

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-265270

(P2006-265270A)

(43) 公開日 平成18年10月5日(2006.10.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C 0 8 4
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 H	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-183577 (P2006-183577)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク
(22) 出願日	平成18年7月3日(2006.7.3)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(62) 分割の表示	特願2001-164877 (P2001-164877) の分割		イースタン・ポイント・ロード
原出願日	平成13年5月31日(2001.5.31)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	60/208234	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成12年5月31日(2000.5.31)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸運動を刺激するための組成物及び方法

(57) 【要約】

【課題】 胃腸運動を刺激するための組成物及び方法を提供すること。

【解決手段】 患者における胃腸輸送を刺激する薬物を製造するための成長ホルモン分泌促進物質の使用。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

成長ホルモン分泌促進物質を含む、患者における胃腸輸送を刺激するための医薬組成物。

【請求項 2】

成長ホルモン分泌促進物質が経口活性な成長ホルモン分泌促進物質である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

成長ホルモン分泌促進物質が経口投与に用いられる、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

成長ホルモン分泌促進物質が非ペプチジル成長ホルモン分泌促進物質である、請求項 1 記載の医薬組成物。 10

【請求項 5】

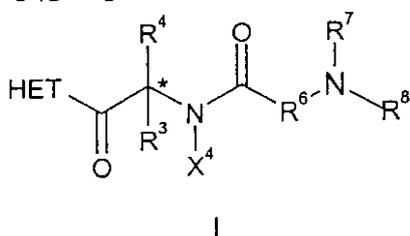
患者がヒトである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

患者における胃腸輸送を刺激するための医薬組成物であって、

式 I :

【化 1】



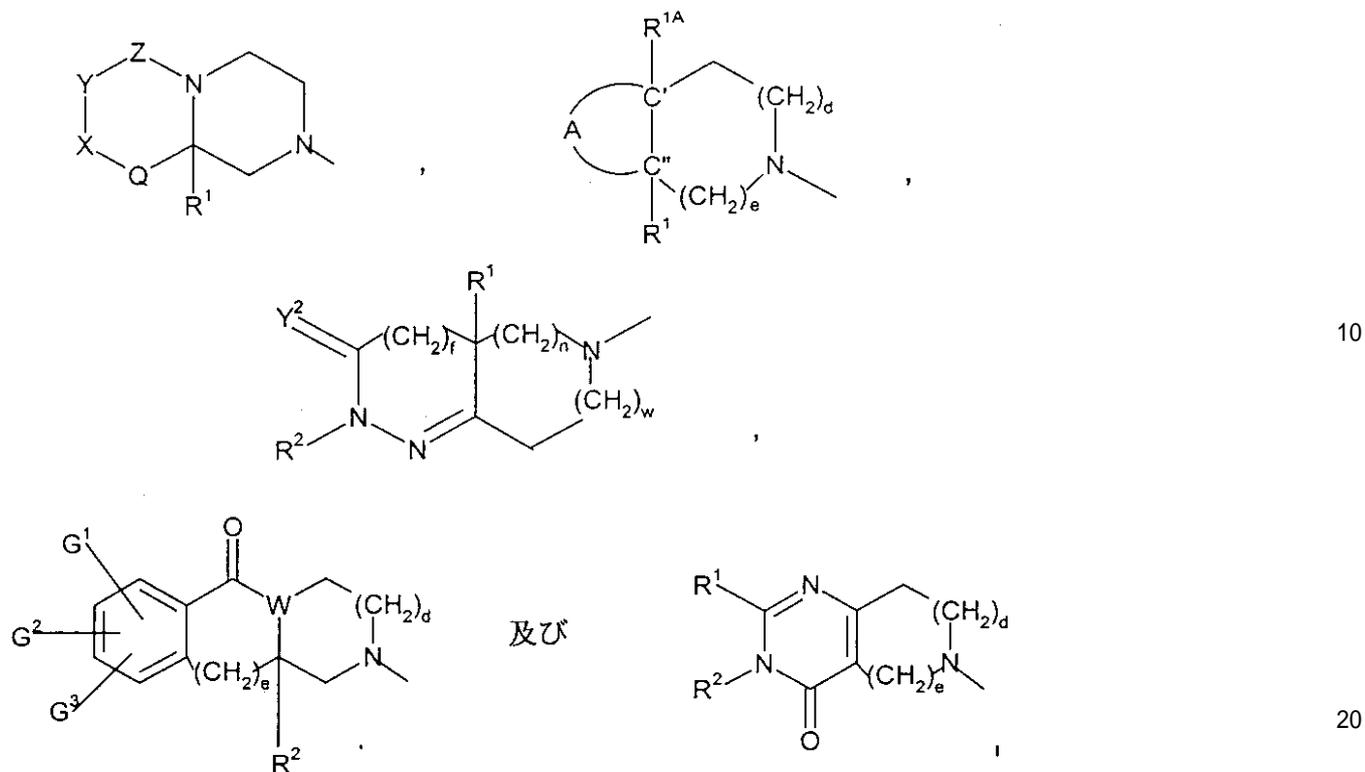
20

で示される化合物、又はその立体異性体混合物、そのジアステレオマー的に富化した若しくはジアステレオマー的に純粋な異性体、エナンチオマー的に富化した若しくはエナンチオマー的に純粋な異性体、又はこのような化合物のプロドラッグ、その混合物若しくは異性体、又は化合物、混合物、異性体若しくはプロドラッグの製薬的に受容される塩、又はその互変異性体を含む前記薬物であって、上記式において、

H E T は、

30

【化2】



10

20

から成る群から選択される複素環部分であり；

dは0、1又は2であり；

eは1又は2であり；

fは0又は1であり；

nとwは0、1又は2である、但し、nとwが両方とも同時に0であることはありえない；

Y²は酸素又は硫黄であり；

Aは二価ラジカルであり、以下に示すラジカルの左手側はC''に結合し、以下に示すラジカルの右手側はC'に結合する、該ラジカルは、 - NR² - C(O) - NR² - 、 - NR² - S(O)₂ - NR² - 、 - O - C(O) - NR² - 、 - NR² - C(O) - O - 、 - C(O) - NR² - C(O) - 、 - C(O) - NR² - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - NR² - C(O) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - S(O)₂ - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - O - C(O) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - O - C(R⁹R¹⁰) - 、 - NR² - C(O) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - O - C(O) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(O) - NR² - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(O) - O - 、 - C(O) - NR² - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(O) - O - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - S(O)₂ - NR² - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - NR² - C(O) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - O - C(O) - 、 - NR² - C(O) - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - NR² - S(O)₂ - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - O - C(O) - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - C(O) - NR² - 、 - C(R⁹R¹⁰) - C(R⁹R¹⁰) - C(O) - 、 - C(R⁹R¹⁰) - O - C(O) - NR² - 、 - C(R⁹R¹⁰) - NR² - C(O) - NR² - 、 - NR² - C(O) - O - C(R⁹R¹⁰) - 、 - NR² - C(O) - NR² - C(R⁹R¹⁰) - 、 - NR² - S(O)₂ - NR² - C(R⁹R¹⁰) - 、 - O - C(O) - NR² - C(R⁹R¹⁰) - 、 - C(O) - N = C(R¹¹) - NR² - 、 - C

40

50

若しくは3個のフルオロ基によって任意に置換され、 Y^1 はO、 $S(O)_m$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-N(X^6)C(O)-$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^6)-$ 又は $-OC(O)-$ であり、 q は0、1、2、3又は4であり、 t は0、1、2又は3であり、 R^1 の定義における前記(CH_2) $_q$ 基と(CH_2) $_t$ 基はヒドロキシ、(C_1-C_4)アルコキシ、カルボキシル、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CO_2(C_1-C_4)$ アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル、1、2若しくは3個のフルオロ基、又は1若しくは2個の(C_1-C_4)アルキル基によって任意に独立的に置換される；

R^{1A} は、水素、F、Cl、Br、I、(C_1-C_6)アルキル、フェニル(C_1-C_3)アルキル、ピリジル(C_1-C_3)アルキル、チアゾリル(C_1-C_3)アルキル及びチエニル(C_1-C_3)アルキルから成る群から選択される、但し、ヘテロ原子がCに隣接する場合には、 R^{1A} はFでも、Clでも、Brでも、Iでもない；

R^2 は水素、(C_1-C_8)アルキル、 $-(C_0-C_3)$ アルキル- (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルキル- A^1 又は A^1 であり、この場合、 R^2 の定義におけるアルキル基及びシクロアルキル基は、ヒドロキシ、 $-C(O)OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)A^1$ 、 $-C(O)(X^6)$ 、 CF_3 、CN又は1、2若しくは3個の独立的に選択されたハロ基によって任意に置換される；

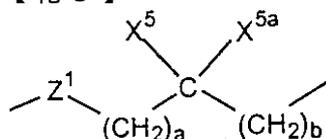
R^3 は、 A^1 、(C_1-C_{10})アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- A^1 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-(C_1-C_5)$ アルキル- X^1 - (C_1-C_5) アルキル、 $-(C_1-C_5)$ アルキル- X^1 - (C_0-C_5) アルキル- A^1 、及び $-(C_1-C_5)$ アルキル- X^1 - (C_1-C_5) アルキル- (C_3-C_7) シクロアルキルから成る群から選択される、この場合、 R^3 の定義におけるアルキル基は $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1、2、3、4若しくは5個の独立的に選択されたハロ基、又は1、2若しくは3個の独立的に選択された $-OX^3$ 基によって任意に置換される、 X^1 はO、 $S(O)_m$ 、 $-N(X^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^2)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CX^2=CX^2-$ 、 $-N(X^2)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^2)-$ 又は $-CC-$ である；

R^4 は水素、(C_1-C_6)アルキル若しくは(C_3-C_7)シクロアルキルであるか、又は R^4 は R^3 と共に、それらが結合する炭素原子と一緒に、 (C_5-C_7) シクロアルキル、(C_5-C_7)シクロアルケニル、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された1~4個のヘテロ原子を有する、部分的飽和若しくは完全飽和四員~八員環、又は窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1~4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環に縮合した、部分的飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系を形成する；

X^4 は水素若しくは(C_1-C_6)アルキルであるか、又は X^4 は R^4 と、 X^4 が結合する窒素原子と、 R^4 が結合する炭素原子と一緒に、五員~七員環を形成する；

R^6 は結合であるか又は

【化3】



であり、この場合、 a と b はそれぞれ独立的に0、1、2若しくは3であり； X^5 と X^{5a} はそれぞれ独立的に、水素、 CF_3 、 A^1 及び置換されてもよい(C_1-C_6)アルキルから成る群から選択される； X^5 と X^{5a} の定義における置換されてもよい(C_1-C_6)アルキルは A^1 、 OX^2 、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^2$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-N(X^2)(X^2)$ 及び $-C(O)N(X^2)(X^2)$ から成る群から選択された置換基によって任意に置換される；又は X^5 若しくは X^{5a} を含有する炭素は R^7 及び R^8 を含有する窒素原子と共に、それぞれ1~5個の炭素原

10

20

30

40

50

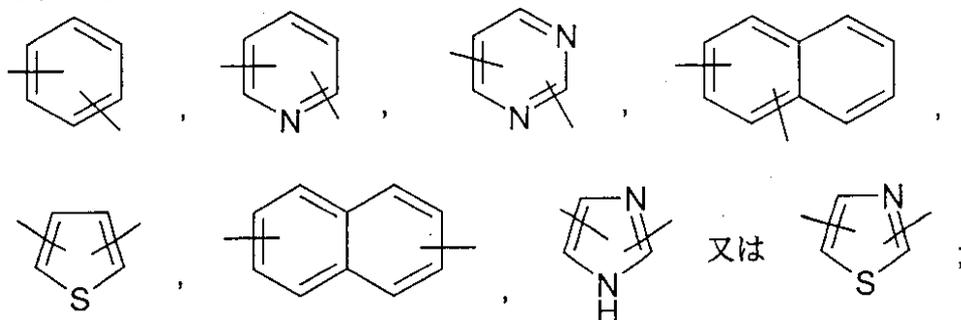
子を含む、1若しくは2個のアルキレン架橋を形成する、但し、1個のアルキレン架橋が形成される場合には、 X^5 若しくは X^{5a} の一方のみが炭素原子上に存在し、 R^7 若しくは R^8 の一方のみが窒素原子上に存在し、さらに2個のアルキレン架橋が形成される場合には、 X^5 と X^{5a} とが炭素原子上に存在することはありえず、 R^7 と R^8 とが窒素原子上に存在することはありえない；

又は、 X^5 は X^{5a} と共に、それらが結合する炭素原子と一緒に、部分的飽和若しくは完全飽和三員～七員環、若しくは酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を有する部分的飽和若しくは完全飽和四員～八員環を形成する；又は X^5 は X^{5a} と共に、それらが結合する炭素原子と一緒に、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1若しくは2個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系を形成する； Z^1 は結合、O若しくは $N-X^2$ である、但し、aとbが両方とも0である場合に、 Z^1 は $N-X^2$ でもOでもない；

又は、 R^6 は $-(CR^aR^b)_a-E-(CR^aR^b)_b-$ であり、この場合、 $-(CR^aR^b)_a-$ 基は式I化合物のアミド基のカルボニル炭素に結合し、 $-(CR^aR^b)_b-$ 基は式I化合物の末端窒素原子に結合する；

Eは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 又は、

【化4】



から選択された芳香族部分であり；Eの定義における前記芳香族部分は3個までの八口、ヒドロキシ、 $-N(R^c)(R^c)$ 、 (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) アルコキシによって任意に置換される； R^a と R^b は、各出現に関して、独立的に水素、 (C_1-C_6) アルキル、トリフルオロメチル、フェニル又は一置換 (C_1-C_6) アルキルであり、この場合、置換基はイミダゾリル、ナフチル、フェニル、インドリル、p-ヒドロキシフェニル、 $-OR^c$ 、 $S(O)_mR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-N(R^c)(R^c)$ 若しくは $-C(O)N(R^c)(R^c)$ である、又は R^a 若しくは R^b は独立的に R^7 若しくはE(この場合、EはO、S及び $-CH=CH-$ 以外である)の一方若しくは両方に結合して、末端窒素と R^a 若しくは R^b のアルキル部分と R^7 若しくはE基との間に1～8個の炭素原子を含むアルキレン架橋を形成することができる；又は R^a と R^b は相互に結合して、 (C_3-C_7) シクロアルキルを形成することができる； R^c は、各出現に関して、独立的に水素又は (C_1-C_6) アルキルであり；aとbは独立的に0、1、2又は3である、但し、Eが $-O-$ 又は $-S-$ である場合に、bは0及び1以外であり、さらに、Eが $-CH=CH-$ である場合に、bは0以外である；

R^7 と R^8 はそれぞれ独立的に水素又は置換されてもよい (C_1-C_6) アルキルであり、 R^7 と R^8 の定義における置換されてもよい (C_1-C_6) アルキルは任意に独立的に A^1 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)_m(C_1-C_6)$ アルキル、1～5個の八口基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の $-O-C(O)(C_1-C_{10})$ アルキル基若しくは1～3個の (C_1-C_6) アルコキシ基によって置換される；又は R^7 と R^8 は一緒になって $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ を形成することができ、

10

20

30

40

50

この場合、LはC(X²)(X²)、S(O)_m若しくはN(X²)である；

R⁹とR¹⁰はそれぞれ独立的に、水素、フルオロ、ヒドロキシ及び、1～5個のハロ基によって独立的に置換されてもよい(C₁-C₅)アルキルから成る群から選択される；

R¹¹は、(C₁-C₅)アルキル、ハロ及び(C₁-C₅)アルコキシから成る群からそれぞれ独立的に選択される1～3個の置換基によって置換されてもよい、(C₁-C₅)アルキル及びフェニルから成る群から選択される；

R¹²は(C₁-C₅)アルキルスルホニル、(C₁-C₅)アルカノイル及び(C₁-C₅)アルキルから成る群から選択され、この場合、アルキル部分は独立的に1～5個のハロ基によって任意に置換される；

A¹は各出現に関して、独立的に、(C₅-C₇)シクロアルケニル、フェニル、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和、完全飽和又は完全不飽和四員～八員環並びに、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系から成る群から選択される；

A¹は各出現に関して、A¹が二環系である場合には、1つの環若しくは任意に両方の環上で、F、Cl、Br、I、OCF₃、OCF₂H、CF₃、CH₃、OCH₃、-OX⁶、-C(O)N(X⁶)(X⁶)、-C(O)OX⁶、オキソ、(C₁-C₆)アルキル、

