

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-510706

(P2008-510706A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 5
<b>A 6 1 P 1/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 38/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/24	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 2 0 4
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-527995 (P2007-527995)  
 (86) (22) 出願日 平成17年8月18日 (2005. 8. 18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年4月10日 (2007. 4. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/029335  
 (87) 国際公開番号 W02006/023608  
 (87) 国際公開日 平成18年3月2日 (2006. 3. 2)  
 (31) 優先権主張番号 60/602, 713  
 (32) 優先日 平成16年8月18日 (2004. 8. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/621, 343  
 (32) 優先日 平成16年10月22日 (2004. 10. 22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506147445  
 エリクシアー ファーマシューティカルズ  
 , インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 1 3 9, ケンブリッジ, エミリー ス  
 トリート 1 2  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 成長ホルモン分泌促進物質

(57) 【要約】

ヒト被験体における胃、腸または十二指腸の障害を処置する方法が開示されている。この方法は、この被験体に、(例えば、腸筋層間神経の活性を調節することにより)胃腸の運動を高めるかおよび/または成長ホルモンの分泌または産生を誘発する化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。化合物(例えば、GHの生成もしくは分泌および/または腸間膜神経活性(例えば、腸筋層間神経活性)の調節を誘導する化合物)を用いて、胃および腸の障害および不全、悪液質およびリポジストロフィを処置または予防するための方法が、本明細書に記載される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト被験体における胃、腸または十二指腸の障害を処置する方法であって、該被験体に、成長ホルモンの分泌もしくは産生、腸筋層間神経活性の調節またはそれらの両方を誘発する化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 2】

前記障害がイレウスである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記障害が術後イレウスである、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記障害が胃不全麻痺である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記化合物が、以下：(a) 該化合物が、ソマトスタチンレセプターをアゴナイズすること、および (b) 該化合物が、グレリンレセプターをアゴナイズすることの 1 つまたはそれ以上の特性を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

被験体における悪液質を処置する方法であって、該被験体に、成長ホルモンの分泌または産生を誘発する化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 7】

被験体におけるリポジストロフィを処置する方法であって、該被験体に、成長ホルモンの分泌または産生を誘発する化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 8】

前記リポジストロフィが、HIV リポジストロフィである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記化合物が、以下：(a) 該化合物が、グレリンレセプターをアゴナイズすること、(b) 該化合物が、GH レセプターをアゴナイズすること、(c) 該化合物が、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) レセプターに結合すること、(d) 該化合物が、GHRH レセプターをアゴナイズすること、および (e) 該化合物が、ソマトスタチンをアンタゴナイズすることの 1 つまたはそれ以上の特性を有する、請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 10】

前記化合物が成長ホルモンの放出を増大または誘発する、請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 11】

前記化合物がグレリンである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 12】

前記化合物が化合物 1 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 13】

前記化合物が化合物 2 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 14】

前記化合物が化合物 3 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 15】

前記化合物が化合物 4 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 16】

前記化合物が化合物 5 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 17】

前記化合物が化合物 6 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 18】

前記化合物が化合物 7 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 19】

前記化合物が化合物 8、化合物 9、化合物 10、化合物 11 または化合物 12 である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 20】

さらに、前記被験体に、第二の化合物を投与する工程を包含する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 21】

前記第二の化合物が、 $\mu$  オピオイドアンタゴニスト、グレリンアゴニストまたはモチリンレセプターアゴニストである、請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記第二の化合物が、 $\mu$  オピオイドアンタゴニストであり、そして該  $\mu$  オピオイドアンタゴニストが、アルピモパンである、請求項 21 に記載の方法。

10

## 【請求項 23】

前記第二の化合物が、モチリンレセプターアゴニストであり、該モチリンレセプターアゴニストが、エリスロマイシンである、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 24】

さらに、前記被験体に、第二の化合物を投与する工程を包含する、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記第二の化合物が、グルココルチコイド、黄体ホルモン薬、ドロナビノールおよびシプロヘプタジンのうちの 1 種またはそれ以上であり得る、請求項 24 に記載の方法。

20

## 【請求項 26】

前記第二の化合物が、黄体ホルモン薬であり、そして該黄体ホルモン薬が、メゲースである、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 27】

さらに、前記被験体に、第二の化合物を投与する工程を包含する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 28】

前記第二の化合物が、GHRP - 6、GHRP - 1、B-HT920、GHRP - 2、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH、GRF と称される)、IGF - 1、または IGF - 2 である、請求項 27 に記載の方法。

30

## 【請求項 29】

前記第二の化合物が、クロニジン、スミトリプタン、フィゾスチグミンまたはピリドスチグミンである、請求項 27 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、米国出願番号第 60 / 602, 713 号 (これは、2004 年 8 月 18 日に  
出願された) および米国出願番号第 60 / 621, 343 号 (これは、2004 年 10 月  
22 日に  
出願された) から優先権を主張しており、両方の内容は、それらの全体として、  
本明細書中で参考として援用されている。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

グレリンは、多くの生理学的効果 (食欲の増進、成長ホルモン放出の刺激、および胃の  
運動性の増大が挙げられる) を有する。したがって、グレリンレセプターアゴニストは、  
種々の臨床適用 (悪液質、イレウス、胃不全麻痺および HIV リポジストロフィが挙げら  
れる) において有用である。

## 【0003】

ヒトでは、成長ホルモン (GH) は、乳児、小児、および青年の線形成長に不可欠であ  
り、また、代謝の調節において重要な役割を果たす。成長ホルモンは、22 kDa で 2 つ

50

のジスルフィド結合を含む191アミノ酸の単鎖ペプチドであり、より長い前駆体から生成される。GH分泌は、例えば、脳および視床下部における種々の神経伝達系を刺激または阻害することによって増大され得る。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

化合物（例えば、GHの生成もしくは分泌および/または腸間膜神経活性（例えば、腸筋層間神経活性）の調節を誘導する化合物）を用いて、胃および腸の障害および不全、悪液質およびリポジストロフィを処置または予防するための方法が、本明細書に記載される。一局面において、上記方法は、胃もしくは腸の障害を有するかまたはその障害の危険性がある被験体に、その被験体において腸間膜神経活性（例えば、腸筋層間神経活性）を調節する化合物（例えば、本明細書に記載される化合物）を投与する工程を包含する。その化合物は、その障害を処置または予防するのに有効な量で投与され得る。別の局面において、上記方法は、悪液質またはリポジストロフィを有するかまたはその危険性がある被験体に、その被験体においてGHおよびIGF-1の生成および分泌を誘導する化合物（例えば、本明細書に記載される化合物）を投与する工程を包含する。その化合物は、その障害を処置または予防するのに有効な量で投与される。例えば、上記化合物は、薬学的組成物として投与され得る。

10

【0005】

一局面において、本発明は、胃、腸（例えば、小腸または大腸）または十二指腸の障害、あるいは一般に消化系（例えば、胃または小腸）を通じた通過が損なわれる障害を処置または予防する方法を包含する。その障害は、例えば、胃または小腸の収縮に寄与する神経（例えば、迷走神経）の損傷によって引き起こされ得る。さらに、上記障害は、慢性または急性であり得る。障害の処置は、その原因に限定されない。いくつかの実施形態において、機能不全は、例えば、外科的介入により胃または結腸の運動性障害が生じた場合、術後の患者で生じる。他の実施形態において、機能不全は、腹腔内感染または腹膜後感染、腸間膜虚血、動脈損傷もしくは静脈損傷、腹膜後血腫もしくは腹腔内血腫、腹腔内手術、腎疾患もしくは胸部疾患、または代謝障害（例えば、低カリウム血症）に関連する。いくつかの実施形態において、機能不全は、胃または腸に対して神経損傷を生じ得る慢性状態（例えば、糖尿病）の結果として生じる。障害の代表的な例としては、イレウス（例えば、オピオイド誘発性イレウスおよび/または術後イレウス）ならびに胃不全麻痺（例えば、外科的誘発性胃不全麻痺、感染性胃不全麻痺、薬物誘発性胃不全麻痺、特発性胃不全麻痺、中枢神経系胃不全麻痺、および代謝性胃不全麻痺（例えば、1型もしくは2型糖尿病のいずれかを有する被験体で生じるものを含む糖尿病性胃不全麻痺））が挙げられる。

20

30

【0006】

一局面において、本発明は、悪液質（例えば、癌悪液質）を処置または予防する方法を包含する。悪液質は、例えば、慢性疾病（例えば、癌、AIDSまたは食欲不振）、あるいは処置養生法（例えば、癌またはAIDS処置養生法）から生じ得る。

【0007】

一局面において、本発明は、リポジストロフィ（例えば、HIVリポジストロフィ）を処置または予防する方法を包含する。リポジストロフィは、例えば、HIV治療に関連する後天性のリポジストロフィであり得るか、またはリポジストロフィは、家族性もしくは遺伝的であり得る。リポジストロフィの処置は、その原因に限定されない。いくつかの実施形態において、リポジストロフィは、HIVプロテアーゼインヒビター（PI）治療および/またはヌクレオシドインヒビター治療に関連する。リポジストロフィの他の代表的な例としては、先天性全身性リポジストロフィ（CGL）、家族性部分的リポジストロフィDunnigan種（Familial Partial Lipodystrophy Dunnigan variety）（FPLD）、FPL下顎骨肢端骨形成不全（FPL Mandibuloacral Dysplasia）、コベリング、多発性対称性脂肪腫症（MSL、マーデルング病）、SHORT症候群、および新生児早老性症候

40

50

群 ( Neonatal Progeroid Syndorome ) ( Wiedeman n - Rautenstrauch 症候群 ) が挙げられる。

【 0 0 0 8 】

グレリンレセプター ( これは、例えば、GHの産生 / 分泌を刺激する ) をアゴナイズする ( 例えば、活性化する ) 化合物、GHレセプターをアゴナイズする化合物、成長ホルモン放出ホルモン ( GHRH ) レセプターに結合する化合物、GHRHレセプターをアゴナイズする化合物、ソマトスタチンアンタゴニストとして機能する化合物、およびGH分泌促進物質アゴニストとして機能する化合物。このような化合物の例には、表1で描写された構造を有する化合物 ( 例えば、化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物11、および化合物12 ) が挙げられる。これらの化合物には、対応する塩、プロドラッグ ( プロドラッグエステルを含めて )、立体異性体、および溶媒和物が挙げられる。

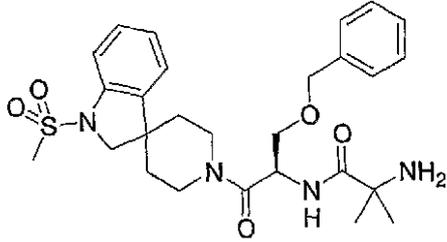
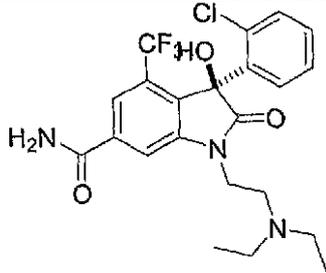
10

【 0 0 0 9 】

( 表1 : 処置に有用な例示的な化合物 ( 化合物1 ~ 化合物12 ) )

