

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6762312号  
(P6762312)

(45) 発行日 令和2年9月30日(2020.9.30)

(24) 登録日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10

請求項の数 13 (全 59 頁)

(21) 出願番号	特願2017-546590 (P2017-546590)	(73) 特許権者	512135861 オゲダ エス. エー. ベルギー国, 1070 アンデルレヒト ブリュッセル, ビルディング 5, スクエ ア マリー キュリー 50/1
(86) (22) 出願日	平成28年3月16日 (2016. 3. 16)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(65) 公表番号	特表2018-507874 (P2018-507874A)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(43) 公表日	平成30年3月22日 (2018. 3. 22)	(74) 代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/055735	(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87) 国際公開番号	W02016/146712		
(87) 国際公開日	平成28年9月22日 (2016. 9. 22)		
審査請求日	平成31年2月4日 (2019. 2. 4)		
(31) 優先権主張番号	15159296.1		
(32) 優先日	平成27年3月16日 (2015. 3. 16)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	15193513.7		
(32) 優先日	平成27年11月6日 (2015. 11. 6)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過剰な体脂肪の治療処置または美容処置のためのNK-3受容体拮抗薬

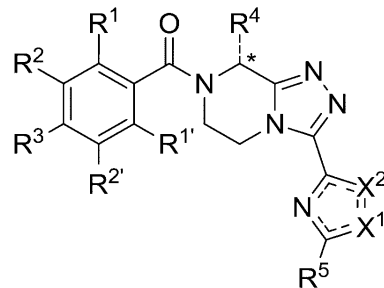
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

NK-3受容体拮抗薬を含む、患者における過剰な体脂肪の治療処置または体脂肪増加の予防における使用のための医薬組成物であって、

前記NK-3受容体拮抗薬は、一般式 I I I :

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容される溶媒和物であり、式中、

R<sup>1</sup> は H、F または メチル であり、

R<sup>1'</sup> は H であり、

R<sup>2</sup> は H、F、Cl または メトキシ であり、

R<sup>2'</sup> は H または F であり、

R<sup>3</sup> は H、F、Cl、メチル、トリフルオロメチル、ニトリルであるか、R<sup>5</sup> がメチルでないという条件で R<sup>3</sup> はチオフェン-2-イルであり、

R<sup>4</sup> は、メチル、エチル、n-プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

R<sup>5</sup> は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチルまたは 2,2,2-トリフルオロエチルであり、

X<sup>1</sup> が N であり且つ X<sup>2</sup> が S または O であるか、あるいは X<sup>1</sup> が S であり且つ X<sup>2</sup> が N であり、

【化 2】

---

10

20

は、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> に応じて単結合または二重結合を表し、

【化 3】

\* ---

30

は、式 I I I の化合物の ( R ) - 鏡像異性体またはラセミ体を表す、

医薬組成物。

【請求項 2】

少なくとも 1 種の薬学的に許容される媒体を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

病的に過剰な体脂肪に悩まされている患者の治療のための、または病的に過剰な体脂肪に悩まされる傾向がある患者における体脂肪増加の予防のための、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

病的に過剰な体脂肪に悩まされている患者または病的に過剰な体脂肪に悩まされる傾向がある患者は、ホルモンの不均衡に悩まされている個体、過剰な体重に対する遺伝的感受性に悩まされている個体、および脂肪細胞特異的な体重の減少が治療上有効であるとみなされる個体から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ホルモンの不均衡に悩まされている個体は、エストロゲン低下療法を受けている女性および自然な加齢に伴うエストロゲン減少を経験している女性から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記ホルモンの不均衡に悩まされている個体は、卵巣ホルモンレベルの変化を経験して

40

50

いる女性から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記ホルモンの不均衡に悩まされている個体は、アンドロゲン低下療法を受けている男性および自然な加齢に伴う循環テストステロンの減少を経験している男性から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記脂肪細胞特異的な体重の減少が治療上有効であるとみなされる個体は、過体重の個体、限定されるものではないがホルモン治療ならびにステロイド、鎮痛薬または抗精神病薬の投薬、不適切な摂食行動を有する個体を含む体重増加を伴う医学的治療を受けている個体から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

患者はレプチン感受性の患者である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

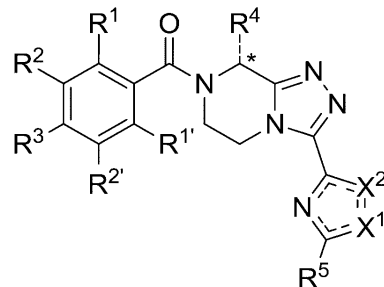
前記レプチン感受性の患者は、レプチン感受性の女性患者である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

NK-3 受容体拮抗薬を含む、レプチン関連疾患の治療における使用のための医薬組成物であって、

前記NK-3 受容体拮抗薬は、一般式 III :

【化 4】



30

の化合物またはその薬学的に許容される溶媒和物であり、式中、

R<sup>1</sup> は H、F またはメチルであり、

R<sup>1'</sup> は H であり、

R<sup>2</sup> は H、F、Cl またはメトキシであり、

R<sup>2'</sup> は H または F であり、

R<sup>3</sup> は H、F、Cl、メチル、トリフルオロメチル、ニトリルであるか、R<sup>5</sup> がメチルでないという条件で R<sup>3</sup> はチオフェン-2-イルであり、

40

R<sup>4</sup> は、メチル、エチル、n-プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

R<sup>5</sup> は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチルまたは 2,2,2-トリフルオロエチルであり、

X<sup>1</sup> が N であり且つ X<sup>2</sup> が S または O であるか、あるいは X<sup>1</sup> が S であり且つ X<sup>2</sup> が N であり、

【化5】

---

は、 $X^1$  および  $X^2$  に応じて単結合または二重結合を表し、  
 【化6】

10

\*  
---

は、式 I I I の化合物の ( R ) - 鏡像異性体またはラセミ体を表す、  
 医薬組成物。

20

【請求項12】

前記レプチン関連疾患は、糖尿病、心血管疾患、メタボリックシンドローム、代謝異常、先天性および後天性脂肪栄養症、脂肪栄養症、脂質代謝異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、高脂血症、脂質調節疾患、先天性レプチン欠損、運動誘発性視床下部性無月経、視床下部性無月経、ラブソン・メンデンホール症候群および骨粗鬆症から選択される、請求項11に記載の医薬組成物。

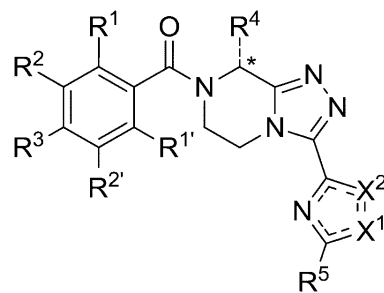
【請求項13】

NK-3受容体拮抗薬を含む、対象において体脂肪の減少を促進することにより身体の外観を改善するための美容組成物であって、

前記NK-3受容体拮抗薬は、一般式 I I I :

【化7】

30



40

の化合物またはその薬学的に許容される溶媒和物であり、式中、

$R^1$  は H、F またはメチルであり、

$R^{1'}$  は H であり、

$R^2$  は H、F、Cl またはメトキシであり、

$R^{2'}$  は H または F であり、

$R^3$  は H、F、Cl、メチル、トリフルオロメチル、ニトリルであるか、 $R^5$  がメチル

50

でないという条件で R<sup>3</sup> はチオフェン - 2 - イルであり、

R<sup>4</sup> は、メチル、エチル、n - プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

R<sup>5</sup> は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1 - フルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチルまたは 2, 2, 2 - トリフルオロエチルであり、

X<sup>1</sup> が N であり且つ X<sup>2</sup> が S または O であるか、あるいは X<sup>1</sup> が S であり且つ X<sup>2</sup> が N であり、

【化 8】

10

---

は、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> に応じて単結合または二重結合を表し、

【化 9】

20

\* ---

は、式 I I I の化合物の ( R ) - 鏡像異性体またはラセミ体を表す、  
美容組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療、特に過剰な体脂肪の治療および/または体脂肪増加の予防に特化した製品の分野に関する。本発明は、体形を改善または細くし、かつ/または過剰な体重の減少を促進するための、特に過剰な体脂肪の減少を促進するための美容方法にも関する。

【0002】

特に本発明は、患者における過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療処置または美容処置のための、好ましくは過剰な体脂肪の治療処置および/または体脂肪増加の予防のための NK - 3 受容体拮抗薬 ( NK 3 R 拮抗薬ともいう ) の使用に関する。より具体的には、本発明は、本出願人の名において国際特許出願の国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 1 1 3 7 号、国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 0 4 2 4 号、国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 4 8 9 5 号、国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 4 8 9 6 号および国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 4 8 9 7 号に以前に記載されている選択的 NK 3 R 拮抗薬またはその薬理的に許容される塩もしくは溶媒和物の体脂肪の減少および/または脂肪増加の予防のための使用に関する。

40

【背景技術】

【0003】

体重増加は世界人口、特に北アメリカおよび欧州において増々問題となっている。特に腹部の脂肪における過剰な体重は、2 型糖尿病、冠動脈性心疾患、脳卒中、高血圧症、各種癌および数多くの他の主要な疾患の著しく高いリスクを含む多くの併存症ならびに全ての原因による全死亡率に関連している (Mustら, 1999, JAMA 282:1523-1529, Calleら, 19

50

99, N. Engl. J. Med. 341:1097-1 105)。

【 0 0 0 4 】

体重増加の治療および/または予防のための既存の治療方法としては、例えばGLP-1作動薬およびコントレイブ(Contrave)またはロルカセリン(Lorcaserin)などの中枢神経伝達物質調節剤が挙げられる。しかし、これらの医薬は一般に穏やかな(1年間の治療後に3~8%の)体重の減少を引き起こし、膵炎および心血管系への影響(GLP-1作動薬)ならびに気分および/または認知の変化(神経伝達物質調節剤)などの安全性懸念を伴う。

【 0 0 0 5 】

非薬物的治療方法としては、標準的な食事制限および運動、非常に低いカロリーでの食事制限、行動療法、食欲抑制剤を含む薬物療法、熱発生薬、食物吸収阻害剤、ワイヤーによる顎間固定(jaw wiring)、腰帯および風船などの機械的装置ならびに胃バイパス手術が挙げられる。しかし、これらの非薬物的治療方法は広く使用されているが、それほど効果はない。エネルギー制限による食事制限の遵守は問題が多く、かつ一般に不成功に終わり、胃バイパス手術の効力は、長期間の体重管理に関しては時間の経過と共に弱まる傾向がある。

10

【 0 0 0 6 】

過剰な体重の治療のための新規な医薬の開発は、頻脈(心拍数の増加)、肺高血圧症、心臓弁の損傷および薬物依存(嗜癖)などの毒性や副作用によって制限されることが多い。

20

【 0 0 0 7 】

従って、過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療および/または予防に有用な新しい製品がなお必要とされている。

【 0 0 0 8 】

局所的な脂肪の蓄積は、WHO基準によれば、正常な肥満を有する良好な健康状態にある個体において非病的(すなわち、疾病負荷の増加に関連せずに)生じることがある。そのような脂肪の蓄積は健康に直接影響を及ぼさないが、非審美的であると見なされることがある。従って、良好な健康状態にある人々の体重を安定させ、かつ局所的な脂肪沈着を生じることなく太らせないようにするための美容方法を開発することも有用である。

30

【 0 0 0 9 】

そのような治療的および美容的戦略は全て、好ましくは除脂肪体重を維持しながら体脂肪の減少を標的にすることを可能にするものであれば、より有用なものとなる。

【 0 0 1 0 】

驚くべきことに、本出願人は、ニューロキニン-3受容体(NK3R)の選択的拮抗作用が、体重制御において、具体的には体脂肪の減少に関して有益であることを発見した。NK-3受容体は、体の代謝に関連する視床下部-下垂体-性腺軸(HPG軸)を調節することが知られている標的である。本出願人は、NK3R拮抗薬の使用により循環レプチンレベルが増加することも証明し、これにより体重および体脂肪に対して観察される効果を説明することができる。実際にレプチンは、エネルギー恒常性を達成することができ、かつ何人かの患者においては目を見張るような体重の減少を引き起こすことができる「満腹ホルモン」であることが知られている。

40

【 0 0 1 1 】

NK-3受容体と同様にHPG軸を調節することが知られている他の標的の阻害または負の調節は逆に体重増加を促進することが報告されているため、本発明はなおさら驚きである。これは特に、GnRH受容体(Ozonoら, 2012, Jpn J Clin Oncol 42:477-84; Tascilarら, 2011, Turk J Pediatrics)およびキスペプチン(GPR54)受容体(Tolsonら, 2014; J Clin Invest 124:3075-3079)で明らかとなっている。

【 0 0 1 2 】

その上、研究によりNK3ノックアウトマウスが体重増加を経験したことが分かった(Siociakら, Psychopharmacology, 2007, 197, 185-195)。NK-3受容体の遺伝子欠失は

50

NK3R拮抗薬による受容体活性の薬理的阻害とは一致せず、受容体の遺伝子欠失は多くの他の変化を誘導するため、この結果は本発明の発見と矛盾するものではない。

【0013】

ラットに対して別の研究を行い、これらにラットに標準食または高脂肪食を与え、SB222200 NK3R拮抗薬を投与した(Liら, J. Neuroendocrinology, 2014, 26, 521-527)。この研究では体重に対する効果は観察されなかった。SB222200 NK3R拮抗薬は最適でない薬理学的特性を有することが知られており、これにより、SB222200についてラットにおける体重に対する効果が観察されなかったことを説明することができる。

【0014】

さらに、各種NK3R拮抗薬の過去の薬剤開発および臨床的試験にも関わらず、NK3R拮抗薬が体重制御において、具体的には体脂肪の減少、ひいては体脂肪増加の予防に關して有益であり得るということが以前に開示されていなかったため、本発明はなおさら驚きである。

【0015】

本発明は、NK3R拮抗薬の使用により脂肪によって引き起こされる体重増加を予防することを初めて実証するものである。NK3R拮抗薬の使用により、実質的な筋肉減少を引き起こすことなく脂肪量を減少させることにより体重の減少を可能にすることも証明される。

【発明の概要】

【0016】

従って、本発明は、過剰な体重および/または過剰な体脂肪の治療処置における使用のためのNK-3受容体拮抗薬に関する。特に、本発明は、NK-3受容体拮抗薬が3-メチル-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミドではないという条件で、患者における過剰な体脂肪の治療処置または体脂肪増加の予防における使用のためのNK-3受容体拮抗薬に関する。

【0017】

—実施形態によれば、NK-3受容体拮抗薬は、

(a) 3-メチル-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミド

(b) (R)-N-(1-(3-(1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロピル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセトアミド

(c) (R)-[[2-フェニル-4-キノリニル)カルボニル]アミノ]-メチルエステルベンゼン酢酸

(d) N1-[1-3-[(3R)-1-ベンゾイル-3-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピペリジニル)プロピル]-4-フェニル-ピペリジニル]-N,N-ジメチル尿素塩酸塩

(e) 3-メタンスルホンアミド-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]キノリン-4-カルボキサミド

(f) 3-ヒドロキシ-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミド

(g) 2-(3-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロ-2-フェニルキノリン-4-カルボニル)-1-フェニルヒドラジンカルボン酸メチル