ニトロ、シアノ、ベンジル、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、1H-テトラゾ

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(X⁶)(X⁶)、-N(X⁶)C(O)(X⁶)、-S(O)₂N(X⁶)(X⁶)、-N(X⁶)S(O)₂-フェニル、-N(X⁶)S(O)₂X⁶、-

CONX¹¹X¹²、-S(O)₂NX¹¹X¹²、-NX⁶S(O)₂X¹²、-NX⁶CONX¹¹X¹²、-

NX⁶S(O)₂NX¹¹X¹²、-NX⁶C(O)X¹²、イミダゾリル、チアゾリル及びテトラゾリルから成る群からそれぞれ独立的に選択された

3個までの置換基によって、独立的に任意に置換される、但し、A¹がメチレンジオキシ

によって任意に置換される場合には、A¹は1個のメチレンジオキシによってのみ置換され

うる；この場合、X¹¹は水素若しくは置換されてもよい(C₁-C₆)アルキルであり；X¹¹の定義における置換されてもよい(C₁-C₆)アルキルはフェニル、フェノ

キシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、1

～5個のハロ基、1～3個のヒドロキシ基、1～3個の(C₁-C₁₀)アルカノイルオキシ基若しくは1～3個の(C₁-C₆)アルコキシ基によって任意に独立的に置換される；

X¹²は水素、(C₁-C₆)アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリル若しくはチエニルである、但し、X¹²が水素でない場合に、X¹²基はCl、F、CH₃、OCH₃、OCF₃及びCF₃から成る群から独立的に選択された1～3個の置換基によって任意に置換される；又は、X¹¹とX¹²は一緒になって、-(CH₂)_r-L¹-(CH₂)_r-を形成し、この場合、L¹はC(X²)(X²)、O、S(O)_m若しくはN(X²)である；

rは各出現に関して、独立的に1、2又は3であり；

X²は各出現に関して、独立的に水素、置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル又は置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキルであり、この場合、X²の定義における置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル及び置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキルは-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、-C(O)OX³、1～5個のハロ基又は1～3個のOX³基によって任意に独立的に置換される；

X³は各出現に関して、独立的に水素又は(C₁-C₆)アルキルであり；

X⁶は各出現に関して、独立的に水素、置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)ハロゲン化アルキル、置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキル又は(C₃-C₇)ハロゲン化シクロアルキルであり、この場合に、X⁶の定義における置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル及び置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキル

10

20

30

40

50

は (C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルコキシ、カルボキシル、CONH₂、-S(O)_m(C₁ - C₆) アルキル、カルボキシレート(C₁ - C₄) アルキルエステル若しくは1H-テトラゾル-5-イルによって任意に独立的に一置換若しくは二置換される；又は、1個の原子上に2個のX⁶基が存在し、両方のX⁶が独立的に(C₁ - C₆) アルキルである場合に、これらの2個の(C₁ - C₆) アルキルは任意に結合して、これらの2個のX⁶基が結合する原子と共に、環員として酸素、硫黄又はNX⁷を任意に有する四員~九員環を形成する；

X⁷ は水素又は、ヒドロキシによって置換されてもよい(C₁ - C₆) アルキルであり；
m は各出現に関して独立的に0、1又は2である；

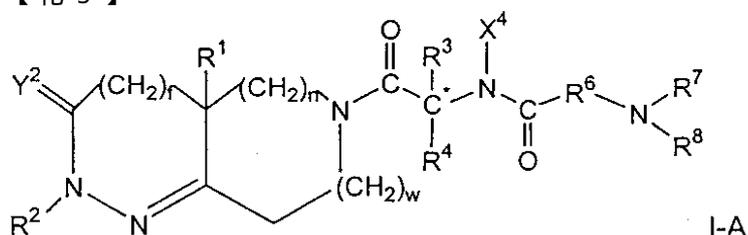
但し、(1) X⁶ とX^{1 2} は、C(O)X⁶、C(O)X^{1 2}、S(O)₂X⁶ 又はS(O)₂X^{1 2} としてC(O)又はS(O)₂に結合する場合には、水素ではありえない；及び

(2) R⁶ が結合である場合には、LはN(X²)であり、-(CH₂)_r-L-(CH₂)_r-の定義における各rは独立的に2又は3である。

【請求項7】

化合物が式I-A：

【化5】



I-A

で示される化合物、前記化合物のラセミ-ジアステレオマー混合物若しくは光学異性体、又はその製薬的に受容される塩若しくはプロドラッグ、又はその互変異性体である、請求項6記載の医薬組成物であって、

上記式において、

f は0であり；

n は0であり、w は2である、又はn は1であり、w は1である、又はn は2であり、w は0である；

Y は酸素又は硫黄であり；

R¹ は水素、-CN、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂X⁶、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹、

-(CH₂)_qC(O)OX⁶、-(CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qOX⁶、-(CH₂)_qOC(O)X⁶、-(CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qC(O)X⁶、-(CH₂)_qC(O)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)OX⁶、-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qS(O)_mX⁶、-(CH₂)_qS(O)_m(CH₂)_t-A¹、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_q-(C₃-C₇)シクロアルキル、-(CH₂)_q-Y¹-(C₁-C₆)アルキル、-(CH₂)_q-Y¹-(CH₂)_t-A¹、又は-(CH₂)_q-Y¹-(CH₂)_t-(C₃-C₇)シクロアルキルであり、この場合、R¹の定義におけるアルキル及びシクロアルキル基は、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₄)アルコキシ、カルボキシル、-CONH₂、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、-CO₂(C

、カルボキシル、-CONH₂、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、-CO₂(C

$1 - C_4$) アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル又は1、2若しくは3個のフルオロ基によって任意に置換され、 Y^1 はO、 $S(O)_m$ 、 $-C(O)NX^6-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-N(X^6)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^6)-$ 又は $-OC(O)-$ であり、qは0、1、2、3又は4であり、tは0、1、2又は3であり、前記 $(CH_2)_q$ 基と $(CH_2)_t$ 基はヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、カルボキシル、 $-CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル、1、2若しくは3個のフルオロ基、又は1若しくは2個の $(C_1 - C_4)$ アルキル基によって任意に独立的に置換される；

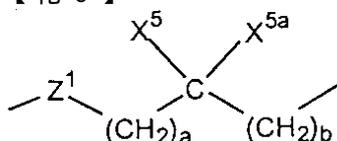
R^2 は水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-(C_0 - C_3)$ アルキル- $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル- A^1 又は A^1 であり、この場合、 R^2 の定義におけるアルキル基及びシクロアルキル基は、ヒドロキシ、 $-C(O)OX^6$ 、 $-C(O)N(X^6)(X^6)$ 、 $-N(X^6)(X^6)$ 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)A^1$ 、 $-C(O)(X^6)$ 、 CF_3 、 CN 又は1、2若しくは3個のハロゲンによって任意に置換される；

R^3 は、 A^1 、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル- A^1 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル- $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 - C_5)$ アルキル- X^1 - $(C_1 - C_5)$ アルキル、 $-(C_1 - C_5)$ アルキル- X^1 - $(C_0 - C_5)$ アルキル- A^1 、又は $-(C_1 - C_5)$ アルキル- X^1 - $(C_1 - C_5)$ アルキル- $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルであり、この場合、 R^3 の定義におけるアルキル基は、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1、2、3、4若しくは5個のハロゲン、又は1、2若しくは3個の OX^3 によって任意に置換される、 X^1 はO、 $S(O)_m$ 、 $-N(X^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^2)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CX^2=CX^2-$ 、 $-N(X^2)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^2)-$ 又は $-C-C-$ である；

R^4 は水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル若しくは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルである； X^4 は水素若しくは $(C_1 - C_6)$ アルキルであるか、又は X^4 は R^4 と、 X^4 が結合する窒素原子と、 R^4 が結合する炭素原子と一緒に五員～七員環を形成する；

R^6 は結合であるか又は

【化6】



であり、この場合aとbはそれぞれ独立的に0、1、2若しくは3であり； X^5 と X^{5a} はそれぞれ独立的に、水素、 CF_3 、 A^1 及び置換されてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルから成る群から選択される； X^5 と X^{5a} の定義における置換されてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルは A^1 、 OX^2 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^2$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-N(X^2)(X^2)$ 及び $-C(O)N(X^2)(X^2)$ から成る群から選択された置換基によって任意に置換される；

R^7 と R^8 は独立的に水素又は置換されてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、 R^7 と R^8 の定義における置換されてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルは任意に独立的に A^1 、 $-C(O)O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1～5個のハロゲン、1～3個のヒドロキシ、1～3個の $-O-C(O)(C_1 - C_{10})$ アルキル若しくは1～3個の $(C_1 - C_6)$ アルコキシによって置換される；又は

R^7 と R^8 は一緒になって $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ を形成することができ、この場合、Lは $C(X^2)(X^2)$ 、 $S(O)_m$ 若しくは $N(X^2)$ である；

R^1 の定義における A^1 は、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和、完全飽和又は完全不飽和四員～八員環又は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意

10

20

30

40

50

に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を有する部分的飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系である；

R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の定義における A^1 は、独立的に、($C_5 - C_7$)シクロアルケニル、フェニル、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和四員～八員環又は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1～4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系であり；

A^1 は各出現に関して、 A^1 が二環系である場合には、1つの環若しくは任意に両方の環上で、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、($C_1 - C_6$)アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1H-テトラゾル-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、 $-N(X^6)SO_2X^6$ 、 $-CONX^{11}$ 、 X^{12} 、 $-SO_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6SO_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6SO_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、イミダゾリル、チアゾリル及びテトラゾリルから成る群からそれぞれ独立的に選択された3個までの置換基によって、独立的に任意に置換される、但し、 A^1 がメチレンジオキシによって任意に置換される場合には、 A^1 は1個のメチレンジオキシによってのみ置換されうる；この場合、 X^{11} は水素若しくは置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキルであり； X^{11} の定義における置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキルはフェニル、フェノキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1～5個のハロゲン、1～3個のヒドロキシ、1～3個の($C_1 - C_{10}$)アルカノイルオキシ若しくは1～3個の($C_1 - C_6$)アルコキシによって任意に独立的に置換される； X^{12} は水素、($C_1 - C_6$)アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリル若しくはチエニルである、但し、 X^{12} が水素でない場合に、 X^{12} はCl、F、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 及び CF_3 から成る群から独立的に選択された1～3個の置換基によって任意に置換される；

又は、 X^{11} と X^{12} は一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ を形成し、この場合、 L^1 は $C(X^2)(X^2)$ 、O、 $S(O)_m$ 若しくは $N(X^2)$ である；

r は各出現に関して、独立的に1、2又は3であり；

X^2 は各出現に関して、独立的に水素、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル又は置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキルであり、この場合、 X^2 の定義における置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル及び置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキルは $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1～5個のハロゲン又は1～3個の OX^3 によって任意に独立的に置換される；

X^3 は各出現に関して、独立的に水素又は($C_1 - C_6$)アルキルであり；

X^6 は独立的に水素、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)ハロゲン化アルキル、置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキル又は($C_3 - C_7$)ハロゲン化シクロアルキルであり、この場合に、 X^6 の定義における置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル及び置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキルは、1若しくは2個の($C_1 - C_4$)アルキル、ヒドロキシル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、カルボキシレート($C_1 - C_4$)アルキルエステル若しくは1H-テトラゾル-5-イルによって任意に独立的に置換される；又は、1個の原子上に2個の X^6 基が存在し、両方の X^6 が独立的に($C_1 - C_6$)アルキルである場合に、これらの2個の($C_1 - C_6$)アルキルは任意に結合して、これらの2個の X^6 基が結合する原子と共に、酸素、硫黄又は NX^7 を任意に有する四員～九員環を形成する；

10

20

30

40

50

X^7 は水素又は、ヒドロキシルによって置換されてもよい ($C_1 - C_6$) アルキルであり； m は各出現に関して独立的に 0、1 又は 2 である；
 但し、 X^6 と $X^{1,2}$ は、 $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{1,2}$ 、 SO_2X^6 又は $SO_2X^{1,2}$ と
 して $C(O)$ 又は SO_2 に結合する場合には、水素ではありえない；及び
 R^6 が結合である場合には、 L は $N(X^2)$ であり、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$
 の定義における各 r は独立的に 2 又は 3 である。

【請求項 8】

化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩が下記化合物：

2 - アミノ - N - (2 - (3 a - (R) - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ - [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソブチルアミド；

2 - アミノ - N - [2 - (3 a - (R) - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - エチル] - イソブチルアミド，L - 酒石酸塩；

2 - アミノ - N - (1 - (R) - (2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ - 3 a - (R) - ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ - [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エチル) - 2 - メチル - プロピオンアミド；及び

2 - アミノ - N - (1 - (R) - (2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ - 3 a - (R) - ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ - [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エチル) - 2 - メチル - プロピオンアミドの (L) - (+) - 酒石酸塩

から成る群から選択される、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

化合物、そのプロドラッグ、又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩が下記化合物：

2 - アミノ - N - { 1 (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - [1 , 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ヘキサヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチル - プロピオンアミド；及び

2 - アミノ - N - { 1 (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - [1 , 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ヘキサヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチル - プロピオンアミドの (L) - (+) - 酒石酸塩

から成る群から選択される、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

シサプリド 1 水和物、メトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン、オندانセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドから成る群から選択されるプロキネティック剤をさらに含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

GHRP - 6、GHRP - 1、GHRP - 2、ヘキサレリン、成長ホルモン放出因子、成長ホルモン放出因子類似体、IGF - I 及び IGF - II から成る群から選択される、組換え成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質をさらに含む、請求項 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、成長ホルモン分泌促進物質、そのプロドラッグと、前記成長ホルモン分泌促進物質及び前記プロドラッグの製薬的に受容される塩との、患者における胃腸系の運動の刺激剤としての使用方法を提供する。さらに詳しくは、本発明は患者における胃腸系の運動の刺激剤としての下記式I化合物の使用方法を提供する。さらに、本発明は例えば胃食道逆流疾患(gastroesophageal reflux)、胃不全麻痺(例えば、糖尿病の併発症として)、おう吐(例えば、癌化学療法剤によって惹起されるおう吐)、術後イレウス、便秘(例えば、腸過敏症候群の運動性減弱期に関連した便秘)、及び結腸偽閉塞(colonic pseudo-obstruction)のような胃腸運動障害の状態の治療方法を提供する。本発明はまた、上記使用のための薬剤組成物及びキットをも提供する。

10

【従来の技術】

【0002】

胃腸(GI)運動は栄養物を消化器系に通して輸送する協調神経筋プロセス(coordinated neuromuscular process)である。C. S. Carpi gnato, Dig. Dis. 15: 112 (1997)。胃食道逆流疾患、胃不全麻痺(例えば、糖尿病性及び術後性)、腸過敏症候群及び便秘に関連すると考えられる胃腸運動障害は、産業化された国家の最大のヘルスケア負担の1つである。S. D. Feighner等, Science 284: 2184-2188 (25 June 1999)。GI運動障害は、おう吐(例えば、癌化学療法剤によって惹起されるおう吐)、術後イレウス及び結腸偽閉塞を生じる可能性もある。

20

【0003】

GI運動障害の治療に有用であると当該技術分野において知られている化合物は非常に僅かである。例えば、シサプリド水和物を含むPROPU LSID(登録商標)は経口胃腸薬である(米国特許第4,962,115号参照)。これは胃食道逆流疾患のために夜間胸やけを有する成人患者の症状治療に適応される。他のプロカイネティック剤(prokinetic agent)は例えばメトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン(domperidone)、オンダンセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドを包含する。しかし、これらの治療計画は非常に多くの問題を有している。例えば、PROPU LSID(登録商標)は、それが心臓不整脈を誘発する可能性のために、市場から最近除去された。GI運動を刺激するためのより効果的な生理的方法が非常に望ましいと考えられる。

30

【0004】

下垂体から分泌される成長ホルモンは、成長することができる身体のあらゆる組織の成長を刺激する。さらに、成長ホルモンは身体の代謝プロセスに対して次の基本的な効果を及ぼすことが分かっている:(1)身体の総ての細胞におけるタンパク質合成速度の上昇;(2)身体の細胞における炭水化物利用速度の低下;及び(3)遊離脂肪酸の動員増強と、エネルギーへの脂肪酸利用の増強。当業者に知られているように、成長ホルモンの既知用途及び可能な用途は多様で、非常に多い。“Human Growth Hormone”, Strobel and Thomas, Pharmacological Reviews, 46, 1-34頁(1994)を参照のこと。さらに、成長ホルモンのこれらの多様な用途は国際特許出願公開第WO97/24369号に要約されている。