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】

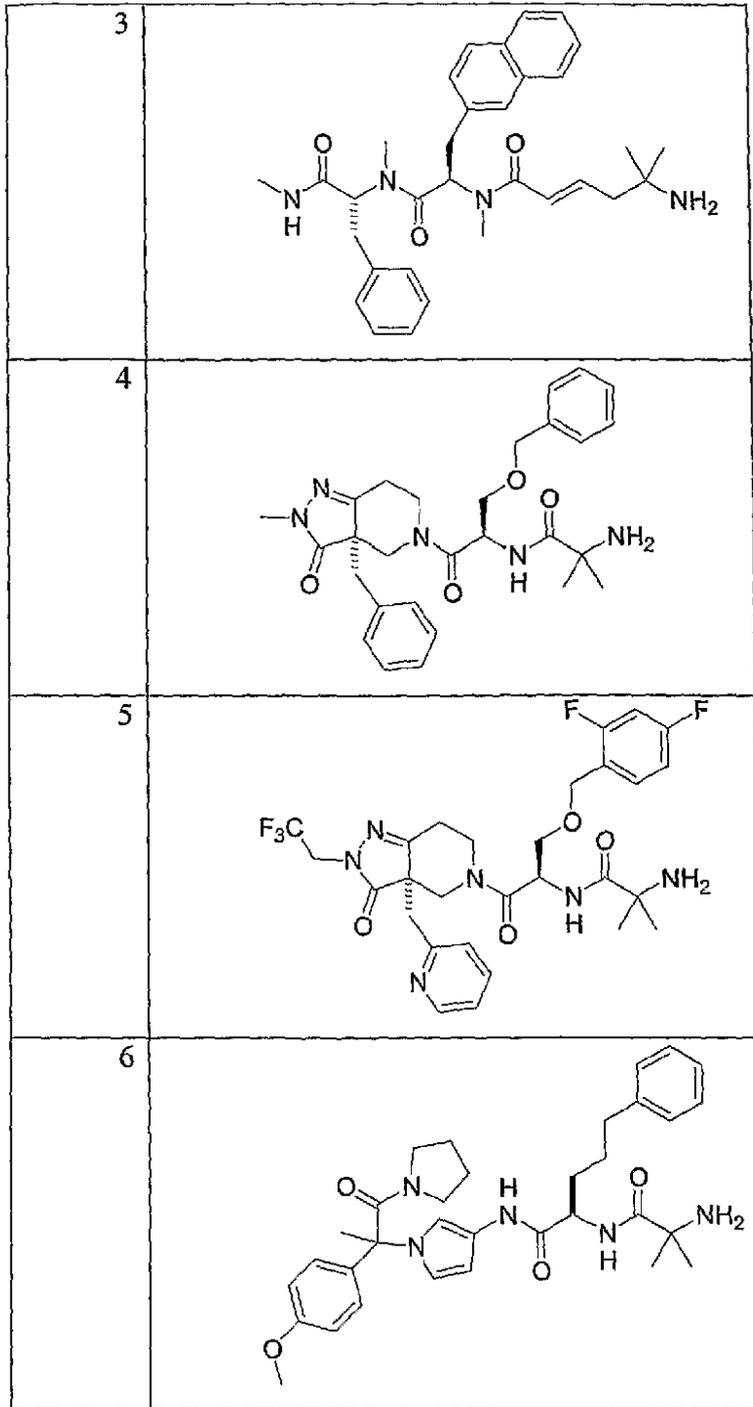
1	
2	

20

30

【 0 0 1 1 】

## 【化 2】



10

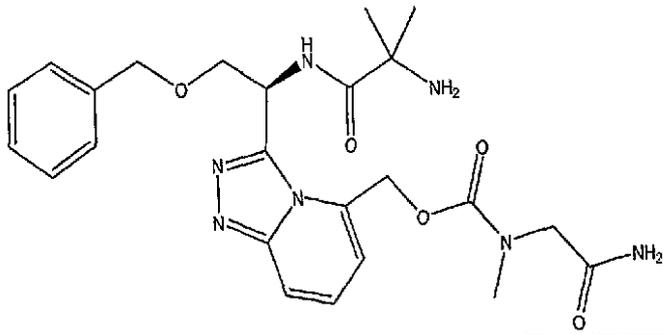
20

30

40

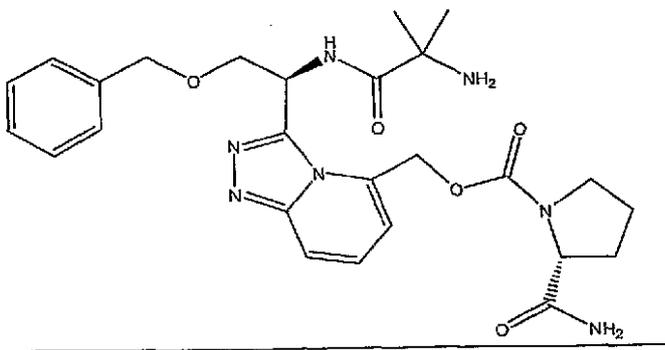
【化 3】

化合物 7



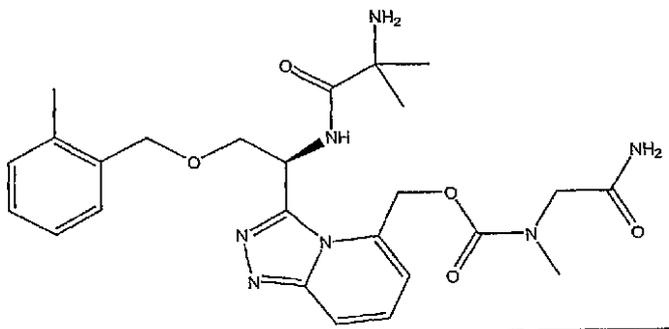
10

化合物 8



20

化合物 9



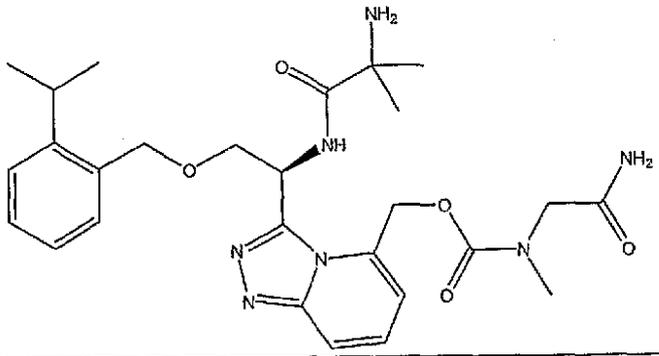
30

40

【 0 0 1 3 】

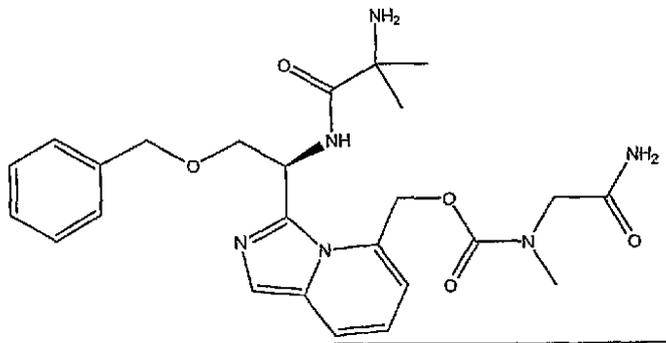
## 【化4】

## 化合物10



10

## 化合物11



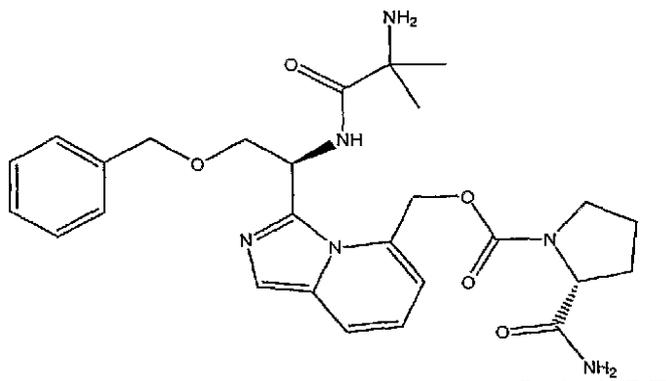
20

30

## 【0014】

## 【化5】

## 化合物12



40

表1の化合物が好ましいものの、関連化合物もまた、本明細書で記載した障害（例えば、イレウスまたは胃不全麻痺）を治療または予防するのに使用できる。

50

## 【 0 0 1 5 】

関連化合物には、米国特許第 5, 578, 593 号で記載されたもの（特に、2 欄、20 行目～13 欄、24 行目で記載されたもの）、米国特許第 5, 652, 235 で記載されたもの（特に、2 欄、16 行目～10 欄、20 行目で記載されたもの）、および米国特許第 6, 420, 376 号で記載されたもの（特に、2 欄、26 行目～21 欄、45 行目で記載されたもの）が挙げられる。これらの特許の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。これらの化合物は、表 1 の化合物 1 に関連している。

## 【 0 0 1 6 】

関連化合物には、米国特許第 6, 576, 656 号で記載されたもの（特に、2 欄、5 行目～4 欄、42 行目で記載されたもの）が挙げられる。この特許の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。これらの化合物は、表 1 の化合物 2 に関連している。

10

## 【 0 0 1 7 】

関連化合物には、米国特許公報第 US 2004/0063636 号で記載されたもの（特に、p. 5、[0086]～p. 6 で記載されたもの（例えば、NNC 26-1291、NNC 26-1187、NN 703 を含めて））、および米国特許第 6, 350, 767 号で記載されたもの（特に、2 欄、1 行目～8 欄、65 行目で記載されたもの）が挙げられる。これらの特許参考文献の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。これらの化合物は、表 1 の化合物 3 に関連している。

20

## 【 0 0 1 8 】

関連化合物には、米国特許第 6, 482, 825 号で記載されたもの（特に、3 欄、2 行目～20 欄、15 行目で記載されたもの）が挙げられる。この特許の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。これらの化合物は、表 1 の化合物 4 および 5 に関連している。

## 【 0 0 1 9 】

関連化合物には、米国特許第 5, 773, 441 号で記載されたもの（特に、2 欄、65 行目～4 欄、55 行目で記載されたもの）で記載されたもの、米国特許第 6, 639, 076 号で記載されたもの（特に、3 欄、28 行目～15 欄、19 行目で記載されたもの）、および WO 03/087070 で記載されたもの（特に、p. 3、33 行目～p. 7、33 行目で記載されたもの）が挙げられる。これらの特許参考文献の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。これらの化合物は、表 1 の化合物 6 に関連している。

30

## 【 0 0 2 0 】

化合物 7～化合物 12 に関連化合物は、WO 2004/021984 で記載されており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている

他の化合物は、本明細書で記載した 1 種またはそれ以上の障害（特に、イレウスまたは胃不全麻痺）を治療するのに使用でき、これらには、WO 2004/021984 で記載された化合物（特に、p. 2、13 行目～p. 16、2 行目で記載されたもの）、WO 2000/54729 で記載されたもの（特に、p. 2、2 行目～6 ページ、12 行目で記載されたもの）、WO 2001/85695 で記載されたもの（特に、p. 3、6 行目～p. 6、9 行目で記載されたもの）、WO 2000/24398 で記載されたもの（特に、p. 2、1 行目～p. 6、9 行目で記載されたもの）、WO 2003/104255 で記載されたもの（特に、p. 2、15 行目～p. 7、10 行目で記載されたもの）、WO 03/081258 で記載されたもの（特に、p. 2、13 行目～p. 5、28 行目で記載されたもの）が挙げられる。これらの特許参考文献の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。

40

## 【 0 0 2 1 】

本明細書で記載した 1 種またはそれ以上の（特に、イレウスまたは胃不全麻痺）を治療するのに使用できるさらに他の化合物には、WO 2001/25257 で開示された化

50

合物（特に、p. 4、15行目～p. 9、7行目で記載されたもの）が挙げられる。この特許参考文献の内容は、そこで引用された部分を含めて、本明細書中で参考として援用されている。

【0022】

これらの化合物は、この化合物が、その適当な投薬量で与えられるとき、被験体において、GH、IGF-1レベルおよび/またはIGF-1レセプターシグナル伝達を、少なくとも30%（例えば、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75または80%）高めるいずれかの様式で、例えば、グレリンレセプター（これは、例えば、GHの産生/放出を刺激する）またはGHレセプターに結合してアゴナイズできGHRHレセプターに結合してアゴナイズ（例えば、活性化）でき、ソマトスタチンアンタゴニストとして機能でき、GH分泌促進物質アゴニストとして機能できるか、あるいはGH/IGF-1軸に影響を与えることができる。別の実施形態では、この化合物は、規則的な間隔（例えば、毎日、毎週、隔週または毎月）で投与され、さらに別の実施形態では、この化合物は、少なくとも2ヶ月間の規則的な間隔（例えば、少なくとも6または9ヶ月間、あるいは少なくとも1、2、5、10、20、25または30年間）で、投与される。この方法は、本明細書で記載した他の特徴を含むことができる。

10

【0023】

他の実施形態では、これらの化合物は、悪液質（特に、癌関連悪液質）を治療するのに使用できる。本明細書で記載または言及した化合物の有効量は、悪液質の治療または予防において、悪液質に罹患しているかまたはその危険性がある被験体に、投与できる。

20

【0024】

さらに他の実施形態において、上記化合物は、以下のとおり使用され得る：高齢のヒトにおいて成長ホルモン放出を刺激する；成長ホルモン欠乏性の成人を処置する；グルココルチコイドの異化副作用の予防；骨粗鬆症の処置；免疫系の刺激、創傷治癒の促進；骨折修復を促進する；成長遅延の処置；急性もしくは慢性腎不全もしくは腎機能不全を処置する；生理学的低身長（成長ホルモン欠乏性の小児を含む）の処置；慢性疾病に関連する低身長を処置する；肥満に関連する成長遅延を処置する；プラダー-ウィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延を処置する；火傷患者または消化管手術のような主要な手術後の回復および入院の短縮を促進する；子宮内成長遅延および骨格異形成の処置；副腎皮質亢進およびクッシング症候群の処置；末梢ニューロパシーの処置；ストレスのかかった患者における成長ホルモンの置換；骨軟骨異形成症ヌーナン症候群、睡眠障害、精神分裂病、アルツハイマー病、遅延創傷治癒および心理社会的剥脱の処置；肺機能不全および人工呼吸器依存の処置；うっ血性心不全の予防または処置、肺機能を改善する、収縮機能および拡張機能を回復する、心筋収縮性を増大する、末梢全血管抵抗を減少させる、体重の喪失を減少もしくは予防する、およびうっ血性心不全後の回復を促進する；食欲を増進させる；主要な手術後のタンパク質異化応答の減衰；吸収不良症候群を処置する；癌もしくはAIDSのような慢性疾病に起因するタンパク質損失を減少させる；TPN（完全非経口栄養法）における患者の体重増加およびタンパク質増大を促進する；高インスリン血症（島細胞症を含む）の処置；排卵誘発のためそして胃潰瘍および十二指腸潰瘍を予防および処置するためのアジュバント処置；胸腺発達の刺激および胸腺機能の年齢関連性衰退の予防；慢性血液透析における患者に対する補助療法；免疫抑制患者およびワクチン接種後の抗体応答を増強するための処置；ヒトの全リンパ球数を増加させる、特に、感染（例えば、細菌感染またはウイルス感染（特に、ヒト免疫不全ウイルスによる感染））から生じる低下した $T_4/T_8$ 細胞比を有するヒトにおける $T_4/T_8$ 細胞比を増加させる；非回復性睡眠および筋骨格疼痛により現れた症候群（線維筋痛症候群または慢性疲労症候群が挙げられる）の処置；虚弱な高齢者における筋力、可動性、皮膚厚みの維持、代謝ホメオスタシス、腎ホメオスタシスの改善；骨芽細胞、骨再形成および軟骨成長の刺激；うっ血性心不全の予防および処置；心構造および/または心機能の保護；うっ血性心不全後の哺乳動物の回復を増強する；睡眠の質を増強および/または改善する、ならびに睡眠障害の予防および処置；睡眠効率を増大し睡眠維持を増強することによって睡眠の質を増強

30

40

50

または改善する；気分障害（特に、抑うつ）の予防および処置；抑うつに罹患している被験体において気分および福利を改善する；コンパニオンアニマルにおける免疫系の刺激およびコンパニオンアニマルにおける加齢障害の処置；家畜における成長促進；ならびにヒツジにおける羊毛成長の刺激。さらに、本明細書に記載される化合物は、飼料効率を増大させる、成長を促進させる、乳生成を増大させる、および家畜の死体の質を改善するのに有用である。一般に、本明細書に記載される化合物は、（例えば、腸筋層間神経活性の調節によって）増強された成長ホルモンレベルの同化効果によって利益を得、そして/または増大された消化管運動性によって利益を得る疾患または状態の処置方法において有用であり、その方法は、本明細書に記載される化合物の投与を包含する。

【0025】

特に、上記化合物は、以下：骨粗鬆症；異化疾病；免疫不全（低下した $T_4/T_8$ 細胞比を有する個体における免疫不全を含む）；骨折（股関節の骨折を含む）；高齢者における筋骨格欠陥；成人または小児における成長ホルモン欠乏；小児における低身長；肥満；睡眠障害；AIDSもしくは癌のような慢性疾病に起因するタンパク質損失；ならびに処置を必要とする患者における主要な手術、創傷または火傷から回復中の患者の処置、からなる群より選択される状態の予防または処置に有用である。

