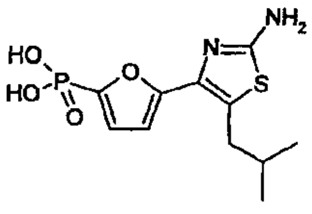
ダルセトラピブ



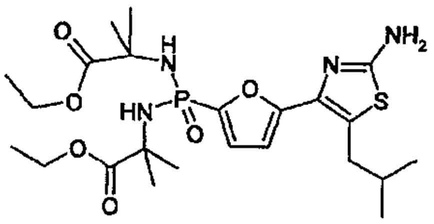
オテナバント

【０２１４】

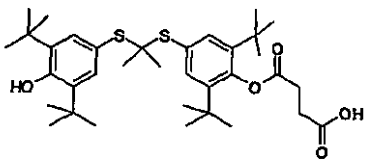
【化１５】



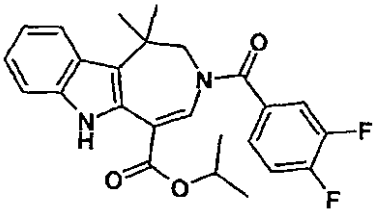
MB-07229



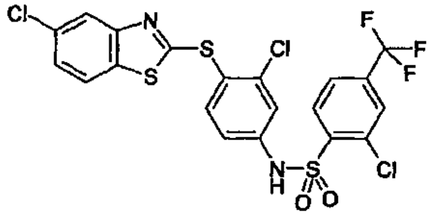
MB-07803



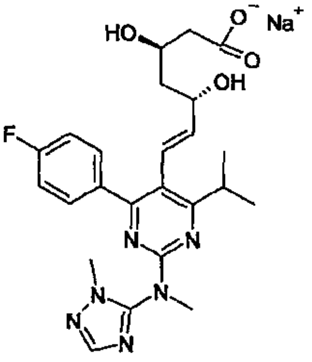
スクシノブコル



WAY-362450



T-2384



BMS-644950

【０２１５】

併用製剤に適した他の活性成分は：

Rote Liste 2007，第15章に記載されているすべての抗てんかん薬；

Rote Liste 2007，第17章に記載されているすべての降圧剤；

Rote Liste 2007，第19章に記載されているすべての低張液；

Rote Liste 2007，第20章に記載されているすべての抗凝血剤；

Rote Liste 2007，第25章に記載されているすべての抗動脈硬化剤；

Rote Liste 2007，第27章に記載されているすべてのベータ受容体、カルシウムチャンネル遮断薬およびレニン－アンギオテンシン系阻害剤；

Rote Liste 2007，第36章および第37章に記載されているすべての利尿剤および潅流を促進する薬剤；

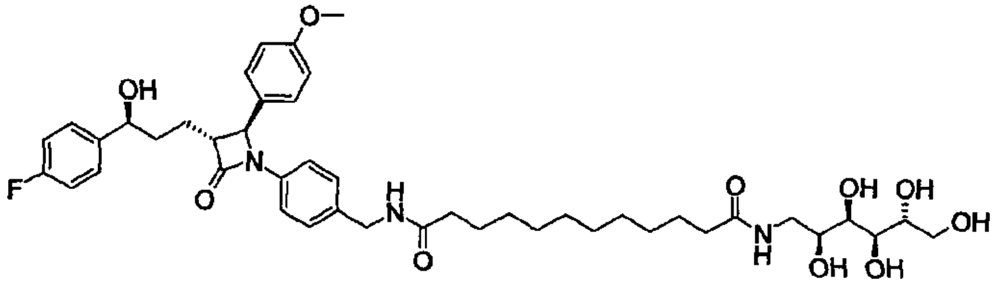
Rote Liste 2007，第39章に記載されているすべての離脱症状治療薬／嗜癖障害を治療するための薬剤；