40

【0005】

成長ホルモンを放出させるには、種々な方法が知られている(Recent Progress in Hormone Research, 52巻, 215-245頁(1997)と、Front Horm Res. Basel, Karger, 24巻, 152-175頁(1999)参照)。例えば、アルギニン、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(L-DOPA)、グルカゴン、バソプレッシン、及びインスリンのような化学物質は低血糖を誘発し、例えば睡眠及び運動のような活動と同様に、視床下部に何らかの形式で作用して、恐らくソマトスタチン分泌を減ずるか又は成長ホルモン放出因子(GRF)若しくはグレリン(ghrelin)(Nature, 402巻, 656-660頁(1999年12月9日)参照)若しくはこれらの総ての分泌を増強することによって、下垂体

50

から成長ホルモンを間接的に放出させる。

【0006】

成長ホルモンレベルの上昇が望ましい場合には、外因的成長ホルモンを与えることによって又は、成長ホルモンの産生及び/又は放出を刺激するG R F、I G F - I若しくはペプチジル化合物を投与することによって、この問題は一般的に解決された。いずれにせよ、化合物のペプチジル性質はこの化合物が注射によって投与されることを必要とした。最初に、成長ホルモンの供給源は、死体の下垂体の抽出であった。これは非常に費用のかかる産物を生じ、下垂体の供給源に関連した疾患が成長ホルモンのレシピエントに伝達されうるという危険性を付随していた。組換え成長ホルモンが入手可能になったが、これは疾患伝達の危険性をもはや有さないとしても、注射によって投与されなければならない、まだ、非常に費用のかかる産物である。さらに、外因的成長ホルモンの投与は、浮腫を含めた副作用を生じる可能性があり、成長ホルモンの内因的放出に見られる拍動性放出とは相互関係しない。

【0007】

内因的成長ホルモンの放出を刺激する、ある一定の化合物が開発されている。内因的成長ホルモンの放出を刺激することが知られているペプチドは、成長ホルモン放出ホルモンとその類似体、成長ホルモン放出ペプチド、G H R P - 6とG H R P - 1（米国特許第4, 411, 890号；国際特許出願公開第W O 8 9 / 0 7 1 1 0号；及び国際特許出願公開第W O 8 9 / 0 7 1 1 1号に記載）、及びG H R P - 2（国際特許出願公開第W O 9 3 / 0 4 0 8 1号に記載）、並びにヘキサレリン（J . E n d o c r i n o l . I n v e s t . , 1 5 (S u p p l . 4) : 4 5 (1 9 9 2)）を包含する。成長ホルモン分泌促進活性を有する他の化合物は下記国際特許出願（公開番号によって列挙）、発行済み米国特許及び公開済みヨーロッパ特許出願に開示されている：W O 9 8 / 4 6 5 6 9、W O 9 8 / 5 1 6 8 7、W O 9 8 / 5 8 9 4 7、W O 9 8 / 5 8 9 4 9、W O 9 8 / 5 8 9 5 0、W O 9 9 / 0 8 6 9 7、W O 9 9 / 0 9 9 9 1、W O 9 5 / 1 3 0 6 9、U . S . 5 , 4 9 2 , 9 1 6、U . S . 5 , 4 9 4 , 9 1 9、W O 9 5 / 1 4 6 6 6、W O 9 4 / 1 9 3 6 7、W O 9 4 / 1 3 6 9 6、W O 9 4 / 1 1 0 1 2、U . S . 5 , 7 2 6 , 3 1 9、W O 9 5 / 1 1 0 2 9、W O 9 5 / 1 7 4 2 2、W O 9 5 / 1 7 4 2 3、W O 9 5 / 3 4 3 1 1、W O 9 6 / 0 2 5 3 0、W O 9 6 / 2 2 9 9 6、W O 9 6 / 2 2 9 9 7、W O 9 6 / 2 4 5 8 0、W O 9 6 / 2 4 5 8 7、U . S . 5 , 5 5 9 , 1 2 8、W O 9 6 / 3 2 9 4 3、W O 9 6 / 3 3 1 8 9、W O 9 6 / 1 5 1 4 8、W O 9 6 / 3 8 4 7 1、W O 9 6 / 3 5 7 1 3、W O 9 7 / 0 0 8 9 4、W O 9 7 / 0 7 1 1 7、W O 9 7 / 0 6 8 0 3、W O 9 7 / 1 1 6 9 7、W O 9 7 / 1 5 5 7 3、W O 9 7 / 2 2 3 6 7、W O 9 7 / 2 3 5 0 8、W O 9 7 / 2 2 6 2 0、W O 9 7 / 2 2 0 0 4、W O 9 7 / 2 1 7 3 0、W O 9 7 / 2 4 3 6 9、U . S . 5 , 6 6 3 , 1 7 1、W O 9 7 / 3 4 6 0 4、W O 9 7 / 3 6 8 7 3、W O 9 7 / 4 0 0 7 1、W O 9 7 / 4 0 0 2 3、W O 9 7 / 4 1 8 7 8、W O 9 7 / 4 1 8 7 9、W O 9 7 / 4 6 2 5 2、W O 9 7 / 4 4 0 4 2、W O 9 7 / 3 8 7 0 9、W O 9 8 / 0 3 4 7 3、W O 9 7 / 4 3 2 7 8、U . S . 5 , 7 2 1 , 2 5 1、U . S . 5 , 7 2 1 , 2 5 0、W O 9 8 / 1 0 6 5 3、U . S . 5 , 9 1 9 , 7 7 7、U . S . 5 , 8 3 0 , 4 3 3及びE P 0 9 9 5 7 4 8。

【0008】

さらに、下記成長ホルモン分泌促進物質が当該技術分野において知られている：M K - 0 6 7 7、L - 1 6 2 7 5 2及びL - 1 6 3 0 2 2（M e r c k）；N N 7 0 3及びイパモレリン（N o v o N o r d i s k）；ヘキサレリン（P h a r m a c i a & U p j o h n）；G P A - 7 4 8（K P 1 0 2、G H R P - 2）（A m e r i c a n H o m e P r o d u c t s）；及びL Y 4 4 4 7 1 1（E l i L i l l y）。G H R H / G R F受容体（G H R H / G R F誘導体、類似体及び模倣体を包含）を介してG H放出を刺激する下記作用剤が当該技術分野で知られている：G e r e f（A r e s / S e r o n o）；G H R H（1 - 4 4）（B i o N e b r a s k a）；S o m a t o r e l i n（G R F 1 - 4 4）（F u j i s a w a / I C N）；及びT h G R F（T h e r a t e c h n o

10

20

30

40

50

logies)。

【0009】

Endocrine Reviews 18(5):621-645(1997)は、成長ホルモン分泌促進物質による成長ホルモン分泌のペプチド模倣的調節(peptidomimetic regulation)についての概観を与えている。Horm. Res. 1999; 51(Suppl 3):16-20(1999)は、種々な器官系に対する成長ホルモン分泌促進物質の臨床的及び実験的効果を試験している。Drug Discovery Today, 4巻, 11号, 1999年11月と; TEM 10巻, 1号, 1999は成長ホルモン分泌促進物質の可能な治療的用途を、例えば成長ホルモン欠乏症(GHD)、年齢関連状態(age-related conditions)、肥満及び異化代謝状態(catabolic conditions)の治療におけるそれらの使用並びに睡眠強化におけるそれらの使用を含めて、開示している。 10

【0010】

国際特許出願公開第WO97/24369号と第WO98/58947号は、ある一定の成長ホルモン分泌促進物質が骨粗しょう症、うっ血性心不全、老化に関連した脆弱、肥満の治療又は予防;骨折修復の促進;大きい手術後のタンパク質異化反応の軽減;慢性疾患による悪液質及びタンパク質損失の減少;創傷治癒の促進又は火傷患者若しくは大きい手術を受けた患者の回復の促進;筋肉強度、可動性、皮膚厚さの維持、代謝ホメオスタシス又は腎臓ホメオスタシスの改良のために有用であることを開示している。公開されたヨーロッパ特許出願第0995748号は、ある一定のジペプチド成長ホルモン分泌促進物質が、骨粗しょう症を含めた筋骨格の脆弱の治療又は予防のために有用であることを開示している。 20

【0011】

成長ホルモン分泌促進物質の投与が睡眠の質を強化することも知られており、このことは国際特許出願公開第WO97/24369号に開示されている。成長ホルモン分泌促進物質は、上記に列挙した状態又は症状の1つ以上に罹患した又は罹患する危険性のある患者に投与することができる。共通に譲渡された、通常の米国特許出願09/290985(1999年4月13日出願)はある一定の3アドレナリン作動性アゴニストと成長ホルモン分泌促進物質又は成長ホルモンを含む薬剤組成物と、糖尿病、肥満、高血糖症、肥満に関連した脆弱、老化に関連した脆弱の治療のため及び哺乳動物における睡眠の質の強化のためのそれらの使用を開示している。国際特許出願公開第WO98/58949号は、ある一定の成長ホルモン分泌促進物質によるインスリン耐性の治療を開示している。 30

【0012】

The Endocrine Society 第81回年会(1999年6月12~15日)(カリフォルニア州、サンジエゴ)からのAbstract OR4-5は、成長ホルモン(GH)療法が活性Crohn病(小腸の局所炎症)を有する患者に顕著な臨床的改善を生じたことを開示している。

【0013】

S. D. Feighner等, Science 284:2184-2188(1999年6月25日)は、ヘテロトリマーグアノシン三リン酸結合タンパク質(Gタンパク質)共役モチリン(ヒト及び他の種の胃腸管全体に発現される22アミノ酸ペプチドホルモン)受容体がヒトの胃から単離されたことと、そのアミノ酸配列がヒトの成長ホルモン分泌促進物質受容体に52%同じであることが判明したことを開示している。 40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は、患者における胃腸系の運動を刺激する方法であって、患者に成長ホルモン分泌促進物質の胃腸運動刺激有効量を投与することを含む前記方法を提供する。

【0015】

さらに詳しくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が経口活性な成長ホルモン分泌促進物質である、このような方法を提供する。いっそう詳しくは、本発明は、成長ホルモ 50

ン分泌促進物質が経口投与される、このような方法を提供する。

【0016】

さらに詳しくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が非ペプチジル成長ホルモン分泌促進物質である、このような方法を提供する。

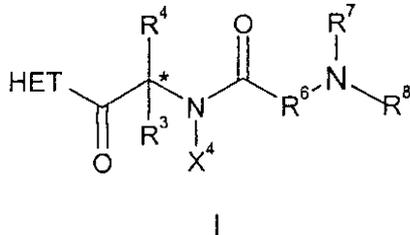
さらに詳しくは、本発明は、患者がヒトである、このような方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、患者における胃腸系の運動を刺激する方法であって、患者に式 I :

【化 1】



10

で示される化合物又はその立体異性体混合物、そのジアステレオマー的に富化した、ジアステレオマー的に純粋な異性体又はエナンチオマー的に富化した若しくはエナンチオマー的に純粋な異性体、又はこのような化合物のプロドラッグ、その混合物若しくは異性体、又は該化合物、その混合物、異性体若しくはプロドラッグの製薬的に受容される塩、又はその互変異性体の胃腸運動刺激有効量を投与することを含む前記方法を提供する、

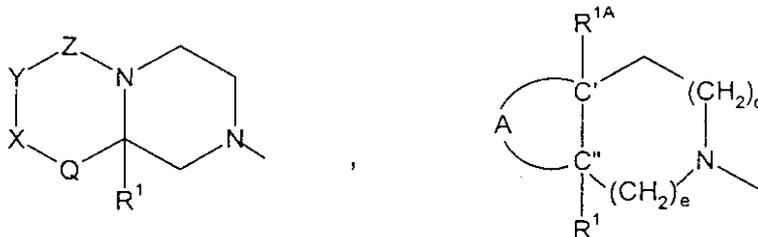
20

【0018】

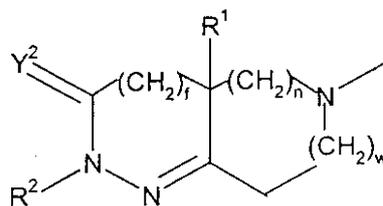
上記式において、

HETは、

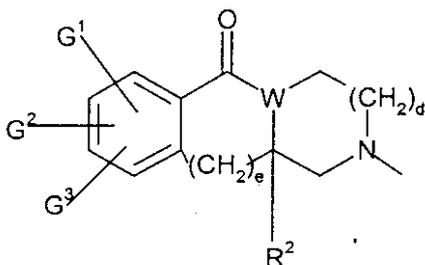
【化 2】



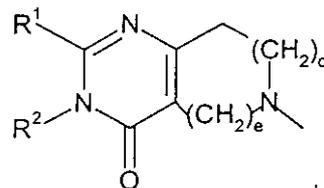
30



40



及び



から成る群から選択される複素環部分であり；

d は 0、1 又は 2 であり；

e は 1 又は 2 であり；

f は 0 又は 1 であり；

50

nとwは0、1又は2である、但し、nとwが両方とも同時に0であることはありえない；

Y²は酸素又は硫黄であり；

【0019】

Aは二価ラジカルであり、以下に示すラジカルの左手側はC"に結合し、以下に示すラジカルの右手側はC'に結合する、該ラジカルは、-NR²-C(O)-NR²-、-NR²-S(O)₂-NR²-、-O-C(O)-NR²-、-NR²-C(O)-O-、-C(O)-NR²-C(O)-、-C(O)-NR²-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-NR²-C(O)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-S(O)₂-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-O-C(O)-、-C(R⁹R¹⁰)-O-C(R⁹R¹⁰)-、-NR²-C(O)-C(R⁹R¹⁰)-、-O-C(O)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(O)-NR²-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(O)-O-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-S(O)₂-NR²-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-O-C(O)-、-NR²-C(O)-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-NR²-S(O)₂-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-O-C(O)-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-C(O)-NR²-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-C(O)-NR²-、-NR²-C(O)-O-C(R⁹R¹⁰)-、-NR²-C(O)-NR²-C(R⁹R¹⁰)-、-NR²-S(O)₂-NR²-C(R⁹R¹⁰)-、-O-C(O)-NR²-C(R¹¹)=N-、-C(R⁹R¹⁰)-NR¹²-C(R⁹R¹⁰)-、-NR¹²-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(O)-O-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-NR²-C(R¹¹)=N-C(O)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-N(R¹²)-、-C(R⁹R¹⁰)-NR¹²-、-N=C(R¹¹)-NR²-C(O)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-NR²-S(O)₂-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-C(O)-O-、-C(R⁹R¹⁰)-S(O)₂-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-S(O)₂-、-O-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-O-、-C(R⁹R¹⁰)-C(O)-C(R⁹R¹⁰)-、-C(O)-C(R⁹R¹⁰)-C(R⁹R¹⁰)-及び-C(R⁹R¹⁰)-NR²-S(O)₂-NR²-から成る群から選択される；

Qは共有結合又はCH₂であり；

WはCH又はNであり；

XはCR⁹R¹⁰、C=CH₂又はC=Oであり；

YはCR⁹R¹⁰、O又はNR²であり；

ZはC=O、C=S又はS(O)₂であり；

【0020】

G¹は水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、フェニル、カルボキシル、-CONH₂、1個以上のフェニル、1個以上のハロゲン若しくは1個以上のヒドロキシ基によって独立的に置換されてもよい-(C₁-C₄)アルキル、1個以上のフェニル、1個以上のハロゲン若しくは1個以上のヒドロキシ基によって独立的に置換されてもよい-(C₁-C₄)アルコキシ、-(C₁-C₄)アルキルチオ、フェノキシ、-COO(C₁-C₄)アルキル、N,N-ジ-(C₁-C₄)アルキルアミノ、1個以上のフェニル、1個以上のハロゲン若しくは1個以上のヒドロキシ基によって独立的に置換されてもよ

10

20

30

40

50

い - (C₂ - C₆) アルケニル、1 個以上のフェニル、1 個以上のハロゲン若しくは 1 個以上のヒドロキシ基によって独立的に置換されてもよい - (C₂ - C₆) アルキニル、1 個以上の (C₁ - C₄) アルキル基、1 個以上のハロゲン若しくは 1 個以上のヒドロキシ基によって独立的に置換されてもよい - (C₃ - C₆) シクロアルキル、- (C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニル又はジ - (C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニルであり；G² と G³ はそれぞれ独立的に、水素、ハロ、ヒドロキシ、1 ~ 3 個のハロ基によって独立的に置換されてもよい - (C₁ - C₄) アルキル、及び 1 ~ 3 個のハロ基によって独立的に置換されてもよい - (C₁ - C₄) アルコキシから成る群から選択される；