【0026】

さらに、上記化合物は、コルチコトロピン放出因子またはストレス関連疾患および不安関連疾患（ストレス誘発性抑うつおよび頭痛を含む）、腹部腸症候群（*abdominal bowel syndrome*）、免疫抑制、HIV感染、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振、出血性ストレス、薬物およびアルコール離脱症候群、薬物嗜癖、ならびに受精能の問題によって誘発または促進される疾病の処置に有用であり得る。

【0027】

本明細書に記載される他の局面は、本明細書に記載されるかもしくは本明細書で言及される化合物および薬学的に受容可能なキャリア；あるいは本明細書に記載されるかもしくは本明細書で言及される化合物、追加の治療化合物（例えば、 $\mu$ オピオイドレセプターアンタゴニスト（例えば、アルピモパンもしくはメチルナルトレキサン）またはモチリンアゴニスト（例えば、エリスロマイシン））、および薬学的に受容可能なキャリア、を有する組成物に関する。いくつかの例において、腸筋層間神経および/または腸間膜神経系を調節する化合物（例えば、表1に列挙される化合物）は、 $\mu$ オピオイドレセプターアンタゴニストと相乗効果を有し、したがって、治療効果の増大のために同時投与され得る。本明細書に記載されるかもしくは本明細書で言及される化合物と組み合わせて使用され得る追加の治療化合物の例は、以下が挙げられる： $\mu$ オピオイドレセプターアンタゴニスト（例えば、アルピモパンおよびメチルナルトレキサン）、モチリンレセプターアゴニスト（例えば、エリスロマイシン）、CIC-2クロライドチャネル活性化因子（例えば、*Lubiprostone*）、ドーパミンアンタゴニスト（例えば、メトクロプラミド）、興奮薬（例えば、グルココルチコイド、黄体ホルモン薬（例えば、メゲース）、ドロナビノール、および塩酸シプロヘプタジン）、ならびにサイトカイン遮断薬（例えば、硫酸ヒドラジン、ペントキシフリリン、サリドマイド、メラトニン、エイコサペンタエン酸およびNSAIDs）。

【0028】

本発明の1つまたはそれ以上の実施形態の詳細は、以下の記述において説明する。本発明の他の特徴、目的および利点は、本文および請求の範囲から明らかとなる。本明細書中で言及した全ての特許、特許出願および参考文献の内容は、それらの全体として、本明細書中で参考として援用されている

本明細書に記載した化合物は、種々の目的（例えば、治療目的および診断目的）に使用できる。これらの化合物の多くは、例えば、被験体において、GHの産生または分泌を誘発することにより、GHを高める。いくつかの場合、この化合物は、このグレリンレセプターをアゴナイズする。

【0029】

10

20

30

40

50

本発明の代表的な化合物は、表1で描写されており、また、その内容が援用された特許文献で記載された他の化合物である。

【0030】

化合物は、好都合には、成長ホルモン分泌促進物質の活性について、スクリーニングされ得る。代表的なアッセイは、培養液に固定された下垂体細胞（例えば、ラットの下垂体細胞）を使用し得る。これらの細胞は、種々の化合物と接触され、それに従って、これらの細胞から分泌された成長ホルモンのレベルが測定される。成長ホルモンのレベルは、当業者に公知の種々のラジオイミュノアッセイ技術を使用して、計算され得る。成長ホルモン分泌促進物質の活性についての化合物のスクリーニングは、好都合には、高処理能力スクリーニングのために、拡大され得る。GHS-R結合のための代表的なアッセイは、例えば、Hansenら、(1999) Eur. J. Endocrinol. 141: 180-189で記載されている。

10

【0031】

化合物はまた、それらが神経ネットワーク標本のエキスピボ電気生理学的モニタリングによって腸筋層間および/または筋層(mysenteric)神経の活性を調節する性能について、スクリーニングされ得る。例えば、アセチルコリンまたは他の神経伝達物質放出のシナプス前増強の対する推定アゴニストの効果がモニターできる。

【0032】

本明細書で記載した化合物は、本明細書で記載した式の化合物を含めて、それらの薬学的に受容可能な誘導体およびプロドラッグを含むように規定されている。「薬学的に受容可能な誘導体およびプロドラッグ」とは、本明細書で記載した化合物の任意の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩、または他の誘導体（例えば、アミドのイミデートエステル）であって、レシピエントに投与するとすぐに、（直接的または間接的に）本明細書で記載した化合物の治療活性を提供できるものを意味する。特に好ましい誘導体およびプロドラッグには、本明細書で記載した化合物を（例えば、経口投与した化合物を血液中にさらに容易に吸収させることにより）哺乳動物に投与したとき、このような化合物のバイオアベイラビリティを高めるもの、あるいは親種と比べて、親化合物の生体隔室（例えば、脳またはリンパ系）への送達を向上させるものがある。好ましいプロドラッグには、水溶性または腸膜を通る活性輸送を向上させる基が本明細書で記載した式の構造に付加された誘導体が挙げられる。

20

30

【0033】

本明細書で記載した化合物は、選択的な生体特性を向上させるために、適当な官能基を付加することにより、変性され得る。このような変性は、当該技術分野で公知であり、これには、所定生体隔室（例えば、脳、リンパ系、中枢神経系）への生体貫入を高めること、経口アベイラビリティを高めること、溶解性を高めて注射による投与を可能にすること、代謝を変えること、および排泄速度を変えることが挙げられる。

【0034】

本明細書で記載した化合物の薬学的に受容可能な塩には、薬学的に受容可能な無機および有機酸および塩基から誘導されたものが挙げられる。適当な酸塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられる。適当な塩基から誘導された塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウムおよびN-(アルキル)<sub>4</sub><sup>+</sup>塩が挙げられる。本明細書中で開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基は、四級化を受けることができる。このような四級化により、水溶性または油溶性あるいは水分散性または油分散性の生成物が得られる。

40

50

## 【0035】

(化合物の合成)

これらの化合物は、当業者に公知の方法を含めて、任意の適当な方法（例えば、本明細書中で言及した特許参考文献に記載された方法）により、製造できる。本明細書に記載した化合物を合成する際に有用な合成化学変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は、当該技術分野で公知であり、これらには、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、ならびにそれらの次の版に記載されたものが挙げられる。さらに、本明細書中で開示した化合物は、固体支持体上で、または固相ペプチド合成を使用して、調製できる。

10

## 【0036】

これらの化合物はまた、種々の天然および非天然置換アミノ酸から調製され得る。これらの酸の多くの調製は、米国特許第5,206,237号に記載されている。ラセミ形状でのこれらの中間体の調製は、当業者によく知られた古典的な方法により、達成される（Williams, R. M. 「*Synthesis of Optically Active - Amino Acids*」 Pergamon Press: Oxford, 1989; Vol. 7）。アミノ酸を分割するには、いくつかの方法がある。一般的な方法の1つには、光学活性酸またはアミンから誘導された塩の結晶化により、アミノまたはカルボキシル保護中間体を分割することがある。あるいは、カルボキシル保護中間体のアミノ基は、光学活性酸にカップリングされ得る。クロマトグラフィー技術または結晶化技術のいずれかにより、個々のジアステレオマーが分離され、続いて、そのキラルアミドが加水分解されて、分割されたアミノ酸が得られる。同様に、アミノ保護中間体は、キラルジアステレオマーエステルおよびアミドの混合物に変換され得る。上記方法および個々のジアステレオマーの加水分解を使用して、この混合物を分離すると、(D)および(L)アミノ酸が得られた。最後に、(DL)-アミノ酸のN-アセチル誘導体を分割するための酵素方法は、Whitesides and coworkersにより、*J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 6354-6364で報告されている。

20

30

## 【0037】

これらの中間体を光学的に純粋な形状で合成することが望ましいとき、定評のある方法には、以下が挙げられる：(1)キラルエノラートの非対称求電子アミノ化（*J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6394-6395, 6395-6397, and 6397-6399）、(2)光学活性カルボニル誘導体の非対称求核アミノ化（*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1906; *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 32）、(3)キラルグリシンエノラートシントンのジアステレオ選択的アルキル化（*J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9276; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3916）、(4)キラル求電子グリシネートシントンのジアステレオ選択的求核付加（*J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1103）、(5)プロキラルデヒドロアミノ酸誘導体の非対称水素化（「*Asymmetric Synthesis, Chiral Catalysis*」; Morrison, J. D., Ed; Academic Press: Orlando, Fla., 1985; Vol. 5）; および(6)酵素合成（*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 176）。

40

## 【0038】

50

(化合物および処方物の投与)

これらの化合物は、(例えば、筋層間神経の活性を調節することにより)、例えば、胃腸の運動を高めるために、成長ホルモンを放出するために、あるいはインビボでの成長ホルモンの活動を高めるために、投与できる。それに加えて、これらの化合物は、下垂体が成長ホルモンを放出できるかどうかを決定する診断ツールとして、インビボで、ヒトに投与できる。この投与の前後に取り出した血清試料は、成長ホルモンについてアッセイできる。これらの試料り各々における成長ホルモンの量の比較は、患者の下垂体が成長ホルモンを放出する能力を直接決定する手段となる。成長ホルモンの分析を補完するために、患者のIGF-1レベルもまた、モニターできる。IGF-1レベルは、GH軸に対するグレリンアゴニストの効果の一時的に統合された評価を与える。

10

【0039】

本明細書で記載した式の化合物は、例えば、注射、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または経皮、経口、舌下、鼻腔内、経粘膜または吸入投与できる。一般に、用量は、特定の化合物および特定の障害の要求に従って、4~120時間ごと(例えば、約6、8、12、24、48または72時間ごと)に、約0.001~約100mg/体重1kg、例えば、0.001~1mg/kg、1~100mg/kg、または0.01~5mg/kgの間の範囲である。いくつかの好ましい実施形態では、これらの化合物は、悪液質(例えば、癌の悪液質)、胃不全麻痺、イレウスまたはリポジストロフィ(例えば、HIVリポジストロフィ)の治療で投与される場合、鼻腔内または皮下的に、送達される。

20

【0040】

さらに、本明細書で記載した化合物は、徐放剤形としての処方に、よく適している。これらの処方は、活性成分のみを放出するか、あるいは、好ましくは、可能な限り、一定時間にわたって、腸管の特定の部分において放出するように、構成できる。このような処方は、高分子物質またはワックスから製造され得る被覆、エンベロープ、または保護マトリックスを含む。

【0041】

典型的には、本明細書で記載した薬学的組成物は、1日あたり、約1回~約6回投与され、例えば、これらの化合物は、食事の約1~約4時間(例えば、1、2、3または4時間)前に、投与できる。あるいは、これらの化合物は、連続注入として、投与できる。このような投与は、長期的または短期的な治療法として、使用できる。単一剤形を製造するためにキャリア物質と配合され得る活性成分の量は、治療する被験体および特定の投与様式に依存して、変わる。典型的な製剤は、約5%~約95%(w/w)の活性化合物を含有する。あるいは、このような製剤は、約20%~約80%の活性化合物を含有する。

30

【0042】

上で列挙した用量よりも少ない用量または多い用量が必要な場合がある。任意の特定の患者に対する特定の投薬量および治療レジメンは、種々の要因に依存しており、これらには、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、常食、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、疾患、病態または症状の重症度および経過、疾患、病態または症状に対する患者の気質、および治療する医師の判断に依存している。

40

【0043】

本明細書中の方法は、治療または予防効果を達成する(例えば、術後イレウスを予防するかその症状を軽くする)のに有効な量の化合物または化合物組成物の投与を包含でき、いくつかの場合には、この化合物は、外科的処置の前、処置の最中または処置後に、例えば、外科的処置の前後の12、24または48時間以内に、投与される。この化合物は、いくつかの場合には、予防的効果を与えることができ、また、術後障害(例えば、術後イレウス)の発症率を下げるかその重症度を軽くでき、この化合物が急性障害を治療するために投与される場合、その投薬レジメンは、一般に、その障害の長さにつながる。例えば、患者が術後イレウスを治療する場合、この化合物は、外科的処置に続いて、約24時間~約4日間にわたって、投与できる。上記のように、いくつかの場合には、この化合物はまた、外科的処置の前に投与でき、患者に対して、予防的な利点がある。

50

## 【 0 0 4 4 】

いくつかの場合では、これらの化合物は、手術または化学療法の前に体重不足である患者に対して、特に有益であり得る。従って、手術前に神経伝達物質（例えば、GH）の産生または放出を誘発する化合物の投与はまた、外科的処置に対する患者の許容度およびそれからの回復を改善できる。

## 【 0 0 4 5 】

いくつかの場合には、この化合物は、慢性的な障害（例えば、糖尿病性胃不全麻痺）の治療において、投与される。この化合物は、例えば、グレリンの食前上昇に似せた投薬量および処方を使用して、投与できる。例えば、患者は、食事前、例えば、食事の約3時間～約5分間前（例えば、約2.5時間、2時間、約1.5時間、1時間、45分間、30分間、15分間前など）に、GHの産生または分泌を誘発する化合物が投与できる。

10

## 【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、これらの化合物は、他の治療化合物と共に、投与できる。例えば、HIVリポジストロフィの場合、この化合物は、HIV治療レジメンの一部として、共に投与できる。いくつかの場合には、これらの化合物は、1種またはそれ以上の治療化合物（例えば、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤など）と共に、処方できる。他の場合には、これらの化合物は、別個に、処方できる。いくつかの場合には、これらの化合物は、例えば、LDLまたはVLDLが高い患者において、1種またはそれ以上の脂質低下剤と配合できる。

20

## 【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、これらの化合物は、腸吸収に対して胃吸収を高めるために、処方および/または投与される。例えば、悪液質に罹っている患者には、腸吸収と対比して胃吸収を高める化合物を投与できる。いくつかの実施形態では、投与経路および/または投薬レジメンはまた、胃吸収および腸吸収に影響を与え得る。いくつかの場合には、これらの化合物は、1種またはそれ以上の食欲刺激薬と共に、投与できる。