(h) 一般式Aの化合物：

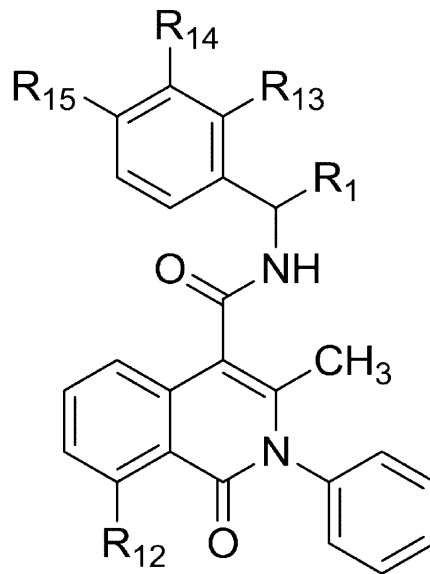
10

20

30

40

## 【化1】



10

20

(式中、

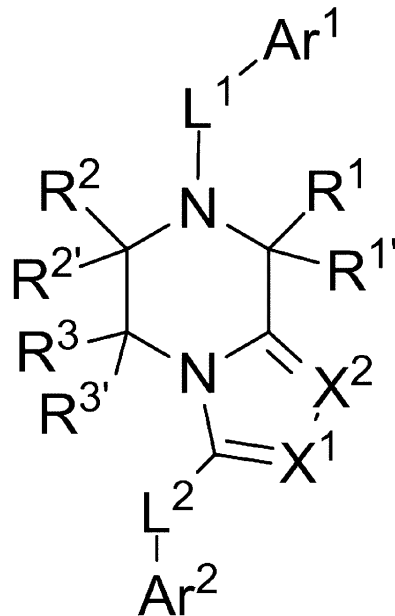
R<sub>1</sub>は、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、R<sub>12</sub>は、フルオロまたはクロロを表し、かつR<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>はそれぞれ個々に、水素、フルオロまたはクロロを表し、  
ここでR<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>のうち2つは水素を表す)

30

(i)一般式Iの化合物：



## 【化 2】



10

20

(式中、

30

Ar<sup>1</sup>は、5～6員環のアリールまたはヘテロアリール基、3～6員環のシクロアルキル基、3～6員環のヘテロシクリル基またはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される1つ以上の基で任意に置換されているか、2つの置換基はアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基は、それらが結合する前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基と一緒にシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分を形成しているか、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基に縮合されて1つ以上のアリール部分であってもよく、前記置換基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシから選択される1つ以上のさらなる置換基で任意に置換されており、

40

L<sup>1</sup>は、R<sup>2'</sup>がR<sup>2</sup>と一緒にオキソ置換基を形成しているという条件で、ハロ、メチルまたはエチルから選択される1つ以上の基で任意に置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキレ

50

ンであるか、 $L^1$  はカルボニルまたはスルホニルであるか、 $L^1$  は  $-(C=O)-CH_2-$  であり、ここで  $C=O$  は当該ピペラジン窒素に結合され、かつ  $CH_2$  は  $Ar^1$  に結合され、

$R^1$  は  $H$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、アリールまたはアラルキル基であり、前記アルキル、アリールまたはアラルキル基はそれぞれ、ハロまたはヒドロキシルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されており、

$R^{1'}$  は  $H$  または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、

$R^2$  は  $H$  または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、

$R^{2'}$  は  $H$  または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であるか、 $L^1$  がハロ、メチルまたはエチルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されている  $C_1 \sim C_2$  アルキレンである場合、 $R^{2'}$  は  $R^2$  と一緒にオキソ置換基を形成しており、

$R^3$  は  $H$  または、1 つのヒドロキシで任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、

$R^{3'}$  は  $H$  または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、

$X^1$  および  $X^2$  は独立して  $N$  または  $C-Z$  (式中、 $X^1$  および  $X^2$  がどちらも  $C-Z$  にはなり得ないという条件で、 $Z$  は  $H$  または  $C_1 \sim C_2$  アルキルである) から選択され、

$L^2$  は単結合またはカルボニルであり、

$Ar^2$  は 5 ~ 6 員環のアリールまたはヘテロアリール基であり、前記アリールまたはヘテロアリール基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルホニルアルキル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されているか、2 つの置換基はアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、前記アリールまたはヘテロアリール基に縮合されて 1 つ以上のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分であってもよく、前記置換基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルキルで任意に置換されたヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシまたはアルコキシカルボニルアミノアルコキシから選択される 1 つ以上のさらなる置換基で任意に置換されている)

ならびにそれらの立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、 $N$ -オキシドおよび同形の結晶形からなる群から選択される。

#### 【0018】

一実施形態によれば、 $NK-3$  受容体拮抗薬は、上に定義した (b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h) および (i) からなる群から選択される。

#### 【0019】

一実施形態によれば、 $NK-3$  受容体拮抗薬は、上に定義した式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

#### 【0020】

一実施形態によれば、 $NK-3$  受容体拮抗薬は、式 III の化合物：

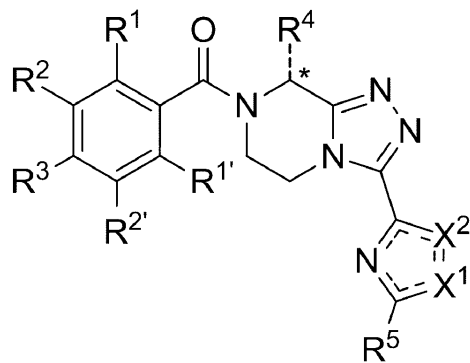
10

20

30

40

## 【化3】



10

およびその薬学的に許容される溶媒和物

(式中、

$R^1$  はH、Fまたはメチルであり、

$R^{1'}$  はHであり、

20

$R^2$  はH、F、Clまたはメトキシであり、

$R^{2'}$  はHまたはFであり、

$R^3$  はH、F、Cl、メチル、トリフルオロメチル、ニトリルであるか、 $R^5$  がメチルでないという条件で、 $R^3$  はチオフェン-2-イルであり、

$R^4$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

$R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、好ましくは、 $R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

30

$X^1$  はNであり、かつ $X^2$  はSまたはOであるか、 $X^1$  はSであり、かつ $X^2$  はNであり、

【化4】

---

は、 $X^1$  および $X^2$  に応じて単結合または二重結合を表し、

40

【化5】

\* ---

は、式IIIの化合物の(R)-鏡像異性体またはラセミ体を表す)である。

50

## 【 0 0 2 1 】

一実施形態によれば、本発明に係る使用のためのNK-3受容体拮抗薬は、NK-3受容体拮抗薬と少なくとも1種の薬学的に許容される媒体とを含む医薬組成物の形態である。

## 【 0 0 2 2 】

一実施形態によれば、NK-3受容体拮抗薬は、病的に過剰な体脂肪および/または過剰な体重に悩まされている患者の治療のためのものである。一実施形態によれば、NK-3受容体拮抗薬は、病的に過剰な体脂肪に悩まされている患者の治療または病的に過剰な体脂肪に悩まされる傾向がある患者における体脂肪増加の予防のためのものである。

## 【 0 0 2 3 】

一実施形態によれば、病的に過剰な体脂肪および/または過剰な体重に悩まされている患者は、ホルモンの不均衡に悩まされている個体、過剰な体重に対する遺伝的感受性に悩まされている個体、および脂肪細胞特異的な体重の減少が治療上有効であるとみなされる個体から選択される。一実施形態によれば、病的に過剰な体脂肪に悩まされている患者または病的に過剰な体脂肪に悩まされる傾向がある患者は、ホルモンの不均衡に悩まされている個体、過剰な体重に対する遺伝的感受性に悩まされている個体、および脂肪細胞特異的な体重の減少が治療上有効であるとみなされる個体から選択される。

## 【 0 0 2 4 】

一実施形態によれば、ホルモンの不均衡に悩まされている個体は、エストロゲン低下療法を受けている女性および自然な加齢に伴うエストロゲン減少を経験している女性から選択される。

## 【 0 0 2 5 】

一実施形態によれば、ホルモンの不均衡に悩まされている個体は、卵巣ホルモンレベルの変化を経験している女性から選択される。

## 【 0 0 2 6 】

一実施形態によれば、ホルモンの不均衡に悩まされている個体は、アンドロゲン低下療法を受けている男性および自然な加齢に伴う循環テストステロンの減少を経験している男性から選択される。

## 【 0 0 2 7 】

一実施形態によれば、脂肪細胞特異的な体重の減少が治療上有効であるとみなされる個体は、過体重の個体、限定されるものではないがホルモン治療ならびにステロイド、鎮痛薬または抗精神病薬の投薬を含む体重増加を伴う医学的治療を受けている個体、不適切な摂食行動を有する個体から選択される。

## 【 0 0 2 8 】

一実施形態によれば、患者は、レプチン感受性の患者、好ましくはレプチン感受性の女性患者である。

## 【 0 0 2 9 】

本発明は、レプチン関連疾患の治療で使用されるNK-3受容体拮抗薬にも関する。

## 【 0 0 3 0 】

一実施形態によれば、レプチン関連疾患は、糖尿病、心血管疾患またはメタボリックシンドロームなどの代謝異常、先天性および後天性脂肪異栄養症を含む脂肪異栄養症、脂質代謝異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎または高脂血症などの脂質調節疾患、先天性レプチン欠損、運動誘発性視床下部性無月経を含む視床下部性無月経、ラプソン・メンデンホール症候群および骨粗鬆症から選択される。

## 【 0 0 3 1 】

一実施形態によれば、レプチン関連疾患の治療で使用されるNK-3受容体拮抗薬は、上に定義した(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)および(i)からなる群から選択される。

## 【 0 0 3 2 】

一実施形態によれば、レプチン関連疾患の治療において、NK-3受容体拮抗薬は、上

10

20

30

40

50

に定義した式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。一実施形態によれば、レプチン関連疾患の治療において、NK-3 受容体拮抗薬は上に定義した式 I I I の化合物である。具体的な実施形態によれば、レプチン関連疾患の治療において、NK-3 受容体拮抗薬は k-5 である。

【0033】

本発明は、NK-3 受容体拮抗薬の対象への投与と、任意に期待される美容効果が得られるまでの前記投与のやり直しとを含む、前記対象における体重および/または体脂肪の減少を促進することにより身体の外観を改善するための美容処置方法にも関する。特に、本発明は、NK-3 受容体拮抗薬が 3-メチル-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミドではないという条件で、NK-3 受容体拮抗薬の対象への投与と、任意に期待される美容効果が得られるまでの前記投与のやり直しとを含む、前記対象における体重および/または体脂肪の減少を促進することにより身体の外観を改善するための美容処置方法に関する。

10

【0034】

一実施形態によれば、本発明の美容処置方法において、対象は良好な健康状態にあり、かつ  $18.5 \sim 25 \text{ kg/m}^2$  の BMI を有する個体である。

【0035】

一実施形態によれば、本発明の美容処置方法において、NK-3 受容体拮抗薬は、  
(a) 3-メチル-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミド

20

(b) (R)-N-(1-(3-(1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロピル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセトアミド

(c) (R)-[[2-フェニル-4-キノリニル)カルボニル]アミノ]-メチルエステルベンゼン酢酸

(d) N1-[1-3-[(3R)-1-ベンゾイル-3-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピペリジニル)プロピル]-4-フェニル-ピペリジニル]-N,N-ジメチル尿素塩酸塩

(e) 3-メタンスルホンアミド-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]キノリン-4-カルボキサミド

30

(f) 3-ヒドロキシ-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミド

(g) 2-(3-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-8-フルオロ-2-フェニルキノリン-4-カルボニル)-1-フェニルヒドラジンカルボン酸メチル

(h) 上に定義した一般式 A の化合物

(i) 上に定義した一般式 I の化合物

ならびにそれらの立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドおよび同形の結晶形からなる群から選択される。

40

【0036】

一実施形態によれば、本発明の美容処置方法において、NK-3 受容体拮抗薬は、上に定義した (b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h) および (i) からなる群から選択される。

【0037】

一実施形態によれば、本発明の美容処置方法において、NK-3 受容体拮抗薬は、上に定義した式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【0038】

一実施形態によれば、本発明の美容処置方法において、NK-3 受容体拮抗薬は上に定義した式 I I I の化合物である。

50

## 【0039】

## 定義

以下の定義および説明は、本明細書および特許請求の範囲の両方を含む本出願全体を通して使用されている用語についてのものである。

## 【0040】

「NK3R拮抗薬」または「NK-3受容体拮抗薬」という用語は、ニューロキニンB受容体(NK3R)に結合することができるがその受容体におけるそれ自体の機能的活性はほとんど有しないか全く有さず、このようにして天然に生じる内因性リガンド(すなわちNKB)の作用を破壊、阻止またはそれ以外の方法で妨害する化合物を指す。好ましくは、NK3R拮抗薬は作動薬(例えば内因性リガンド)と同じ部位においてNK3Rに競合的または非競合的に結合するが、当該受容体の活性型によって惹起される細胞内応答を活性化しない化合物である。従って、拮抗薬は作動薬によって誘導される細胞内応答を阻害する。

10

## 【0041】

NK3R拮抗薬について記述する際に使用される用語は、特に明記しない限り以下の定義に従って解釈されるものとする。

## 【0042】

基が置換され得る場合、そのような基は、1つ以上の置換基、好ましくは1つ、2つまたは3つの置換基で置換されていてもよい。置換基は、限定されるものではないが、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノハロアルコキシおよびハロアルキルを含む群から選択されてもよい。

20

## 【0043】

「それぞれが...で任意に置換されているアルキル、アリアルまたはシクロアルキル」または「...で任意に置換されているアルキル、アリアルまたはシクロアルキル」などの本明細書で使用される用語は、「...で任意に置換されているアルキル」、「...で任意に置換されているアリアル」および「...で任意に置換されているシクロアルキル」を包含する。

## 【0044】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。好ましいハロ基はフルオロおよびクロロである。

## 【0045】

単独または別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、式 $C_nH_{2n+1}$ (式中、 $n$ は1以上の数である)のヒドロカルビルラジカルを指す。一般に、本発明のアルキル基は、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子、より好ましくは1~3個の炭素原子、なおより好ましくは1~2個の炭素原子を含む。アルキル基は直鎖状もしくは分岐鎖状であってもよく、本明細書に示されているように置換されていてもよい。

30

## 【0046】

好適なアルキル基としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $s$ -ブチルおよび $t$ -ブチル、ペンチルおよびその異性体(例えば $n$ -ペンチル、イソペンチル)ならびにヘキシルおよびその異性体(例えば $n$ -ヘキシル、イソヘキシル)が挙げられる。好ましいアルキル基としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $s$ -ブチルおよび $t$ -ブチルが挙げられる。 $C_x-y$ アルキルおよび $C_x \sim C_y$ アルキルは、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含むアルキル基を指す。

40

## 【0047】

「エン」という接尾辞がアルキル基と共に使用されている場合(「アルキレン」)、これは他の基への結合点として2つの単結合を有する本明細書に定義されているアルキル基を意味することを意図している。「アルキレン」という用語は、メチレン、エチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレンおよび1,2-ジメチルエチレンを含む。

## 【0048】

「ハロアルキル」という用語は単独または組み合わせにおいて、1つ以上の水素が上に

50

定義したハロゲンで置換されている上に定義した意味を有するアルキルラジカルを指す。そのようなハロアルキルラジカルの例としては、クロロメチル、1-ブromoエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチルなどが挙げられる。 $C_{x-y}$ ハロアルキルおよび $C_{x-y}$ アルキルは、 $x-y$ 個の炭素原子を含むアルキル基を指す。好ましいハロアルキル基はジフルオロメチル、トリフルオロメチルである。

【0049】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、環式アルキル基、すなわち1個または2個の環式構造を有する一価の飽和もしくは不飽和のヒドロカルビル基である。シクロアルキルは単環式もしくは二環式のヒドロカルビル基を含む。シクロアルキル基は、当該環に3つ以上の炭素原子を含んでいてもよく、一般に本発明によれば、3~10個、より好ましくは3~8個の炭素原子、なおより好ましくは3~6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例としては、限定されるものではないがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、シクロプロピルが特に好ましい。