【0021】

R¹ は水素、-CN、- (CH₂)_q N (X⁶) C (O) X⁶、- (CH₂)_q N (X⁶) C (O) (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q N (X⁶) S (O)₂ (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q N (X⁶) S (O)₂ X⁶、- (CH₂)_q N (X⁶) C (O) N (X⁶) (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q N (X⁶) C (O) N (X⁶) (X⁶)、- (CH₂)_q C (O) N (X⁶) (X⁶)、- (CH₂)_q C (O) N (X⁶) (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q C (O) O X⁶、- (CH₂)_q C (O) O (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q O X⁶、- (CH₂)_q O C (O) X⁶、- (CH₂)_q O C (O) (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q O C (O) N (X⁶) (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q O C (O) N (X⁶) (X⁶)、- (CH₂)_q C (O) X⁶、- (CH₂)_q C (O) (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q N (X⁶) C (O) O X⁶、- (CH₂)_q N (X⁶) S (O)₂ N (X⁶) (X⁶)、- (CH₂)_q S (O)_m X⁶、- (CH₂)_q S (O)_m (CH₂)_t - A¹、- (C₁ - C₁₀) アルキル、- (CH₂)_t - A¹、- (CH₂)_q - (C₃ - C₇) シクロアルキル、- (CH₂)_q - Y¹ - (C₁ - C₆) アルキル、- (CH₂)_q - Y¹ - (CH₂)_t - A¹、又は - (CH₂)_q - Y¹ - (CH₂)_t - (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、この場合、R¹ の定義におけるアルキル及びシクロアルキル基は、(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルコキシ、カルボキシル、-CONH₂、-S(O)_m (C₁ - C₆) アルキル、-CO₂ (C₁ - C₄) アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル又は 1、2 若しくは 3 個のフルオロ基によって任意に置換され、Y¹ は O、S(O)_m、-C(O)NX⁶、-CH=CH-、-C=C-、-N(X⁶)C(O)-、-C(O)NX⁶、-C(O)O-、-OC(O)N(X⁶)- 又は -OC(O)- であり、q は 0、1、2、3 又は 4 であり、t は 0、1、2 又は 3 であり、R¹ の定義における前記 (CH₂)_q 基と (CH₂)_t 基はヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルコキシ、カルボキシル、-CONH₂、-S(O)_m (C₁ - C₆) アルキル、-CO₂ (C₁ - C₄) アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル、1、2 若しくは 3 個のフルオロ基、又は 1 若しくは 2 個の (C₁ - C₄) アルキル基によって任意に独立的に置換される；

【0022】

R^{1A} は、水素、F、Cl、Br、I、(C₁ - C₆) アルキル、フェニル (C₁ - C₃) アルキル、ピリジル (C₁ - C₃) アルキル、チアゾリル (C₁ - C₃) アルキル及びチエニル (C₁ - C₃) アルキルから成る群から選択される、但し、ヘテロ原子が C に隣接する場合には、R^{1A} は F でも、Cl でも、Br でも、I でもない；

R² は水素、(C₁ - C₈) アルキル、- (C₀ - C₃) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル、- (C₁ - C₄) アルキル - A¹ 又は A¹ であり、この場合、R² の定義におけるアルキル基及びシクロアルキル基は、ヒドロキシ、-C(O)OX⁶、-C(O)N(X⁶)(X⁶)、-N(X⁶)(X⁶)、-S(O)_m (C₁ - C₆) アルキル、-C(O)A¹、-C(O)(X⁶)、CF₃、CN 又は 1、2 若しくは 3 個の独立的に選択されたハロ基によって任意に置換される；

【0023】

R³ は、A¹、(C₁ - C₁₀) アルキル、- (C₁ - C₆) アルキル - A¹、- (C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₇) シクロアルキル、- (C₁ - C₅) アルキル - X¹ - (C₁ - C₅) アルキル、- (C₁ - C₅) アルキル - X¹ - (C₀ - C₅) アルキル -

10

20

30

40

50

A^1 、及び $(C_1 - C_5)$ アルキル - X^1 - $(C_1 - C_5)$ アルキル - $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから成る群から選択される、この場合、 R^3 の定義におけるアルキル基は $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1、2、3、4 若しくは 5 個の独立的に選択されたハロ基、又は 1、2 若しくは 3 個の独立的に選択された $-OX^3$ 基によって任意に置換される、 X^1 は O 、 $S(O)_m$ 、 $-N(X^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(X^2)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CX^2 = CX^2-$ 、 $-N(X^2)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(X^2)-$ 又は $-C-C-$ である；

【0024】

R^4 は水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル若しくは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルであるか、又は R^4 は R^3 と共に、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルケニル、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、部分的飽和若しくは完全飽和四員 ~ 八員環、又は窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環に縮合した、部分的飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系を形成する；

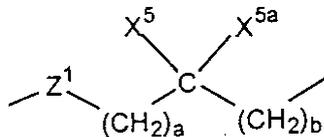
10

【0025】

X^4 は水素若しくは $(C_1 - C_6)$ アルキルであるか、又は X^4 は R^4 と、 X^4 が結合する窒素原子と、 R^4 が結合する炭素原子と一緒にあって五員 ~ 七員環を形成する；

R^6 は結合であるか又は

【化3】



20

であり、この場合、 a と b はそれぞれ独立的に 0、1、2 若しくは 3 であり； X^5 と X^{5a} はそれぞれ独立的に、水素、 CF_3 、 A^1 及び置換されてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルから成る群から選択される； X^5 と X^{5a} の定義における置換されてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルは A^1 、 OX^2 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^2$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-N(X^2)(X^2)$ 及び $-C(O)N(X^2)(X^2)$ から成る群から選択された置換基によって任意に置換される；又は X^5 若しくは X^{5a} を含有する炭素は R^7 及び R^8 を含有する窒素原子と共に、それぞれ 1 ~ 5 個の炭素原子を含有する、1 若しくは 2 個のアルキレン架橋を形成する、但し、1 個のアルキレン架橋が形成される場合には、 X^5 若しくは X^{5a} の一方のみが炭素原子上に存在し、 R^7 若しくは R^8 の一方のみが窒素原子上に存在し、さらに 2 個のアルキレン架橋が形成される場合には、 X^5 と X^{5a} とが炭素原子上に存在することはありえず、 R^7 と R^8 とが窒素原子上に存在することはありえない；

30

【0026】

又は、 X^5 は X^{5a} と共に、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、部分的飽和若しくは完全飽和三員 ~ 七員環、若しくは酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する部分的飽和若しくは完全飽和四員 ~ 八員環を形成する；又は X^5 は X^{5a} と共に、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系を形成する； Z^1 は結合、 O 若しくは $N-X^2$ である、但し、 a と b が両方とも 0 である場合に、 Z^1 は $N-X^2$ でも O でもない；

40

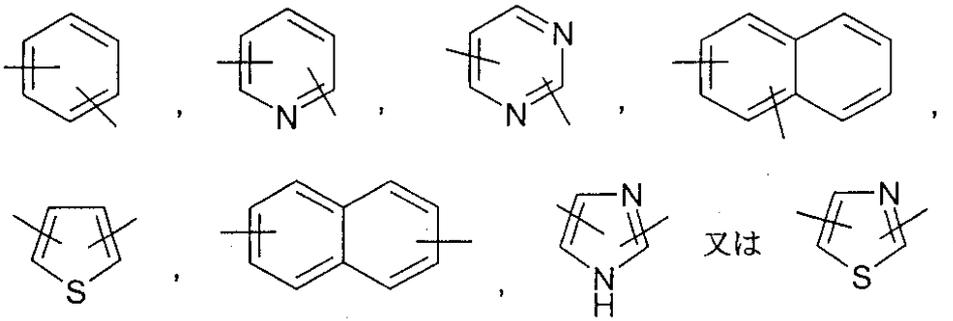
又は、 R^6 は $-(CR^aR^b)_a-E-(CR^aR^b)_b-$ であり、この場合、 $-(CR^aR^b)_a-$ 基は式 I 化合物のアミド基のカルボニル炭素に結合し、 $-(CR^aR^b)_b-$ 基は式 I 化合物の末端窒素原子に結合する；

50

【0027】

E は - O - 、 - S - 、 - CH = CH - 又は、

【化4】



10

から選択された芳香族部分であり；E の定義における前記芳香族部分は3個までの八口、ヒドロキシ、- N (R^c) (R^c)、(C₁ - C₆) アルキル又は (C₁ - C₆) アルコキシによって任意に置換される；R^a と R^b は、各出現に関して、独立的に水素、(C₁ - C₆) アルキル、トリフルオロメチル、フェニル又は一置換 (C₁ - C₆) アルキルであり、この場合、置換基はイミダゾリル、ナフチル、フェニル、インドリル、p - ヒドロキシフェニル、- OR^c、S (O)_m R^c、C (O) OR^c、(C₃ - C₇) シクロアルキル、- N (R^c) (R^c) 若しくは - C (O) N (R^c) (R^c) である、又は R^a 若しくは R^b は独立的に R⁷ 若しくは E (この場合、E は O、S 及び - CH = CH - 以外である) の一方若しくは両方に結合して、末端窒素と R^a 若しくは R^b のアルキル部分と R⁷ 若しくは E 基との間に 1 ~ 8 個の炭素原子を含有するアルキレン架橋を形成することができる；又は R^a と R^b は相互に結合して、(C₃ - C₇) シクロアルキルを形成することができる；

20

【0028】

R^c は、各出現に関して、独立的に水素又は (C₁ - C₆) アルキルであり；a と b は独立的に 0、1、2 又は 3 である、但し、E が - O - 又は - S - である場合に、b は 0 及び 1 以外であり、さらに、E が - CH = CH - である場合に、b は 0 以外である；

R⁷ と R⁸ はそれぞれ独立的に水素又は置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルであり、R⁷ と R⁸ の定義における置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルは任意に独立的に A¹、- C (O) O - (C₁ - C₆) アルキル、- S (O)_m (C₁ - C₆) アルキル、1 ~ 5 個の八口基、1 ~ 3 個のヒドロキシ基、1 ~ 3 個の - O - C (O) (C₁ - C₁₀) アルキル基若しくは 1 ~ 3 個の (C₁ - C₆) アルコキシ基によって置換される；又は R⁷ と R⁸ は一緒になって - (CH₂)_r - L - (CH₂)_r - を形成することができ、この場合、L は C (X²) (X²)、S (O)_m 若しくは N (X²) である；

30

【0029】

R⁹ と R¹⁰ はそれぞれ独立的に、水素、フルオロ、ヒドロキシ及び、1 ~ 5 個の八口基によって独立的に置換されてもよい (C₁ - C₅) アルキルから成る群から選択される；

R¹¹ は、(C₁ - C₅) アルキル、八口及び (C₁ - C₅) アルコキシから成る群からそれぞれ独立的に選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されてもよい、(C₁ - C₅) アルキル及びフェニルから成る群から選択される；

40

R¹² は (C₁ - C₅) アルキルスルホニル、(C₁ - C₅) アルカノイル及び (C₁ - C₅) アルキルから成る群から選択され、この場合、アルキル部分は独立的に 1 ~ 5 個の八口基によって任意に置換される；

【0030】

A¹ は各出現に関して、独立的に、(C₅ - C₇) シクロアルケニル、フェニル、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和、完全飽和又は完全不飽和四員 ~ 八員環並びに、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独

50

立的に選択された1~4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系から成る群から選択される；

【0031】

A¹は各出現に関して、A¹が二環系である場合には、1つの環若しくは任意に両方の環上で、F、Cl、Br、I、OCF₃、OCF₂H、CF₃、CH₃、OCH₃、-OX⁶、-C(O)N(X⁶)(X⁶)、-C(O)OX⁶、オキソ、(C₁-C₆)アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、1H-テトラゾル-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(X⁶)(X⁶)、-N(X⁶)C(O)(X⁶)、-S(O)₂N(X⁶)(X⁶)、-N(X⁶)S(O)₂-フェニル、-N(X⁶)S(O)₂X⁶、-CONX^{1 1}X^{1 2}、-S(O)₂NX^{1 1}X^{1 2}、-NX⁶S(O)₂X^{1 2}、-NX⁶CONX^{1 1}X^{1 2}、-NX⁶S(O)₂NX^{1 1}X^{1 2}、-NX⁶C(O)X^{1 2}、イミダゾリル、チアゾリル及びテトラゾリルから成る群からそれぞれ独立的に選択された3個までの置換基によって、独立的に任意に置換される、但し、A¹がメチレンジオキシによって任意に置換される場合には、A¹は1個のメチレンジオキシによってのみ置換されうる；この場合、X^{1 1}は水素若しくは置換されてもよい(C₁-C₆)アルキルであり；X^{1 1}の定義における置換されてもよい(C₁-C₆)アルキルはフェニル、フェノキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、1~5個のハロ基、1~3個のヒドロキシ基、1~3個の(C₁-C₁₀)アルカノイルオキシ基若しくは1~3個の(C₁-C₆)アルコキシ基によって任意に独立的に置換される；X^{1 2}は水素、(C₁-C₆)アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリル若しくはチエニルである、但し、X^{1 2}が水素でない場合に、X^{1 2}基はCl、F、CH₃、OCH₃、OCF₃及びCF₃から成る群から独立的に選択された1~3個の置換基によって任意に置換される；又は、X^{1 1}とX^{1 2}は一緒になって、-(CH₂)_r-L¹-(CH₂)_r-を形成し、この場合、L¹はC(X²)(X²)、O、S(O)_m若しくはN(X²)である；rは各出現に関して、独立的に1、2又は3であり；

【0032】

X²は各出現に関して、独立的に水素、置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル又は置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキルであり、この場合、X²の定義における置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル及び置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキルは-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、-C(O)OX³、1~5個のハロ基又は1~3個のOX³基によって任意に独立的に置換される；X³は各出現に関して、独立的に水素又は(C₁-C₆)アルキルであり；

【0033】

X⁶は各出現に関して、独立的に水素、置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)ハロゲン化アルキル、置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキル又は(C₃-C₇)ハロゲン化シクロアルキルであり、この場合に、X⁶の定義における置換されてもよい(C₁-C₆)アルキル及び置換されてもよい(C₃-C₇)シクロアルキルは(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₄)アルコキシ、カルボキシル、CONH₂、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、カルボキシレート(C₁-C₄)アルキルエステル若しくは1H-テトラゾル-5-イルによって任意に独立的に一置換若しくは二置換される；又は、1個の原子上に2個のX⁶基が存在し、両方のX⁶が独立的に(C₁-C₆)アルキルである場合に、これらの2個の(C₁-C₆)アルキルは任意に結合して、これらの2個のX⁶基が結合する原子と共に、環員として酸素、硫黄又はNX⁷を任意に有する四員~九員環を形成する；

【0034】

X⁷は水素又は、ヒドロキシによって置換されてもよい(C₁-C₆)アルキルであり；mは各出現に関して独立的に0、1又は2である；但し、(1)X⁶とX^{1 2}は、C(O)X⁶、C(O)X^{1 2}、S(O)₂X⁶又はS(

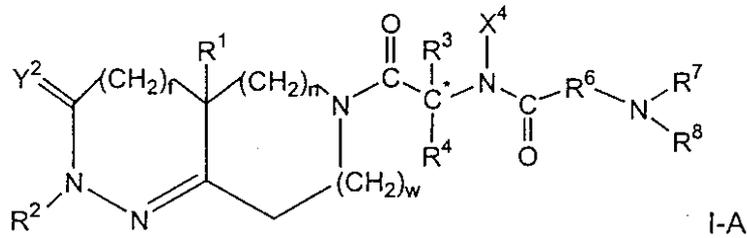
O)₂X^{1 2}としてC(O)又はS(O)₂に結合する場合には、水素ではありえない；及び

(2) R⁶が結合である場合には、LはN(X²)であり、-(CH₂)_r-L-(CH₂)_r-の定義における各rは独立的に2又は3である。

【0035】

より好ましくは、本発明は化合物が、式I-Aと本明細書で称される下記構造式：

【化5】



10

で示される化合物、前記化合物のラセミ-ジアステレオマー混合物若しくは光学異性体、又はその製薬的に受容される塩若しくはプロドラッグ、又はその互変異性体である、このような方法を提供する、

【0036】

上記式において、

fは0であり；

20

nは0であり、wは2である、又はnは1であり、wは1である、又はnは2であり、wは0である；

Yは酸素又は硫黄であり；

R¹は水素、-CN、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂X⁶、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹、