## 【 0 0 4 8 】

患者の状態が改善されるとすぐに、もし必要なら、本明細書に記載した化合物、組成物または配合の維持用量が投与され得る。引き続いて、投与の用量または頻度あるいはそれらの両方は、症状の関数として、改善された状態が維持されるレベルまで、減らされ得る。しかしながら、患者は、症状が再発すると、長期的なベースで、断続的な治療を必要とする場合がある。

30

## 【 0 0 4 9 】

薬学的組成物は、本明細書に記載した式の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含有し得る。いくつかの場合には、これらの組成物は、追加治療薬（例えば、muオピオイドレセプターアンタゴニストまたは本明細書に記載した他の治療薬）を含有できる。別の組成物は、本明細書に記載または言及した化合物あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含有する。これらの組成物は、例えば、本明細書中で描写した1種またはそれ以上の化合物と、1種またはそれ以上のキャリアと、必要に応じて、本明細書中で描写した1種またはそれ以上の追加治療化合物とを配合することにより、製造できる。

40

## 【 0 0 5 0 】

別の実施形態では、本明細書に記載した化合物は、他の成長ホルモン分泌促進物質、例えば、米国特許第4,411,890号および公報WO 89/07110、WO 89/07111に記載されているような成長ホルモン放出ペプチドGHRP-6、GHRP-1、およびWO 93/04081に記載されているようなB-HT920だけでなくヘキサレリン（hexarelin）およびGHRP-2、あるいは成長ホルモン放出ホルモン（GHRH、これはまた、GRFと命名されている）およびその類似物または成長ホルモンおよびその類似物あるいはソマトメジン（IGF-1およびIGF-2またはα-アドレナリン作動性アゴニスト（例えば、クロニジンまたはセロトニン5HTIDアゴ

50

ニスト（例えば、スミトリプタン（sumitriptan））あるいはソマトスタチンまたはその放出を阻害する薬剤（例えば、フィゾスチグミンまたはピリドスチグミン）を含めて）と組み合わせて、投与できる。いくつかの実施形態では、これらの化合物は、成長ホルモン放出因子、成長ホルモン放出因子類似物、IGF-1、またはIGF-2と併用され得る。

【0051】

本明細書で記載した組成物が、本明細書で記載または言及した化合物と、1種またはそれ以上の追加治療薬または予防薬との組み合わせを含有するとき、この化合物と追加化合物の両方は、単独療法レジメンで通常投与される投薬量の約1～100%の間、さらに好ましくは、約5～95%の間の投薬レベルで、存在すべきである。さらに、本明細書で記載または言及した複数の化合物の組み合わせもまた、想定される。上述のように、これらの追加化合物は、複数の投薬レジメンの一部として、本明細書で記載した化合物から別々に、投与され得る。あるいは、これらの化合物は、単一剤形の一部であり得、単一組成物中で本明細書で記載した化合物と共に混合され得る。

10

【0052】

「薬学的に受容可能なキャリアまたはアジュバント」との用語は、本明細書で記載した化合物と共に、患者に投与され得るキャリアまたはアジュバントであって、それらの薬理的な活性を破壊しないものであって、その化合物の治療量を送達するのに十分な用量で投与したときに、非毒性であるものを意味する。

20

【0053】

本明細書で記載した薬学的組成物で使用され得る薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよび媒体には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化性薬物送達システム（SEDDS）（d-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート医薬剤形で使用される界面活性剤（例えば、Tweensまたは他の類似の重合体送達マトリックス）、血清タンパク質（ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン）、リン酸二ナトリウム水素、リン酸カリウム水素、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂肪が挙げられるが、これらに限定されない。シクロデキストリン（例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -および $\gamma$ -シクロデキストリン）もまた、有利には、本明細書で記載した式の化合物の送達を高めるのに、使用され得る。

30

【0054】

いくつかの場合には、この処方物のpHは、処方された化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、薬学的に受容可能な塩、塩基または緩衝液で調整され得る。

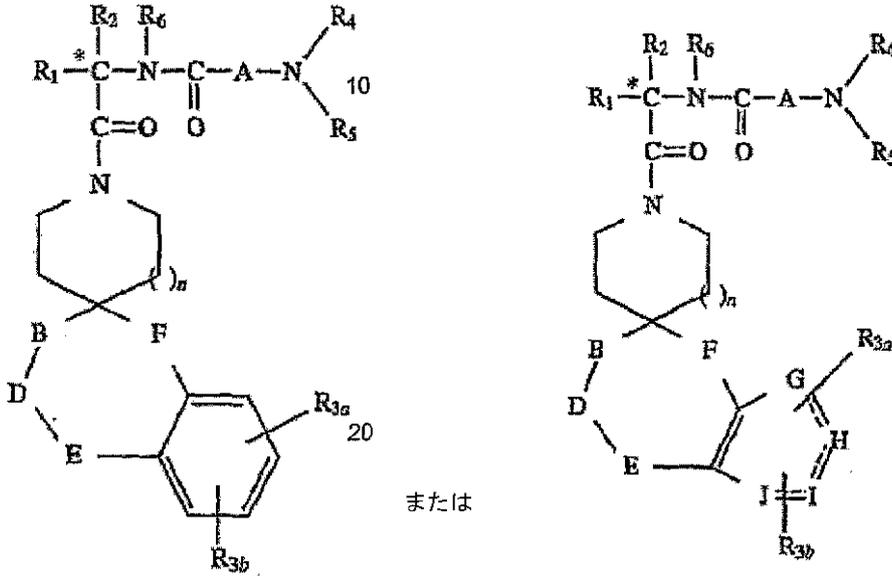
（化合物1および関連化合物）

一実施形態では、この化合物は、表1の化合物1または関連化合物である。例えば、この化合物は、スピロペリジン、すなわち、以下の構造式IおよびIIの化合物、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩および個々のジアステレオマーである：

40

【0055】

## 【化6】



10

20

30

40

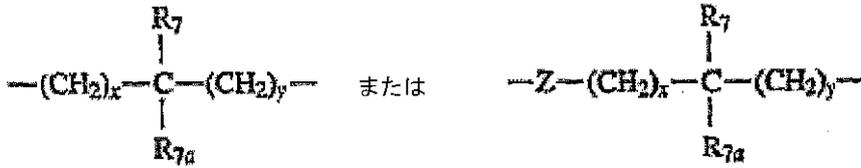
$R_1$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、アリール、アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) および  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) または  $C_1 \sim C_5$  アルキル - K -  $C_1 \sim C_5$  アルキル、アリール ( $C_0 \sim C_5$  アルキル) - K - ( $C_1 \sim C_5$  アルキル)、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル ( $C_0 \sim C_5$  アルキル) - K - ( $C_1 \sim C_5$  アルキル) であり、ここで、K は、O、 $S(O)_m$ 、 $N(R_2)C(O)$ 、 $C(O)N(R_2)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $-CR_2=CR_2$  または  $-C-C-$  であり、ここで、アリール基は、以下で定義されており、そして  $R_2$  およびアルキル基は、1個～5個のハロゲン、 $S(O)_m$ 、 $R_{2a}$ 、1個～3個の  $OR_{2a}$  または  $C(O)OR_{2a}$  でさらに置換され得、そしてアリール基は、フェニル、フェノキシ、ハロフェニル、1個～3個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、1個～3個のハロゲン、1個～2個の  $OR_2$ 、メチレンジオキシ、 $S(O)_m R_2$ 、1個～2個の  $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、ニトロ、 $N(R_2)(R_2)$ 、 $N(R_2)C(O)(R_2)$ 、 $C(O)OR_2$ 、 $C(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $SO_2N(R_2)(R_2)$ 、 $N(R_2)SO_2$  アリールまたは  $N(R_2)SO_2R_2$  でさらに置換され得る；

$R_2$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであり、2個の  $C_1 \sim C_6$  アルキル基は、1個の原子上に存在している場合、必要に応じて、結合して、 $C_3 \sim C_8$  環状環を形成し得、この環は、酸素、イオウまたは  $NR_{2a}$  を含む； $R_{2a}$  は、水素または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである； $R_{3a}$  および  $R_{3b}$  は、別個に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $OR_2$ 、シアノ、 $OCF_3$ 、メチレンジオキシ、ニトロ、 $S(O)_m R$ 、 $CF_3$  または  $C(O)OR_2$  であり、 $R_{3a}$  および  $R_{3b}$  は、オルト配置である場合、結合して、 $C_5 \sim C_8$  脂肪環または芳香環を形成でき、この環は、必要に応じて、1個または2個のヘテロ原子を含み、このヘテロ原子は、酸素、イオウまたは窒素から選択される；

$R_4$  および  $R_5$  は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで、これらの置換基は、1個～5個のハロ、1個～3個のヒドロキシ、1個～3個の  $C_1 \sim C_{10}$  アルカノイルオキシ、1個～3個の  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フェニル、フェノキシ、2-フリル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、 $S(O)_m$ 、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり得る；あるいは  $R_4$  および  $R_5$  は、一緒になって、 $-(CH_2)_r L_a (CH_2)_s -$  を形成でき、ここで、 $L_a$  は、 $C(R_2)_2$ 、O、 $S(O)_m$  または  $N(R_2)$  であり、 $r$  および  $s$  は、別個に、1～3であり、そして  $R_2$  は、上で定義したとおりである； $R_6$  は、水素または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである；A は、以下である：

【0056】

## 【化 7】



ここで、 $x$  および  $y$  は、別個に、 $0 \sim 3$  である； $Z$  は、 $N - R_2$  または  $O$  である； $R_7$  および  $R_{7a}$  は、別個に、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、トリフルオロメチル、フェニル、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで、これらの置換基は、イミダゾリル、フェニル、

10

インドリル、 $p$ -ヒドロキシフェニル、 $OR_2$ 、 $S(O)_m$ 、 $R_2$ 、 $C(O)OR_2$ 、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $N(R_2)(R_2)$ 、 $C(O)N(R_2)(R_2)$  である；あるいは  $R_7$  および  $R_{7a}$  は、別個に、 $R_4$  基および  $R_5$  基の一方または両方と結合して、

末端窒素と  $R_7$  基または  $R_{7a}$  基のアルキル部分との間でアルキレン架橋を形成でき、ここで、この架橋は、1個～5個の炭素原子を含有する；

$B$ 、 $D$ 、 $E$  および  $F$  は、 $B$ 、 $D$ 、 $E$  または  $F$  の1個または2個が、必要に応じて、欠けており得、5員、6員または7員環を形成し得るように、別個に、 $C(R_8)(R_{10})$ 、

20

または  $C=O$  である；あるいは  $B$  と  $D$  または  $D$  と  $E$  は、一緒になって、 $CR_8 = R_{10}$  であり、ここで、 $CR_8 = R_{10}$  は、ベンゾ縮合を含み得、ここで、 $R_8$  および  $R_{10}$  エチレン単位は、

連結されて、フェニル環を形成する； $R_8$  および  $R_{10}$  は、別個に、水素、 $R_2$ 、 $(CH_2)_q$  アリール、 $(CH_2)_q O(R_2)$ 、 $(CH_2)_q O(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q OC(O)R_2$ 、 $(CH_2)_q OC(O)(CH_2)_t$  アリール、

30

$(CH_2)_q OC(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $(CH_2)_q OC(O)N(R_2)(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_q C(O)(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q C(O)OR_2$ 、 $(CH_2)_q C(O)O(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q C(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $(CH_2)_q C(O)N(R_2)(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q N(R_2)(R_2)$ 、 $(CH_2)_q N(R_2)(R_9)$ 、 $(CH_2)_q S(O)_m$ 、 $R_2$ 、 $(CH_2)_q S(O)_m(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q SO_2 N(R_2)(R_2)$ 、 $(CH_2)_q SO_2 N(R_2)(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q (1H\text{-テトラゾール-5-イル})$ 、 $(CH_2)_q C(O)NH SO_2 R_2$ 、 $(CH_2)_q C(O)NH SO_2(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q SO_2 NH C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_q SO_2 NH C(O)(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q SO_2 NH(CH_2)_t$  アリール、 $(CH_2)_q SO_2 NH - C$   $N$  であり、そして  $(CH_2)_t$  は、

1個～2個の  $C_1 \sim C_4$  アルキルで置換され得、そして  $R_2$  基、 $(CH_2)_q$  基およびアリール基は、必要に応じて、1個～5個のハロゲン、1個～30個の  $R_{2a}$ 、 $C(O)OR_{2a}$ 、 $C(O)O(CH_2)_t$  アリール、1個～3個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $SO_2 N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $S(O)_m$ 、 $R_{2a}$ 、 $N(R_{2a})(R_{2a})$ 、1個～2個の  $CF_3$ 、または  $1H\text{-テトラゾール-5-イル}$  で置換され得る； $R_9$  は、 $R_2$ 、 $(CH_2)_q$  アリール、 $C(O)R_2$ 、 $C(O)(CH_2)_t$  アリール、 $C(O)N(R_2)(R_2)$ 、 $C(O)N(R_2)(CH_2)_t$  アリール、 $C(O)OR_2$ 、 $C(O)O(CH_2)_t$  アリール、 $S(O)_2 N(R_2)(R_2)$ 、 $SO_2 N(R_2)(CH_2)_t$  アリール、 $SO_2 R_2$  または  $SO_2(CH_2)_t$  アリールであり、

そして  $(CH_2)_t$  は、1個～2個の  $C_1 \sim C_4$  アルキルで置換され得、そして  $R_2$  基、 $(CH_2)_q$  基およびアリール基は、必要に応じて、1個～5個のハロゲン、1個～3個の  $OR_{2a}$ 、 $C(O)OR_{2a}$ 、 $C(O)O(CH_2)_t$  アリール、1個～3個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C(O)N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $SO_2 N(R_{2a})(R_{2a})$ 、 $S(O)_m R_{2a}$ 、 $N(R_{2a})(R_{2a})$  または 1個～2個の  $CF_3$  で置換され得る； $m$  は、 $0 \sim 2$  である； $n$  は、1または2である； $q$  は、 $0 \sim 3$  である； $t$  は、 $0 \sim 3$  である；そして  $G$ 、 $H$ 、 $I$  および  $J$  は、少なくとも1個がヘテロ原子であるように、炭素原子、窒素原子、イオウ原子または酸素原子であり、そして  $G$ 、 $H$ 、 $I$  または  $J$  の1個は、必要

