(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 9 月 1 日(01.09.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/105611 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 7/06* (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/054556

(22) 国際出願日: 2011 年 2 月 28 日(28.02.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-043484 2010 年 2 月 26 日(26.02.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ラクオリア創薬株式会社 **(RAQUALIA PHARMA INC.)** [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字５号地２番地 Aichi (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 嶋田 薫 **(SHIMADA, Kaoru)** [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字５号地２番地 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP). 須藤 正樹 **(SUDO, Masaki)** [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字５号地２番地 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP). 多治見 政臣 **(TAJIMI, Masaomi)** [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字５号地２番地 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP). 高橋 伸行 **(TAKAHASHI, Nobuyuki)** [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字５号地２番地 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP). 野々村 和彦 **(NONOMURA, Kazuhiko)** [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字５号地２番地 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍 **(IWATANI, Ryo)**; 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島２丁目１番３１号 京阪堂島ビル３階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) Title: GHRELIN RECEPTOR AGONIST FOR TREATMENT OF DYSCRASIA

(54) 発明の名称 : 悪液質を治療するためのグレリン受容体作動物質

(57) Abstract: Use of a specific compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition containing the compound or the salt thereof in the production of a medicinal agent for treating dyscrasia; a method for treating the disease, which comprises administering the compound or a pharmaceutical composition containing the compound to a human or animal body; use of a combination of the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition containing the compound or the salt thereof and at least one second active ingredient; and a pharmaceutical composition and a kit for use in the treatment of the disease, each of which comprises the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、本発明の化合物、それらの薬学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物を、悪液質を治療するための医薬品の製造に使用することに関する。また、本発明は、当該化合物、又は、それらを含む医薬組成物をヒト又は動物に投与することを含む前記疾患を治療する方法に関する。本発明は、当該化合物、それらの薬学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物と、１種類以上の第二の活性薬剤とを組み合わせた使用に関する。さらに、本発明は前記疾患の治療に用いる、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物及びキットに関する。

WO 2011/105611 A1

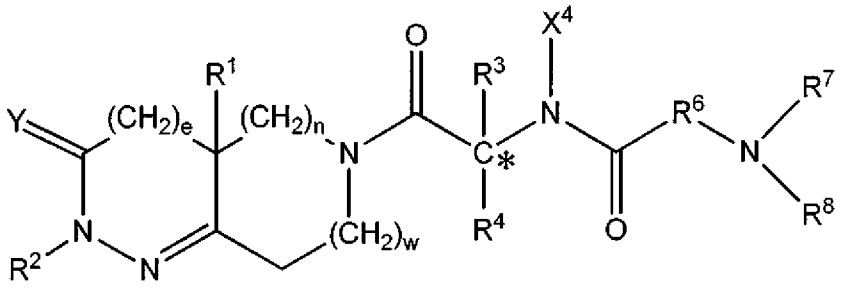
明　細　書

発明の名称 ： 悪液質を治療するためのグレリン受容体作動物質

技術分野

[0001] 本発明は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質の治療剤に関する。より具体的には、成長ホルモンの分泌を促進するグレリン受容体作動活性を有する一般式（I）で示される化合物、それらの薬学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物を、悪液質を治療するための医薬品の製造に使用することに関する。また、本発明は、当該化合物、又は、それらを含む医薬組成物をヒト又は動物に投与することを含む前記疾患の治療方法に関する。本発明は、当該化合物、それらの薬学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物と、１種類以上の第二の活性薬剤とを組み合わせた使用に関する。さらに、本発明は、前記疾患の治療に用いる、一般式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物及びキットに関する。

[化1]



（I）

背景技術

[0002] 悪液質は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において、進行性の体重減少、貧血、浮腫、食欲不振などを主な症状とする全身性の症候群である（例えばケルンらキャンサーカケクシア“Cancer cachexia”：ジャーナル・オブ・パレンテラル・アンド・エンテラル・ニュ

ートリション“J. Parenteral and Enteral Nutrition”，第１２巻，２８６－２９８頁（１９８８年）、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン“American Journal of Medicine”，８５巻，２８９－２９１頁（１９８８年））。従来、悪液質に対しては、栄養補給、内分泌療法などが試みられているが満足のいく治療法は確立していない。特に悪性腫瘍に起因する悪液質においては、悪液質が進行すると既存の抗癌薬治療を行うことができず、治療に重大な支障をきたしている。また、悪液質の症状改善のために栄養補給を行うと、かえって悪性腫瘍の増大をきたし、患者の生存期間を短縮する場合がある。悪液質は、しばしば悪性腫瘍によって引き起こされるが、この場合抗腫瘍剤を投与すると抗腫瘍効果が得られても、通常はむしろ抗腫瘍剤による副作用が加わり、悪液質は改善しない（Nelsonら、ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー“Journal of Clinical Oncology”，１２巻，２１３－２２５頁（１９９４年））。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：ケルンらキャンサーカケクシア“Cancer cachexia”