-(CH₂)_qC(O)OX⁶、-(CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qOX⁶、-(CH₂)_qOC(O)X⁶、-(CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qC(O)X⁶、-(CH₂)_qC(O)(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)OX⁶、-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂N(X⁶)(X⁶)、-(CH₂)_qS(O)_mX⁶、-(CH₂)_qS(O)_m(CH₂)_t-A¹、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(CH₂)_t-A¹、-(CH₂)_q-(C₃-C₇)シクロアルキル、-(CH₂)_q-Y¹-(C₁-C₆)アルキル、-(CH₂)_q-Y¹-(CH₂)_t-A¹、又は-(CH₂)_q-Y¹-(CH₂)_t-(C₃-C₇)シクロアルキルであり、この場合、R¹の定義におけるアルキル及びシクロアルキル基は、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、(C₁-C₄)アルコキシ、カルボキシル、-CONH₂、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、-CO₂(C₁-C₄)アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル又は1、2若しくは3個のフルオロ基によって任意に置換され、Y¹はO、S(O)_m、-C(O)NX⁶、-CH=CH-、-C=C-、-N(X⁶)C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)N(X⁶)-又は-OC(O)-であり、qは0、1、2、3又は4であり、tは0、1、2又は3であり、前記(CH₂)_q基と(CH₂)_t基はヒドロキシ、(C₁-C₄)アルコキシ、カルボキシル、-CONH₂、-S(O)_m(C₁-C₆)アルキル、-CO₂(C₁-C₄)アルキルエステル、1H-テトラゾル-5-イル、1、2若しくは3個のフルオロ基、又は1若しくは2個の(C₁-C₄)アルキル基によって任意に独立的に置換される；

30

40

50

【0037】

R² は水素、(C₁ - C₈) アルキル、-(C₀ - C₃) アルキル - (C₃ - C₈) シクロアルキル、-(C₁ - C₄) アルキル - A¹ 又は A¹ であり、この場合、R² の定義におけるアルキル基及びシクロアルキル基は、ヒドロキシル、-C(O)OX⁶、-C(O)N(X⁶)(X⁶)、-N(X⁶)(X⁶)、-S(O)_m(C₁ - C₆) アルキル、-C(O)A¹、-C(O)(X⁶)、CF₃、CN 又は 1、2 若しくは 3 個のハロゲンによって任意に置換される；

【0038】

R³ は、A¹、(C₁ - C₁₀) アルキル、-(C₁ - C₆) アルキル - A¹、-(C₁ - C₆) アルキル - (C₃ - C₇) シクロアルキル、-(C₁ - C₅) アルキル - X¹ - (C₁ - C₅) アルキル、-(C₁ - C₅) アルキル - X¹ - (C₀ - C₅) アルキル - A¹、又は -(C₁ - C₅) アルキル - X¹ - (C₁ - C₅) アルキル - (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、この場合、R³ の定義におけるアルキル基は -S(O)_m(C₁ - C₆) アルキル、-C(O)OX³、1、2、3、4 若しくは 5 個のハロゲン、又は 1、2 若しくは 3 個の OX³ によって任意に置換される、X¹ は O、S(O)_m、-N(X²)C(O)-、-C(O)N(X²)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CX²=CX²-、-N(X²)C(O)O-、-OC(O)N(X²)- 又は -C-C- である；

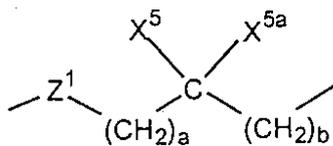
【0039】

R⁴ は水素、(C₁ - C₆) アルキル 若しくは (C₃ - C₇) シクロアルキル である；X⁴ は水素 若しくは (C₁ - C₆) アルキル であるか、又は X⁴ は R⁴ と、X⁴ が結合する窒素原子と、R⁴ が結合する炭素原子と一緒に 五員～七員環を形成する；

【0040】

R⁶ は結合であるか又は

【化6】



であり、この場合 a と b はそれぞれ独立的に 0、1、2 若しくは 3 であり；X⁵ と X^{5a} はそれぞれ独立的に、水素、CF₃、A¹ 及び置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル から成る群から選択される；X⁵ と X^{5a} の定義における置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルは A¹、OX²、-S(O)_m(C₁ - C₆) アルキル、-C(O)OX²、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-N(X²)(X²) 及び -C(O)N(X²)(X²) から成る群から選択された置換基によって任意に置換される；

【0041】

R⁷ と R⁸ は独立的に水素又は置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキル であり、R⁷ と R⁸ の定義における置換されてもよい (C₁ - C₆) アルキルは任意に独立的に A¹、-C(O)O-(C₁ - C₆) アルキル、-S(O)_m(C₁ - C₆) アルキル、1～5 個のハロゲン、1～3 個のヒドロキシ、1～3 個の -O-C(O)(C₁ - C₁₀) アルキル 若しくは 1～3 個の (C₁ - C₆) アルコキシによって置換される；又は R⁷ と R⁸ は一緒になって -(CH₂)_r-L-(CH₂)_r- を形成することができ、この場合、L は C(X²)(X²)、S(O)_m 若しくは N(X²) である；

【0042】

R¹ の定義における A¹ は、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された 1～4 個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和、完全飽和又は完全不飽和四員～八員環又は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された 1～4 個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された 1～4 個のヘテロ原子を有する部分的

10

20

30

40

50

飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系である；

【0043】

R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の定義における A^1 は、独立的に、($C_5 - C_7$)シクロアルケニル、フェニル、酸素、硫黄及び窒素から成る群から独立的に選択された1~4個のヘテロ原子を任意に有する、部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和四員~八員環又は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1~4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全飽和若しくは完全不飽和五員若しくは六員環に縮合した、窒素、硫黄及び酸素から成る群から独立的に選択された1~4個のヘテロ原子を任意に有する部分的飽和、完全不飽和若しくは完全飽和五員若しくは六員環から成る二環系であり；

【0044】

A^1 は各出現に関して、 A^1 が二環系である場合には、1つの環若しくは任意に両方の環上で、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、($C_1 - C_6$)アルキル、ニトロ、シアノ、ベンジル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1H-テトラゾル-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、 $-N(X^6)SO_2X^6$ 、 $-CONX^{11}$ 、 X^{12} 、 $-SO_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6SO_2X^{12}$ 、 $-NX^6CONX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6SO_2NX^{11}X^{12}$ 、 $-NX^6C(O)X^{12}$ 、イミダゾリル、チアゾリル及びテトラゾリルから成る群からそれぞれ独立的に選択された3個までの置換基によって、独立的に任意に置換される、但し、 A^1 がメチレンジオキシによって任意に置換される場合には、 A^1 は1個のメチレンジオキシによってのみ置換されうる；この場合、 X^{11} は水素若しくは置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキルであり； X^{11} の定義における置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキルはフェニル、フェノキシ、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、1~5個のハロゲン、1~3個のヒドロキシ、1~3個の($C_1 - C_{10}$)アルカノイルオキシ若しくは1~3個の($C_1 - C_6$)アルコキシによって任意に独立的に置換される； X^{12} は水素、($C_1 - C_6$)アルキル、フェニル、チアゾリル、イミダゾリル、フリル若しくはチエニルである、但し、 X^{12} が水素でない場合に、 X^{12} はCl、F、 CH_3 、 OCH_3 、 OCF_3 及び CF_3 から成る群から独立的に選択された1~3個の置換基によって任意に置換される；又は、 X^{11} と X^{12} は一緒になって、 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$ を形成し、この場合、 L^1 は $C(X^2)(X^2)$ 、O、 $S(O)_m$ 若しくは $N(X^2)$ である； r は各出現に関して、独立的に1、2又は3であり；

【0045】

X^2 は各出現に関して、独立的に水素、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル又は置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキルであり、この場合、 X^2 の定義における置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル及び置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキルは $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)OX^3$ 、1~5個のハロゲン又は1~3個の OX^3 によって任意に独立的に置換される；

X^3 は各出現に関して、独立的に水素又は($C_1 - C_6$)アルキルであり；

【0046】

X^6 は独立的に水素、置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)ハロゲン化アルキル、置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキル又は($C_3 - C_7$)ハロゲン化シクロアルキルであり、この場合に、 X^6 の定義における置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキル及び置換されてもよい($C_3 - C_7$)シクロアルキルは、1若しくは2個の($C_1 - C_4$)アルキル、ヒドロキシル、($C_1 - C_4$)アルコキシ、カルボキシル、 $CONH_2$ 、 $-S(O)_m(C_1 - C_6)$ アルキル、カルボキシレート($C_1 - C_4$)アルキルエステル若しくは1H-テトラゾル-5-イルによって任意に独立的に置換される；又は、1個の原子上に2個の X^6 基が存在し、両方の X^6 が独立的に($C_1 - C_6$)アルキルである場合に、これらの2個の($C_1 - C_6$)アルキルは任意に結合して、これ

10

20

30

40

50

らの2個の X^6 基が結合する原子と共に、酸素、硫黄又は NX^7 を任意に有する四員～九員環を形成する；

【0047】

X^7 は水素又は、ヒドロキシルによって置換されてもよい($C_1 - C_6$)アルキルであり； m は各出現に関して独立的に0、1又は2である；

但し、 X^6 と X^{12} は、 $C(O)X^6$ 、 $C(O)X^{12}$ 、 SO_2X^6 又は SO_2X^{12} として $C(O)$ 又は SO_2 に結合する場合には、水素ではありえない；及び

R^6 が結合である場合には、 L は $N(X^2)$ であり、 $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ の定義における各 r は独立的に2又は3である。

【0048】

より好ましくは、本発明は、化合物が2-アミノ-N-(2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル)-イソブチルアミド、そのプロドラッグ、又は該化合物若しくは該プロドラッグの製薬的に受容される塩である、このような方法を提供する。いっそう好ましくは、本発明は、化合物が2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミド・L-酒石酸塩である、このような方法を提供する。

【0049】

さらに、より好ましくは、本発明は、化合物が2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミド、そのプロドラッグ、又は該化合物若しくは該プロドラッグの製薬的に受容される塩である、このような方法を提供する。いっそう好ましくは、本発明は、化合物が

2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミドの(L)-(+)-酒石酸塩である、このような方法を提供する。

【0050】

さらに、より好ましくは、本発明は、化合物が2-アミノ-N-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヘキサヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソ-エチル)-2-メチル-プロピオンアミド、そのプロドラッグ、又は該化合物若しくは該プロドラッグの製薬的に受容される塩である、このような方法を提供する。いっそう好ましくは、本発明は、化合物が2-アミノ-N-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヘキサヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソ-エチル)-2-メチル-プロピオンアミドの(L)-(+)-酒石酸塩である、このような方法を提供する。

【0051】

本発明は、プロキネティック剤(prokinetic agent)を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。さらに詳しくは、本発明は、プロキネティック剤がシサプリド1水和物(cisapride monohydrate)、メトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン、オンダンセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドから成る群から選択される、このような方法を提供する。

【0052】

10

20

30

40

50

本発明は、GHRP-6、GHRP-1、GHRP-2、成長ホルモン放出因子、成長ホルモン放出因子類似体、IGF-I及びIGF-IIから成る群から選択される、組換え成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。

【0053】

さらに、本発明は、患者における胃腸輸送(gastrointestinal transit)を刺激する方法であって、患者に成長ホルモン分泌促進物質の胃腸輸送刺激有効量を投与することを含む前記方法を提供する。

【0054】

さらに詳しくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が経口活性な成長ホルモン分泌促進物質である、このような方法を提供する。いっそう好ましくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が経口投与される、このような方法を提供する。

【0055】

さらに詳しくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が非ペプチジル成長ホルモン分泌促進物質である、このような方法を提供する。

さらに詳しくは、本発明は、患者がヒトである、このような方法を提供する。

【0056】

本発明は患者における胃腸輸送を刺激する方法であって、変数が上記で定義した通りである式I化合物の胃腸輸送刺激有効量を患者に投与することを含む前記方法を提供する。さらに好ましくは、本発明は、化合物が式I-A(式中、変数は上記で定義した通りである)で示される、このような方法を提供する。

【0057】

いっそう好ましくは、本発明は、化合物が下記化合物：2-アミノ-N-(2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル)-イソブチルアミド、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩；

2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミド・L-酒石酸塩；2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミド、

そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩；2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミドの(L)-(+)-酒石酸塩；2-アミノ-N-{1(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヘキサヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチル-プロピオンアミド、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは

前記プロドラッグの製薬的に受容される塩；及び2-アミノ-N-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヘキサヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソ-エチル)-2-メチル-プロピオンアミドの(L)-(+)-酒石酸塩から選択される、このような方法を提供する。

【0058】

本発明は、さらにプロキネティック剤を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。

【0058】

本発明は、さらにプロキネティック剤を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。

10

20

30

40

50

提供する。さらに詳しくは、本発明は、プロキネティック剤がシサプリド1水和物、メトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン、オンダンセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドから成る群から選択される、このような方法を提供する。

【0059】

本発明は、GHRP-6、GHRP-1、GHRP-2、成長ホルモン放出因子、成長ホルモン放出因子類似体、IGF-I及びIGF-IIから成る群から選択される、組換え成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。

【0060】

さらに、本発明は、患者における胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス、おう吐、便秘及び結腸偽閉塞から成る群から選択される状態の治療方法であって、成長ホルモン分泌促進物質の状態治療有効量を患者に投与することを含む前記方法を提供する。さらに詳しくは、本発明は、状態が胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス又はおう吐である、このような方法を提供する。

【0061】

さらに詳しくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が経口活性な成長ホルモン分泌促進物質である、このような方法を提供する。いっそう好ましくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が経口投与される、このような方法を提供する。

さらに詳しくは、本発明は、成長ホルモン分泌促進物質が非ペプチジル成長ホルモン分泌促進物質である、このような方法を提供する。

【0062】

さらに詳しくは、本発明は、患者がヒトである、このような方法を提供する。

本発明は、患者における胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス、おう吐、便秘及び結腸偽閉塞から成る群から選択される状態の治療方法であって、式I化合物(式中、変数は上記で定義した通りである)の状態治療有効量を患者に投与することを含む前記方法を提供する。さらに好ましくは、本発明は、化合物が式I-Aで示される、このような方法を提供する。

【0063】

いっそう好ましくは、本発明は、化合物が下記化合物：2-アミノ-N-(2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル)-イソブチルアミド、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩；

2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミド・L-酒石酸塩；2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミド、

そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩；2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミドの(L)-(+)-酒石酸塩；2-アミノ-N-{1(R)-ベンジルオキシメチル-2-[1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヘキサヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチル-プロピオンアミド、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは

前記プロドラッグの製薬的に受容される塩；及び2-アミノ-N-(1(R)-ベンジ

ルオキシメチル - 2 - (1 , 3 - ジオキソ - 8 a (S) - ピリジン - 2 - イルメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ヘキサヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチル - プロピオンアミドの (L) - (+) - 酒石酸塩から選択される、このような方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

本発明は、プロキネティック剤を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。さらに詳しくは、本発明は、プロキネティック剤がシサプリド 1 水和物、メトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン、オンダンセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドから成る群から選択される、このような方法を提供する。

【 0 0 6 5 】

本発明は、GHRP - 6、GHRP - 1、GHRP - 2、成長ホルモン放出因子、成長ホルモン放出因子類似体、IGF - I 及び IGF - II から成る群から選択される、組換え成長ホルモン又は成長ホルモン分泌促進物質を投与することをさらに含む、このような方法を提供する。

【 0 0 6 6 】

本発明は、上記で定義したとおりの、式 I 化合物、その異性体、前記化合物若しくは異性体のプロドラッグ、又は前記化合物、異性体若しくはプロドラッグの製薬的に受容される塩、又はそれらの互変異性体と；胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス、おう吐、便秘及び結腸偽閉塞から成る群から選択される状態の治療に有効な付加的化合物とを含む薬剤組成物を提供する。さらに詳しくは、本発明は、状態が胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス又はおう吐である場合のこのような組成物を提供する。

【 0 0 6 7 】

本発明は、付加的化合物がプロキネティック剤である、このような組成物を提供する。さらに詳しくは、本発明は、プロキネティック剤がシサプリド 1 水和物、メトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン、オンダンセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドから成る群から選択される、このような組成物を提供する。

【 0 0 6 8 】

最後に、本発明は、胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス、おう吐、便秘及び結腸偽閉塞から成る群から選択される状態を治療するためのキットであって、(a) 上記で定義したとおりの、式 I 化合物、その異性体、前記化合物若しくは異性体のプロドラッグ、又は前記化合物、異性体若しくはプロドラッグの製薬的に受容される塩、又はそれらの互変異性体を含む第 1 薬剤組成物と；(b) 胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後イレウス、おう吐、便秘及び結腸偽閉塞から成る群から選択される状態の治療に有効な付加的化合物を含む第 2 薬剤組成物と；(c) 容器とを含む前記キットを提供する。