Rote Liste 2007，第55章および第60章に記載されているすべての冠動脈疾患治療薬および胃腸疾患治療薬；

Rote Liste 2007，第61章、第66章および第70章に記載されているすべての片頭痛薬、神経障害治療薬およびパーキンソン病治療薬である。

【０２１６】

本発明はさらに式Ｉの化合物の製造法に関する。

方法Ａ：
式II
【化１６】

II

の化合物を例えば水、アセトニトリルおよびトリフルオロ酢酸からなる適当な溶離剤を使用して例えばRP18シリカゲルにおけるクロマトグラフィーにより精製し、次に水で処理することにより式Ｉの結晶性水和物に変換する。
【０２１７】
方法Ｂ：
式IIの化合物を有機溶媒中に溶解する。有機溶媒としてエタノールを使用することが好ましい。溶解度を増加させるために、水を加えることができる。この溶液を水中における種結晶の懸濁液に加える。必要な種結晶は例えば方法Ａにより製造することができる。水は有機溶媒の一部を構成してもよい。
【０２１８】
高温で減圧乾燥した後、水和物の含水量は一水和物（ｎ＝１）として計算した値の2.2%より有意に低い。化合物を（例えば40～60%の相対空気湿度を有する）周囲空気に暴露すると、含水量は再び理論値に近づく。
【０２１９】
下記で幾つかの例の製造を詳細に説明する；残りの式Ｉの化合物の水和物を同様にして得た。
【実施例】
【０２２０】
〔実施例１〕
式IIの非晶質化合物（HPLC純度：95.8%、含水量：0.3%）をクロマトグラフィーにより精製した：
固定相：Kromasil C－18、７μｍ
カラムの容量：1.7リットル
カラムの長さ：22cm
移動相：
Ａ：0.1容量%のトリフルオロ酢酸と混合した水／アセトニトリル＝９／１（容量／容量）
Ｂ：0.1容量%のトリフルオロ酢酸と混合した水／アセトニトリル＝１／９（容量／容量）
流量：200ml／分
グラジエント：
ｔ＝０分；20%の移動相Ｂ
ｔ＝90分；47%の移動相Ｂ
物質負荷：８ｇの化合物IIを770mlの移動相Ｂに溶解し、3500mlの移動相Ａで希釈した。溶液をろ過し、カラムに200ml／分の流量で負荷した。次に、それを上記で特定されたグラジエントで溶離した。>99%の純度を有するフラクションを合一した。アセトニトリルを回転蒸発器において<40℃の浴温で留去し、残留物を凍結乾燥した。

【０２２１】
80ｇから、＞99％のHPLC純度を有する60ｇの式IIの化合物を得た。非晶質生成物は0.38％の水および3.1％のトリフルオロ酢酸を含んでいた。

【０２２２】
式IIの化合物は図３に再現されたXRPDを示す。

【０２２３】
＞99％のHPLC 純度を有する58ｇの式IIの化合物を1リットルの２％炭酸水素ナトリウム水溶液中、20～25℃で１時間、次に氷浴中で30分間撹拌した。生成物をろ過し、上記のように１リットルの水と一緒に全部で２階以上撹拌した。次に、生成物を50℃で減圧乾燥した。含水量が1.9％であり、それはｎ＝0.86に相当する55.5ｇの式Ｉの結晶性化合物を得た。試料または試験方法（Karl Fischer法）に自然な差異があるため、含水量の値は＋／－0.1％の精度で報告される。

【０２２４】
得られる式Ｉの化合物は図１で再現されたXRPDを示す。最も重要な2θ値を表１にまとめる。

【表１】

表１

2θ（+/−0.2度(2θ))
4.39
7.33
8.92
10.69
12.19
12.59
13.38
14.31
15.83
16.05
16.59
17.31
17.68
18.39
18.83
19.52
20.03
20.43
20.83
21.58
22.30
23.26
24.06
24.55
25.37
26.65
27.79
28.41
29.17
30.04
30.56
31.37
31.90
32.39
33.10