【0050】

環式基と共に「エン」という接尾辞が使用されている場合、これは、他の基への結合点として2つの単結合を有する本明細書に定義されている環式基を意味することを意図している。従って、本明細書中の「シクロアルキレン」は、式 $C_nH_{2n-2}$ の飽和の単素環式ヒドロカルビルビラジカルを指す。好適なシクロアルキレン基は、 $C_3-6$ シクロアルキレン基、好ましくは $C_3-5$ シクロアルキレン(すなわち、1,2-シクロプロピレン、1,1-シクロプロピレン、1,1-シクロブチレン、1,2-シクロブチレン、1,3-シクロブチレン、1,3-シクロペンチレンまたは1,1-シクロペンチレン)、より好ましくは $C_3-4$ シクロアルキレン(すなわち、1,2-シクロプロピレン、1,1-シクロプロピレン、1,1-シクロブチレン、1,2-シクロブチレン)である。

【0051】

シクロアルキル基中の少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置換されている場合、得られる環を本明細書では「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」と呼ぶ。

【0052】

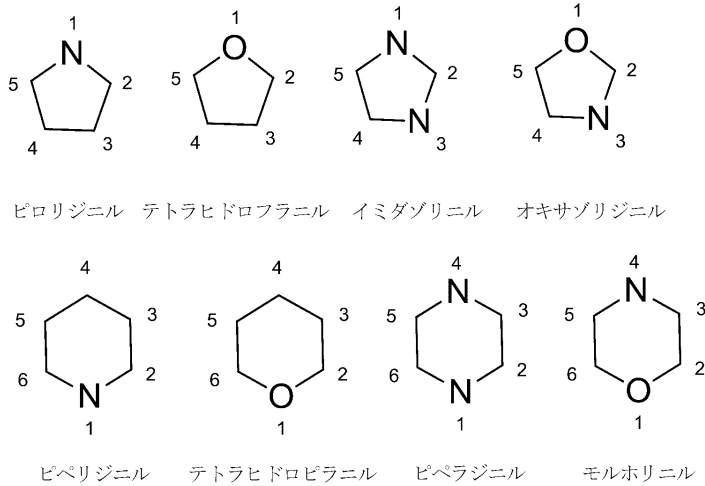
単独または別の基の一部としての本明細書で使用される「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロ」という用語は、少なくとも1つの炭素原子を含む環に少なくとも1つのヘテロ原子を有する非芳香族の完全飽和もしくは部分不飽和の環式基(例えば、3~7員環の単環式、7~11員環の二環式または全部で3~10個の環原子を含む環式基)を指す。ヘテロ原子を含む複素環基の各環は、窒素、酸素および/または硫黄原子から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有していてもよく、ここでは、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。複素環基の炭素原子のいずれかがオキソで置換されていてもよい(例えばピペリドン、ピロリジノン)。複素環基は原子価が許せば、当該環または環系のどのヘテロ原子または炭素原子において結合されていてもよい。多環式複素環の環は、縮合、架橋および/または1つ以上のスピロ原子を介して連結されていてもよい。例示的な複素環基としては、オキセタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、2-イミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、3H-インドリル、インドリニル、イソインドリニル、2-オキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、3-ジオキサラニル、1,4-ジオキサニル、2,5-ジオキシイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル(2-oxopyrrolodiny1)、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-2-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル

、チオモルホリン - 4 - イルスルホキシド、チオモルホリン - 4 - イルスルホン、1, 3 - ジオキソラニル、1, 4 - オキサチアニル (1, 4 - oxathianyl)、1H - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチオフェニル、N - ホルミルピペラジニルおよびモルホリン - 4 - イルが挙げられる。

【0053】

選択されるヘテロシクリルおよびヘテロシクリレン部分の環原子は、以下のスキームに基づいて番号が付されている。

【化6】



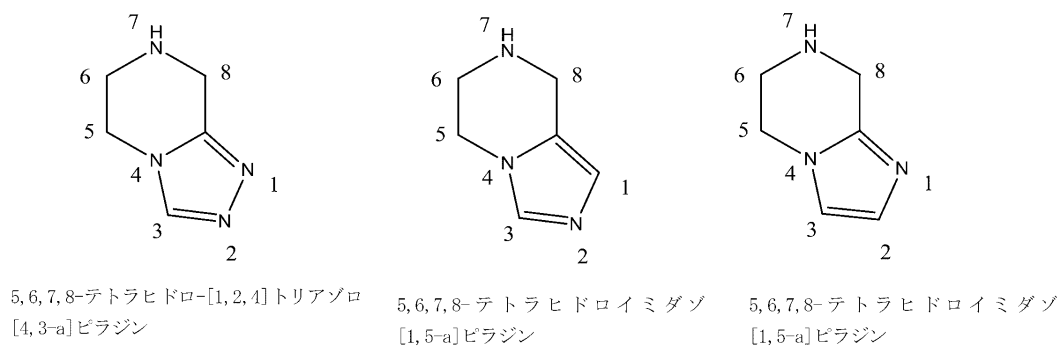
10

20

【0054】

縮合されたピペラジンの環原子は、以下のスキームに基づいて番号が付されている。

【化7】



30

40

【0055】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である典型的には5～12個、好ましくは6～10個の原子を含む、単一の環（すなわちフェニル）または互いに縮合された（例えばナフチル）か共有結合された複数の芳香族環を有する多価不飽和の芳香族ヒドロカルビル基を指す。芳香族環は任意にそこに縮合された1～2個のさらなる環（シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールのいずれか）を含んでいてもよい。アリールは、本明細書に列挙されている炭素環系の部分的に水素化

50



された誘導体を含むことも意図している。アリーの例は、フェニル、ビフェニル、ビフェニル、5-テトラニル、6-テトラニル、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、4-インデニル、5-インデニル、6-インデニル、7-インデニル、1-アセナフチレニル、2-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、5-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、5-アセナフチレニル、1-ペンタレニル、2-ペンタレニル、4-インダニル、5-インダニル、5-テトラヒドロナフチル、6-テトラヒドロナフチル、7-テトラヒドロナフチル、8-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチル、1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニルまたは5-ピレニルを含む。

10

## 【0056】

本明細書で使用される「アリーレン」という用語は、フェニレン、ビフェニレン、ナフチレン、インデニレン、ペンタレニレン、アズレニレンなどの二価の炭素環式芳香族環系を含むことを意図している。アリーレンは、上に列挙した炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むことも意図している。そのような部分的に水素化された誘導体の例は、1,2,3,4-テトラヒドロナフチレン、1,4-ジヒドロナフチレンなどである。

## 【0057】

アリール基中の少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置換されている場合、得られる環を本明細書ではヘテロアリール環と呼ぶ。

## 【0058】

単独または別の基の一部としての本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、限定されるものではないが炭素原子数が5~12の芳香族環または環系を指し、これは、典型的には5~6個の原子を含む互いに縮合されたか共有結合された1~2個の環を含み、その少なくとも1つは芳香族であり、これらの環の1つ以上における1つ以上の炭素原子は酸素、窒素および/または硫黄原子で置換されており、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。そのような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環に縮合されていてもよい。そのようなヘテロアリールの例としては、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、チエノ[3,2-b]フラニル、チエノ[3,2-b]チオフェニル、チエノ[2,3-d][1,3]チアゾリル、チエノ[2,3-d]イミダゾリル、テトラゾ[1,5-a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1,3-ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、2,1-ベンゾイソオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、2,1-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,2,3-ベンゾオキサジアゾリル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル、1,2,3-ベンゾチアジアゾリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、1,3-ベンゾジオキサソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルが挙げられる。

20

30

40

## 【0059】

本明細書で使用される「ヘテロアリーレン」という用語は、ピリジニレンなどの二価の炭素環式芳香族環系を意味する。

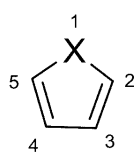
## 【0060】

選択されるヘテロアリールまたはヘテロアリーレン部分の環原子は、以下のスキームに

50

基づいて番号が付されている。

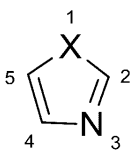
【化 8】



XはN、OまたはS  
から選択される

例：

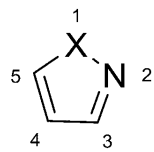
ピロリル  
プラニル  
チオフェニル



XはN、OまたはS  
から選択される

例：

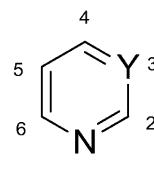
イミダゾリル  
オキサゾリル  
チアゾリル



XはN、OまたはS  
から選択される

例：

ピラゾリル  
イソオキサゾリル  
イソチアゾリル

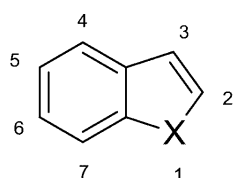


XはC、Nから選択  
される

例：

ピリジル  
ピリミジニル

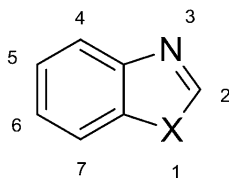
10



XはN、OまたはS  
から選択される

例：

インドリル  
ベンゾフラニル  
ベンゾチオフィニル



XはN、OまたはS  
から選択される

例：

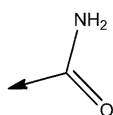
ベンゾイミダゾリル  
ベンゾオキサゾリル  
ベンゾチアゾリル

20

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用される「カルバモイル」という用語は、以下の式の基：

【化 9】



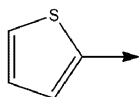
30

(式中、矢印は結合点を定める)を意味する。

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される「チオフェン - 2 - イル」という用語は、以下の式の基：

【化 1 0】



40

50

(式中、矢印は結合点を定める)を意味する。

【0063】

NK3R拮抗薬は不斉中心を含んでいることがあり、そのため異なる立体異性体として存在することがある。従って、本発明は全ての可能な立体異性体を含み、かつラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体およびそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一の鏡像異性体として望まれる場合、それぞれが当該技術分野で知られている立体特異的合成、最終生成物または任意の好都合な中間体の分割またはキラルクロマトグラフ法によってそれらを得てもよい。

【0064】

不斉炭素からの結合は、本明細書では実線

10


【化11】

(—)、

ジグザグ線

【化12】

20

()、

実線の楔形


【化13】

30

()、

または破線の楔形

【化14】

()

40

を用いて示されている場合がある。不斉炭素原子からの結合を示すための実線の使用は、具体的な立体異性体が含まれることが文脈から明らかでない限り、任意の相対比の全ての可能な立体異性体が含まれることを意図していることを示すものとする。一例として、1つの不斉炭素を含む化合物において不斉炭素原子からの結合を示す実線は、両方の鏡像異性体のラセミ混合物を包含する。本明細書で使用される「ラセミの」という用語は、その2種類の鏡像異性体が1/1の比であることを示す。不斉炭素原子からの結合を示すための実線または破線の楔形のいずれかの使用は、図示されている立体異性体のみが含まれる

50

ことを意図していることを示すものとする。

【0065】

NK3R拮抗薬は薬学的に許容される塩の形態であってもよい。薬学的に許容される塩としてはそれらの酸付加塩および塩基塩が挙げられる。好適な酸付加塩は非毒性塩を形成する酸から形成されている。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩(naphthylate)、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシノホ酸塩が挙げられる。好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンおよび亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩が形成されてもよい。好ましい薬学的に許容される塩としては、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、重硫酸塩/硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩および酢酸塩が挙げられる。

10

20

【0066】

NK3R拮抗薬が酸性基ならびに塩基性基を含む場合、NK3R拮抗薬は分子内塩も形成してもよく、そのような化合物は本発明の範囲内である。NK3R拮抗薬が水素供与ヘテロ原子(例えばNH)を含む場合、本発明は、前記水素原子を当該分子内の塩基性基または原子に移動させることによって形成される塩および/または異性体も包含する。

【0067】

薬学的に許容される塩を、

- (i) 当該化合物を所望の酸と反応させる方法、
  - (ii) 当該化合物を所望の塩基と反応させる方法、
  - (iii) 当該化合物の好適な前駆体から酸もしくは塩基不安定保護基を除去する方法、または所望の酸を用いて好適な環式前駆体、例えばラクトンまたはラクタムを開環させる方法、あるいは
  - (iv) 適当な酸と反応させるか好適なイオン交換カラムを用いて当該化合物のある塩を別の塩に変換させる方法
- のうちの1つ以上によって調製してもよい。

30

【0068】

これらの反応は全て典型的には溶液中で行う。当該塩は溶液から沈殿させて濾過によって回収してもよく、あるいは溶媒の蒸発によって回収してもよい。当該塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化状態からほとんどイオン化されていない程度まで様々であってもよい。

40

【0069】

「溶媒和物」という用語は、目的の化合物と1種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールとを含む分子複合体を記述するために本明細書で使用される。「水和物」という用語は前記溶媒が水である場合に用いられる。

【0070】

また、一般に目的の化合物の塩に関しては薬学的に許容される塩が好ましいが、本発明はその最も広い意味では薬学的に許容されない塩も含み、それらを例えば目的の化合物の単離および/または精製で使用することができることに留意されたい。例えば、光学的に

50

活性な酸または塩基と共に形成される塩を使用して、当該化合物の光学的に活性な異性体の分離を容易にすることができるジアステレオマー塩を形成してもよい。

【0071】

本発明は一般に、NK3R拮抗薬の全ての薬学的に許容されるプロドラッグおよびプロドラッグも包含する。

【0072】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、その生体内変換産物が活性な薬物であるエステルなどの目的の化合物の薬理的に許容される誘導体を意味する。プロドラッグは生物学的利用能の増加を特徴とし、かつ生体内で容易に代謝されて活性化化合物になる。本発明の目的に適したプロドラッグとしては、カルボン酸エステル、特にアルキルエステル、アリールエステル、アシルオキシアルキルエステルおよびジオキソレンカルボン酸エステル、アスコルビン酸エステル、アルキルチオエステルまたはアリールチオエステルなどのチオエステルおよびアミドが挙げられる。

10

【0073】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、プロドラッグが薬物の投与が指示されている体の領域に到達する前または後のどちらかで体内または体外のどちらかにおいて修飾が生じ得る薬物種を形成するように修飾されたあらゆる化合物を意味する。

【0074】

「薬学的に許容される」という用語は、動物、より好ましくはヒトでの使用のために規制当局によって認可されているか認可可能であること、あるいは公認の薬局方に列挙されていることを意味する。それは生物学的またはそれ以外において望ましくないものではない物質であればよく、すなわち当該物質は、どんな望ましくない生物学的作用も引き起こさず、あるいはそれが含まれている組成物の成分のいずれとも有害に相互作用することもなく個体に投与することができる。

20

【0075】

「生理学的に許容される」という用語は、使用条件において毒性または有害作用も有さず、かつ活性物質に対して不活性である媒体を指す。そのような媒体は、例えばその目的に応じて着香剤、着色剤、充填剤、防腐剤、希釈剤、湿潤剤または懸濁化剤などの各種添加剤を含んでいてもよい。そのような媒体により、有効成分の1種の即時放出、修正放出(modified release)または制御放出も可能にしてもよい。

30

【0076】

「ヒト」という用語は、両方の性別およびあらゆる発育段階にある対象(すなわち、新生児、乳幼児、若年、青年、成人)を指す。

【0077】

「投与」またはその変形(例えば、「投与すること」という用語は、活性剤または活性物質(例えば、NK-3拮抗薬)を単独または組成物の一部としてそれを必要とする対象または患者に提供することを意味する。

【発明を実施するための形態】

【0078】

本発明は、過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療処置または美容処置のための、好ましくは過剰な体脂肪の治療処置および/または体脂肪増加の予防のためのNK-3受容体拮抗薬(本明細書ではNK3R拮抗薬ともいう)の使用に関する。好適なNK3R拮抗薬およびその製剤について以下に記載する。

40

【0079】

NK3R拮抗薬

本発明の治療および美容方法においてあらゆる好適なNK3R拮抗薬を使用することができる。「好適なNK3R拮抗薬」とは、好適な薬理学的特性を有し、かつ特に脳関門を通過するNK3R拮抗薬を指す。特に、限定されるものではないが、その立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドおよび同形の結晶形を含むあらゆるNK3R拮抗薬を使用することがで