【 0 0 6 9 】

(発明の詳細な説明)

本発明は、胃腸系の運動を刺激する方法に関する。特に、本発明は、胃腸系の運動を刺激する方法であって、成長ホルモン分泌促進物質を投与することを含む前記方法を提供する。さらに詳しくは、本発明は、式 I 化合物を投与することを含む、胃腸系の運動を刺激する方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

本発明の化合物は、胃腸 (GI) 運動を刺激するそれらの能力を考慮すると、胃及び / 又は小腸及び / 又は大腸、特に胃及び小腸の蠕動低下を有する患者 (subjects) における胃及び / 又は腸の輸送及び / 又は内容排出 (emptying) を正常化する又は改善するために有用であると考えられる。それ故、本発明の化合物は例えば胃食道逆流疾患、胃不全麻痺 (例えば、糖尿病性及び術後性)、おう吐 (例えば、癌化学療法剤によって惹起されるおう吐)、術後イレウス、便秘 (例えば、腸過敏症候群の運動性減弱期に関連した便秘)、及び結腸偽閉塞のような GI 運動障害の疾患を治療するために有用であると考えられる。本発明の化合物は例えば胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、おう吐及び術後イレウスのような疾患の治療に特に有用であると考えられる。

10

20

30

40

50

【0071】

本発明において、患者がヒトであり、老年の人々と若い人々の両方に該当することが好ましい。

“成長ホルモン分泌促進物質”なる用語は、動物、特にヒトにおける成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン又はソマトスタチンの内因的放出を直接的又は間接的に刺激する又は増強する、任意の外因的に投与される化合物又は作用剤を意味する。成長ホルモン分泌促進物質は性質において(in nature)ペプチジル又は非ペプチジルでありうるが、経口活性な成長ホルモン分泌促進物質の使用が好ましい。さらに、成長ホルモン分泌促進物質が内因的成長ホルモンの拍動的放出を誘導する又は増幅することが好ましい。

【0072】

“プロドラッグ”なる表現は、投与後に、in vivoで何らかの化学的又は生理的プロセスによって薬物を放出する薬物先駆体である化合物を意味する(例えば、プロドラッグは、生理的pHになったときに、所望の薬物形に転化される)。式I化合物のプロドラッグは本発明に用いることができる。典型的なプロドラッグは当該技術分野において、特に本明細書に引用され、本明細書に援用される参考文献中に開示されている。

【0073】

本発明に有用な化合物は単独で、又は1種類以上の成長ホルモン分泌促進物質と若しくはGI運動障害のために有利であると知られている1種類以上の作用剤と組み合わせて用いることができる。本発明に有用な化合物と他の作用剤とは併用療法(concomitant therapy)において又は一定の組み合わせ(fixed combination)で同時投与されることができる。例えば、これらの化合物は、プロキネティック剤であると当該技術分野において知られている他の化合物と組み合わせて投与することができる。

【0074】

典型的な成長ホルモン分泌促進物質は、本明細書に援用される下記国際特許出願(公開番号によって列挙)、発行済み米国特許及び公開済みヨーロッパ特許出願に開示されている: WO98/46569、WO98/51687、WO98/58947、WO98/58949、WO98/58950、WO99/08697、WO99/09991、WO95/13069、U.S. 5,492,916、U.S. 5,494,919、WO95/14666、WO94/19367、WO94/13696、WO94/11012、U.S. 5,726,319、WO95/11029、WO95/17422、WO95/17423、WO95/34311、WO96/02530、WO96/22996、WO96/22997、WO96/24580、WO96/24587、U.S. 5,559,128、WO96/32943、WO96/33189、WO96/15148、WO96/38471、WO96/35713、WO97/00894、WO97/07117、WO97/06803、WO97/11697、WO97/15573、WO97/22367、WO97/23508、WO97/22620、WO97/22004、WO97/21730、WO97/24369、U.S. 5,663,171、WO97/34604、WO97/36873、WO97/40071、WO97/40023、WO97/41878、WO97/41879、WO97/46252、WO97/44042、WO97/38709、WO98/03473、WO97/43278、U.S. 5,721,251、U.S. 5,721,250、WO98/10653、U.S. 5,919,777、U.S. 5,830,433及びEP0995748。

【0075】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第1群は、本明細書において式IIと称されている以下の構造式を有する化合物として国際特許出願公開第WO97/24369号(本明細書に援用される)に記載されている:

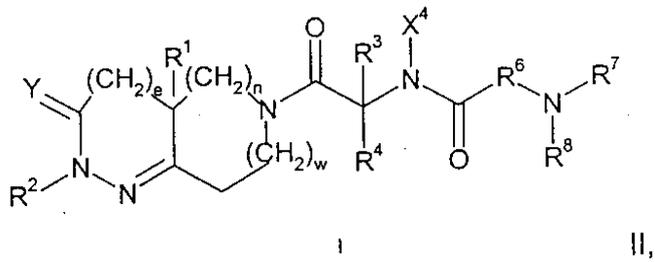
10

20

30

40

【化7】

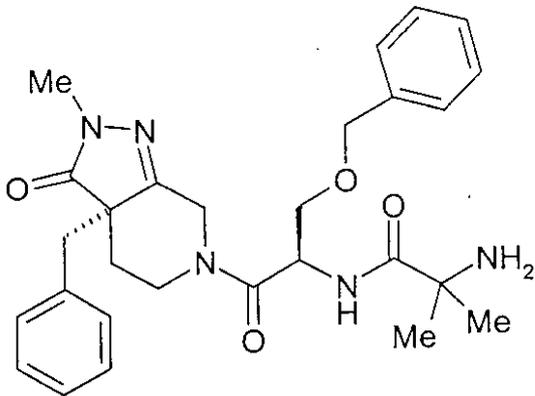


式中、種々な置換基はW O 9 7 / 2 4 3 6 9 に定義されている通りである。前記化合物は W O 9 7 / 2 4 3 6 9 に開示されているように製造される。

【0076】

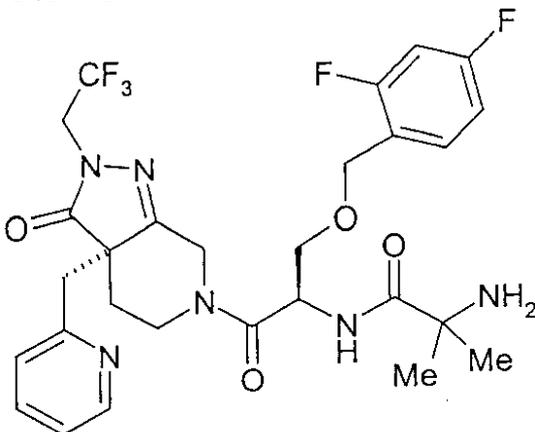
下記構造を有する 2 - アミノ - N - (2 - (3 a - (R) - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ - [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (R) - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソブチルアミド :

【化8】



及び下記構造を有する 2 - アミノ - N - (1 - (R) - (2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシメチル) - 2 - オキソ - 2 - (3 - オキソ - 3 a - (R) - ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - ピラゾロ - [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エチル) - 2 - メチル - プロピオンアミド :

【化9】



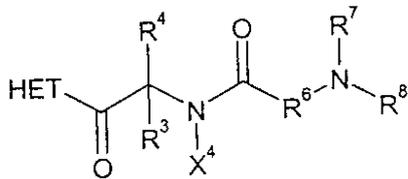
並びにこれらの製薬的に受容される塩は、国際特許出願公開第 W O 9 7 / 2 4 3 6 9 号の開示の範囲内である。

【0077】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第2群は、本明細書において式 I I I と称されて

いる以下の構造式を有する化合物として国際特許出願公開第WO98/58947号(本明細書に援用される)に記載されている:

【化10】



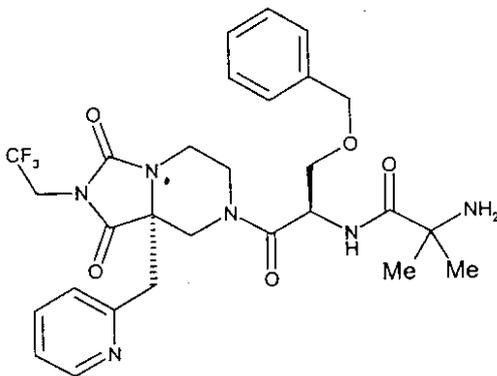
III

式中、種々な置換基はWO98/58947に定義されている通りである。前記化合物はWO98/58947に開示されているように製造される。

【0078】

本発明に用いることができる、この第2群内の最も好ましい化合物は次の名称と構造を有するとして同定される: 2-アミノ-N-(1(R)-ベンジルオキシメチル-2-(1,3-ジオキソ-8a(S)-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヘキサヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)-2-オキソ-エチル)-2-メチル-プロピオンアミド、

【化11】



この化合物は国際特許出願公開第WO98/58947号の開示の範囲内であり、この特許出願の実施例5及び6に記載されている通りに製造されることができる。

【0079】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第3群は、本明細書において式IIIと称されている上記構造式を有する、ある一定のジペプチド成長ホルモン分泌促進物質と、骨粗しょう症を含めた筋骨格脆弱(musculoskeletal fraility)の治療又は予防のためのそれらの使用とを開示する公開ヨーロッパ特許出願第0995748号(本明細書に援用される)に記載されている。

【0080】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第4群は、下記構造式を有するとして米国特許第5,206,235号(本明細書に援用される)に記載されている:

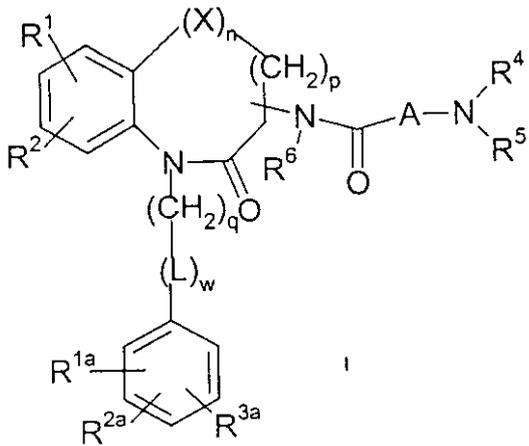
10

20

30

40

【化12】



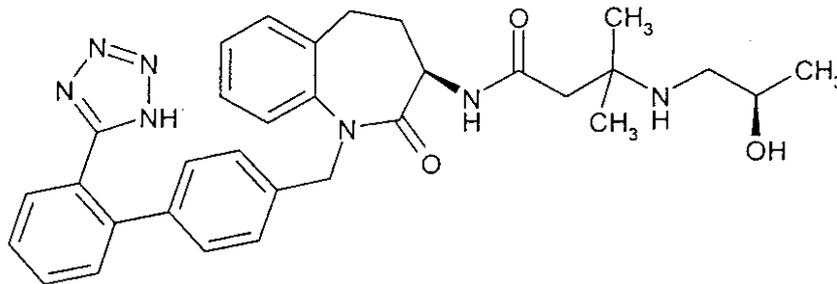
10

式中、種々な置換基は米国特許第5,206,235号に定義されている通りである。前記化合物は米国特許第5,206,235号に開示されているように製造される。

【0081】

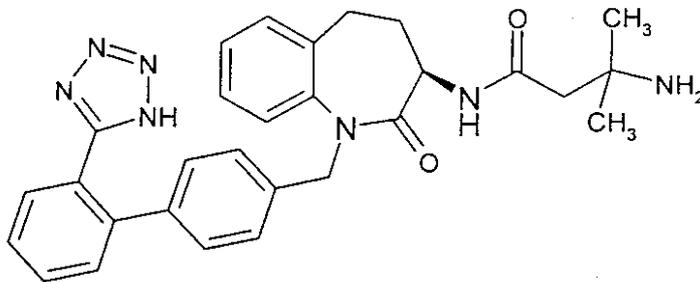
この第4群内の最も好ましい化合物は、下記構造を有するとして定義される：

【化13】



20

又は

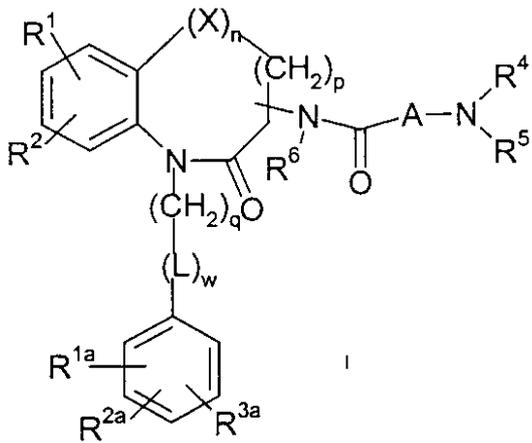


30

【0082】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第5群は、下記構造式を有するとして米国特許第5,283,241号(本明細書に援用される)に記載されている：

【化14】



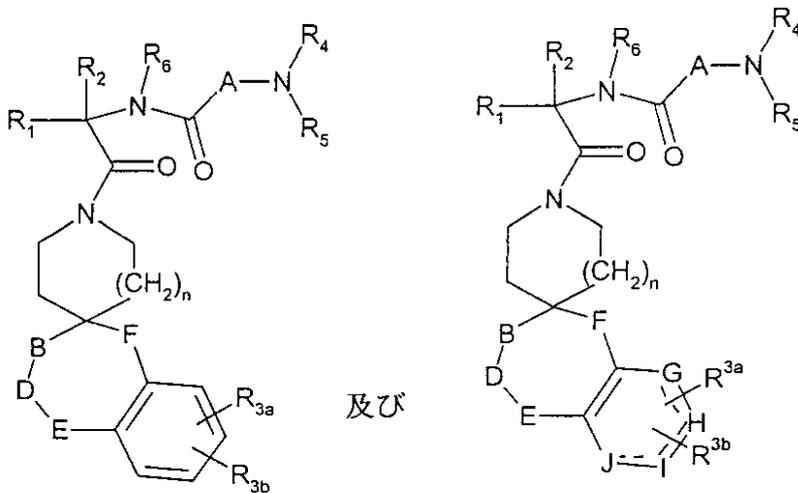
10

式中、種々な置換基は米国特許第5,283,241号に定義されている通りである。前記化合物は米国特許第5,283,241号に開示されているように製造される。

【0083】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第6群は、下記構造式を有するとして国際特許出願公開第W097/41879号(本明細書に援用される)に開示されている：

【化15】



20

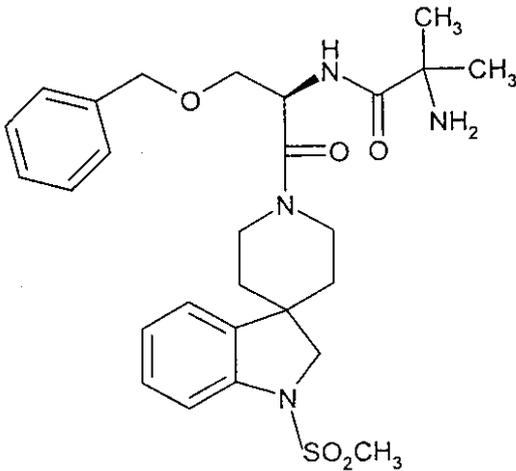
30

式中、種々な置換基はW097/41879に定義されている通りである。前記化合物はW097/41879に開示されているように製造される。

【0084】

本発明に用いることができる、この第6群内の最も好ましい化合物は次の構造：

【化 16】



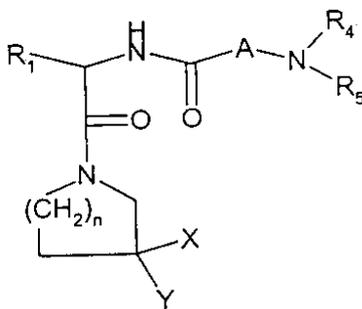
10

及びその製薬的に受容される塩、特にメタンサルホン酸塩を有するとして同定される。

【0085】

成長ホルモン分泌促進物質の典型的な第7群は、下記構造式を有するとして米国特許第5,492,916号(本明細書に援用される)に開示されている:

【化 17】



20

式中、種々な置換基は米国特許第5,492,916号に定義されている通りである。前記化合物は米国特許第5,492,916号に開示されているように製造される。

30

【0086】

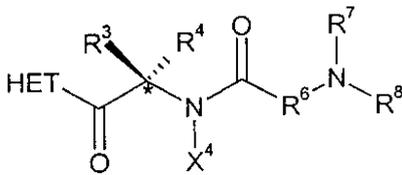
上記で同定された化合物の総ては、引用した刊行物に開示された方法で製造されることができる。本発明に用いることができる化合物の製造についての完全な記載は当該技術分野において、特に本明細書に引用した参考文献(本明細書に援用される)に見出すことができる。