【０２２５】

試料または試験方法に自然な差異があるため、ピークの2θ値は＋／－0.2度（θ）の精度で報告される。

【０２２６】

〔実施例２〕

100ｇの非晶質化合物II（HPLC 純度：95.8%、含水量：0.3%）を40℃まで加熱することにより400mlの水性エタノール（メチルエチルケトンで変性した、80%（容量／容量））に溶解した。溶液を20～25℃まで冷却した。

【０２２７】

実施例１からの２ｇの結晶性化合物Iを20～25℃において10リットルの蒸留水中で撹拌することにより懸濁した。70分以内に、この懸濁液に80%エタノール中における化合物IIの溶液を加えた。その後、添加容器をさらに40mlの80%エタノールで洗浄した。白色の沈殿物が生成した。次に、混合物を20～25℃でさらに20時間撹拌した。沈殿物を吸引ろ過し、全部で５リットルの蒸留水で少しずつ洗浄した。40℃で減圧乾燥した後、88.3ｇの式Ｉの結晶性水和物を得た（含水量：2.9%、ｎ＝1.3に相当する）。実施例２の化合物は図２で再現されたXRPDを示す。

【０２２８】

〔実施例３〕

25ｇの非晶質化合物II（HPLC 純度：95.8%、含水量：0.3%）を40℃まで加熱することにより100mlの水性エタノール（メチルエチルケトンで変性した、80%（容量／容量））に溶解した。溶液を20～25℃まで冷却した。

【０２２９】

実施例１からの500mgの結晶性化合物Iを20～25℃において500mlの蒸留水中で撹拌することにより懸濁した。60分以内に、この懸濁液に80%エタノール中における化合物IIの溶液を加えた。その後、添加容器を10mlの80%エタノールで洗浄した。白色の沈殿物が生成した。次に、混合物を20～25℃でさらに20時間撹拌した。沈殿物をろ過し、蒸留水で洗浄した。45℃で減圧乾燥した後、24.7ｇの結晶性水和物を得た。XRPDは実施例２と同じ2θ値でピークを示す。

【０２３０】

〔実施例４〕

10ｇの非晶質化合物II（HPLC 純度：95.8%、含水量：0.3%）を40℃まで加熱することにより40mlの水性エタノール（メチルエチルケトンで変性した、80%（容量／容量））に溶解した。溶液を20～25℃まで冷却した。

【０２３１】

実施例１からの0.2ｇの式Ｉの結晶性化合物を20～25℃において1000mlの蒸留水中で撹拌することにより懸濁した。10分以内に、この懸濁液に80%エタノール中における化合物IIの溶液を加えた。その後、添加容器をさらに40mlの80%エタノールで洗浄した。白色の沈殿物が生成し、それを吸引ろ過し、再び１リットルの水中で撹拌することにより懸濁した。次に、混合物を20～25℃でさらに１時間撹拌した。沈殿物を吸引ろ過し、20mlの蒸留水で洗浄した。50℃で減圧乾燥した後、7.87ｇの式Ｉの結晶性水和物を得た。XRPDは実施例２と同じ2θ値でピークを示す。

【０２３２】

〔実施例５〕

12ｇの非晶質化合物II（HPLC純度：97.1%）を35.3ｇのエタノール（メチルエチルケトンで変性した）および9.75ｇの蒸留水中で加熱して沸騰させた。2.3ｇの液体を留去した。溶液を20～25℃まで冷却した。

【０２３３】

0.12ｇの式IIの結晶性化合物を20～25℃において414mlの蒸留水中で撹拌することにより懸濁した。45分以内に、この懸濁液にエタノール／水中における化合物IIの溶液を加えた。添加容器を9.75ｇのエタノールおよび2.25ｇの水の混合物で洗浄した。次に、混合物をさらに18時間撹拌した。沈殿物を吸引ろ過し、60mlの蒸留水で洗浄した。40℃で減圧乾燥した後、11.7ｇの式Ｉの結晶性水和物を得た（含水量：2.3%、ｎ＝1.05に相当する）。XRPDは実施例２と同じ2θ値でピークを示す。