50

きる。

【0080】

一実施形態によれば、NK3R拮抗薬は、限定されるものではないが、その立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドおよび同形の結晶形ならびにペプチドNK3R拮抗薬などの非ペプチド小分子拮抗薬を含む群から選択される。

【0081】

一実施形態によれば、本発明で使用されるNK3R拮抗薬は、選択的NK3R拮抗薬である。「選択的NK3R拮抗薬」とは、NK1および/またはNK2受容体に対して選択的であるNK-3受容体の拮抗薬を指す。

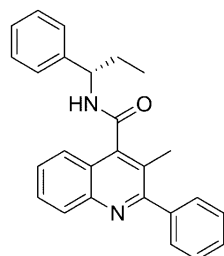
10

【0082】

一実施形態によれば、NK3R拮抗薬は、以下（またはその立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドおよび同形の結晶形）：

(a) SB222200（例えば、Tocris Bioscience社から入手可能）、3-メチル-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル]-4-キノリンカルボキサミド（CAS番号：174635-69-9）

【化15】

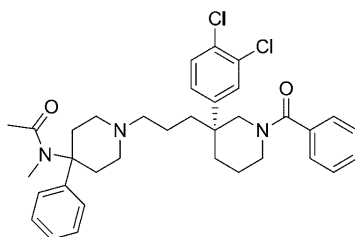


20

(b) SR142801（オサネタント（osanetant））（例えば、ドイツのAxon Medchem社から入手可能）、(R)-N-(1-(3-(1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル)プロピル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセトアミド（CAS番号：160492-56-8）

30

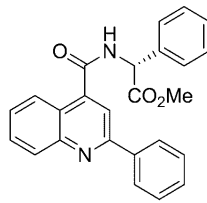
【化16】



40

(c) SB218795（例えば、Tocris Bioscience社から入手可能）、(R)-[[2-フェニル-4-キノリニル]カルボニル]アミノ]-メチルエステルベンゼン酢酸（CAS番号：174635-53-1）

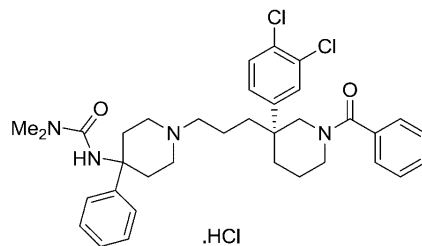
## 【化17】



10

(d) SSR146977 塩酸塩 (例えば、Tocris Bioscience社から入手可能)、N1 - [1 - 3 - [(3R) - 1 - ベンゾイル - 3 - (3 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - ピペリジニル]プロピル] - 4 - フェニル - ピペリジニル] - N, N - ジメチル尿素塩酸塩 (CAS番号: 264618 - 38 - 4)

## 【化18】

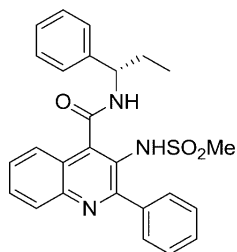


20

(e) AZD2624 (AZD4901ともいう) (Astra Zeneca社)、3 - メタンスルホンアミド - 2 - フェニル - N - [(1S) - 1 - フェニルプロピル]キノリン - 4 - カルボキサミド (CAS番号: 941690 - 55 - 7)

30

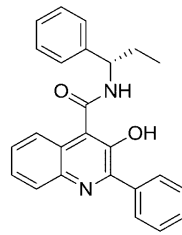
## 【化19】



40

(f) SB223412 (タルネタント (Talnetant)) (例えば、Tocris Bioscience社から入手可能)、3 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - N - [(1S) - 1 - フェニルプロピル] - 4 - キノリンカルボキサミド (CAS番号: 174636 - 32 - 9)

## 【化 2 0】

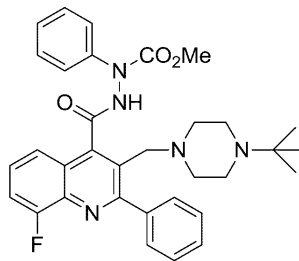


10

(g) 化合物 8 m (Elliottら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 5752-5756に開示されている)、2 - ( 3 - ( ( 4 - ( tert - ブチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 8 - フルオロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボニル ) - 1 - フェニルヒドラジンカルボン酸メチル

## 【化 2 1】

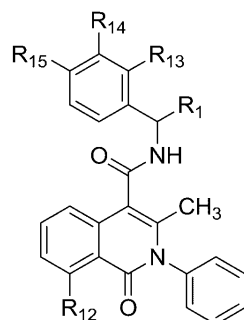
20



30

(h) 米国特許第 8 , 4 2 0 , 6 6 7 号に開示されている一般式 A のイソキノロン誘導体 NK 3 R 拮抗薬のうちの 1 種以上 :

## 【化 2 2】



40

またはその薬学的に許容される塩

(式中、

$R_1$  は、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、

50

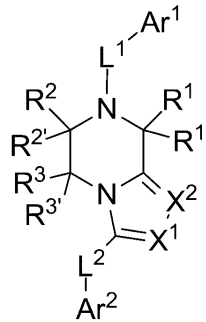


$R_{12}$  は、フルオロまたはクロロを表し、かつ

$R_{13}$ 、 $R_{14}$  および  $R_{15}$  はそれぞれ個々に、水素、フルオロまたはクロロを表し、ここで  $R_{13}$ 、 $R_{14}$  および  $R_{15}$  のうちの 2 つは水素を表す)、

(i) 国際公開第 2011/121137 号に開示されている一般式 I の NK3R 拮抗薬のうちの 1 種以上:

【化 23】



10

20

およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物

(式中、

$Ar^1$  は、5～6員環のアリールまたはヘテロアリール基、3～6員環のシクロアルキル基、3～6員環のヘテロシクリル基または C3～C6 アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されているか、2 つの置換基はアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2 つの置換基は、それらが結合する前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基と一緒にシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分を形成しているか、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基に縮合されて 1 つ以上のアリール部分であってもよく、前記置換基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシから選択される 1 つ以上のさらなる置換基で任意に置換されており、

30

40

$L^1$  は、 $R^{2'}$  が  $R^2$  と一緒にオキソ置換基を形成しているという条件で、ハロ、メチルまたはエチルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキレンであるか、 $L^1$  はカルボニルまたはスルホニルであるか、 $L^1$  は  $-(C=O)-CH_2-$  であり、ここで C=O は当該ピペラジン窒素に結合され、かつ  $CH_2$  は  $Ar^1$  に結合され、

$R^1$  は H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、アリールまたはアラルキル基であり、前記アルキル、アリールまたはアラルキル基はそれぞれ、ハロまたはヒドロキシルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されており、

$R^{1'}$  は H または C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル基であり、

$R^2$  は H または C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキル基であり、

50

$R^{2'}$  はHまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であるか、 $L^1$  がハロ、メチルまたはエチルから選択される1つ以上の基で任意に置換されている  $C_1 \sim C_2$  アルキレンである場合、 $R^{2'}$  は  $R^2$  と一緒にオキソ置換基を形成しており、

$R^3$  はHまたは、1つのヒドロキシで任意に置換された  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、

$R^{3'}$  はHまたは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基であり、

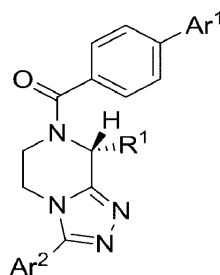
$X^1$  および  $X^2$  は独立してNまたはC-Z（式中、 $X^1$  および  $X^2$  がどちらもC-Zにはなり得ないという条件で、ZはHまたは  $C_1 \sim C_2$  アルキルである）から選択され、

$L^2$  は単結合またはカルボニルであり、

$Ar^2$  は5～6員環のアリールまたはヘテロアリール基であり、前記アリールまたはヘテロアリール基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルホニルアルキル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される1つ以上の基で任意に置換されているか、2つの置換基はアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、前記アリールまたはヘテロアリール基に縮合されて1つ以上のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分であってもよく、前記置換基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルキルで任意に置換されたヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシアリール、ヒドロキシアリールアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシまたはアルコキシカルボニルアミノアルコキシから選択される1つ以上のさらなる置換基で任意に置換されている）

(j) 国際公開第2013/050424号に開示されている一般式IIのNK3R拮抗薬のうち1種以上：

【化24】



およびその薬学的に許容される溶媒和物

(式中、

$Ar^1$  は非置換のチオフェン-2-イル、非置換のフェニルまたは4-フルオロフェニルであり、

$R^1$  はHまたはメチルであり、

$Ar^2$  は一般式(i)、(ii)または(iii)：

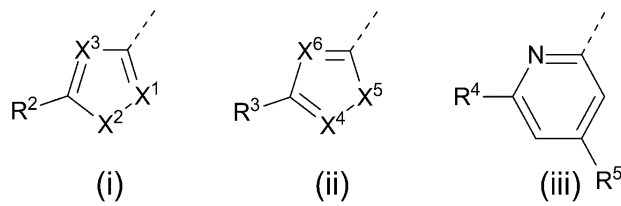
10

20

30

40

## 【化 2 5】



10

(式中、

$R^2$  は直鎖状もしくは分岐鎖状 C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 2 ハロアルキル、直鎖状もしくは分岐鎖状 C 2 ~ C 3 アルケニル、C 3 ~ C 4 シクロアルキルまたはジ (C 1 ~ C 2 アルキル) アミノであり、

$X^1$  は N または C -  $R^6$  (式中、 $R^6$  は H、フルオロまたは C 1 ~ C 2 アルキルである) であり、

$X^2$  は O または S であり、

$X^3$  は N であるか、 $X^1$  が N であり、かつ  $X^2$  が N -  $R^7$  (式中、 $R^7$  は直鎖状もしくは分岐鎖状 C 1 ~ C 3 アルキルまたはシクロプロピルである) であるという条件で、 $X^3$  は CH であり、

20

$R^3$  は直鎖状もしくは分岐鎖状 C 1 ~ C 4 アルキルまたは C 3 ~ C 4 シクロアルキルであり、

$X^4$  は N または C -  $R^8$  (式中、 $R^8$  は H または C 1 ~ C 2 アルキルである) であり、

、

$X^5$  は O または S であり、

$X^6$  は N であるか、 $X^4$  が N であり、かつ  $X^5$  が N -  $R^9$  (式中、 $R^9$  は直鎖状もしくは分岐鎖状 C 1 ~ C 3 アルキルまたはシクロプロピルである) であるという条件で、 $X^6$  は CH であり、

$R^4$  はハロ、シアノ、メチルまたはヒドロキシルであり、

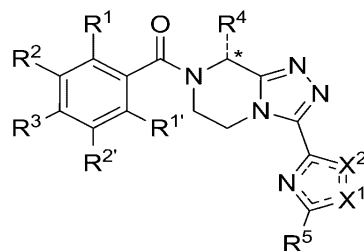
30

$R^5$  は H またはハロである)

である)

(k) 国際公開第 2014/154895 号に開示されている一般式 III の NK3R 拮抗薬のうち 1 種以上:

## 【化 2 6】



40

およびその薬学的に許容される溶媒和物

(式中、

$R^1$  は H、F またはメチルであり、

$R^{1'}$  は H であり、

50

$R^2$  は H、F、Cl または メトキシ であり、

$R^{2'}$  は H または F であり、

$R^3$  は H、F、Cl、メチル、トリフルオロメチル、ニトリルであるか、 $R^5$  がメチルでないという条件で、 $R^3$  はチオフェン-2-イルであり、

$R^4$  は、メチル、エチル、n-プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

$R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、好ましくは、 $R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、

$X^1$  は N であり、かつ  $X^2$  は S または O であるか、 $X^1$  は S であり、かつ  $X^2$  は N であり、

【化 27】

10

==

20

は、 $X^1$  および  $X^2$  に応じて単結合または二重結合を表し、

【化 28】

\*--

30

は、式 III の化合物の (R) - 鏡像異性体またはラセミ体を表す)

(1) 国際公開第 2014/154896 号に開示されている NK3R 拮抗薬のうち 1 種以上、

(m) 国際公開第 2014/154897 号に開示されている NK3R 拮抗薬のうち 1 種以上

を含む群から選択される。

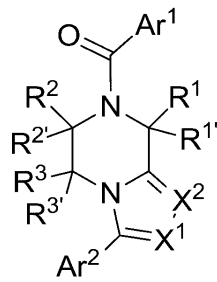
40

【0083】

—実施形態によれば、国際公開第 2011/121137 号に開示されているグループ

(i) の式 I の化合物は、式 I b の化合物：

## 【化29】



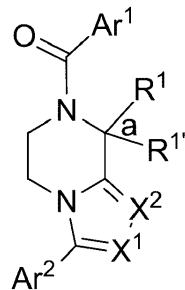
10

およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ は式Iに定義されているとおりである）である。

## 【0084】

—実施形態によれば、国際公開第2011/121137号に開示されているグループ(i)の式Iの化合物は、式Icの化合物：

## 【化30】



20

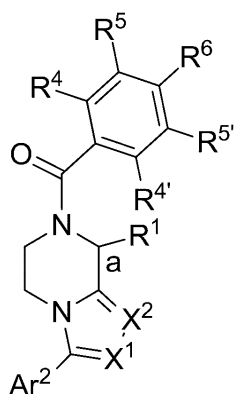
およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物（式中、 $a$ は $R^1$ をピペラジン部分に結合する結合を示し、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $X^1$ および $X^2$ は式Iに定義されているとおりである）である。

## 【0085】

—実施形態によれば、国際公開第2011/121137号に開示されているグループ(i)の式Iの化合物は、式Id-1の化合物：

30

## 【化 3 1】



10

およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物

(式中、

aはR1をピペラジン部分に結合する結合を示し、かつ

Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は式Iに定義されているとおりであり、かつ

20

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、R<sup>5</sup>はR<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>と一緒に、あるいはR<sup>5'</sup>はR<sup>4'</sup>またはR<sup>6</sup>と一緒にアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、R<sup>5</sup>はR<sup>4</sup>またはR<sup>6</sup>と一緒に、あるいはR<sup>5'</sup>はR<sup>4'</sup>またはR<sup>6</sup>と一緒にそれらが結合するフェニル基に縮合されたアリール部分を形成しており、前記置換基はそれぞれ、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択される1つ以上のさらなる置換基で任意に置換されている)

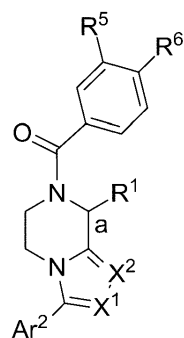
30

である。

## 【0086】

一実施形態によれば、国際公開第2011/121137号に開示されているグループ(i)の式Iの化合物は、式Ie-1の化合物:

## 【化 3 2】



10

およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物

(式中、

a は R<sup>1</sup> をピペラジン部分に結合する結合を示し、かつ

Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は式 I に定義されているとおりであり、かつ

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は独立して、H、ハロ、シアノ、アルキル、シクロプロピル、アリール、ヘテロアリールから選択され、前記アリールおよびヘテロアリール基はそれぞれ、ハロ、アルキル、シクロプロピルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されているか、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は一緒にそれらが結合するフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している)

20

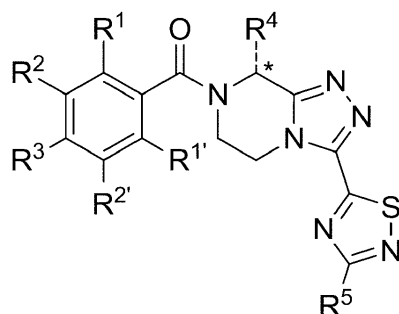
である。

## 【0087】

一実施形態によれば、国際公開第 2014/154895 号に開示されているグループ

(k) の式 III の化合物は、式 III a の化合物：

## 【化 3 3】



30

およびその薬学的に許容される溶媒和物

(式中、

R<sup>1</sup> は H、F またはメチルであり、

R<sup>1'</sup> は H であり、

R<sup>2</sup> は H、F、Cl またはメトキシであり、

R<sup>2'</sup> は H または F であり、

R<sup>3</sup> は、H、F、Cl、メチル、トリフルオロメチルまたはニトリルであり、

R<sup>4</sup> は、メチル、エチル、n-プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、好ましくは、R<sup>4</sup> は、メ