【0087】

本発明の方法に用いられる式I化合物は総て、例えば、以下の構造式I-Aに星印によって指示されるように、少なくとも1つの不斉中心を有する。付加的な不斉中心は、分子上の種々な置換基の性質に依存して、式I化合物に存在しうる。このような不斉中心の各々は2つの光学異性体を生じ、このような光学異性体の総てが、分離された、純粋な又は部分的に純粋な光学異性体、それらのラセミ混合物又はジアステレオマー混合物として、本発明の方法及び組み合わせ(combinations)の範囲内に包含されるように意図される。星印によって表される不斉中心の場合には、より活性な、したがって、より好ましい異性体の絶対的な立体化学が以下の式I-Aに示されることが判明している:

40

【化18】



I-A

【0088】

水素としての R⁴ 置換基では、不斉中心の空間的配置は D - アミノ酸における不斉中心の空間的配置に相当する。大抵の場合に、これは R - 配置とも呼ばれるが、R - 又は S - 立体化学指定 (stereochemical assignments) の生成に用いられる R³ 又は R⁴ の意味に応じて変化しうる。 10

【0089】

本発明の範囲内のある一定の化合物は、異なる互変異性体形で存在する可能性を有しうる。本発明の化合物の総ての互変異性体は本発明の範囲内である。さらに、例えば、化合物の全てのケト - エノール形又はイミン - エナミン形は本発明に包含される。当業者は、本明細書に含有される化合物名が化合物の特定の互変異性体に基づくものでありうることを理解するであろう。特定の互変異性体のみ名称を用いることができるが、この特定の互変異性体の名称によって総ての互変異性体が包含されるように意図され、総ての互変異性体は本発明の一部と見なされる。 20

【0090】

本発明の範囲内の化合物は非溶媒和形として並びに、例えば水、エタノール等のような製薬的に受容される溶媒による溶媒和形として存在しうる。本発明は溶媒和形と非溶媒和形の両方を考慮し、包含する。

【0091】

通常天然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって1個以上の原子が置換されている事実以外は、本明細書に列挙された化合物と同じである同位体標識化合物も、本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物中に組み入れることができる同位体の例は、例えば、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 及び ³⁶Cl のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を包含する。上記同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、そのプロドラッグ及び前記化合物又は前記プロドラッグの製薬的に受容される塩は本発明の範囲内である。本発明のある一定の同位体標識化合物、例えば ³H 又は ¹⁴C のような放射性同位体が組み込まれた化合物は化合物及び/又は基質の組織分布分析に有用である。トリチウム化、即ち、³H 及び炭素 - 14、即ち、¹⁴C 同位体は、それらの製造の容易さ及び検出可能性のために、特に好ましい。さらに、例えばジュウテリウム、即ち、²H のような重い同位体による置換はより大きい代謝安定性、例えば *in vivo* 半減期の増加又は必要投与量の減少から生じるある一定の治療上の利益を与えることができるので、状況によっては好ましいと考えられる。本発明の式 I の同位体標識化合物とそのプロドラッグとは一般に、以下のスキーム及び/又は実施例に開示した方法を、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いて実施することによって、製造することができる。 30 40

【0092】

本発明に用いられる化合物の製造についての完全な記載は、例えば、下記国際特許出願 (公開番号によって列挙)、発行済み米国特許及び公開済みヨーロッパ特許出願に開示されている: WO 98 / 46569、WO 98 / 51687、WO 98 / 58947、WO 98 / 58949、WO 98 / 58950、WO 99 / 08697、WO 99 / 09991、WO 95 / 13069、U.S. 5,492,916、U.S. 5,494,919、WO 95 / 14666、WO 94 / 19367、WO 94 / 13696、WO 94 / 1 50

1012、U.S. 5,726,319、WO95/11029、WO95/17422、WO95/17423、WO95/34311、WO96/02530、WO96/22996、WO96/22997、WO96/24580、WO96/24587、U.S. 5,559,128、WO96/32943、WO96/33189、WO96/15148、WO96/38471、WO96/35713、WO97/00894、WO97/07117、WO97/06803、WO97/11697、WO97/15573、WO97/22367、WO97/23508、WO97/22620、WO97/22004、WO97/21730、WO97/24369、U.S. 5,663,171、WO97/34604、WO97/36873、WO97/40071、WO97/40023、WO97/41878、WO97/41879、WO97/46252、WO97/44042、WO97/38709、WO98/03473、WO97/43278、U.S. 5,721,251、U.S. 5,721,250、WO98/10653、U.S. 5,919,777、U.S. 5,830,433及びEP0995748

10

20

30

40

50

【0093】

成長ホルモン分泌促進物質は、患者に投与されたときに、正常で、健康な個人における成長ホルモンの基準血漿濃度に比べて、成長ホルモンの産生及び/又は分泌を高める化合物である。したがって、成長ホルモン分泌促進物質を同定するには、ある一定の時間、通常は1日間にわたって成長ホルモンの基準血漿濃度を単に測定して、成長ホルモン分泌促進物質の投与後の成長ホルモンの血漿濃度を、一定時間にわたる基準濃度と比較することが必要である。成長ホルモン分泌促進物質の種々な例を本明細書に開示する。如何なる成長ホルモン分泌促進物質も本発明の投与方法に使用可能であることが考慮される。

【0094】

動物における成長ホルモンの内因的放出を直接的又は間接的に刺激する又は増加させることができる“成長ホルモン分泌促進物質”としての化合物の同定は、例えばSmith等, Science, 260, 1640~1643(1993)(この文献におけるFigure 2のテキスト参照)によって述べられている分析のような、当該技術分野において周知の方法によって、過度の実験なしに、容易に判定することができる。典型的な実験では、150~200gの雄のWistarラットから下垂体を無菌摘出して、Cheng等, Endocrinol., 124, 2791-2798(1989)に従って、下垂体細胞の培養物を作成する。これらの細胞を被験化合物(the subject compound)によって処理して、Cheng等(上記文献)によって述べられているように、成長ホルモン分泌活性に関して分析する。特に、本発明に用いられうる化合物の固有の成長ホルモン分泌促進活性をこの分析によって測定することができる。

【0095】

本発明における成長ホルモン分泌促進物質の特定の用途は、外因的成長ホルモンの投与を基準にしては予想されない利益を与える。特に、成長ホルモン分泌促進物質は内因的成長ホルモンの正常な拍動的放出を強化するので、内因的成長ホルモン放出の自然パターンをより再現しやすい(J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:4249-4257, 1996参照)。経口的に活性である成長ホルモン分泌促進物質は、静脈内、腹腔内又は皮下のみに投与されるのではなく、経口的に投与されうるという利点をも有する。この方法の利点は、成長ホルモンの注射とは対照的に、この方法が下垂体からの成長ホルモン放出の生理的のような拍動的プロファイルを生じることである。

【0096】

“患者”なる用語は、例えば、ヒト、コンパニオン動物(例えば、イヌ、ネコ及びウマ)、及び家畜(例えば、ウシ、ブタ及びヒツジ)のような動物を意味する。特に好ましい患者は、雄と雌の両方を含めた哺乳動物であり、ヒトがよりいっそう好ましい。

“製薬的に受容される”なる用語は、物質又は物質の混合物が製剤の他の成分と相容性でなければならず、患者に対して有害であってはならないことを意味する。

【0097】

“治療すること (treating)”、“治療する (treat)”又は“治療 (treatment)”なる用語は、予防的 (例えば、予防法) 及び緩和的処置を包含する。

“治療有効量”なる用語は、特定の疾患若しくは状態を改良、軽減若しくは除去する、又は疾患若しくは状態の発現を予防する若しくは遅延させる化合物量を意味する。

【0098】

本発明の化合物は、本発明によるそれらの使用を考慮して、投与のために種々な薬剤形に製剤化することができる。化合物は単独又は組み合わせで、経口、非経口 (例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内若しくは皮下注射、又は移植)、鼻腔、膣、直腸、舌下又は局所の投与経路によって投与することができ、製薬的に受容されるキャリアーと共に製剤化して、各投与経路に適した投与形を形成することができる。

10

【0099】

経口投与用の固体投与形はカプセル、錠剤、ピル、粉末及び顆粒を包含し、コンパニオン動物のためには、固体投与形は飼料とチュワブル形 (chewable forms) との混合物を包含する。このような固体投与形では、本発明の化合物及び組み合わせを少なくとも1種類の例えばスクロース、ラクトース又は澱粉のような不活性な製薬的に受容されるキャリアーと混合することができる。このような投与形は、通常の実施と同様に、このような不活性な希釈剤以外の付加的な物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を含むこともできる。カプセル、錠剤及びピルの場合には、これらの投与形は緩衝剤を含むこともできる。さらに、錠剤とピルを腸溶性被膜を有するように製造することもできる。チュワブル形の場合には、投与形はフレーバー剤 (flavoring agent) 及び芳香剤 (perfuming agent) を含むことができる。

20

【0100】

経口投与用の液体投与形は、例えば水のような、当該技術分野において一般的に用いられる不活性希釈剤を含有する、製薬的に受容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤を包含する。このような不活性な希釈剤の他に、組成物は例えば湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、フレーバー剤及び芳香剤のようなアジュバントを包含することもできる。

【0101】

非経口投与用の本発明による製剤は無菌の水性又は非水性の溶液、懸濁液又はエマルジョンを包含する。非水性溶媒又はビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油 (例えば、オリーブ油及びコーンオイル)、ゼラチン及び注射可能な有機エステル (例えば、エチルオレート) である。このような投与形は例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のようなアジュバントをも含有することができる。これらを例えば細菌保留フィルターを通しての濾過、組成物中への滅菌剤の組み入れ、組成物の照射、又は組成物の加熱によって滅菌することができる。これらを、使用直前に無菌水又は何らかの他の注射可能な媒質中に溶解することができる無菌固体組成物として、製造することもできる。

30

【0102】

直腸又は膣投与用の組成物は、好ましくは、活性物質の他に、例えばカカオ脂又は座薬用ワックスのような賦形剤を含有することができる座薬である。鼻腔又は舌下投与のための組成物も、当該技術分野において周知の標準賦形剤によって製造される。

40

【0103】

本発明の組成物、方法及び組み合わせにおける有効成分の投与量はさまざまでありうる；しかし、有効成分の量が、適当な投与形が得られるような量であることが必要である。投与量の選択は所望の治療効果、投与経路及び治療期間に依存する。一般に、0.0001 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の投与量レベルがヒト及び他の動物、例えば哺乳動物に投与される。ヒトにおける好ましい投与量範囲は0.01 ~ 5.0 mg / kg 体重 / 日であり、これを単回投与量として又は複数回投与量 (multiple doses) に分割して投与することができる。

【0104】

50

ヒト以外の動物における好ましい投与量範囲は0.01~10.0mg/kg体重/日であり、これを単回投与量として又は複数回投与量に分割して投与することができる。ヒト以外の動物におけるより好ましい投与量範囲は0.1~5mg/kg体重/日であり、これを単回投与量として又は複数回投与量に分割して投与することができる。

【0105】

上記化合物の酒石酸塩又は他の製薬的に受容される塩を本発明に用いる場合には、塩形の分子量を算出して、単純な化学量論比率を適用する(perform)ことによって、有効投与量を算出することができる。

【0106】

さらに、本発明は、その範囲内に、本発明による化合物の、単独の使用又は、成長ホルモン放出ペプチド GHRP-6及びGHRP-1(米国特許第4,411,890号と、国際特許出願公開第WO89/07110号、第WO89/07111号に記載)、GHRP-2(WO93/04081に記載)及びB-HT920、並びにヘキサレリン及び成長ホルモン放出ホルモン(GHRH、またGRFとも呼ばれる)とその類似体、成長ホルモンとその類似体、及びソマトメジン類(IGF-I及びIGF-IIを包含)を含めた、本明細書において参照されるような成長ホルモン分泌促進物質と組み合わせた使用、又は例えば、
- アドレナリン作動性アゴニスト(例えば、クロニジン)又はセロトニン5-HT1Dアゴニスト(例えば、スマトリプタン(sumatriptan))、又はソマトスタチン若しくはその放出を阻害する作用剤(例えば、フィゾスチグミン及びピリドスチグミン)と組み合わせた使用を包含する。好ましくは、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体 IGF-I又はIGF-IIと組み合わせて用いることができる。

【0107】

成長ホルモン放出ペプチドGHRP-6及びGHRP-1を得るための方法は、米国特許第4,411,890号と、PCT特許公開WO89/07110、WO89/07111に記載されている、成長ホルモン放出ペプチドGHRP-2を得るための方法はPCT特許公開WO93/04081に記載されており、ヘキサレリンを得るための方法はJ. Endocrin. Invest., 15(Suppl. 4), 45(1992)に記載されており、これらの文献の総ては本明細書に援用される。

【0108】

さらに、本発明は、その範囲内に、有効成分としての少なくとも1種類の本発明の化合物を製薬的ビヒクル、キャリアー又は希釈剤と共に含む、本発明による薬剤組成物の使用を包含する。

【0109】

胃腸運動を刺激しようとして他の化合物を用いることができることは、当業者に知られている(R. Faghin等, Drugs of the Future, 23(8): 861-872(1998); R. Faghin等, J. Med. Chem., 41: 3402-3408(1998); H. A. Kirst, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(2): 111-120(1998)参照、これらの文献は本明細書に援用される)。これらの治療剤(これらの一部は本明細書に挙げられている)と、本発明の化合物との組み合わせは、付加的な相補的及びしばしば相乗的な性質をもたらして、これらの種々な治療剤の望ましい性質を強化する。胃腸運動を増強するために有用な治療剤である、他のプロキネティック治療剤は、例えばシサプリド1水和物(cisapride monohydrate)、メトクロプラミド、エリスロマイシン、ドンペリドン、オndanセトロン、トロピセトロン、モサプリド及びイトプリドを包含する。

【0110】

これらの組み合わせにおいて、本発明の化合物と他の治療剤(単数又は複数種類)とは独立的に、これらの化合物を単独で用いる場合に有効である投与量レベルの0.01~10倍の投与量範囲で存在しうる。

典型的に、これらの組み合わせの個々の1日量は、構成要素を単独で投与する場合の構

成要素の最小所要臨床投与量(minimally recommended clinical dosages)の約 1 / 5 から最大所要レベルまでの範囲でありうる。これらの投与量範囲は、分割 1 日投与量を可能にするために必要に応じて単位に基づいて(on a unit basis)調節することができ、上述したように、投与量は疾患の性質及び重症度、患者の重量、特別なダイエット(special diets)及びその他の要因に依存して変化する。

【0111】

これらの組み合わせを当該技術分野で知られているように及び本明細書で考察するように、薬剤組成物に処方することができる。本発明は、別々に投与されうる有効成分の組み合わせによる治療に関する態様を有するので、本発明はまた、別々の薬剤組成物をキット形に組み合わせることにも関する。このキットは 2 種類の別々の薬剤組成物：本発明の化合物、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩と；本明細書に述べるような第 2 治療剤を含む。このキットは、例えば分割式ボトル又は分割式ホイルパッケージのような、別々の組成物を含有するための容器を含むが、別々の組成物を単一の非分割式容器に含めることもできる。典型的に、キットは別々の成分の投与に関する指示を含む。キット形は、別々の成分を異なる投与形（例えば、経口的と非経口的）で投与することが好ましい場合、別々の成分を異なる投与間隔で投与する場合、又は組み合わせの個々の成分の滴定が処方医師によって必要とされる場合に、特に有利である。

10

【0112】

このようなキットの 1 例はいわゆるプリスターパックを含む。プリスターパックはパッケージング業界において周知であり、製薬的単位投与形（錠剤、カプセル等）のパッケージングに広く用いられている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルによって覆われた比較的硬質材料のシートから成る。パッケージング・プロセス中に、該プラスチックホイル中に凹みが形成される。これらの凹みはパックされる個々の錠剤又はカプセルのサイズ及び形状を有する。次に、錠剤又はカプセルを凹み中に入れて、凹みが形成された方向とは逆であるホイル面において、比較的硬質材料のシートをプラスチックホイルに対してシールする。その結果、錠剤又はカプセルが該プラスチックホイルと該シートとの間の凹み中にシールされる。好ましくは、シートの強度は、凹みの場所においてシートに開口が形成されるように手で圧力を凹みに加えることによって、錠剤又はカプセルをプリスターパックから取り出すことができるような強度である。次に