40

50

に応じて、欠けており得、5員～6員複素芳香環が得られる。

【0057】

代表的な化合物には、以下が挙げられる：N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R S ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R S ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - オキソスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) - カルボニル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R S ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 ( R S ) - ヒドロキシスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 6 - フルオロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( フェニルメチルオキシ ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - オキソスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( フェニルメチルオキシ ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 ( R S ) - ヒドロキシスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( フェニルメチルオキシ ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 2 - ( 2 ' , 6 ' - ジフルオロフェニルメチルオキシ ) エチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R S ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 ( R S ) - ヒドロキシスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 3 - フェニルプロピル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - オキソスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 3 - シクロヘキシルプロピル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - ( R S ) - ヒドロキシスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 3 - シクロヘキシルプロピル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 4 - フェニルブチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；N - [ 1 ( R ) - [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 ( R S ) - ヒドロキシスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 1 ' - イル ) カルボニル ] - 4 - フェニルブチル ] - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド；1 ' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル ) アミノ ] - 3 - ( インドール - 3 - イル ) - 1 - オキソプロピル ] - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 3 - カルボン酸；1 ' [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル ) アミノ ] - 3 - ( インドール - 3 - イル ) - 1 - オキソプロピル ] - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 3 - カルボン酸エチルエステル；1 ' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル ] - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 3 - カルボン酸；1 ' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル ) アミノ ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル ] - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピペリジン ] - 3 - カルボン酸エチルエステル；1 ' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル ) アミノ ] - 3 - ( インドール - 3 - イル ) - 1 - オキソプロピル ] - 2 , 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1 , 4 ' - ピ



メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - プロピオン酸エチルエステル; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - 酢酸; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 ( S ) - 酢酸; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 ( R ) - 酢酸; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - 酢酸エチルエステル; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 ( S ) - 酢酸エチルエステル; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 ( R ) - 酢酸エチルエステル; N - エチル - 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - アセトアミド; N - エチル - 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 ( S ) - アセトアミド; N - エチル - 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - アセトアミド; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - フルオロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - 酢酸; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - フルオロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - 酢酸エチルエステル; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - プロパン酸; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 5 - フェニル - 1 - オキソペンチル] - 2, 3 - ジヒドロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - プロパン酸エチルエステル; 1' - [ 2 ( R ) - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 3 - ( インドール - 3 - イル ) - 1 - オキソプロピル] - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - フルオロスピロ [ 1 H - インデン - 1, 4' - ピペリジン ] - 3 - 酢酸; ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩および個々のジアステレオマー ( 特定されていない場合 ) 。

## 【 0 0 5 8 】

( 化合物 2 および関連化合物 )

一実施形態では、この化合物は、表 1 の化合物 2 または関連化合物である。化合物 2 に関連化合物には、式 I I I [ 1 ] のオキシンドール誘導体、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられる :

## 【 0 0 5 9 】

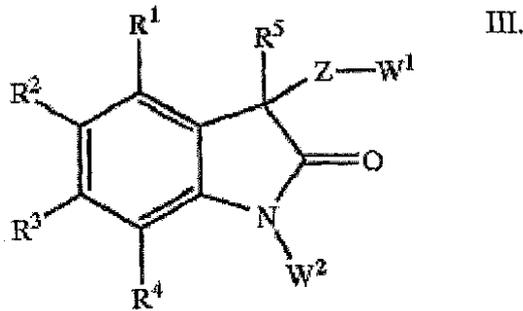
10

20

30

40

## 【化 8】

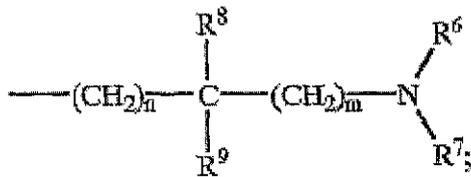


ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、同一または異なり、そして各々は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキル、必要に応じて置換したアルケニル、必要に応じて置換したアルキニル、必要に応じて置換したアリール、必要に応じて置換したヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換したアミノ、アルコキシ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、必要に応じて置換したスルファモイル、必要に応じて置換したカルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたはアルカノイルアミノであるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の全ては、同時には水素にならない；

$R^5$  は、必要に応じて置換したアリールまたは必要に応じて置換したヘテロアリールである； $Z$  は、 $-O-$  または  $-NH-$  である； $W^1$  および  $W^2$  の一方は、水素、アルキルまたは  $-Y-CON(R^{10})R^{11}$  である； $W^1$  および  $W^2$  の他方は、

【0060】

## 【化 9】



35

である； $n$  は、1、2 または 3 である； $m$  は、0、1、2 または 3 である； $Y$  は、単結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンである；

$R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なり、そして各々は、別個に、水素、必要に応じて置換したアルキルまたは必要に応じて置換したシクロアルキルである；あるいは  $R^6$  および  $R^7$  は、隣接窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換した飽和複素環を形成する；

$R^8$  および  $R^9$  は、同一または異なり、そして各々は、別個に、水素または必要に応じて置換したアルキル；あるいは  $R^8$  および  $R^9$  は、隣接炭素原子と一緒にあって、必要に応じて置換したシクロアルカンまたは必要に応じて置換した飽和複素環を形成する；

$R^8$  および  $R^6$  は、一緒にあって、 $C_1 \sim C_5$  アルキレンを形成し得、この場合、 $R^7$  は、水素、必要に応じて置換したアルキルまたは必要に応じて置換したシクロアルキルであり、そして  $R^9$  は、水素または必要に応じて置換したアルキルである；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、同一または異なり、そして各々は、別個に、水素またはアルキルである；あるいは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、隣接窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換した飽和複素環を形成する。

【0061】

第二の例 [ 2 ] は、[ 1 ] に従ったオキシンドール誘導体、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、別個に、水素、ハロゲンで必要に応じて置換したアルキル、必要に応じて置換したアルケニル、必要に応じて置換したアルキニル、必要に応じて置換したカルバモイル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニルま

10

20

30

40

50

たはアルキルスルホニルであるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の全ては、同時には水素にならない。

【0062】

第三の例 [ 3 ] は、[ 1 ] に従ったオキシンドール誘導体、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であり、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、別個に、水素、トリフルオロメチル、カルバモイル、ハロゲン、4 - カルバモイル - 1 - ブチニル、4 - アルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - ジアルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - モルホリノカルボニル - 1 - ブチリル、 $-C-C-(CH_2)_k-Q$  (ここで、 $k$  は、1 または 2 である； $Q$  は、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、アルカノイルアミノ、アルキルウレイド、2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルまたは 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリン - 3 - イルである) であるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の全ては、同時には水素にならない。

10

【0063】

第四の例 [ 4 ] は、[ 3 ] に従ったオキシンドール誘導体、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であって、ここで、 $R^2$  および  $R^4$  の両方は、水素である。

【0064】

第五の例 [ 5 ] は、[ 1 ] に従ったオキシンドール誘導体、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であって、ここで、 $R^2$  および  $R^4$  の両方は、水素である； $R^1$  は、トリフルオロメチル、塩素または臭素である；そして  $R^3$  は、カルバモイル、ハロゲン、4 - カルバモイル - 1 - ブチニル、4 - アルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - ジアルキルカルバモイル - 1 - ブチニル、4 - モルホリノカルボニル - 1 - ブチニル、 $-C-C-(CH_2)_k-Q$  (ここで、 $k$  および  $Q$  は、上で定義したとおりである) である。

20

【0065】

第六の例 [ 6 ] は、[ 1 ] に従ったオキシンドール誘導体、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩であって、ここで、 $R^2$  および  $R^4$  の両方は、水素である； $R^1$  は、トリフルオロメチル、塩素または臭素である；そして  $R^3$  は、カルバモイルである。オキシンドール誘導体の光学異性体を使用することも可能であり、その C - 3 位置での立体配置は、(+)-1 - ジエチルアミノエチル - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - (2 - クロロフェニル) オキシンドール、またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩のものに等しい。

30

【0066】

オキシンドール誘導体の具体例には、以下が挙げられる：オキシンドール誘導体の特に好ましい例には、以下がある：1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロ - 3 - ピリジル) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロ - 3 - チエニル) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - インドール) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - [3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル) - 1 - プロピニル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - [4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル) - 1 - ブチニル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - [4 - ジメチルカルバモイル - 1 - ブチニル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - [5 - ジメチルカルバモイル - 1 - ペンチニル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロフェニル) オキシンドール、1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - ジメチルカルバモイルエチニル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - クロロフ

40

50

エニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル  
 -6-カルバモイルエチニル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-プロモフェニル  
 )オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-  
 (2-カルバモイルエチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-プロモフェニ  
 ル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6  
 -(2-カルバモイルエチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ-4-プロモフェニ  
 ル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6  
 -(4-アミノ-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシ  
 ンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(4-ア  
 セトアミノ-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシ  
 ンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-(5-カルボ  
 キシ-1-ペンチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール  
 、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-スルファモイル-  
 3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミ  
 ノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-メチルスルファモイル-3-ヒドロキシ-3  
 -(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ト  
 リフルオロメチル-6-ジメチルスルファモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフ  
 ェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル  
 -6-(4-スルファモイル-1-ブチニル)-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェ  
 ニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-  
 6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフチル)オキシンドール、1-(2-  
 ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-7-カルバモイル-3-ヒドロキシ  
 -3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-6  
 -カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(  
 2-ジエチルアミノエチル)-4-メチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(  
 2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-メトキ  
 シ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、  
 1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-フルオロ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ  
 -3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4  
 -シアノ-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシ  
 ンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4-ヒドロキシ-6-カルバモイル-3-ヒ  
 ドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチ  
 ル)-5-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロ  
 フェニル)オキシンドール、1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-クロロ-6-カル  
 バモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-ジ  
 エチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-5-クロロ-6-カルバモイル-3-  
 ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-(2-ピペリジニ  
 ル)エチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-  
 クロロフェニル)オキシンドール、1-(2-(2-ピロリジニル)エチル)-4-トリ  
 フルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキ  
 シンドール、1-(2-(N-メチル-2-ピロリジニル)エチル)-4-トリフルオロ  
 メチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシ  
 ンドール、1-(2-ピペリジニルメチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3  
 -ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(3-アミノ-3-メ  
 チルブチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2  
 -クロロフェニル)オキシンドール、1-(3-アミノブチル)-4-トリフルオロメチ  
 ル-6-カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、  
 1-(4-ジメチルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-トリフルオロメチル-6-  
 カルバモイル-3-ヒドロキシ-3-(2-クロロフェニル)オキシンドール、1-(2  
 -ジエチルアミノエチル)-4-トリフルオロメチル-6-カルバモイル-3-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) オキシンドール、 1 - ( 2 - ジエチルアミノエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) オキシンドール、 1 - ( 2 - ジエチルアミノエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - プロモフェニル ) オキシンドール、 および 1 - ( 2 - ジエチルアミノエチル ) - 4 - トリフルオロメチル - 6 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロフェニル ) オキシンドール。

【 0 0 6 7 】

( 化合物 3 および関連化合物 )

一実施形態では、この化合物は、表 1 の化合物 3 または関連化合物である。化合物 3 に  
 10 関連した代表的な化合物には、以下が挙げられる： 3 - アミノメチル - N - ( ( 1 R , 2 E , 4 S ) - 4 - カルバモイル - 5 - ( 2 - ナフチル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) メチルペンタ - 2 - エニル ) ベンズアミド；ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( ( 1 R , 2 E , 4 S ) - 4 - カルバモイル - 5 - ( 2 - ナフチル ) - 1 - ( 2 - ナフチル ) メチルペンタ - 2 - エニル ) アミド；N - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 1 S ) - 5 - アミノ - 1 - ( ジメチルカルバモイル ) ペンチルカルバモイル ) - 2 - フェニルエトキシ ) メチル - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ) - 3 - アミノメチルベンズアミド；N - ( ( 1 R , 4 S ) - 4 - ( ( ( 1 S ) - 5 - アミノ - 1 - ( ジメチルカルバモイル ) ペンチル ) カルバモイル ) - 1 - ( ( 2 - ナフチル ) メチル ) - 2 - オキソ - 5 - フェニルペンチル ) - 3 - アミノメチルベンズアミド；N - ( ( 1 R , 2 R , 4 S ) - 4 - ( ( ( 1 S ) - 5 - アミノ - 1 - ( ジメチルカルバモイル ) ペンチル ) カルバモイル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( ( 2 - ナフチル ) メチル ) - 5 - フェニルペンチル ) - 3 - アミノメチルベンズアミド；ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( ( 1 R , 2 R , 4 S ) - 4 - ( ( ( 1 S ) - 5 - アミノ - 1 - ( ジメチルカルバモイル ) ペンチル ) カルバモイル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 2 - ナフチル ) メチル ) - 5 - フェニルペンチル ) アミド；5 - ( ( 1 R ) - 1 - ( N - メチル - N - ( ( 2 R ) - 3 - ( 2 - ナフチル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - カルボニルアミノ ) プロピオニル ) アミノ ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル；5 - ( ( 1 R ) - 1 - ( N - ( ( 2 R ) - 2 - ( 3 - アミノメチルベンゾイルアミノ ) - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオニル ) - N - メチルアミノ ) - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル；5 - ( ( 1 R ) - 1 - ( N - ( 2 R ) - 2 - ( 3 - アミノメチルベンゾイルアミノ ) - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオニル ) - N - メチルアミノ ) - 2 - フェニルエチル ) - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸アミド。追加例には、以下が挙げられる：