【０２３４】

〔実施例６〕
実施例２で得られた水和物を0.8％の含水量が達成されるまで50℃で減圧乾燥した。結晶性生成物を23℃／60％相対空気湿度で保存した。
【表２】

保存時間 (h)	含水量 (%)	n
0.5	1.1	0.5
2	2.4	1.09
4	2.5	1.14
6	2.4	1.09
24	2.5	1.14

【０２３５】
24時間後、XRPDは実施例２と同じ2θ値でピークを示す。
【０２３６】
薬理作用の試験：
本発明の式Ｉの化合物の水和物をその作用について下記の方法により試験した：
マウス、ラットまたはハムスターの糞便中排泄を利用するコレステロール吸収＋^{3}H－タウロコール酸排泄への効果
NMRIマウス、Wistarラットまたはgolden Syrianハムスター（１群：ｎ＝４～６）を代謝ケージにおいて標準飼料（Altromin社、ドイツ、ラーゲ（リッペ））で飼育する。放射性トレーサー（^{14}C－コレステロール）を投与する前の午後に、餌を回収し、動物をケージワイヤーに適応させる。
【０２３７】
さらに、試験ミール（Intralipid（登録商標）20中の^{14}C－コレステロール、Pharmacia－Upjohn）を経口投与する24時間前に、動物を^{3}H－TCA（タウロコール酸）で皮下投与で標識する（例えば１μCi／マウス～５μCi／ラット）。
【０２３８】
コレステロール吸収試験：0.25ml／マウスのIntralipid（登録商標）20（Pharmacia－Upjohn）（0.1mgのコレステロール中に0.25μCiの^{14}C－コレステロールを混ぜた）を強制経口投与する。
【０２３９】
試験物質は0.5％メチルセルロース（Sigma）／５％Solutol（BASF社、ドイツ、ルートヴィヒスハーフェン）または適当なビヒクル中で別々に調製する。
【０２４０】
試験物質の投与量は0.5ml／マウスである。試験物質は試験ミール（^{14}C－コレステロール標識を有するIntralipid）の直前に投与される（コレステロール吸収試験）。
【０２４１】
糞便を24時間にわたって集める：^{14}C－コレステロールおよび^{3}Hタウロコール酸（TCA）の糞便排泄を24時間後に測定する。
【０２４２】
肝臓を摘出して均質化し、一定分量をオキシメート（Oximate；モデル307、Packard）で灰化して吸収／再吸収された^{14}C－コレステロールの量を測定する。
【０２４３】
評価：
糞便試料：

総重量を測定し、水で所定の容量とし、次に均質化し、一定分量を濃縮し、オキシメート（放射標識試料を灰化するためのモデル307、Packard）で灰化する：放射性$^{3}H-H_2O$および$^{14}C-CO_2$の量をそれぞれ排出された^{3}H－タウロコール酸および^{14}C－コレステロールの量に外挿する（デュアルアイソトープ法）。用量－活性曲線からの用量として、ED_{200}値を同時に処理された対照群に基づいてTCAまたはコレステロールの排出が２倍になる用量として内挿する。

【０２４４】

肝臓試料：

肝臓に吸収される^{14}C－コレステロールの量は投与される用量に基づいている。ED_{50}値を用量－活性曲線から対照群に基づいて肝臓への^{14}C－コレステロールの吸収が半分（50%）になる用量として内挿する。