50

チル、エチル、*n*-プロピルまたはヒドロキシエチルであり、

$R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、好ましくは、 $R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、好ましくは、 $R^5$  は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはジフルオロメチルであり、好ましくは、 $R^5$  はメチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、

【化34】

10

\* ---

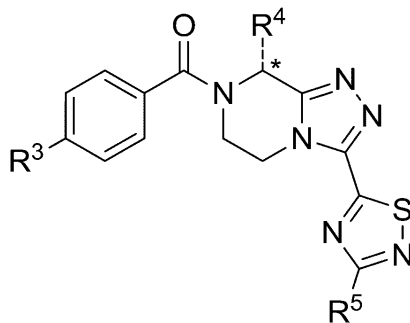
は、式Iaの化合物の(R)-鏡像異性体またはラセミ体を表す)である。

【0088】

一実施形態によれば、国際公開第2014/154895号に開示されているグループ(k)の式IIIの化合物は、式IIIa-1の化合物:

【化35】

20



30

およびその薬学的に許容される溶媒和物

(式中、

$R^3$  はH、F、Cl、メチル、トリフルオロメチルまたはニトリルであり、好ましくは、 $R^3$  はH、FまたはClであり、

$R^4$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、好ましくは、 $R^4$  は、メチル、エチル、*n*-プロピルまたはヒドロキシエチルであり、

40

$R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチルまたは2,2,2-トリフルオロエチルであり、好ましくは、 $R^5$  は、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルであり、好ましくは、 $R^5$  はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはジフルオロメチルであり、好ましくは、 $R^5$  はメチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり、



【化 3 6】

\*  
---

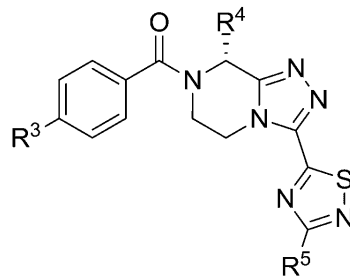
は、( R ) - 鏡像異性体またはラセミ体を表す)  
である。

10

【 0 0 8 9 】

一実施形態によれば、国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 4 8 9 5 号に開示されているグループ  
( k ) の式 I I I の化合物は、式 I I I a - 1 ' の化合物：

【化 3 7】



20

およびその薬学的に許容される溶媒和物 ( 式中、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は式 I I I a - 1  
に定義されているとおりである ) である。

【 0 0 9 0 】

一実施形態によれば、国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 1 1 3 7 号に開示されているグループ  
( i )、国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 0 4 2 4 号に開示されているグループ ( j ) および国  
際公開第 2 0 1 4 / 1 5 4 8 9 5 号に開示されているグループ ( k ) の具体的な化合物と  
しては、以下の化合物およびそれらの薬学的に許容される溶媒和物が挙げられる。

30

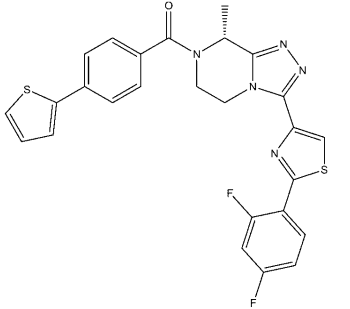
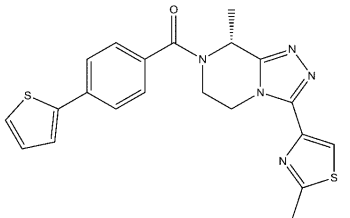
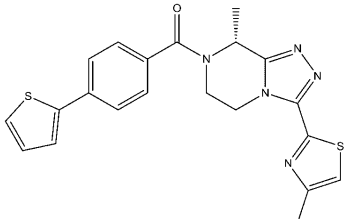
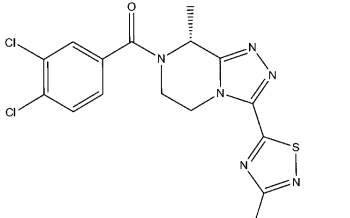
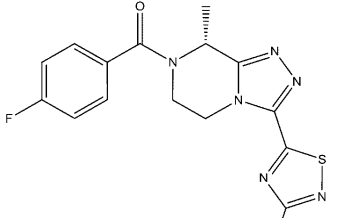
【表 1】

C p d 番号	構造	化学名	MW
i-71		(R) - (4-フルオロフェニル) (3 - (2 - (4-フルオロフェニル) チアゾール - 4 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8 H) - イル) メタノン	438.5
i-114		(8 - メチル - 3 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8 H) - イル) (4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) メタノン	468.5
i-144		(R) - (8 - メチル - 3 - (キノリン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8 H) - イル) (4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) メタノン	452.5

10

20

30

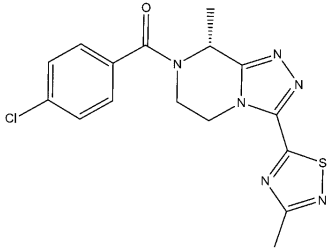
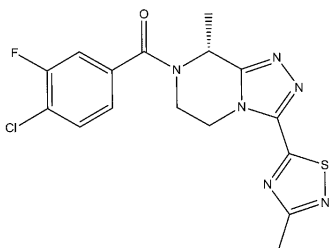
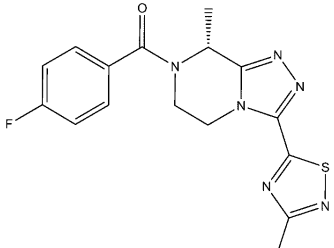
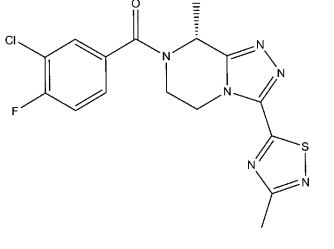
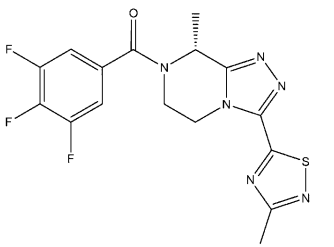
i-156		<p>(R) - (3 - (2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)チアゾール - 4 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) (4 - (チオフエン - 2 - イル) フェニル) メタノン</p>	520.6
j-1		<p>(R) - (8 - メチル - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) (4 - (チオフエン - 2 - イル) フェニル) メタノン</p>	421.53
j-19		<p>(R) - (8 - メチル - 3 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) (4 - (チオフエン - 2 - イル) フェニル) メタノン</p>	421.54
k-1		<p>(R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) メタノン</p>	409.29
k-2		<p>(R) - (3 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン</p>	372.42

10

20

30

40

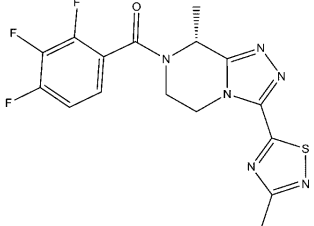
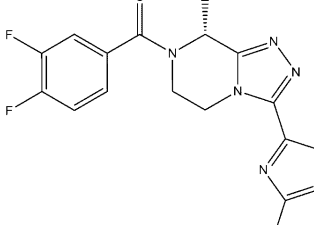
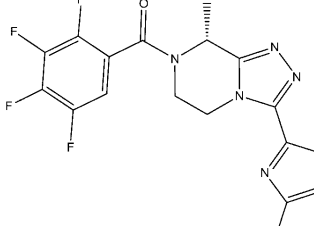
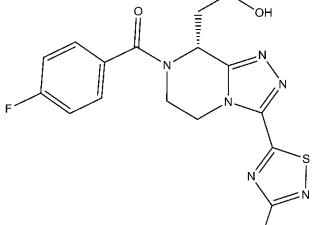
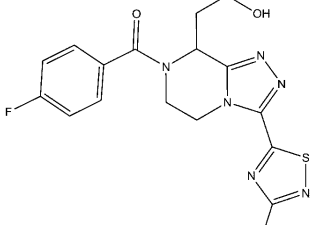
k-3		(R) - (4-クロロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メタノン	374.85
k-4		(R) - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メタノン	392.84
k-5		(R) - (4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メタノン	358.39
k-6		(R) - (3-クロロ-4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メタノン	392.84
k-7		(R) - (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -イル) (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) メタノン	394.37

10

20

30

40

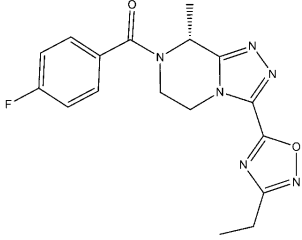
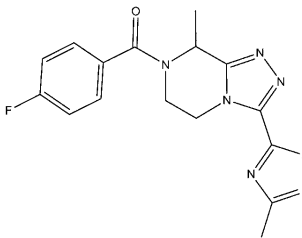
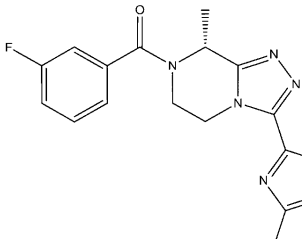
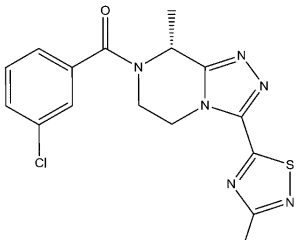
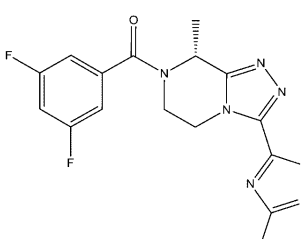
k-8		(R) - (8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(2,3,4-トリフルオロフェニル)メタノン	394.37
k-9		(R) - (3,4-ジフルオロフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン	376.38
k-10		(R) - (8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)メタノン	412.36
k-11		(R) - (4-フルオロフェニル)(8-(2-ヒドロキシエチル) - 3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン	388.42
k-12		(4-フルオロフェニル)(8-(2-ヒドロキシエチル) - 3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン	388.42

10

20

30

40

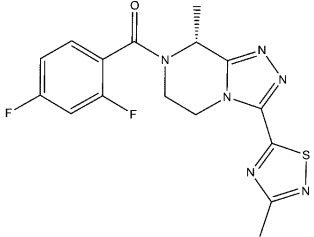
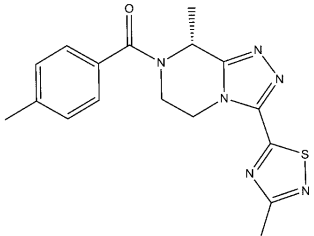
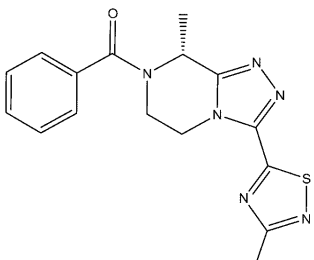
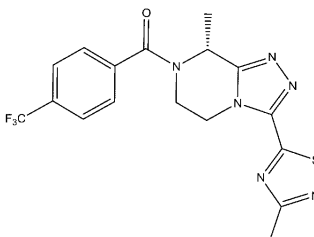
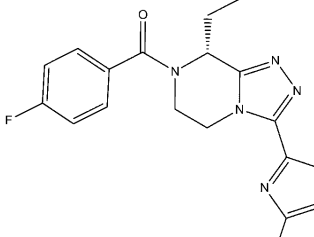
k-13		(R) - (3 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8H) - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン	356.35
k-14		(4 - フルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8H) - イル) メタノン	358.39
k-15		(R) - (3 - フルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8H) - イル) メタノン	358.39
k-16		(R) - (3 - クロロフェニル) (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8H) - イル) メタノン	374.85
k-17		(R) - (3, 5 - ジフルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジジン - 7 (8H) - イル) メタノン	376.38

10

20

30

40

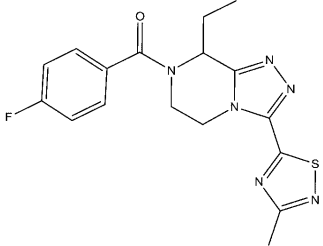
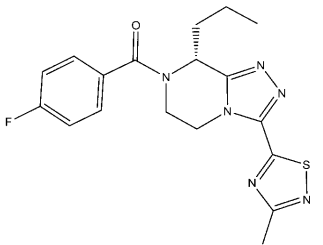
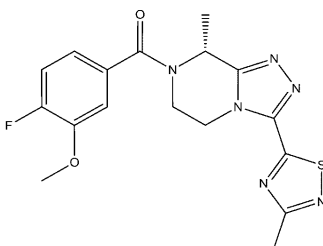
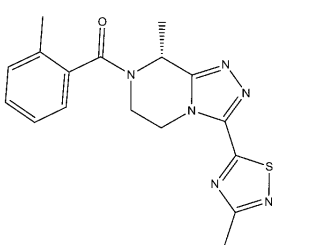
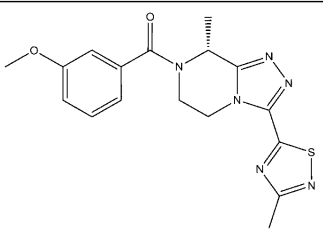
k-18		(R) - (2, 4-ジフルオロフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	376.38
k-19		(R) - (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(p-トリル)メタノン	354.43
k-20		(R) - (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(フェニル)メタノン	340.4
k-21		(R) - (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン	408.4
k-22		(R) - (8-エチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	372.42

10

20

30

40

k-23		(8-エチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	372.42
k-24		(R)-(4-フルオロフェニル)(3-(3-メチル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル)-8-プロピル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	386.45
k-25		(R)-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	388.42
k-26		(R)-(8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(o-トリル)メタノン	354.43
k-27		(R)-(3-メトキシフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	370.43

10

20

30

40



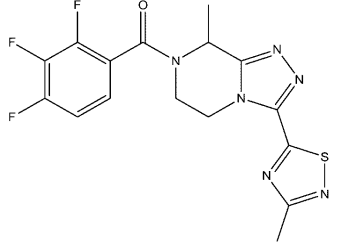
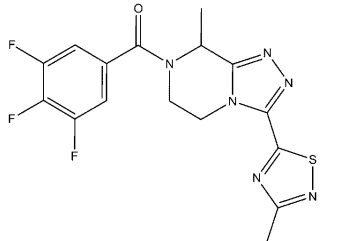
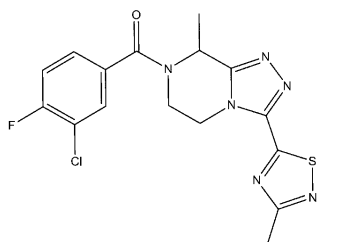
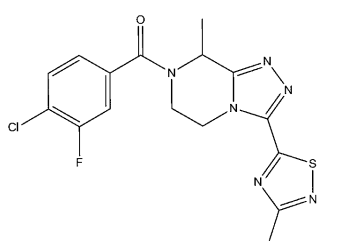
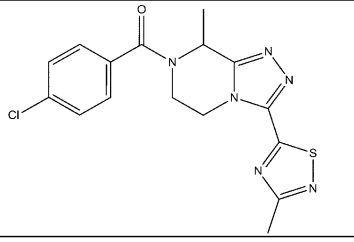
k-28		(R) - (4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを7(8H)-イル) メタノン	342.33
k-29		(R) - 4 - (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジンを7 - カルボニル) ベンゾニトリル	365.41
k-30		(R) - (3 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジンを7(8H) - イル) (4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) メタノン	420.49
k-31		(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを7(8H)-イル) (2,3,4,5-テトラフルオロフェニル) メタノン	412.36
k-32		(3,4-ジフルオロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル) - 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを7(8H)-イル) メタノン	376.38