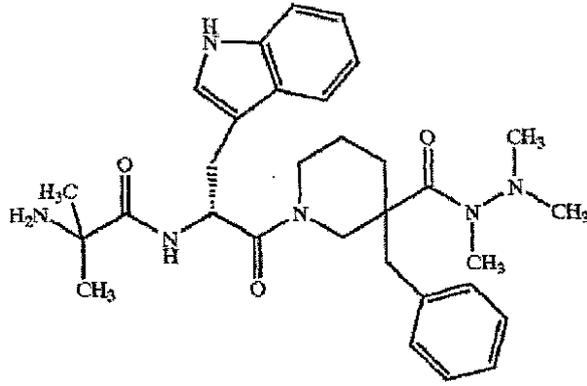
【 0 0 6 8 】

10

20

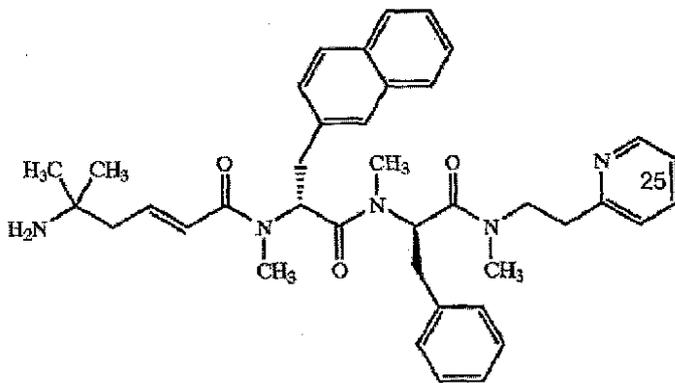
30

## 【化10】



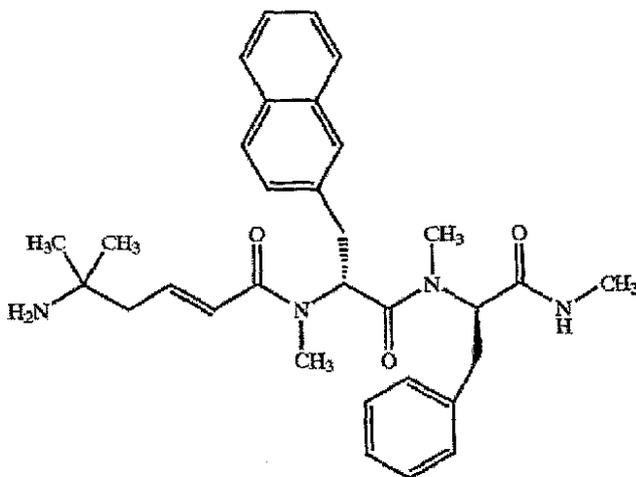
10

および



20

および



30

40

## 【0069】

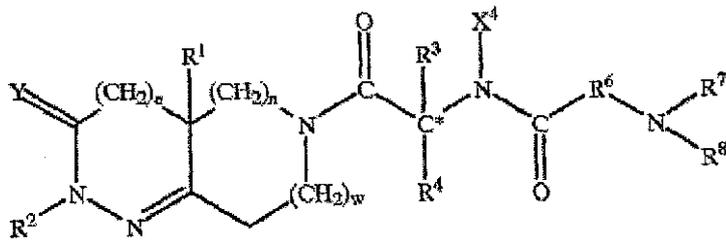
(化合物4および化合物5ならびに関連化合物)

一実施形態では、この化合物は、表1の化合物4または5あるいは関連化合物である。化合物4および5に関連した代表的な化合物には、次式の化合物、該化合物のラセミ-ジアステレオマー混合物および光学異性体、ならびにそれらの薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグが挙げられる：

50

【0070】

【化11】



10

一般に、 $e$  は、0 または 1 である； $n$  および  $w$  は、それぞれ別個に、0、1 または 2 であるが、但し、 $w$  および  $n$  は、両方共に同時に 0 にはなり得ない； $Y$  は、酸素またはイオウである； $R^1$  は、水素、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)X^6$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2 - (CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2 X^6$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)N(X^6)(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_q C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_q C(O)N(X^6)(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q C(O)OX^6$ 、 $-(CH_2)_q C(O)O(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q OX^6$ 、 $-(CH_2)_q OC(O)X^6$ 、 $-(CH_2)_q OC(O)(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q OC(O)N(X^6)(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q OC(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_q C(O)X^6$ 、 $-CH_2)_q C(O)(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)OX^6$ 、 $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2 N(X^6)(X^6)$ 、 $-(CH_2)_q S(O)_m X^6$ 、 $-(CH_2)_q S(O)_m (CH_2)_t - A^1$ 、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(CH_2)_t - A^1$ 、 $-(CH_2)_q - (C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_q - Y^1 - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2)_q - Y^1 - (CH_2)_t - A^1$  または  $-(CH_2)_q - Y^1 - (CH_2)_t - (C_3 \sim C_7)$  シクロアルキルである；ここで、 $R^1$  の定義におけるアルキル基およびシクロアルキル基は、必要に応じて、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、カルボキシル、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-CO_2 (C_1 \sim C_4)$  アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イルあるいは1個、2個または3個フルオロで置換されている； $Y^1$  は、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $-C(O)NX^6$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C=C-$ 、 $-N(X^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^6)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^6)-$  または  $-OC(O)-$  である； $q$  は、0、1、2、3 または 4 である； $t$  は、0、1、2 または 3 である；該  $(CH_2)_q$  基および  $(CH_2)_t$  基は、それぞれ、必要に応じて、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、カルボキシル、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-CO_2 (C_1 \sim C_4)$  アルキルエステル、1H-テトラゾール-5-イル、1個、2個または3個のフルオロ、あるいは1個または2個の  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルで置換され得る；

20

30

$R^2$  は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $-(C_0 \sim C_3)$  アルキル- $(C_3 \sim C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル- $A^1$  または  $A^1$  である；ここで、 $R^2$  の定義におけるアルキル基およびシクロアルキル基は、必要に応じて、ヒドロキシル、 $-C(O)OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-S(O)_m (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(O)A^1$ 、 $-C(O)(X^6)$ 、 $CF_3$ 、 $CN$  あるいは1個、2個または3個のハロゲンで置換されている；

40

$R^3$  は、 $A^1$ 、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $A^1$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_5)$  アルキル- $X^1$ 、 $-(C_1 \sim C_5)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_5)$  アルキル- $X^1 - (C_0 \sim C_5)$  アルキル- $A^1$  または  $-(C_1 \sim C_5)$  アルキル- $X^1 - (C_1 \sim C_5)$  アルキル- $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキルである；ここで、 $R^3$  の定義におけるアルキル基は、必要に応じて、-

50

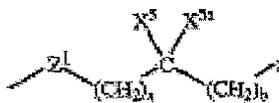
$S(O)_m(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1個、2個、3個、4個または5個のハロゲン、あるいは1個、2個または3個の $OX^3$ で置換されている； $X^1$ は、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、 $-N(X^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^2)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $CX^2=CX^2-$ 、 $-N(X^2)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^2)-$ または $-C-C-$ である；

$R^4$ は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキルであるか、あるいは $R^4$ は、 $R^3$ およびそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_5 \sim C_7)$  シクロアルキル、 $(C_5 \sim C_7)$  シクロアルケニル、部分飽和または完全飽和4員～8員環（これは、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、酸素、イオウおよび窒素からなる群から選択される）を形成するか、あるいは二環式環系（これは、部分飽和または完全飽和5員または6員環からなり、部分飽和、完全不飽和または完全飽和5員または6員環（これは、必要に応じて、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、イオウおよび酸素からなる群から選択される）に縮合されている）である； $X^4$ は、水素または $(C_1 \sim C_6)$  アルキルであるか、あるいは $X^4$ は、 $R^4$ および $X^4$ が結合する窒素原子ならびに $R^4$ が結合する炭素原子と一緒にあって、5員～7員環を形成する；

$R^6$ は、結合または以下である：

【0071】

【化12】



ここで、 $a$ および $b$ は、別個に、0、1、2または3である； $X^5$ および $X^{5a}$ は、それぞれ別個に、水素、トリフルオロメチル、 $A^1$ および必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される； $X^5$ および $X^{5a}$ の定義における必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルは、必要に応じて、置換基で置換されており、この置換基は、 $A^1$ 、 $OX^2$ 、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(O)OX^2$ 、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、 $-N(X^2)(X^2)$ および $-C(O)N(X^2)(X^2)$ からなる群から選択される；あるいは炭素を持つ $X^5$ または $X^{5a}$ は、窒素原子を持つ $R^7$ および $R^8$ と共に、1個または2個のアルキレン架橋を形成し、ここで、各アルキレン架橋は、1個～5個の炭素原子を含有するが、但し、1個のアルキレン架橋が形成される時、 $X^5$ または $X^{5a}$ （しかし、両方ではない）は、炭素原子上にあり得、そして $R^7$ または $R^8$ （しかし、両方ではない）は、窒素原子上にあり得、さらに、但し、2個のアルキレン架橋が形成される時、 $X^5$ および $X^{5a}$ は、炭素原子上にはあり得ず、そして $R^7$ および $R^8$ は、窒素原子上にはあり得ない；あるいは、 $X^5$ は、 $X^{5a}$ およびそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、部分飽和または完全飽和3員～7員環、または部分飽和または完全飽和4員～8員環（これは、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、酸素、イオウおよび窒素からなる群から選択される）を形成する；あるいは $X^5$ は、 $X^{5a}$ およびそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、二環式環系（これは、部分飽和または完全飽和5員または6員環（これは、必要に応じて、1個または2個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、イオウおよび酸素からなる群から選択される）からなり、部分飽和、完全飽和または完全不飽和5員または6員環（これは、必要に応じて、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、イオウおよび酸素からなる群から選択される）に縮合されている）を形成する； $Z^1$ は、結合、 $O$ または $N-X^2$ であるが、但し、 $a$ および $b$ が、両方共に、0であるとき、 $Z^1$ は、 $N-X^2$ または $O$ ではない； $R^7$ および $R^8$ は、別個に、水素または必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである；ここで、 $R^7$ および $R^8$ の定義における必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルは、必要に応じて、別個に、 $A^1$ 、 $-C(O)O-$ （

$C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6)$  アルキル、1個～5個のハロゲン、1個～3個のヒドロキシ、1個～3個の $-O-C(O)(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは1個～3個の $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシで置換されている；あるいは

$R^7$  および  $R^8$  は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$  を形成できる；ここで、 $L$  は、 $C(X^2)(X^2)$ 、 $S(O)_m$  または  $N(X^2)$  である；各存在についての  $A^1$  は、別個に、 $(C_5 \sim C_7)$  シクロアルケニル、フェニル、あるいは部分飽和、完全飽和または完全不飽和4員～8員環（これは、必要に応じて、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、酸素、イオウおよび窒素からなる群から選択される）、二環式環系（これは、部分飽和、完全不飽和または完全飽和5員または6員環（これは、必要に応じて、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、イオウおよび酸素からなる群から選択される）からなり、部分飽和、完全飽和または完全不飽和5員または6員環（これは、必要に応じて、1個～4個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、イオウおよび酸素からなる群から選択される）に縮合されている）である；各存在についての  $A^1$  は、別個に、必要に応じて、1個または必要に応じて両方の環（もし  $A^1$  が二環式環系であるなら）において、3個までの置換基で置換されており、各置換基は、別個に、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $-OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-C(O)OX^6$ 、オキソ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、1H-テトラゾール-5-イル、フェニル、フェノキシ、フェニルアルキルオキシ、ハロフェニル、メチレンジオキシ、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)C(O)(X^6)$ 、 $-SO_2N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)SO_2$ -フェニル、 $-N(X^6)SO_2X^6$ 、 $-CONX^1X^1$ 、 $-SO_2NX^1X^1$ 、 $-NX^6SO_2X^1$ 、 $-NX^6CONX^1$  イミダゾリル、チアゾリルまたはテトラゾリルからなる群から選択されるが、但し、もし  $A^1$  が、必要に応じて、メチレンジオキシで置換されているなら、それは、1個のメチレンジオキシで置換され得るにすぎない；ここで、 $X^1$  は、水素または必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである； $X^1$  の定義における必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルは、必要に応じて、別個に、フェニル、フェノキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6)$  アルキル、1個～5個のハロゲン、1個～3個のヒドロキシ、1個～3個の $(C_1 \sim C_{10})$  アルカノイルオキシあるいは1個～3個の $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシで置換されている； $X^1$  は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルであるが、但し、 $X^1$  が水素ではないとき、 $X^1$  は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、この置換基は、別個に、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$  および  $CF_3$  からなる群から選択される；あるいは  $X^1$  および  $X^1$  は、一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$  を形成する； $L^1$  は、 $C(X^2)(X^2)$ 、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、または  $N(X^2)$  である；各存在についての  $r$  は、別個に、1、2または3である；各存在についての  $X^2$  は、別個に、水素、必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、または必要に応じて置換した $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキルであり、ここで、 $X^2$  の定義における必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルおよび必要に応じて置換した $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキルは、必要に応じて、別個に、 $-S(O)_m$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1個～5個のハロゲン、あるいは1個～3個の $OX^3$  で置換されている；各存在についての  $X^3$  は、別個に、水素または $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである； $X^6$  は、別個に、水素、必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$  ハロゲン化アルキル、必要に応じて置換した $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ -ハロゲン化シクロアルキルであり、ここで、 $X^6$  の定義における必要に応じて置換した $(C_1 \sim C_6)$  アルキルおよび必要に応じて置換した $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキルは、必要に応じて、別個に、1個または2個の $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1 \sim C_6)$  アルキル、カルボキシレート $(C_1 \sim C_4)$  アルキルエステル、または1H-テトラゾール-5-イルで置換されている；または1個の原子上に2個の

10

20

30

40

50

$X^6$  基が存在し、そして両方の  $X^6$  が、別個に、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであるとき、これらの2個の( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基は、必要に応じて、2個の  $X^6$  基が結合する原子と一緒に結合され得、4員～9員環(これは、必要に応じて、酸素、イオウまたは  $NX^7$  を有する)を形成する； $X^7$  は、水素または( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、これは、必要に応じて、ヒドロキシルで置換されている；そして各存在についての  $m$  は、別個に、0、1または2である；但し： $X^6$  および  $X^{1,2}$  は、 $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{1,2}$ 、 $SO_2X^6$  または  $SO_2X^{1,2}$  の形状で、 $C(O)$  または  $S_2$  に結合するとき、水素ではあり得ない；そして  $R^6$  が結合であるとき、 $L$  は、 $N(X^2)$  であり、そして  $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$  の定義における各  $r$  は、別個に、2または3である。

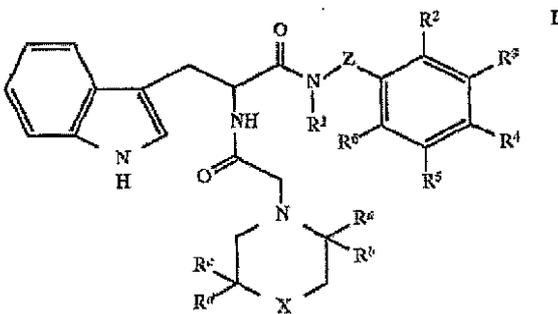
【0072】

(化合物6および関連化合物)