【０２４５】

実施例２は0.01mg／マウスのED_{200}値（糞便排泄［mg／マウス］）を示す。

【０２４６】

測定されたED_{200}値は本発明の式Ｉの化合物の活性を明らかにし、式Ｉの結晶性水和物が非常に良好なコレステロール吸収阻害作用を有することを示す。

【０２４７】

溶解率の試験：

式Ｉの結晶性水和物の溶解率を次のようにして試験した：

溶解率をUS米国薬局方（USP）に記載の標準装置（パドル法）において37℃で測定する。撹拌速度は75rpmである。

【０２４８】

20mgの試験物質を1000mlの0.1％ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）水溶液に加える。15、30、45および60分後、20mlの試料を採取する。

【０２４９】

溶解したフラクションを光度計において比較溶液を使用して256nmで定量する。測定は例えばPerkin Elmer Lambda 25光度計を使用して10mmのキュベット中で行なわれる。試料採取後、試料を直接分析する。それぞれ３回の定量から平均を出す。

【０２５０】

比較溶液を次のようにして調製する：２～３mgの使用したバッチを標準フラスコ中で２mlのジメチルホルムアミドと一緒に溶解する。次に、0.1％SDS溶液を使用して100mlとする。

【０２５１】

実施例２で使用した式IIの非晶質化合物を同じ実施例２で得られた式Ｉの結晶性化合物と比較する。その結果を次の表で比較する：

【表３】

時間 [分]	式 II の非晶質化合物 (放出[%])	式 I の結晶性化合物 (放出[%])
15	30.0	88.0
30	41.3	90.0
45	44.7	94.6
60	46.2	98.7

【０２５２】

US7,205,290に記載の式IIの非晶質化合物と比較して、式Ｉの結晶性水和物は有意に増大した溶解率を有する。

【０２５３】

したがって、本発明は標準パドルUSP装置による37℃および75rpmの撹拌速度での溶解率の測定において15分後に20mgの式Ｉの結晶性水和物の少なくとも50％が1000mlの0.1％ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中に溶解している式Ｉの結晶性水和物を提供する。

【０２５４】

好ましくは、式Ｉの結晶性水和物の少なくとも70％が15分後に溶解している式Ｉの結晶性水和物である。

【０２５５】

好ましくは、式Ｉの結晶性水和物の少なくとも85％が15分後に溶解している式Ｉの結晶性水和物である。

【０２５６】

活性成分が体内で作用を示すために、それらは作用部位で溶解した形態で存在する必要がある。水性環境下での溶解性および溶解率は２つの重要な要因である。非晶質および結晶性化合物の溶解性は熱力学的パラメーターであるため、実質的には全く差がない。溶解率は動力学的パラメーターであるため、そうではない。一般に、結晶性化合物は熱力学的に安定しているため非晶質化合物と比べて低い溶解率を有する。

【０２５７】

したがって、式Ｉの結晶性水和物は非晶質化合物IIと比べて有意に高い溶解率を有することは有利である。僅か15分後に、大部分の活性成分が溶解する。これは非晶質活性成分のほぼ３倍の量である。そのため、式Ｉの結晶性水和物の作用は式IIの非晶質化合物の作用よりも迅速に開始する。