10

20

30

40

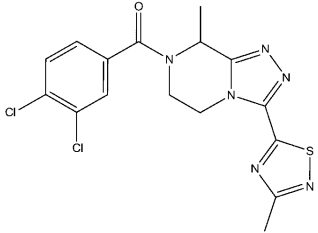
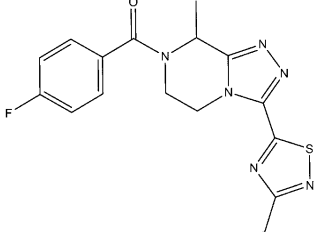
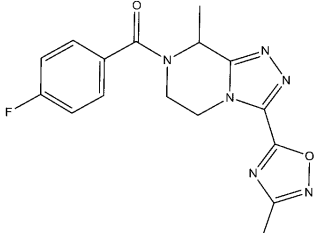
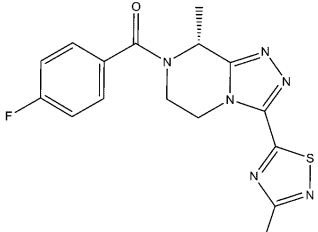
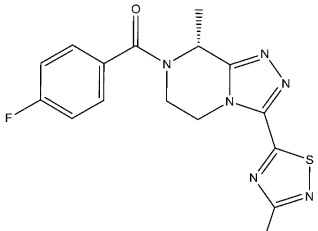
k-33		(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(2,3,4-トリフルオロフェニル)メタノン	394.37
k-34		(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(3,4,5-トリフルオロフェニル)メタノン	394.37
k-35		(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	392.84
k-36		(4-クロロ-3-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	392.84
k-37		(4-クロロフェニル)(8-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	374.85

10

20

30

40

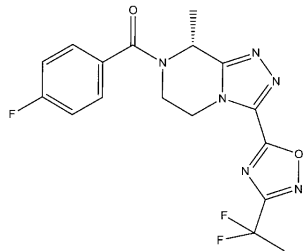
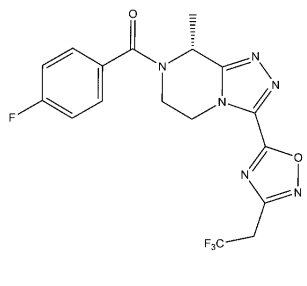
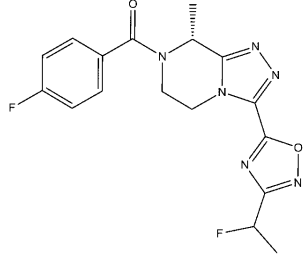
k-38		<p>(3, 4-ジクロロフェニル) (8-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン</p>	409.29
k-39		<p>(3-(3-エチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル) メタノン</p>	372.42
k-40		<p>(3-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル) メタノン</p>	356.35
k-41		<p>(R)-(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン</p>	412.36
k-42		<p>(R)-(3-(3-(ジフルオロメチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル) メタノン</p>	394.37

10

20

30

40

k-43		(R) - (3 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジシン - 7 (8H) - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン	392.34
k-44		(R) - (4 - フルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジシン - 7 (8H) - イル) メタノン	410.33
k-45		((8R) - 3 - (3 - (1 - フルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 8 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジシン - 7 (8H) - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン	374.34

10

20

## 【0091】

表1中の「Cpd」という用語は化合物を意味する。ChemBioDraw (登録商標) Ultraバージョン12.0 (PerkinElmer社)を用いて、これらの化合物を命名した。

30

## 【0092】

具体的な実施形態によれば、NK3R拮抗薬はk-5である。

## 【0093】

具体的な実施形態によれば、NK3R拮抗薬はSB222200ではない。

## 【0094】

NK3R拮抗薬を含む製剤

本発明は、過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療処置または美容処置のための、好ましくは過剰な体脂肪の治療処置および/または体脂肪増加の予防で使用されるNK3R拮抗薬を含む製剤にも関する。

40

## 【0095】

過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療処置、好ましくは過剰な体脂肪の治療処置および/または体脂肪増加の予防の場合、当該製剤は医薬組成物である。一実施形態によれば、当該医薬組成物は、上記NK3R拮抗薬と、例えば少なくとも1種の担体、希釈剤、賦形剤および/またはアジュバントなどの少なくとも1種の薬学的に許容される媒体とを含む。上述のとおり、NK3R拮抗薬は立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドまたは同形の結晶形であってもよい。

## 【0096】

50

過剰な体脂肪および/または過剰な体重の美容処置の場合、当該製剤は美容組成物である。一実施形態によれば、当該美容組成物は、上記NK3R拮抗薬と、少なくとも1種の生理学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤および/またはアジュバントとを含む。上述のとおり、NK3R拮抗薬は立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドまたは同形の結晶形であってもよい。

【0097】

本発明に係る使用のためのNK3R拮抗薬の製剤ならびにその量は当該処置の治療または美容目的によって決まり、当業者には明らかであろう。

【0098】

非限定的な例として、そのような製剤は、経口投与、非経口投与（静脈内、筋肉内もしくは皮下注射または静脈内注入）、局所投与（眼投与を含む）、吸入による投与、例えば皮膚パッチなどによる経皮投与、埋込錠による投与、坐剤による投与などに適した形態であってもよい。投与様式に応じて固体、半固体または液体であってもよいそのような好適な投与形態ならびにそれらの調製で使用される方法および担体、希釈剤および賦形剤は当業者には明らかであろう（例えば、「レミントンの製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」の最新版を参照）。

【0099】

そのような製剤のいくつかの好ましいが非限定的な例としては、錠剤、丸剤、粉末、トローチ剤、小袋、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟膏、クリーム、ローション、軟および硬ゼラチンカプセル、坐剤、滴剤、ポーラスとしての投与および/または連続投与のための無菌注射溶液および無菌包装粉末（通常は使用前に再構成される）が挙げられ、これらをそのような製剤に本質的に適した担体、賦形剤および希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（無菌）水、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油および鉱油または好適なそれらの混合物と共に製剤化してもよい。当該製剤は、そのような製剤でよく使用される他の物質、例えば、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、保存料、甘味料、着香剤、流量調整剤、離型剤などを任意に含むことができる。また、当該組成物をその中に含まれる活性化合物の急速放出、持続放出または遅延放出を与えるように製剤化してもよい。

【0100】

具体的な実施形態によれば、当該製剤は経口投与に適した形態である。好ましい実施形態によれば、当該製剤は、錠剤、丸剤、粉末、トローチ剤、小袋、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟および硬ゼラチンカプセルまたは滴剤の形態である。具体的な実施形態によれば、当該製剤は錠剤の形態である。別の具体的な実施形態によれば、当該製剤は軟もしくは硬ゼラチンカプセルの形態である。別の具体的な実施形態によれば、当該製剤は、好ましくは小袋に入れたばらばらの粉末の形態である。

【0101】

本発明の製剤は好ましくは単位剤形であり、任意に製品情報を含む1冊以上の小冊子および/または使用説明書と共に、例えば、箱、プリスター、バイアル、瓶、小袋、アンプルまたは任意の他の好適な単回投与または複数回投与用ホルダーまたは容器（適切にラベルが付けられていてもよい）に好適に包装されていてもよい。一般に、そのような単位用量は、単位用量当たり0.05~1000mg、通常は1~500mg、好ましくは2~150mg、例えば、約2、4、8、16、32、64または128mgのNK3R拮抗薬を含む。別の実施形態によれば、そのような単位用量は、単位用量当たり0.05~1000mg、通常は1~500mg、好ましくは2~400mg、好ましくは2~200

10

20

30

40

50

mgのNK3R拮抗薬を含む。

【0102】

治療的または美容的使用および投与経路に応じて、NK3R拮抗薬は、通常は1日当たり患者の1キログラム体重当たり0.001~10mg、より多くの場合に1キログラム体重当たり0.01~4mg、好ましくは1キログラム体重当たり0.02~1.5mg、例えば1キログラム体重当たり約0.02、0.04、0.08、0.16、0.32、0.64または1.28mgであり、これらを単回1日用量として投与してもよく、1回以上の1日用量に分けてもよく、あるいは、例えば点滴を用いて本質的に連続的に投与してもよい。別の実施形態によれば、NK3R拮抗薬を通常は1日当たり患者の1キログラム体重当たり0.001~10mg、より多くの場合に1キログラム体重当たり0.01~7mg、好ましくは1キログラム体重当たり0.03~3.5mgで投与し、これらを単回1日用量として投与してもよく、1回以上の1日用量に分けてもよく、あるいは、例えば点滴を用いて本質的に連続的に投与してもよい。

10

【0103】

一実施形態によれば、55mg未満、好ましくは40mg未満、より好ましくは30mg未満、さらにより好ましくは20mg未満のNK3R拮抗薬を患者に投与する。別の実施形態によれば、55mg超、好ましくは55~200mg、より好ましくは60~180mgのNK3R拮抗薬を患者に投与する。

【0104】

一実施形態によれば、本発明の治療または美容方法で使用されるNK3R拮抗薬を他の治療薬および/または有効成分と組み合わせて投与することができる。

20

【0105】

本発明の一実施形態では、他のさらなる活性物質または化合物が本発明の使用のためのNK3R拮抗薬の治療または美容的活性に有害でない限り、NK3R拮抗薬を前記さらなる活性物質または化合物と組み合わせて投与してもよい。

【0106】

有利には、さらなる活性物質は、体重の減少または体脂肪の減少を促進し、かつ/または体重増加または体脂肪形成の予防に寄与する。

【0107】

また、栄養的重要性を有し、かつ/または体重の減少または体脂肪の減少を促進するか脂肪増加を予防するあらゆるさらなる化合物を医薬品または化粧品の形態で、本発明の使用のためのNK3R拮抗薬に添加してもよい。さらなる化合物は、例えば、ビタミン、無機塩、必須アミノ酸、必須脂肪酸、少数元素、各種天然抽出物、繊維、抗酸化剤、フラボノイドであってもよい。

30

【0108】

併用レジメンの場合、NK3R拮抗薬および他の活性物質を、剤形に関しては別々または互いに組み合わせて、それらの投与時間に関しては連続的または同時に投与してもよい。従って、ある成分の薬剤の投与はそれ以外の成分の薬剤の投与の前、それと同時またはその後であってもよい。

【0109】

使用

本発明は、過剰な体脂肪および/または過剰な体重の治療処置または美容処置のための、好ましくは過剰な体脂肪の治療処置および/または体脂肪増加の予防のための上記NK3R拮抗薬およびその製剤の使用に関する。

40

【0110】

「治療処置」は「美容処置」とは区別されるべきである。特に指定がなければ、「治療」は「治療処置」として理解されるべきである。同じことが「治療する」および「治療すること」という関連用語にも当て嵌まる。

【0111】

治療的使用

50

治療処置との関連において、患者における「過剰な体脂肪および/または過剰な体重」は、「病的に過剰な体脂肪および/または過剰な体重」として理解されるべきであり、すなわち特に腹部の脂肪の場合によくあることだが、疾病負荷の増大（典型的には、糖代謝異常、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病または血管障害）に関連する過剰な体脂肪および/または過剰な体重を指す。さらに、この関連において、「患者における体脂肪増加の予防」は、特に腹部の脂肪の場合によくあることだが、脂肪増加が生じれば疾病負荷の増大（典型的には、糖代謝異常、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病または血管障害）に関連する過剰な体脂肪が生じる体脂肪増加の予防を指すものとして理解されるべきである。「過体重」という用語は、過剰な体脂肪が健康に対する有害作用を有し得る程度まで蓄積し、平均寿命の低下および/または健康問題の増加を生じさせる医学的状態を意味するように解釈される。体重および身長を比較する測定値である肥満度指数（BMI）は、BMIが25～30 kg/m<sup>2</sup>である人々を「過体重」と定め、30 kg/m<sup>2</sup>超である場合に「肥満」と定める。従って、過体重の患者は肥満ではない。

10

**【0112】**

一般的な意味において「治療処置」とは、治療、予防的処置および疾患の発症の引き延ばしを指し、その目的は、患者における標的の病的状態または障害を遅らせる、予防または減速させる（和らげる）ことである。「患者」という用語は、医療的ケアを待っているか受けている、あるいは医療処置の対象であるか今後対象になる、あるいは疾患の発症について観察される温血動物、より好ましくはヒトを指す。患者としては、既に障害を有するもの、ならびに障害を有する傾向があるか障害を予防または遅らせるべきものが挙げられる。

20

**【0113】**

一実施形態では、「治療処置」は、病的に過剰な体脂肪および/または過剰な体重に悩まされている患者において、（a）過剰な体脂肪および/または過剰な体重の重症度の低下、（b）過剰な体脂肪および/または過剰な体重の発生の制限または防止、（c）過剰な体脂肪および/または過剰な体重の悪化の阻害、および（d）以前に過剰な体脂肪および/または過剰な体重を有したことがある患者における過剰な体脂肪および/または過剰な体重の再発の制限または防止のうちの1つ以上を達成することを意味する。

**【0114】**

一実施形態では、治療量の活性剤を投与した後に患者が体重および/または体脂肪量の観察可能かつ/または測定可能な安定または減少、および/または過剰な体重および/または過剰な体脂肪に関連する症状のうちの1つ以上のある程度の軽減、罹患率および死亡率の低下ならびに生活の質の問題の改善を示した場合に、患者の治療は成功となる。治療の成功および疾患における改善を評価するための上記パラメーターは、当業者によく知られている日常的な手順により容易に測定可能である。

30

**【0115】**

一実施形態によれば、「過剰な体重を治療する」とは、当業者によって決定される投与量で本明細書に定義されているようなNK3R拮抗薬を投与することにより、治療される患者の体重を減少させることが可能になることを意味する。そのようなNK3R拮抗薬により、特に過剰な体重が発生するリスクを有する患者において体重増加を防止し、かつ/または体重を可能な限り低い状態に安定させ、かつ/または過剰な体重が発生するのを遅らせることもできる。

40

**【0116】**

一実施形態によれば、「過剰な体脂肪を治療する」とは、当業者によって決定される投与量で本明細書に定義されているようなNK3R拮抗薬の投与により、治療される患者の体脂肪を減少させることが可能になることを意味する。そのようなNK3R拮抗薬により、腹部の脂肪の場合によくあることだが、特に病的な性質の（すなわち疾病負荷の増大に関連する）過剰な体重の発生および/または過剰な体脂肪の発生のリスクを有する患者において、体脂肪の蓄積を防止し、かつ/または体脂肪を可能な限り少ない状態に維持し、

50

かつ／または体脂肪の蓄積を遅らせることもできる。

【0117】

一実施形態によれば、「過剰な体脂肪および／または過剰な体重を治療する」とは、体重増加の治療、予防、停止および減少のうちのいずれか1つ以上を指し、それにより、体脂肪および／または体重の減少、好ましくは体脂肪の減少、体重増加の予防および／または体重増加の停止、血漿トリグリセリドレベルの減少または維持、レプチン抵抗性の改善、高血糖症の減少および／または糖尿病の発生率または重症度の減少、高脂血症および／または高トリグリセリド血症の減少、食糧摂取量の減少、心血管疾患、睡眠障害、代謝性疾患、糖尿病関連疾患などの体重増加に関連する少なくとも1つの疾患の改善、

10

過食症、夜食症候群、強迫観念的摂食、強迫行為的摂食または過食から選択される疾患の少なくとも部分的な改善（例えば、発生の終結または減少）のうちの少なくとも1つ以上が達成される。

【0118】

従って、本発明は、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療、特に過剰な体脂肪の治療および／または体脂肪増加の予防で使用されるNK3R拮抗薬に関する。一実施形態によれば、本発明は、病的に過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療処置で使用されるNK3R拮抗薬に関する。一実施形態によれば、本発明は、病的に過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療処置で使用されるNK3R拮抗薬を含む医薬組成物に関する。