一実施形態では、この化合物は、表1の化合物6または関連化合物(例えば、式IVの化合物)、あるいは薬学的に受容可能な塩またはそれらの溶媒和物である：

【0073】

【化13】

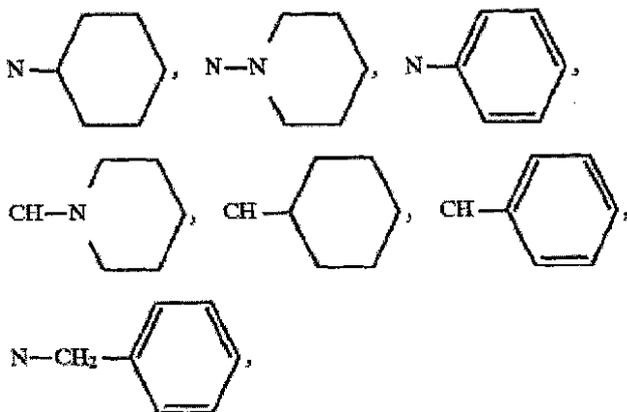


ここで： $R^1$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $C_2 \sim C_6$  アルカノイルである； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、別個に、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、アミノ、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ、水素、または一緒になって、オキシ基を形成する； $R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ、水素、または一緒になって、オキシ基を形成する； $Z$  は、結合または  $C_1 \sim C_6$  アルキリデリルである；そして  $X$  は、

【0074】

【化14】



$N-R^7$ 、 $CH-NR^8R^9$ 、または  $CH-R^{10}$  であり、ここで、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、別個に、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択される。

【0075】

(化合物7～12および関連化合物)

一実施形態では、この化合物は、表1の化合物7、8、9、10、11または12、あ

10

20

30

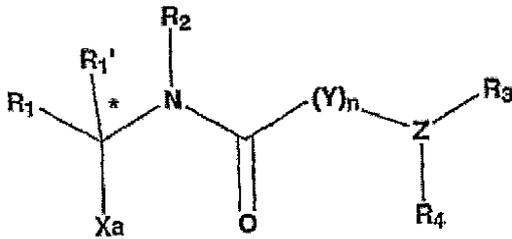
40

50

るいは式 V の構造式を有する複素環芳香族化合物である :

【 0 0 7 6 】

【 化 1 5 】



10

ここで、X a は、2 個 ~ 4 個の縮合またはスピロシクロアルキル、複素環、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここで、該環の 1 個またはそれ以上は、必要に応じて、R a および R b からなる群から選択される 1 個 ~ 5 個の置換基で置換され得る ;

R 1 は、アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、複素環、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換または非置換官能基である ;

R 2 、 R 3 および R 4 は、それぞれ別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、複素環、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される置換または非置換官能基であるか、あるいは R 3 および R 4 は、一緒になって、3 員 ~ 8 員シクロアルキルまたは複素環を形成できるか、あるいは R 3 および R 4 の 1 個またはそれ以上は、Y および Z の 1 個またはそれ以上と一緒に、単環式または二環式シクロアルキルまたは複素環を形成できる ;

20

R 1 ' は、置換または非置換官能基であり、これは、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される ;

Y は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群から選択される連結基であり、該連結基は、必要に応じて、1 個またはそれ以上の官能基で置換され得、これらの置換基は、アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環、アルコキシアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキルアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキル、ハロゲン、- O R 5 、 - O C ( O ) R 5 、 - C F 3 、 - O C F 3 、 - N ( R 5 ) C ( O ) R 5 、 および - N R 5 R 5 からなる群から選択される ;

30

各存在についての R 5 および R 5 ' は、それぞれ別個に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環およびアリールからなる群から選択され、ここで、各存在についての R 5 および R 5 ' は、必要に応じて、1 個またはそれ以上の R b で置換され得る ;

40

各存在についての R a および R b は、それぞれ別個に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、カルボニル、- C N 、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、- O R 2 、 - N R 5 R 5 ' 、 - C F 3 、 - S O 2 R 6 、 - S O 2 N R 6 R 6 ' 、 - ( C H 2 ) m R 8 および R 9 からなる群から選択される ;

各存在についての R 6 および R 6 ' は、それぞれ別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルチオアルキル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、各存在についての R 6 および R 6 ' は、

50

必要に応じて、1個～3個の置換基で置換され得、これらの置換基は、ハロゲン、 $-OR_2$ 、アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-CN$ 、 $-NR_5SO_2R_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-SO_2NR_5R_5$ 、 $-SOR_7$ 、 $-COOH$ および $-C(O)OR_7$ からなる群から選択されるか、あるいは $R_6$ および $R_6$ は、一緒になって、環化でき、 $-(CH_2)_qX(CH_2)_s-$ を形成する；

各存在についての $R_7$ は、別個に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、 $R_7$ は、必要に応じて、 $-(CH_2)_wOH$ で置換され得る；

$R_8$ は、アルコキシ、アルコシカルボニル、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ および $-N$ -ヘテロアリアルからなる群から選択される；

$R_9$ は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアル、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)R_6$ 、 $-(CH_2)_pCN$ 、 $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)OR_6$ 、 $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)NR_6R_6$ 、 $-(CH_2)_pN(R_6)SO_2R_6$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR_6R_6$ 、 $-(CH_2)_pC(O)OR_6$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)OR_6$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)R_6$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)NR_6R_6$ 、 $-(CH_2)_pN(R_6)SO_2NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_pOR_6$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)N(R_6)(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_pS(O)R_6$ および $-(CH_2)_pOCH_2C(O)N(R_6)(CH_2)_mOH$ からなる群から選択される；

$X$ は、 $-CR_5R_5$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NC(O)OR_7$ 、 $-NC(O)NR_5$ および $-NR_5$ からなる群から選択される；

$Z$ は、窒素である； $m$ は、1と6の間の整数である； $n$ は、1～6の整数である； $p$ は、0～5の整数である； $w$ は、0と5の間の整数である；そして $q$ および $s$ は、それぞれ別個に、1と3の間の整数であるが、但し、 $R_5$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ または $R_6$ は、カルボニル基（例えば、 $-C(O)R_6$ ）またはスルホン基（例えば、 $-SO_2R_6$ ）のいずれかに連結しているとき、水素ではあり得ない。

#### 【0077】

(処置)

本明細書に記載される化合物は、培養物中の細胞に（例えば、インビトロもしくはエキソビボで）、または被験体（例えば、インビボで）、種々の疾患（本明細書に記載される疾患を含む）を処置、予防、および/または診断するために投与され得る。

#### 【0078】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」または「処置」は、障害、障害の1以上の症状、または障害に対する素因を治す(cure)、治癒する(heal)、緩和する(alleviate)、軽減する(relieve)、変化させる(alter)、治療する(remedy)、寛解する(ameliorate)、改善する(improve)または影響を及ぼす(affect)目的で（例えば、障害の少なくとも1つの症状を予防するため、または障害の少なくとも1つの症状の発症を遅延させるために）、被験体（例えば、患者）に対するある化合物の単独または第二の化合物と組み合わせた適用または投与、あるいは障害（例えば、本明細書に記載されるような障害）、障害の症状、または障害に対する素因を有する被験体（例えば、患者）に由来する単離された組織または細胞（例えば、細胞株）に対する化合物の適用または投与、と定義される。

#### 【0079】

障害を処置するのに有効な化合物の量は、細胞を処置すること、または障害を有する被験体を治す、緩和する、軽減するもしくは改善することにおける被験体に対する単回用量投与または複数回用量投与の際にそのような処置の非存在下で予期される以上に有効である化合物の量が言及される。有効量は、例えば、問題の障害の動物モデルを用いて見積もられ得る。

#### 【0080】

10

20

30

40

50

障害を予防するのに有効な化合物の量、または化合物の「予防的に有効な量」とは、障害または障害の症状の発症または再発の出現を予防または遅延させることにおける被験体に対する単回用量投与または複数回用量投与の際に有効な量を指す。

#### 【0081】

いくつかの例において、本明細書に記載される化合物は、イレウスの処置または予防に使用される。イレウス（例えば、麻痺性イレウス（*paralytic ileus* または *adynamic ileus*））は、腸壁の正常な収縮運動が一時的に存在しない。腸の閉塞と同様に、イレウスは、胃の内容物の通過を妨げる。機械的な閉塞とは異なるが、イレウスは、めったに破裂をもたらさない。イレウスは、一般に、腹部手術の24時間後～72時間後に起こる。イレウスの症状が約72時間よりも長く続く場合、これは麻痺性術後イレウスと称される。例示的な原因としては、腹部の内側の感染もしくは血餅、腸への血液供給を減少させるアテローム性動脈硬化症、または腸の動脈もしくは静脈の損傷が挙げられる。腸の外側の障害（例えば、腎不全または血中電解質の異常なレベル、低いカリウムレベルまたは高いカルシウムレベル）は、イレウスを引き起こし得る。イレウスの他の原因は、特定の薬物（特に、オピオイド鎮痛剤および抗コリン作用薬）の使用および甲状腺の機能低下である。イレウスの症状は、腹部鼓脹、吐気、嘔吐、食道逆流、重篤な便秘、食欲の喪失、および痙攣である。イレウスの例示的な動物モデルとしては、以下が挙げられる：術後イレウスのイヌモデル（例えば、Furutaら（2002）*Biol Pharm Bull.* 25（8）：1063-71を参照のこと）および術後イレウスのラットモデル（例えば、De Winterら（1998）*Eur J Pharmacol.* 344（1）：71-6）。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、追加の治療剤（例えば、 $\mu$ オピオイドレセプターアンタゴニスト（例えば、アルピモパンおよびメチルナルトレキサン）、モチリンレセプターアゴニスト（例えば、エリスロマイシン）ならびにCIC-2クロライドチャネル活性化因子（例えば、ルビプロストン））と組み合わせて投与され得る。

10

20

#### 【0082】

いくつかの例において、本明細書に記載される化合物は、胃不全麻痺の処置に使用される。胃不全麻痺（遅延型胃内容物排出とも称される）は、胃がその内容物を腸に流すのが長すぎる障害である。これは、多くの場合、1型糖尿病または2型糖尿病を有する人に生じる。胃不全麻痺は、胃に通じる神経が損傷を受けるか働きを停止した場合に起こる。迷走神経は、消化管を通る食物の動きを制御する。迷走神経が損傷を受けた場合、胃および腸の筋肉は正常に働かず、食物の動きは遅くなるかまたは停止する。糖尿病は、血中グルコースレベルが長期間にわたって高いままである場合に、迷走神経に損傷を与え得る。高い血中グルコースは、神経の化学的变化を引き起こし、神経に酸素および栄養を運搬する血管に損傷を与える。神経損傷に寄与し得る他の因子としては、手術、感染、および種々の薬物（例えば、オピオイド）が挙げられる。胃不全麻痺の症状としては、吐気、嘔吐、鼓脹、食欲の喪失、および体重減少が挙げられる。胃不全麻痺の例示的な動物モデルとしては、糖尿病性胃不全麻痺マウスモデル（例えば、Jamesら（2004）*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 287（3）：G612-9を参照のこと）および迷走神経切除動物（例えば、Ouyang H（2004）*Dig Dis Sci.* 49（9）：1418-24を参照のこと）が挙げられる。

30

40

#### 【0083】

一実施形態において、化合物（例えば、その特徴または適切な用量）は、例えば、胃の排出または胃不全麻痺を研究するために、インビボで腸の運動性を測定することによって評価される。これらの方法は、a) GI管を通る物質の通過時間、b) 腸から血液への物質の吸収、およびc) 腸の電気的活動または収縮活動の測定の上を含み得る。

#### 【0084】

通過時間研究：これらの実験において、動物は、GI管を通過する間に追跡され得る物質を与え/胃管により与えられる。そのような物質の例としては、以下が挙げられる：木

50

炭、着色した食物、放射活性物質、キシロースまたはアセトアミノフェン。物質はG I管に導入され、次いで、G I管が評価されて種々の時点でのG Iに沿った物質の位置が決定される。各々の場合において、グレリンアゴニストが胃を通る物質の動きを促進することが予期される。木炭または着色した食物が使用され得る。木炭または色素で着色した食物のいずれかの位置は、視覚的に決定され得る。動物は物質を与えられ、異なる時点で屠殺される。次いで、種々のG Iセグメント内の物質の位置および量が決定される。別のアッセイにおいて、動物は放射活性液体（例えば、テクネチウム - 99mを含むメチルセルロース）とともに経口投与される。実験操作後の種々の時点で動物は屠殺される。G I管が取り出され、解剖分割され（*subdissect*）そして種々の領域が放射能の存在についてアッセイされる。この方法は、G Iを通る物質の通過を決定する定量的な方法を提供する。 10

#### 【0085】

吸収研究：これらの研究において、動物は、物質を経口投与され、平均吸収時間（MAT）が決定される。アセトアミノフェンおよびキシロースは、胃から吸収されず、それゆえ種々の時点で採取された血液サンプル中のそれらの存在は、胃が空であることを示す。

#### 【0086】

筋電/収縮活動の直接測定は、電気生理学およびマノメトリーを含む。電気生理学：記録電極が、G I管の平滑筋壁に直接挿入される。筋電位は、その領域の収縮活性を示す。活動電位もまた、G I管を補助する神経から記録され得、同様に領域活性の指標である。マノメトリー：特化されたマノメトリーカテーテルが、G I管の平滑筋壁に取り付けられ、収縮活性の記録のために圧カトランスデューサに接続される。グレリンアゴニストは、G I管の収縮活性を増大すると予期される。 20

#### 【0087】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、胃不全麻痺を処置または予防するために、追加の治療剤（例えば、モチリンレセプターアゴニスト（例えば、エリスロマイシン）、およびドーパミンアンタゴニスト（例えば、メタクロプラミド））と組み合わせて投与され得る。