20

30

【0113】

このように特性化された投与形が摂取されるべきである計画日数と数字が一致するように、例えば数字として、キット上の錠剤又はカプセルの近くにメモリーエイド(memory aid)を与えることが望ましいと考えられる。このようなメモリーエイドの他の例は、カードに例えば、次のように、“第 1 週、月曜日、火曜日、・・・等・・・第 2 週、月曜日、火曜日・・・”等、印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形は容易に明らかであろう。“1 日量”とは特定の 1 日に摂取されるべき単一錠剤若しくはカプセル又は幾つかの錠剤若しくはカプセルであることができる。さらに、本明細書に述べる第 2 治療剤の 1 日量は 1 個の錠剤又はカプセルから成ることができ、本発明の化合物、そのプロドラッグ又は前記化合物若しくは前記プロドラッグの製薬的に受容される塩の 1 日量は、数個の錠剤又はカプセルから成ることができ、またこの逆も可能である。メモリーエイドはこのことを表すべきである。

40

【0114】

本発明の他の特定の実施態様には、1 日量をそれらの予定された使用順序で 1 度に 1 つ分配するように設計されたディスペンサーが備えられる。投与計画への応諾をさらに容易にするために、ディスペンサーにメモリーエイドを備えることが好ましい。このようなメモリーエイドの例は、既に分配された 1 日量の数を表示するメカニカルカウンター(mechanical counter)である。このようなメモリーエイドの他の例は、例えば、最後の 1 日量が摂取された日付を表示し及び / 又は患者に次の投与量を摂取すべきときを思い出させる液

50

晶表示又は可聴性リマインダー・シグナル(reminder signal)と結合した電池動力マイクロチップ・メモリー(battery-powered micro-chip memory)である。

【0115】

本発明の方法における本明細書に述べる化合物の有用性は、以下に述べるアッセイの1つ以上におけるそれらの活性によって実証される：

ラット下垂体細胞からの成長ホルモン放出の刺激に関するアッセイ

培養されたラット下垂体細胞からのGH分泌を刺激する能力を有する化合物を、下記プロトコルを用いて同定する。この試験は、基準に比較して投与量レベルを決定するためにも有用である。

【0116】

生後6週間の雄Wistarラットの下垂体から細胞を単離する。断頭後に、下垂体前葉を、カルシウム又はマグネシウムを含まない冷無菌Hank's平衡塩溶液(HBSS)中に取り出す。組織を細断して、これに対してHBSS中で10U/ml細菌プロテアーゼ(EC3.4.24.4, Sigma P-6141, ミズーリ州, セントルイス)を用いて、2サイクルの機械的補助酵素分散(mechanically assisted enzymatic dispersion)を行った。組織-酵素混合物を回転フラスコ(spinner flask)中で5%CO₂雰囲気下、37°Cにおいて30rpmで30分間攪拌し、15分間後と30分間後に10mlピペットを用いて手で磨砕する。この混合物を200xgで5分間遠心分離する。ウマ血清(35%最終濃度)を上澄み液に加えて、過剰なプロテアーゼを中和する。ペレットを新鮮なプロテアーゼ(10U/ml)中に再懸濁させ、前記条件下でさらに約30分間攪拌し、最終的に23-gage針によって手で磨砕する。この場合も、ウマ血清(30%最終濃度)を加えてから、両消化物(digests)からの細胞を一緒にして、ペレット化し(200xgで約15分間)、培養培地(4.5g/リットルのグルコースと、10%ウマ血清と、2.5%ウシ胎仔血清と、1%非必須アミノ酸と、100U/mlのニスタチンと、50mg/mlの硫酸ゲンタマイシンとを補充したDulbecco's改変Eagle培地(DMEM), Gibco, ニューヨーク州, Grand Island)中に再懸濁させて、計数する。細胞を48穴CostarTM(マサチューセッツ州, ケンブリッジ)皿中に6.0~6.5x10⁴細胞/cm²でプレートして(plated)、培養培地中で3~4日間培養する。

10

20

【0117】

GH分泌アッセイを実施する直前に、培養穴を放出培地(release medium)によって2回すすぎ洗いしてから、放出培地(25mM HEPES、pH7.4によって緩衝化された、0.5%ウシ血清アルブミンを含有するDMEM、37°C)中で30分間平衡させる。試験組成物をDMSO中に溶解してから、予め加温した放出培地中に希釈する。アッセイは通常4通りに実施する。各培養穴に0.5mlの放出培地(ピヒクル又は試験化合物を含む)を加えることによって、アッセイを開始する。インキュベーションを37°Cにおいて15分間行ってから、放出培地を取り出すことによってインキュベーションを停止させ、細胞材料を取り出すために2000xgにおいて15分間遠心分離する。上澄み液中のラット成長ホルモン濃度を以下に述べる標準ラジオイムノアッセイプロトコルによって測定する。

30

40

【0118】

試験化合物の静脈内投与後のラットにおける外因的刺激性成長ホルモン放出に関するアッセイ

生後21日間の雌Sprague-Dawleyラット(Charles River Laboratory, マサチューセッツ州, ウィルミントン)を局所飼育箱条件(24°C, 12時間明, 12時間暗サイクル)に約1週間順化させてから、本発明の化合物を試験する。総てのラットを水とペレット化市販飼料(Agway Country Food, ニューヨーク州, Syracuse)とに任意にアクセスさせる。

【0119】

実験当日に、生理食塩水中に1%エタノール、1mM酢酸及び0.1%ウシ血清アルブ

50

ミンを含有するビヒクル中に試験化合物を溶解する。各試験を3匹のラットにおいて行う。ラットを秤量し、ナトリウムペンタバルビタール(Nembutol(登録商標), 50 mg/kg体重)の腹腔内注入によって麻酔する。麻酔薬投与後15分間目に、尾の先端に切り目を入れ、血液をマイクロ遠心分離管中に滴下することによって、血液サンプルを尾から採取する(基準血液サンプル、約100 µl)。麻酔薬投与後15分間目に、試験化合物を1 ml/kg体重の総注射量での尾静脈中への静脈内注射によって投与する。本発明の化合物の投与後5、10及び15分間目に付加的血液サンプルを採取する。遠心分離(10において10分間、1430 x g)によって血清分離するまで、血液サンプルを氷上に維持する。以下に述べるようなラジオイムノアッセイによって血清成長ホルモン測定するまで、血清を-80において貯蔵する。

10

【0120】

ラット成長ホルモンの測定

ラット成長ホルモン基準製剤(NIDDK-rGH-RP-2)と、Dr. A. Parlow(Harbor-UCLA Medical Center, カリフォルニア州, Torrance)から入手した、サルにおいてレイズされた(raised)ラット成長ホルモン抗血清(NIDDK-anti-rGH-S-5)とを用いる二重抗体ラジオイムノアッセイによって、ラット成長ホルモン濃度を測定する。付加的ラット成長ホルモン(1.5 U/mg, #G2414, Scripps Labs, カリフォルニア州, サンジエゴ)を、トレーサーとして用いるために、クロラミンT法によって約30 µCi/µgの比活性までヨウ素化する。ヤギ抗血清をサルIgG(ICN/Cappel, オハイオ州, オーロラ)プラスポリエチレングリコールMW10,000~20,000に4.3%の最終濃度まで加えることによって、免疫複合体が得られる; 当業者に周知の方法による遠心分離によって、回収を達成する。このアッセイは遠心分離管当たり0.08~2.5 µgラット成長ホルモンの測定範囲(working range)を有する。

20

【0121】

経口投与後のイヌにおける成長ホルモン放出の評価

投与当日に、試験化合物の適当な投与量を秤量して、水中に溶解する。各投与計画に関して2~4匹のイヌに0.5~3 ml/kgの量で、投与量を経口栄養法によって投与する。直接の静脈穿刺(venipuncture)によって投与前と、投与後の0.17、0.33、0.5、0.75、1、2、4、6、8及び24時間目にリチウムヘパリンを含有する5 mlバキュテイナー(vacutainer)を用いて、血液サンプル(5 ml)を顎静脈から採取する。調製された血漿を分析まで-20で貯蔵する。

30

【0122】

イヌ成長ホルモンの測定

イヌ成長ホルモン(ヨウ素化のための抗原と基準製剤AFP-1983B)と、Dr. A. Parlow(Harbor-UCLA Medical Center, カリフォルニア州, Torrance)から入手した、サルにおいてレイズされたイヌ成長ホルモン抗血清(AFP-21452578)とを用いる標準ラジオイムノアッセイ・プロトコールによって、イヌ成長ホルモン濃度を測定する。イヌ成長ホルモンを20~40 µCi/µgの比活性までクロラミンT-ヨウ素化することによって、トレーサーを産生する。ヤギ抗血清をサルIgG(ICN/Cappel, オハイオ州, オーロラ)プラスポリエチレングリコールMW10,000~20,000に4.3%の最終濃度まで加えることによって、免疫複合体が得られる; 当業者に周知の方法による遠心分離によって、回収を達成する。このアッセイは0.08~2.5 µgイヌGH/管の測定範囲を有する。

40

【0123】

慢性経口投与後のイヌにおけるイヌ成長ホルモン及びインスリン様成長因子-1レベルの評価

イヌは7日間又は14日間にわたって試験化合物を毎日服用する。各投与日に、試験化合物の適当な投与量を秤量して、水中に溶解する。各投与計画に関して、5匹のイヌに0.5~3 ml/kgの量で、投与量を栄養法によって投与する。血液サンプルを0、3、

50

7、10及び14日目に回収する。0、7及び14日目にGH測定のために投与前と、投与後の0.17、0.33、0.5、0.75、1、2、3、6、8、12及び24時間目に頸静脈の直接静脈穿刺によってリチウムヘパリンを含有する5mlバキュテイナーを用いて、血液サンプル(5ml)を採取する。さらに、IGF-I測定のために、投与前と、3日目と10日目の投与後8時間目に、血液を採取する。調製された血漿を分析まで-20で貯蔵する。

【0124】

血漿サンプルを酸性エタノール(90%エタノール中0.25N HCl)によって抽出し、遠心分離してから、上澄み液をトリス[ヒドロキシメチル]アミノ-メタン(登録名はTRIZMA塩基であり、Sigma Chemical Co.によって製造)によって中和してから、Nichols Institute IGF-I抽出キット(San Juan Capistrano, カリフォルニア州)を用いてIGF-I濃度を測定する。

10

【0125】

ラットにおける胃腸輸送

雄CD Sprague-Dawleyラット(175~225g)に、糞食を防止するために、尾カップを装着して、一晚絶食させる。翌日、ラットにビヒクル(水、5ml/kg)又は水中試験化合物の溶液を0.1、0.5、1又は5mg/kg p.o.の投与量でラットに経口投与する。15分間後に、ラットにクロム酸ナトリウムとして⁵¹Cr 20,000cpmを含有するエバミルク溶液1.0mlを投与する。

20

【0126】

放射性マーカーの投与後20分間目にラットを殺す。胃食道、幽門及び回盲結合部をライゲートし(ligated)、胃を摘出し、小腸を10個の等しい長さの区分(lengths)に分割する。胃と腸の各区分とをカウンターによって放射能に関して分析する。各ラットに関して、腸中の放射エネルギーを腸プラス胃中の総放射エネルギーに対して比較することによって、胃内容排出を測定する。さらに、放射性マーカーの分布の幾何学的中心を用いて、胃と腸とを通したの総輸送速度を測定する。幾何学的中心は((区分当たりの⁵¹Cr分率(fraction)) X (区分番号))として算出する。これらの計算に関して、胃は区分番号0であり、10個の腸区分は1~10と名付けられる。したがって、0.0の幾何学的中心は、⁵¹Crの全負荷が胃に残留していることを意味すると考えられる。

30

【0127】

試験化合物処置ラットとビヒクル処置ラットとからの結果を、同時多重比較のための一方向ANOVA及びDunnett's検定を用いて比較する。胃内容排出と、経口投与された放射性マーカーの分布の幾何学的中心とを測定することによって、ラットにおける胃腸輸送に対する試験化合物の効果を評価する。

【0128】

0.1mg/kgの投与量において、第1試験化合物、2-アミノ-N-(2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル)-イソブチルアミドは胃腸輸送に効果を及ぼさなかった。0.5、1.0及び5.0mg/kgの投与量において、第1試験化合物は胃内容排出をそれぞれ25%、45%及び49%だけ高めた(以下の表1参照)。1mg/kg及び5mg/kgの投与後に見られたような(それぞれ、92%と94%)、90%より大きい胃内容排出レベルが最大と見なされる。幾何学的中心(胃と小腸の両方を通しての輸送の尺度)の増加は0.5mg/kgでは39%、1mg/kgでは67%及び5mg/kgでは68%であった。

40

【0129】

表1

ラットにおける胃腸輸送に対する経口第1試験化合物の効果

第1試験化合物又は水の経口投与後15分間目に⁵¹Cr含有溶液をラットに投与した

50

。20分間後に、胃と、等しい長さの10区分に分割した小腸とを放射能に関して分析した。胃内容排出 = 腸における総 ^{51}Cr の% ; 幾何学的中心 = $(\text{区分当たりの}^{51}\text{Cr分率}) \times (\text{区分番号})$ 。示したデータは平均値 \pm SEMである。

【0130】

【表1】

処置	N	%胃内容 排出	幾何学的 中心
ピヒクル (水)	15	63.0 \pm 2.4	2.89 \pm 0.13
第1試験化合物			
0.1 mg/kg	8	62.5 \pm 3.4	2.82 \pm 0.17
0.5 mg/kg	8	*79.0 \pm 4.2	*4.03 \pm 0.26
1 mg/kg	7	*91.5 \pm 1.6	*4.81 \pm 0.21
5 mg/kg	7	*93.7 \pm 1.4	*4.85 \pm 0.19

10

* $p < 0.05$ Dunnett's 多重比較試験によってピヒクル群に比較

【0131】

0.1 mg/kg の経口投与量の第2試験化合物、2-アミノ-N-(1-(R)-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル)-2-オキソ-2-(3-オキソ-3a-(R)-ピリジン-2-イルメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エチル)-2-メチル-プロピオンアミドは胃腸輸送に効果を及ぼさなかった。0.5、1.0及び5.0 mg/kg の投与量は胃内容排出と、上行GI管を通しての輸送との両方を増強した。0.5、1.0及び5.0 mg/kg の投与量において、第2試験化合物は胃内容排出をそれぞれ21%、37%及び34%だけ高めた(以下の表2参照)。幾何学的中心(胃と小腸の両方を通しての輸送の尺度)の増加は0.5 mg/kg では37%、1 mg/kg では50%及び5 mg/kg では42%であった。

20

30

【0132】

表2

ラットにおける胃腸輸送に対する経口第2試験化合物の効果

第2試験化合物又は水の経口投与後15分間目に ^{51}Cr 含有溶液をラットに投与した。20分間後に、胃と、等しい長さの10区分に分割した小腸とを放射能に関して分析した。胃内容排出 = 腸における総 ^{51}Cr の% ; 幾何学的中心 = $(\text{区分当たりの}^{51}\text{Cr分率}) \times (\text{区分番号})$ 。示したデータは平均値 \pm SEMである。

【0133】

【表 2】

処置	N	%胃内容 排出	幾何学的 中心
ビヒクル (水)	11	65.8 ± 4.1	2.9 ± 0.2
第 2 試験化合物			
0.1 mg/kg	9	68.9 ± 3.0	3.1 ± 0.2
0.5 mg/kg	10	*79.5 ± 3.6	*3.9 ± 0.3
1 mg/kg	9	*89.9 ± 2.3	*4.3 ± 0.2
5 mg/kg	11	*88.3 ± 2.4	*4.1 ± 0.2

10

* $p < 0.05$ Dunnett's 多重比較試験によってビヒクル群に比較

【 0 1 3 4 】

これまでの記載は、例示のために述べた実施例と共に、本発明を開示するが、本発明の実施が、特許請求の範囲内に入るような、通常の変形、付加的改変 (adaptations) 及び修正の総て並びにそれらの同等物を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 5/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	
	C 0 7 D 487/04	1 4 4

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(72)発明者 ジョン・ハッキネン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 GG03 HH04
 4C065 AA01 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02 HH02 HH06 HH09 KK09
 LL04 PP03 PP12
 4C084 AA17 MA01 MA02 MA52 NA14 NA15 ZA66 ZA71 ZA72 ZC02
 ZC04
 4C086 AA01 AA02 CB05 GA16 MA01 MA02 MA04 MA52 NA14 NA15
 ZA66 ZA71 ZA72 ZC02 ZC04