20

【0119】

一実施形態によれば、本発明は、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療のための薬の製造におけるNK3R拮抗薬の使用に関する。具体的な実施形態によれば、本発明は、NK3R拮抗薬を含む錠剤の製造を含む、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療のための薬の製造におけるNK3R拮抗薬の使用に関する。具体的な実施形態によれば、本発明は、NK3R拮抗薬を含むカプセルの製造を含む、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療のための薬の製造におけるNK3R拮抗薬の使用に関する。具体的な実施形態によれば、本発明は、NK3R拮抗薬を含むばらばらの粉末の小袋の製造を含む、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療のための薬の製造におけるNK3R拮抗薬の使用に関する。

30

【0120】

一実施形態によれば、本発明は、有効量のNK3R拮抗薬の過剰な体重および／または過剰な体脂肪に悩まされている患者への投与と、所望の治療効果が得られるまでの前記投与の任意のやり直しとを含む、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療方法に関する。

【0121】

一実施形態によれば、本発明は、NK3R拮抗薬を含む有効量の医薬組成物の過剰な体重および／または過剰な体脂肪に悩まされている患者への投与と、所望の治療効果が得られるまでの前記投与の任意のやり直しとを含む、過剰な体重および／または過剰な体脂肪の治療方法にも関する。

40

【0122】

本明細書で使用される「治療的有效量」（または、より簡単には「有効量」という用語は、病的に過剰な体脂肪および／または過剰な体重を治療するのに有効な活性剤（例えば、NK3R拮抗薬）の量を意味する。当該有効量は年齢、患者の体格および健康、治療中の疾患の性質および程度、治療している医師の勧め、および投与のために選択された治療薬または治療薬の組み合わせによって患者ごとに異なってもよい。

【0123】

50



特に、本発明は、罹患率および死亡率の観点からその影響が非常に憂慮される腹部の脂肪蓄積の治療および/または予防に関する。

【0124】

本発明の治療では、除脂肪体重の損失を全く生じることなく（すなわち筋萎縮を全く有することなく）体脂肪の減少が生じるため、体重の減少は本質的に標的の体脂肪の減少に関連している。

【0125】

本発明の治療では、骨密度または骨塩量の損失を全く生じることなく体脂肪の減少が生じるため、体重の減少は本質的に標的の体脂肪の減少に関連している。

【0126】

本発明の治療では、骨密度または骨塩量の損失を全く生じることなく、かつ除脂肪体重の損失を全く生じることなく（すなわち筋萎縮を全く有することなく）体脂肪の減少が生じるため、体重の減少は本質的に標的の体脂肪の減少に関連している。

【0127】

特定の実施形態では、本発明の治療方法は、同じ治療適応症および/または代替適応症のための少なくとも1種のさらなる活性物質の投与を含んでもよい。好ましい実施形態では、NK3R拮抗薬は、過剰な体重および/または過剰な体脂肪を治療するための活性物質として投与される唯一の物質である。

【0128】

本発明に係るNK3R拮抗薬の治療的使用は、病的に過剰な体脂肪および/または過剰な体重に悩まされている患者、特に病的に過剰な体脂肪に悩まされている患者を対象としている。本発明に係るNK3R拮抗薬の治療的使用は、病的に過剰な体脂肪および/または過剰な体重に悩まされる傾向がある患者、特に病的に過剰な体脂肪に悩まされる傾向がある患者も対象としている。具体的な実施形態によれば、本発明では、患者は肥満に悩まされていない。

【0129】

過剰な体脂肪の治療および/または体脂肪増加の予防のための本発明に係るNK3R拮抗薬の治療的使用は、レプチン感受性の患者、好ましくはレプチン感受性の女性患者である患者を対象としている。この関連における一実施形態によれば、「レプチン感受性の患者」は、(i)循環レプチンレベルが低い（低レプチン状態の）患者、および(ii)循環レプチンレベルは正常であるが、いずれの場合も患者がレプチン感受性状態のままである患者を包含する。この関連における具体的な実施形態によれば、「レプチン感受性の患者」とは、循環レプチンレベルの変動が体脂肪量に対して影響する患者を指す。

【0130】

一実施形態によれば、患者はホルモンの不均衡に悩まされている個体である。具体的な実施形態によれば、患者は、性ホルモン（すなわち、男性の場合はアンドロゲン、女性の場合はエストロゲン）のレベルの予測される減少により体重増加のリスクにある個体である。具体例としては、

例えば乳癌、子宮頸癌、子宮癌の治療との関連において、あるいは子宮内膜症、子宮筋腫、多量の月経出血および多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）などの女性の健康障害の治療のためにエストロゲン低下療法を受けている女性、

閉経前後の期間および閉経後に生じるような自然な加齢に伴うエストロゲン減少を経験している女性、

例えば前立腺癌または良性前立腺肥大（BPH）治療との関連においてアンドロゲン低下療法を受けている男性、

自然な加齢に伴う循環テストステロンの減少を経験している男性が挙げられる。

【0131】

具体的な実施形態によれば、患者は女性、特に卵巣ホルモンレベルの変化を経験している女性である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 2 】

具体的な実施形態によれば、患者はエストロゲン低下療法を受けている女性である。具体的な実施形態によれば、患者は自然な加齢に伴うエストロゲン減少を経験している女性である。

## 【 0 1 3 3 】

具体的な実施形態によれば、患者はアンドロゲン低下療法を受けている男性である。具体的な実施形態によれば、患者は自然な加齢に伴う循環テストステロンの減少を経験している男性である。

## 【 0 1 3 4 】

一実施形態によれば、患者は過剰な体重に対する遺伝的感受性に悩まされている個体である。

10

## 【 0 1 3 5 】

一実施形態によれば、患者は脂肪細胞特異的な体重の減少が治療上有効であるとみなされる個体である。具体例としては、過体重の個体、限定されるものではないがホルモン治療ならびにステロイド、鎮痛薬または抗精神病薬の投薬を含む体重増加を伴う医学的治療を受けている個体、不適切な摂食行動を有する個体が挙げられる。

## 【 0 1 3 6 】

一実施形態によれば、患者は過体重の個体である。具体的な実施形態によれば、患者は肥満ではない。一実施形態によれば、患者は体重増加を引き起こす可能性のある医学的治療を受けている個体である。一実施形態によれば、患者は不適切な摂食行動を有する個体である。

20

## 【 0 1 3 7 】

本発明は、それを必要とする患者における循環レプチンレベルを上昇させるための上記NK3R拮抗薬およびその製剤の使用にも関する。一実施形態によれば、本発明は、患者における循環レプチンレベルを上昇させるために使用されるNK3R拮抗薬に関する。一実施形態によれば、本発明は、患者における循環レプチンレベルを上昇させるための薬の製造のためのNK3R拮抗薬の使用に関する。本発明は、NK3R拮抗薬のそれを必要とする患者への投与を含む、患者における循環レプチンレベルを上昇させるための方法も提供する。

## 【 0 1 3 8 】

本発明は、レプチン関連疾患の治療のための上記NK3R拮抗薬およびその製剤の使用にも関する。一実施形態によれば、本発明は、レプチン関連疾患の治療で使用されるNK3R拮抗薬に関する。一実施形態によれば、本発明は、レプチン関連疾患を治療および/または予防する薬の製造のためのNK3R拮抗薬の使用に関する。本発明は、NK3R拮抗薬のそれを必要とする患者への投与を含むレプチン関連疾患の治療方法も提供する。

30

## 【 0 1 3 9 】

一実施形態によれば、疾患は、循環レプチンレベルが健康な対象と比較してより低い場合のレプチンに関連している。特に血液および/または血漿中の循環レプチンレベルの決定は、例えば酵素結合免疫吸着法(ELISA)などの当業者によって知られている手段によって行ってもよい。

40

## 【 0 1 4 0 】

一実施形態によれば、疾患は、健康な対象と比較してレプチンまたはレプチン遺伝子はその構造、従ってその機能において変化している場合またはレプチン受容体またはレプチン受容体遺伝子はその構造、従ってその機能において変化している場合のレプチンに関連している。

## 【 0 1 4 1 】

一実施形態によれば、「レプチン関連疾患」は、レプチンレベルの上昇により患者表現型の大部分を改善または正常化することができ、そのためレプチンレベルの上昇が患者にとって有利となる疾患である。レプチン関連疾患は、(i)循環レプチンレベルが低い疾患(低レプチン状態)、および(ii)循環レプチンレベルは正常であるがいずれの場合

50

もそのような疾患によって影響を受けている患者がレプチン感受性状態のままである疾患を包含する。

【0142】

一実施形態では、レプチン関連疾患は、糖尿病（特に1型糖尿病）、心血管疾患またはメタボリックシンドロームなどの代謝異常、先天性および後天性脂肪異栄養症を含む脂肪異栄養症、脂質代謝異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または高脂血症などの脂質調節疾患、先天性レプチン欠損（CLD）、運動誘発性視床下部性無月経を含む視床下部性無月経、ラブソン・メンデンホール症候群、骨粗鬆症から選択される。

【0143】

一実施形態によれば、本発明は、あらゆるレプチン感受性状態におけるレプチン補充療法としてのNK3R拮抗薬の使用に関する。一実施形態では、本発明は、組換え型レプチンの代替品として、好ましくは組換え型メチオニルヒトレプチンの代替品として、より好ましくはメトレプチンの代替品としてのNK3R拮抗薬の使用に関する。

【0144】

美容的使用

本発明は、対象における過剰な体脂肪および/または過剰な体重の美容処置のためのNK3R拮抗薬またはその製剤の使用にも関する。

【0145】

美容との関連において、対象における「過剰な体脂肪および/または過剰な体重」とは、「非審美的な過剰な体脂肪および/または過剰な体重」として理解されるべきであり、すなわち病的状態または疾病負荷の増大に関連しない過剰な体重または脂肪の蓄積を指す。そのような過剰な体重または体脂肪は典型的にはセルライトとして存在し、好ましくは下半身に分布している。

【0146】

「対象」という用語は、正常な肥満を有する、すなわち $18.5 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ のBMIを有し、その過剰な体重または脂肪の蓄積が病的状態または疾病負荷の増大（典型的には糖代謝異常、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病または血管障害）に関連していない良好な健康状態にある温血動物、より好ましくはヒトを指す。

【0147】

「美容処置」は、体重および/または体脂肪の減少を促進して身体の外観を改善することにより対象に審美的/美容的効果を与えることを目的としている。これにより、対象は体重を安定させ、かつ局所的な脂肪沈着を生じることなく太らないようにすることができる。本発明に係る美容方法は、特に腰回りおよび殿部におけるセルライトの減少に特に適している。

【0148】

従って、本発明は、上に定義したNK-3受容体拮抗薬の対象への投与と、任意に期待される美容効果が得られるまでの前記投与のやり直しとを含む、前記対象における体重および/または体脂肪の減少を促進することにより身体の外観を改善するための美容処置方法に関する。

【0149】

一実施形態によれば、本発明は、上に定義したNK-3受容体拮抗薬を含む美容組成物の前記対象への投与と、任意に期待される美容効果が得られるまでの前記投与のやり直しとを含む、対象における体重および/または体脂肪の減少を促進することにより身体の外観を改善するための美容処置方法にも関する。

【0150】

本発明の美容方法は非治療的である。

【0151】

一実施形態によれば、本発明の美容方法は、良好な健康状態にある個体である対象を狭いに定めている。特に、対象はWHO基準によれば正常な肥満を有しており、従って病的

10

20

30

40

50

肥満ではない。

【0152】

有利には、本発明の美容方法において、除脂肪体重の損失を全く生じることなく（すなわち筋萎縮を全く有することなく）体脂肪の減少が生じるため、体重の減少は本質的に標的の体脂肪の減少に関連している。

【0153】

具体的な実施形態によれば、本発明の美容方法において、NK3R拮抗薬は経口投与に適しており、食品添加物として摂取されることを目的としている。本拮抗薬は、栄養的重要性を有し、かつ/または体重の減少または体脂肪の減少を促進する任意のさらなる化合物を含んでいてもよい。これは例えば、ビタミン、無機塩、必須アミノ酸、必須脂肪酸、少数元素、各種植物抽出物、繊維、抗酸化剤、フラボノイドを含むことができる。食欲低下特性を有する天然の成分も挙げるができる。

10

【0154】

特定の実施形態では、NK3R拮抗薬は、体形を細くし、かつ/または局所的な脂肪の蓄積または脂肪異常栄養症を減少または制限するための、および/または過剰な体重および/またはセルライトの減少を促進するための、および/またはその蓄積を制限するための活性物質として投与される唯一の物質である。別の実施形態では、NK3R拮抗薬は活性物質として投与される唯一の物質である。

【図面の簡単な説明】

【0155】

20

【図1】各群（媒体対照群および10～50mg/kgの化合物k-5による治療群）についての投与前段階（左の縦棒）および投与段階の最終週（13週目）（右側の縦棒）における全質量に対する脂肪の割合（%）の比を示すヒストグラムである。データは平均±SEMとして表されている（N=4～6匹/群、2元配置分散分析およびボンフェローニの多重比較検定による統計値）。

【図2】媒体対照群および50mg/kgの化合物k-5による治療群についての治療に沿った血漿レプチンレベルを示すグラフである（\*：p<0.05、2元配置分散分析およびシダックの多重比較検定）。

【図3】媒体対照群および50mg/kgの化合物k-5による治療群についての治療に沿った体重増加率を示すグラフである。

30

【図4】各群（プラセボ群ならびに20、60および180mgの化合物k-5による治療群）についての投与前段階および最終投与から4時間後の血漿レプチンレベルを示す図である（\* p<0.05、対応のあるt-検定）。

【図5】各群（媒体対照群および10mg/kgの化合物k-5による治療群）についての「ベースライン」発情周期（左の縦棒）および「治療」発情周期（右側の縦棒）における血漿レプチンレベルを示すヒストグラムである（\* p<0.05、対応のあるt-検定）。

【実施例】

【0156】

以下の実施例を参照することで、本発明をより良く理解するであろう。

40

【0157】

実施例1：サルにおける全質量に対する脂肪の割合（%）の減少

非ヒト霊長類（NHP）のヒトへの類似性により、関連する生物種としてカニクイザルを選択した。投与経路はヒトにおいて意図される経路と一致する経口である。

【0158】

アジア由来の性的に成熟した（投与前において約4歳の年齢層）、研究目的で繁殖したカニクイザル（学名：Macaca fascicularis）を使用した。性的成熟は、研究への登録前に少なくとも2回の月経出血（月経間隔は20～50日間）を記録したことにより証明された。

【0159】

50

新鮮な果物およびパンを添加した霊長類用の市販のペレットからなる1日2回提供される標準的な実験食でNHPを維持した。研究期間を通して食事および環境の強化も行った。12時間の明期および12時間の暗期からなるサイクルを与えるように自動制御される人工照明を有する気候(19~25)および湿気(40~70%)制御環境に動物を収容した。

#### 【0160】

NHPを3種類の治療群、すなわち媒体対照(N=6)、10mg/kg(N=4)および50mg/kg(N=6)の化合物k-5投与群に分けた。本研究の13週間の治療期間にわたって全てのNHPに強制経口投与により1日1回(朝)投与した。投与媒体は0.5%メチルセルロース(Colorcon社製メトセル(Methocel)(登録商標))水溶液であった。

10

#### 【0161】

投与前段階および投与段階の最終週(13週目)に、全てのNHPに対して体重測定およびDEXAスキャン(二重エネルギーX線吸収法、Hologic DEXA QDR(登録商標)4000)を行った。これらの測定をdorbeneおよびアンチセダン(antisedan)を含むケタミン麻酔下で行った。

#### 【0162】

除脂肪量、骨密度、骨塩量および脂肪量の測定のために、体全体をDEXAでスキャンした。

#### 【0163】

全てのNHPのレプチンレベルを測定した。投与を行う(「投与前」)の2日前、最初の投与から24時間後、投与から52日目および投与から86日目に、一晚絶食させた動物から午前8時に血液試料を採取した。血清試料をこれらの血液試料から得て、分析まで凍結保存した(-20)。標準曲線に対する線形回帰分析に基づき、ELISAアッセイ(サルキット: My Biosource社製、Cat番号MBS705354)により、これらの血清試料中のレプチン濃度を測定した。