#### 【0088】

いくつかの例において、本明細書に記載される化合物は、悪液質の処置に使用される。悪液質は、慢性状態（例えば、嚢胞性線維症、脳性麻痺、癌、AIDS、うっ血性心不全、高齢の人々における成長障害、末期臓器不全、神経変性疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肝疾患、および慢性腎疾患）の結果として起こる、食欲不振、体重減少ならびに筋肉疲労および脂肪消耗によって特徴付けられる重篤な栄養失調の状態である。サイトカイン（例えば、TNF- $\alpha$ 、IL1、IL6およびTGF- $\beta$ ）の過剰生成は、この症候群の病因と関連している。悪液質の病因に関連する他の因子としては、ペプチド作用性回路（*peptidergic circuit*）の機能不全および栄養素の吸収不良が挙げられ得る。悪液質は、有害な臨床転帰に繰り返し関連し、罹患率および死亡率が増加している。悪液質のいくつかの症状としては、身体の消耗の広範な出現、浅色、しわの寄った乾燥肌および精神の抑うつが挙げられ、これらは、慢性疾患（特に、癌）の臨床的徴候であり得る。数種の悪液質は、進行性の癌またはAIDSを有するほとんどの患者で生じる。悪液質における生理学的、代謝性、および行動性変化は、衰弱、疲労、抑うつ、倦怠、ならびに家族および友人の負担になることへの恐れに関する患者の不満に関連する。悪液質は、古典的には、慢性感染および悪性状態に関連しているが、これは、広範な外傷性傷害および敗血症後の患者、ならびに成長障害症候群を有する患者でも同定されている。 30 40

#### 【0089】

いくつかの例において、上記化合物は、悪液質の処置に有用な別の薬剤（例えば、コルチコステロイド、黄体ホルモン薬（例えば、メゲース）、食欲刺激薬（例えば、ドロナビノール）、運動促進剤（例えば、メタクロプラミド）、サイトカイン遮断薬（例えば、硫酸ヒドラジン、ペントキシフェン、サリドマイド、メラトニン、エイコサペンタエン酸およびNSAIDs））とともに投与され得る。 50

## 【 0 0 9 0 】

いくつかの例において、本明細書に記載される化合物は、リポジストロフィの処置に使用される。リポジストロフィは、脂肪組織の複雑な障害であり、中心脂肪の増加および四肢の脂肪の萎縮を含み得る。リポジストロフィに関して2つの主なクラスが存在し、遺伝性リポジストロフィ（遺伝的に決定される）、および後天性リポジストロフィ（例えば、HIV関連）である。リポジストロフィの例示的な動物モデルとしては、マウスモデル（例えば、Reueら（2000）Curr Atheroscler Rep. 2（5）：390-6）が挙げられる。

## 【 0 0 9 1 】

遺伝性リポジストロフィ（これは、非常にまれに（例えば、10,000人に1人未満に）生じる）の例としては、先天性全身性リポジストロフィ（CGL）、家族性部分的リポジストロフィDunnigan種（FPLD）、FPLD下顎骨肢端骨形成不全、コベリング、多発性対称性脂肪腫症（MSL、マーデルング病）、SHORT症候群、および新生児早老性症候群（Wiedemann-Rautenstrauch症候群）が挙げられる。

10

## 【 0 0 9 2 】

一般に、高活性抗レトロウイルス療法（HAART）におけるHIV患者のうちの約30%～約50%が、リポジストロフィ障害のいくつかの形態を発症する。HIV関連リポジストロフィは、一般にプロテアーゼインヒビターによる処置後のHIV陽性患者の顔および肢における皮下脂肪の損失を含む障害である。いくつかの例において、HIVリポジストロフィは、身体の種類々の領域（大腿/脚、胸部、顔、腹部、および背部）において脂肪損失および脂肪蓄積の両方を含む。HIV関連リポジストロフィ症候群を有する患者で観察される他の因子としては、上昇したトリグリセリドレベル、増大したLDLコレステロールおよびVLDLコレステロール、低いHDLコレステロールおよびインスリン抵抗性が挙げられる。一般に、プロテアーゼインヒビター（例えば、CRIXIVAN（登録商標）、VIRACEPT（登録商標）など）によるHIV処置は、HIVリポジストロフィの危険因子である。しかし、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、またはヌクレオシド逆転写酵素インヒビターとプロテインキナーゼとの組み合わせもまたHIVリポジストロフィの危険因子であることも決定されている。リポジストロフィ（例えば、HIVリポジストロフィ）に寄与し得る他の危険因子としては、年齢（例えば、高齢の患者はHIVリポジストロフィを発症する傾向が強い）、性別（例えば、いくつかの例において、女性は男性よりもリポジストロフィを発症する可能性が強い）、家系、および食事療法の実践。

20

30

## 【 0 0 9 3 】

いくつかの例において、上記化合物は、例えば、HIVリポジストロフィまたは本明細書に記載される他の障害に対して、他の治療剤（例えば、麻薬、成長ホルモン、同化ステロイド、および/またはインスリン感作物質）との併用療法で使用され得る。組み合わせの成分は、一緒にまたは別々に投与され得る。

## 【 0 0 9 4 】

（典型的な患者）

40

いくつかの場合には、患者または被験体は、GHの産生または放出を誘発する化合物を使用する治療が有益となるかどうかについて、確認できる。例えば、被験体におけるグレリンおよび/またはGHの内生レベルが測定でき、治療の過程を決定するために評価できる。もし、患者が所定の標準（例えば、同じ年齢および性別の健康な人における内生グレリンまたはGHのレベル）よりも低いグレリンまたはGHレベルを有すると判定されたなら、その患者は、GHの産生または放出を誘発する化合物を使用する治療に対して高い応答性を有する候補として、確認できる。グレリンまたはGHのようなホルモンの内生レベルは、治療または治療過程の前、最中または後で、モニターできる。

## 【 0 0 9 5 】

いくつかの場合には、高齢者被験体、例えば、少なくとも55歳（例えば、少なくとも

50

60歳、少なくとも65歳、少なくとも70歳、少なくとも75歳、少なくとも80歳、少なくとも85歳、少なくとも90歳、少なくとも95歳、または少なくとも100歳)は、いくつかの場合には、術後イレウスおよび悪液質に対して高い罹患率を有し得る。従って、このような患者は、GHの産生または放出を誘発する化合物(例えば、表1で描写した化合物)を使用する治療について、確認できる。被験体の年齢を分析することに加えて、内生GHレベルはまた、その被験体が、GHの産生または分泌を誘発する化合物を使う治療から恩恵を受ける被験体かどうかをさらに確認するために、評価できる。

【0096】

(キット)

本明細書で記載した化合物は、キットで、提供できる。このキットは、(a)本明細書で記載した化合物を含有する組成物、および、必要に応じて、(b)情報資料を含む。この情報資料は、説明的、教授的、販売的、あるいは本明細書で記載した方法および/または本明細書で記載した方法のための本明細書で記載した化合物の使用に関する他の資料であり得る。

10

【0097】

これらのキットの情報資料は、その形態で限定されない。一実施形態では、この情報資料は、化合物の生成、化合物の分子量、濃度、期限切れ日、バッチまたは生成場所などの情報を含み得る。一実施形態では、この情報資料は、本明細書で記載した障害を治療するための本明細書で記載した化合物の使用に関する。

20

【0098】

一実施形態では、この情報資料は、(例えば、適当な用量、剤形、または投与様式(例えば、本明細書で記載した用量、剤形、または投与様式))で本明細書で記載した化合物を適当な様式で投与して本明細書で記載した方法を実行する使用説明書を含み得る。好ましい用量、剤形、または投与様式は、鼻腔内および皮下である。別の実施形態では、この情報資料は、化合物を適当な被験体(例えば、ヒト(例えば、本明細書で記載した障害に罹患しているかまたはその危険性があるヒト))に投与する使用説明書を含み得る。例えば、この資料は、本明細書で記載した化合物をこのようなヒトに投与する使用説明書を含み得る。

【0099】

これらのキットの情報資料は、その形態で限定されない。多くの場合には、この情報資料(例えば、説明書)は、印刷物(例えば、印刷したテキスト、図および/または写真(例えば、ラベルまたは印刷したシート))で、提供される。しかしながら、この情報資料はまた、他のフォーマット(例えば、コンピューター読み取り可能資料、ビデオ記録、またはオーディオ記録)で、提供できる。別の実施形態では、このキットの情報資料は、連絡情報(例えば、住所、電子メールのアドレス、ウェブサイト、または電話番号であって、この場所で、このキットのユーザーは、本明細書で記載した化合物および/または本明細書で記載した方法でのその使用についての重要な情報を獲得できる)である。もちろん、この情報資料はまた、フォーマットの任意の組み合わせで、提供できる。

30

【0100】

本明細書で記載または言及した化合物に加えて、このキットの組成物は、他の成分(例えば、溶媒または緩衝液、安定剤、防腐剤、および/または本明細書で記載した障害を治療するための第二の化合物)を含有できる。あるいは、これらの他の成分は、本明細書で記載した化合物とは異なる組成物または容器において、このキットに含有できる。このような実施形態では、このキットは、本明細書で記載した化合物と他の成分とを混合する使用説明書、または他の成分と共に化合物を使用する使用説明書を含み得る。

40

【0101】

この化合物は、任意の形態(例えば、液体、乾燥形態または凍結乾燥形態)で、提供できる。この化合物は、実質的に純粋および/または無菌であることが好ましい。この化合物が液体溶液で提供されるとき、この液体溶液は、好ましくは、水溶液であり、無菌水溶液が好ましい。この化合物が乾燥形態で提供されるとき、一般に、適当な溶媒を加えるこ

50

とにより、再構成される。その溶媒（例えば、滅菌水または緩衝液）は、必要に応じて、このキット内に提供される。

【0102】

このキットは、この化合物を含有する組成物のための1個またはそれ以上の容器を含み得る。いくつかの実施形態では、このキットは、この組成物および情報資料のための別々の容器、仕切板または隔室を含む。例えば、この組成物は、ピン、バイアルまたは注射器に含有でき、この情報資料は、プラスチックスリーブまたはポケットに含有できる。他の実施形態では、このキットの別々の要素は、単一の仕切っていない容器内に含有される。例えば、この組成物は、ラベルの形状で情報資料を貼り付けたピン、バイアルまたは注射器に含有される。いくつかの実施形態では、このキットは、複数（例えば、一組）の個々の容器を含み、各々は、1個またはそれ以上の剤形（例えば、本明細書で記載した剤形）の本明細書で記載した化合物を含有する。例えば、このキットは、複数の注射器、アンプル、ホイルポケット、またはプリスターパックを含み、各々は、本明細書で記載した化合物の単一単位用量を含有する。これらのキットの容器は、気密、防水性（例えば、水分または蒸発の変化に不透過性である）、および/または耐光性（light-tight）であり得る。

10

【0103】

このキットは、必要に応じて、この組成物の投与に適切な装置（例えば、注射器、吸入剤、ピペット、ピンセット、測定スプーン、点滴器（例えば、点眼器）、スワップ（swab）（例えば、綿棒または木棒））、あるいは任意のこのような送達装置を含む。好ましい実施形態では、この装置は、移植可能送達装置である。

20

【0104】

多数の本発明の実施形態が記述されている。それにもかかわらず、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、種々の変更を行い得ることが分かる。従って、他の実施形態は、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/29335
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: A61K 38/00( 2006.01),38/02( 2006.01),38/05( 2006.01)  USPC: 514/2,19 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/2,19: 530/300  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 6,548,501 B2 (HAKKINEN) 14 April 2003 (14.04.2003), throughout, claim 33 in particular.	1-6, 9 and 10 ----- 7,8
Y	US 2004/0142870 A1 (FINN) 22 July 2004 (22.07.2004), throughout.	7,8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 06 March 2006 (06.03.2006)	Date of mailing of the international search report 04 APR 2006	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer <i>Maria J. Watson</i> Andrew D. Kosar Telephone No. (571)272-1600	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/29335

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 11-23 and 27-29 are improperly multiply dependent, as no multiply dependent claim may depend from another multiply dependent claim.
  
3.  Claims Nos.: 11-23 and 27-29  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please See Continuation Sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
  3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US05/29335**BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-5, drawn to methods of treating disorders of the stomach, intestine or duodenum comprising administering a compound that induces the secretion or production of GH.

Group II, claim(s) 6, 9 (in part), 10 (in part) and 24-26, drawn to a method of treating cachexia comprising administering a compound that induces the secretion or production of GH.

Group III, claim(s) 7, 8, 9 (in part) and 10 (in part) drawn to a method of treating lipodystrophy comprising administering a compound that induces the secretion or production of GH.

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: According to PCT Rule 13.2, unity of invention exists only when the shared or corresponding technical feature is a contribution over the prior art. The technical feature of Group I is treating conditions of the stomach, intestine, or duodenum with a compound that induces the secretion or production of GH, which is shown by HAKKINEN (US Patent 6,548,501 B2) to lack novelty and does not make a contribution over the prior art. Hakkinen teaches a method of treating conditions of the GI tract, including postoperative ileus and gastroparesis via administration of a GH secretagogue (claim 33), and thus the claims lack unity. Because the technical feature cannot be the GH secretagogue, the technical feature of Group II is the method of treating cachexia and the technical feature of Group III is the method of treating lipodystrophy.

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**

EAST (uspat,pgpub,usocr,jpo,epo,derwent), STN (hcplus,uspatall,medline): growth hormone, secretagogue, lipodystrophy, gastroparesis, ileus, ghrelin, megace, cachexia

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/404 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/404	
<b>A 6 1 K 31/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/16	
<b>A 6 1 K 31/4025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 209/38 (2006.01)	C 0 7 D 209/38	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 H
	C 0 7 D 471/04	1 0 2
	C 0 7 D 471/04	1 0 8 X

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ゲーザマン, バード ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, パシフィック ストリート  
1 1 5, アpartment 2 0 2

Fターム(参考) 4C065 AA03 AA05 AA16 BB03 BB04 BB05 BB06 CC01 CC09 DD02  
DD03 EE02 HH04 HH09 JJ01 KK01 KK06 KK09 LL04 LL09  
PP02 PP12  
4C084 AA02 AA17 AA18 AA19 AA20 DB14 MA02 NA14 ZA66 ZC21  
4C086 AA01 BC07 BC13 CB05 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 NA14  
ZA66 ZC21  
4C204 BB01 CB03 DB11 DB30 FB16 GB11 GB22  
4C206 AA01 FA27 KA01 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA66 ZC21