【図面の簡単な説明】

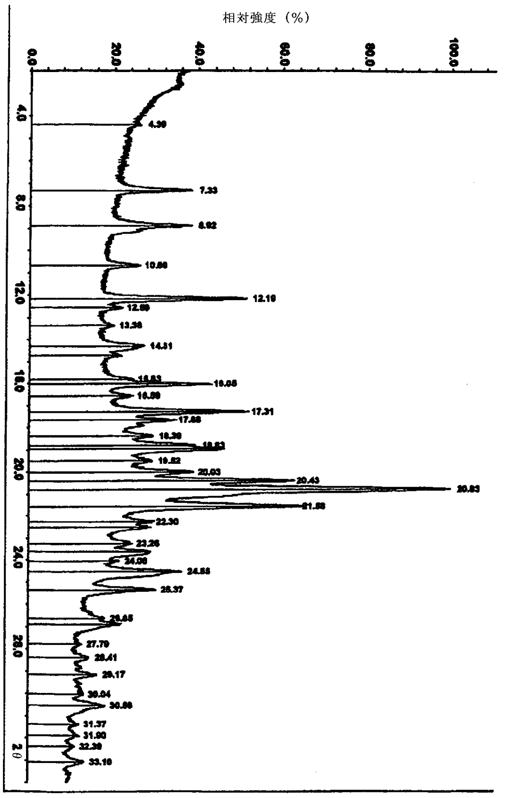
【０２５８】

【図１】実施例１で得られた式Ｉの化合物の粉末Ｘ線回折スペクトルを示す。

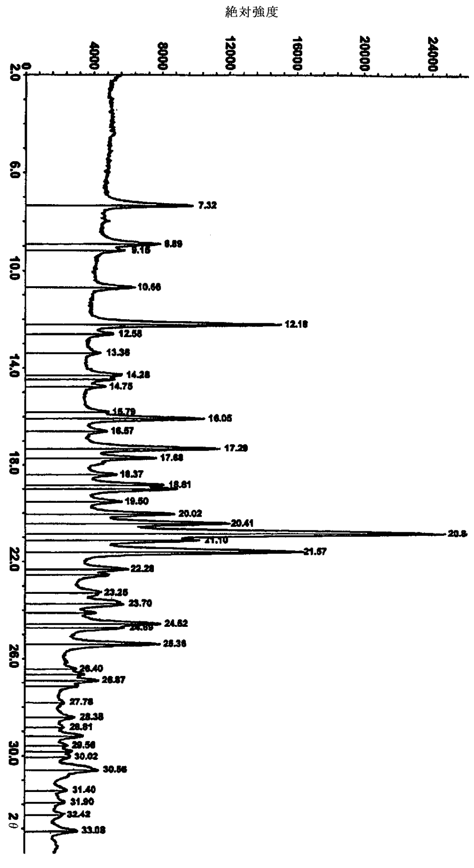
【図２】実施例２で得られた式Ｉの化合物の粉末Ｘ線回折スペクトルを示す。

【図３】実施例１で得られた式IIの化合物の粉末Ｘ線回折スペクトルを示す。

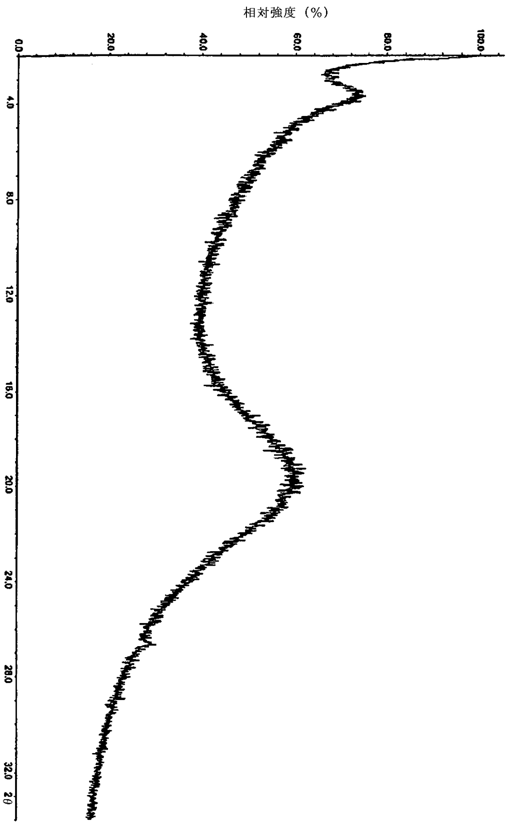
【図１】



【図２】



【図３】



フロントページの続き

(72)発明者　テーオドール・アンドレーアス・ヴォルマン
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者　レジーナ・デューフィー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者　フランク・クルマン
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　特表２００６－５２２０４０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡＰＬＵＳ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ／EMBASE（STN）