20

#### 【0164】

体重に対する効果: 本研究の投与段階の過程で、媒体で治療したサルにおいて約12%の平均体重の増加が観察された(図3)。比較として、本研究の投与段階の過程でk-5治療群では平均体重における有意な変化は認められなかった。

30

#### 【0165】

体組成に対する効果: 本研究の過程で、どの群のどの測定においても除脂肪量、骨密度および骨塩量のいずれにおいても有意な変化は認められなかった。NHPを研究に限った場合によく観察されることだが、DEXA分析により、13週間の研究過程にわたって媒体群において全質量に対する脂肪の割合(%)が増加することが明らかとなった。対照的に、図1に示されているように、13週間の治療期間にわたって、化合物k-5投与群のいずれにおいても全質量に対する脂肪の割合(%)において有意な変化は観察されなかった。媒体治療群と50mg/kg治療群との統計学的有意差を決定した(ここで、N値は6匹の対象/群であった)。全体として、これらのデータは、化合物k-5治療によりサルにおける脂肪増加が予防されると共に除脂肪量が減少しないことを実証している。

40

#### 【0166】

レプチンに対する効果: 図2は、化合物k-5治療により、(a)同じ群内での投与前レベルおよび(b)媒体治療群内の同時刻のレベルと比べて、最初の投与段階から24時間後に血清レプチンレベルが有意に増加することを示している。また、この図は、血清レプチンレベルが投与期間にわたって媒体治療群と比べてk-5治療群において持続的により高かったことを示している。

#### 【0167】

研究の結論: 本発明の化合物で治療した性的に成熟した雌のサルは、媒体治療対照と比べて体重増加が減少した。この体重増加における差は完全に、媒体対照と比べた脂肪量の割合(%)における薬物関連減少に起因するものであり、骨または筋肉密度における変化

50

に起因するものではない。さらに、この媒体群と比べた脂肪量の割合(%)における減少は、治療に应答した循環レプチン濃度の有意な増加と相関している。

【0168】

実施例2：健康な女性における総体重の減少

健康な女性における複数回の漸増用量投与

それぞれ6人の健康な女性からなる3つのパネルA、BおよびCを無作為化して異なる用量レベルの化合物k-5を与えた。これらの3つのパネルに化合物k-5を21日間連続して投与した。

【0169】

被験者は、初回投与(D-1)の前日から24日目(=21日目の最後の投与摂取から72時間後)まで病院に宿泊していた。週に1回の外来訪問は、28日目、35日目(±1日)および42日目(±2日)の追跡調査来院日として計画された。漸増量の複数回投与用化合物k-5を1日に1回のレジメンで21日間連続して投与した。推奨される用量レベルは、過去の研究に基づき20mg、60mgおよび180mgであった。被験者は1日1回のレジメンで軽い朝食後に試験薬を摂取した。

10

【0170】

被験者の主な組み入れ基準

被験者をその病歴および健康状態に基づき採用した。特に、以下の判断基準を全て満たす被験者が本研究に参加する資格を有していた。

- 1) 年齢が18～45歳(両端の数字を含む)の閉経前の女性であること
- 2) 病歴、身体検査、血液化学検査、血液学的検査、血液凝固および検尿、バイタルサインの測定およびECGによって判定される臨床的に有意な異常を有さず健康であること(医師によって臨床的有意性がないものと判断された単発的な範囲外の値は認められた。この決定は被験者の元の資料に記録しなければならなかった)
- 3) 体重が50～100kgの範囲(両端の数字を含む)であること
- 4) 研究化合物の投与の24時間前、本研究の期間中および全ての他の来院の24時間前にアルコール摂取を控えることに同意すること
- 5) 治験責任医師およびスポンサーの医療監視者によって承認されない限り、研究化合物投与前の14日以内および本研究期間を通して処方薬を使用しないことに同意すること
- 6) 治験責任医師およびスポンサーの医療監視者によって承認されない限り、研究化合物投与の14日前から最終追跡調査来院日まで、店頭販売(OTC)薬(コルチコステロイド、アスピリン、鬱血除去剤、抗ヒスタミン薬および他の非ステロイド性抗炎症薬[NSAID]を含む)ならびに漢方薬(ハーブティーのセントジョーンズワートを含む)を使用しないことに同意すること(推奨される用量でのパラセタモールの随時使用は認められた)
- 7) 被験者は本研究の目的およびそれに必要な手順を理解し、かつ本研究に参加する意思があることを示すインフォームドコンセント文書に必ず署名してあること
- 8) 当該プロトコルに指定されている本研究来院スケジュールおよび他の要求、禁止および制約事項に従う意思があり、かつ従うことができること

20

30

【0171】

体重測定

投与開始前の28～2日間(D-28～D-2)に行われる選別時および研究来院の終了日(D42、すなわち研究化合物摂取の停止後21日目)に体重を測定した。

【0172】

結果

対応のある試料に対して両側t-検定を使用して、選別時と研究後の体重の値の差を調べた。以下の表に投与群ごとに平均値を集計した。

40

【表 2】

投与群	選別時の体重 (kg)	D 4 2 の体重 (kg)	投与前と投与後との差 (kg)	投与前と投与後との差 (%)	一致する p 値
化合物 k - 5 を 20 mg	58.2	58.0	-0.13	-0.23%	0.70
化合物 k - 5 を 60 mg	73.3	71.9	-1.38	-1.92%	0.15
化合物 k - 5 を 180 mg	69.0	66.9	-2.10	-3.14%	<0.02

10

## 【0173】

これらの結果に基づき、化合物 k - 5 の用量の増加に伴って体重が減少するという用量依存的傾向が存在し、健康な女性において試験した最高用量群において 0.02 の有意性レベルに達すると結論づけることができる。

20

## 【0174】

実施例 3：正常な肥満を有する健康な女性における体重の減少

正常な肥満を有する、すなわち  $18.5 \sim 25 \text{ kg/m}^2$  の範囲の BMI を有する健康な女性に 60 mg の化合物 k - 5 を 21 日間連続して投与した。

## 【0175】

投与前開始前の 28 ~ 2 日間 (D - 28 ~ D - 2) に行われる選別時および D 4 2 (研究化合物摂取の停止後 21 日目) に計画された追跡調査来院日に体重を測定した。

## 【0176】

投与前および投与後の体重および BMI を以下に示す。

【表 3】

被験者	身長 (cm)	選別時の体重 (kg)	D 4 2 の体重 (kg)	差 (kg)	差 (%)	選別時の BMI	D 4 2 の BMI
1	173	66.4	64.2	-2.2	-3.43%	22.18	21.45
2	163	63	61	-2	-3.28%	23.71	22.95
3	178	68.3	67.8	-0.5	-0.74%	21.55	21.39

30

40

## 【0177】

これらの結果は、NK3R拮抗薬の使用により健康な女性において体重を減少させることができることを証明している。

## 【0178】

実施例 4：過体重の女性における体重の減少

過体重、すなわち  $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$  の範囲の BMI を有する女性に 180 mg の化合物 k - 5 を 21 日間連続して投与した。

## 【0179】

投与前開始前の 28 ~ 2 日間 (D - 28 ~ D - 2) に行われる選別時および D 4 2 (研究化合物摂取の停止後 21 日目) の追跡調査来院日に体重を測定した。

50

## 【 0 1 8 0 】

投与前および投与後の体重およびBMIを以下に示す。

【表 4】

被験者	身長 (c m)	選別時の体 重 (k g)	D 4 2 の体 重 (k g)	差 (k g)	差 (%)	選別時の B M I	D 4 2 の B M I
4	156	68	65.2	-2.8	-4.29%	27.94	26.79
5	160	71.2	67	-4.2	-6.27%	27.81	26.17
6	179	87	84	-3	-3.57%	27.15	26.21

10

## 【 0 1 8 1 】

これらの結果は、NK3R拮抗薬の使用により過体重の女性において体重を減少させることができることを証明している。

## 【 0 1 8 2 】

実施例 5：女性における血漿レプチンレベルに対する効果

これは無作為化、二重盲検、プラセボ対照研究であった。全ての被験者が研究参加資格のための選別前に書面によるインフォームドコンセントを提出した。年齢が20～45歳で肥満度指数が $19 \sim 30 \text{ kg/m}^2$ の健康な女性の志願者を含めた。参加者は、規則的な排卵月経周期の存在と、選別前に少なくとも3ヶ月間の全てのホルモン避妊方法の中断とを含む良好な身体的健康状態になければならなかった。8人の非肥満の女性志願者（各パネルの中央BMI値：22.3、23.4、25.2  $\text{kg/m}^2$ ）からなる3つの各パネルに、化合物k-5のカプセルまたは対応するプラセボを6：2の比で21日間投与した。被験者は、標準化された軽い朝食後に1日1回のレジメンで本研究薬を摂取した。これらのパネル中の参加者の月経周期を揃えた。すなわち、投与の開始を常に月経周期の3日目±2にした。調査した用量レベルは20、60および180 mgの化合物k-5であった。投与の前日ならびに21日目（投与の最終日）に血液試料を採取し、血漿画分を保持し、分析まで凍結保存した（-20）。これらの血漿試料中のレプチン濃度を標準曲線に対する線形回帰分析に基づき、ELISAアッセイで測定した（ヒトのレプチンキット：R&D Systems社、Cat番号DLP00）。

20

30

## 【 0 1 8 3 】

レプチンに対する効果：図4は、化合物k-5治療により投与前レベルと比べて治療の21日後に全ての用量レベルにおいて女性における血清レプチンレベルが有意に上昇することを示している（\*  $p < 0.05$ 、対応のあるt-検定）。比較として、プラセボ治療は血漿レプチンレベルに対して有意な効果を有していなかった。

## 【 0 1 8 4 】

研究の結論：化合物k-5により非肥満の閉経前女性において循環レプチンレベルが上昇する。レプチンは体重増加および脂肪に対する効果を有することが知られているホルモンであり、これらの結果は、雌の非ヒト霊長類について上に示されているデータ（実施例1）と同様に、体組成全体に対する脂肪率（%）に関連していると思われる。

40

## 【 0 1 8 5 】

実施例 6：発情周期にわたる雌のラットにおける血漿レプチンレベルに対する効果

ラットは月経周期を有しないが、その代わりに約4日間の期間にわたって規則的に生じるピークエストロゲンレベル（排卵を妨げる）によって明確に定めることができる発情周期を有する。

## 【 0 1 8 6 】

性的に成熟した雌のラットから1日1回の血漿試料を毎朝採取し、個体のラットの発情周期のタイミングを定めるために、ピークエストロゲンレベル（発情前期と同時）を分析

50



した。

【0187】

次に、ラットに4日間の「ベースライン」発情周期にわたって媒体(0.5%メチルセルロース)をBID(すなわち1日2回)で経口投与した。血漿試料を1日1回毎朝採取し、レプチンの分析前に凍結保存した。

【0188】

次いで、ラットを4日間の「治療」発情周期にわたって10mg/kgの化合物k-5(経口、BID)または媒体のいずれかで治療される2つの群に分けた。血漿試料を1日1回毎朝採取し、レプチンの分析前に凍結保存した。

【0189】

単一の実験において、「ベースライン」および「治療」サイクルの両方の間に毎日採取した血漿試料を、標準曲線に対する線形回帰分析に基づき、ELISAアッセイによる一般的な実験で分析した。評価が高いデータ分析ソフトウェア(グラフパッドプリズム(GraphPad Prism))を用いるAUC(曲線下面積)の決定により、個々のラットについて4日間の発情周期にわたるレプチンレベルを計算した。

【0190】

レプチンに対する効果: 図5は、同じラットを「ベースライン」サイクルにおいて媒体で治療した場合と比較して、化合物k-5治療により4日間の発情周期にわたって雌のラットにおいて血漿レプチンレベルが有意に上昇することを示している(\* $p < 0.05$ 、対応のあるt-検定)。

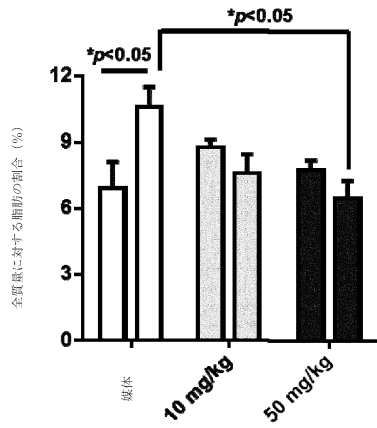
【0191】

研究の結論: 化合物k-5治療により、発情周期にわたって非肥満の性的に成熟した雌のラットにおける循環レプチンレベルが上昇する。レプチンは体重増加および脂肪に対する効果を有することが知られているホルモンであるため、この発見は、雌の非ヒト霊長類(実施例1)および女性(実施例5)について上に示されているデータと同様に、体組成全体に対する脂肪率(%)に関連していると思われる。

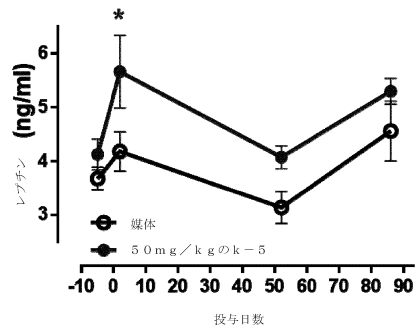
10

20

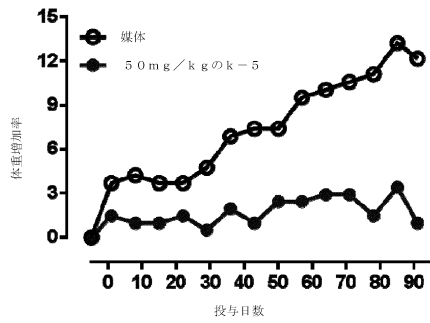
【 図 1 】



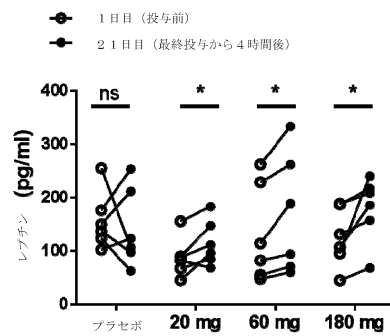
【 図 2 】



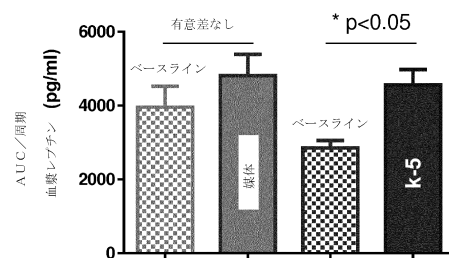
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 ホヴェイダ, ハミッド  
ベルギー国, 1050 ブリュッセル, リュ バークンデル 124
- (72)発明者 フレイザー, グレム  
ベルギー国, 1470 ブスヴァル, リュ ボア デ コニンス 19エー

審査官 大島 彰公

- (56)参考文献 国際公開第2014/154895(WO, A1)  
JUDITH A SIUCIAK; ET AL, DISRUPTION OF THE NEUROKININ-3 RECEPTOR (NK3) IN MICE LEADS TO COGNITIVE DEFICITS, PSYCHOPHARMACOLOGY, ドイツ, SPRINGER, 2007年 6月10日, VOL:194, NR:2, PAGE(S):185 - 195, URL, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-007-0828-6>
- LI S Y; LI X F; HU M H; SHAO B; POSTON L; LIGHTMAN S L; O'BYRNE K T, NEUROKININ B RECEPTOR ANTAGONISM DECREASES LUTEINISING HORMONE PULSE FREQUENCY AND 以下備考, JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2014年 7月22日, VOL:26, NR:8, PAGE(S):521 - 527, AMPLITUDE AND DELAYS PUBERTY ONSET IN THE FEMALE RAT, URL, <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12167>

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K、A61P  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)