非特許文献2：ジャーナル・オブ・パレンテラル・アンド・エンテラル・ニュートリション“J. Parenteral and Enteral Nutrition”，第１２巻，２８６－２９８頁（１９８８年）

非特許文献3：アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン“American Journal of Medicine”，８５巻，２８９－２９１頁（１９８８年）

非特許文献4：Nelsonら、ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー“Journal of Clinical Oncology”，１２巻，２１３－２２５頁（１９９４年）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 背景技術で述べた状況下において、悪液質による体重減少などの症状の進行を抑制あるいは改善することができるような悪液質の治療剤を提供するこ

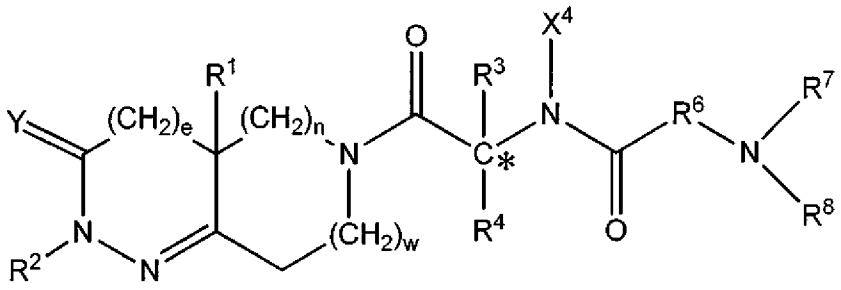
とが求められている。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明の要旨は以下の通りである：

［１］ ヒト又は動物において悪液質を治療する医薬品の製造のための一般式（I）で示される化合物、当該化合物のラセミ混合物およびジアステレオマー混合物および光学異性体ならびに薬学的に許容することのできるその塩およびそのプロドラッグからなる群より選択される１以上の使用：

[化2]



（Ｉ）

［ここで、ｅは、０または１であり；

ｎおよびｗは、それぞれ独立に０、１または２であるが；

但し、ｗおよびｎは、同時に両方とも０であってはならず；

Ｙは、酸素または硫黄であり；

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_2X^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_2Ｎ（

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$－$C_{10}$）アルキル、－（$CH_2$）$_t$－$A^1$、－（$CH_2$）$_q$－（$C_3$－$C_7$）シクロアルキル、－（$CH_2$）$_q$－$Y^1$－（$C_1$－$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$－$C_7$）シクロアルキルであり｛ここで、$R^1$の定義におけるアルキルおよびシクロアルキル基は、（C_1－C_4）アルキル、ヒドロキシル、（C_1－C_4）アルコキシ、カルボキシル、－$CONH_2$、－S（O）$_m$（C_1－C_6）アルキル、－CO_2（C_1－C_4）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾール－５－イルまたは１個、２個もしくは３個のフルオロで任意に置換され；

Y^1は、O、S（O）$_m$、－C（O）NX^6－、－CH＝CH－、－C≡C－、－N（X^6）C（O）－、－C（O）NX^6－、－C（O）O－、－OC（O）N（X^6）－または－OC（O）－であり；

ｑは、０、１、２、３または４であり；

ｔは、０、１、２または３であり；

前記（CH_2）$_q$基および（CH_2）$_t$基は、それぞれ、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、－CO_2（C_1－C_4）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、１個、２個もしくは３個のフルオロまたは１個もしくは２個の（C_1－C_4）アルキルで任意に置換することができる｝；

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またはA^1であり｛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、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－C_6）アルキル、－C（O）A^1、－C（O）（X^6）、CF_3、CNまたは１個、２個もしくは３個のハロゲンで任意に置換される｝；

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または－（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｛ここで、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個、２個、３個、４個もしくは５個のハロゲン、または１個、２個もしくは３個のOX^3で任意に置換され；

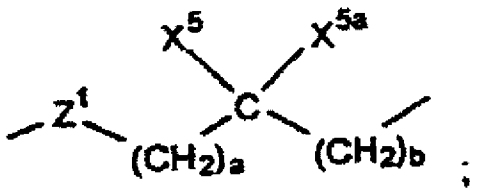
X^1は、O、S（O）$_m$、－N（X^2）C（O）－、－C（O）N（X^2）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－CX^2＝CX^2－、－N（X^2）C（O）O－、－OC（O）N（X^2）－または－C≡C－である｝；

R^4は、水素、（C_1－C_6）アルキルもしくは（C_3－C_7）シクロアルキルであるか、又はR^3およびR^4は、それらが結合している炭素原子と共に、（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、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を有する部分的に飽和した若しくは全て飽和した４－から８－員環を形成するか、又は窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和していない、若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環に縮合した、部分的に飽和した若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系であり；

X^4は、水素もしくは（C_1－C_6）アルキルであるか又は、X^4は、R^4およびX^4が結合している窒素原子およびR^4が結合している炭素原子と共に、５から７員環を形成し；

R^6は、結合であるか、または

[化3]



；

であり｛ここで、ａおよびｂは、独立に０、１、２または３であり；

X^5およびX^{5a}は、それぞれ、水素、トリフルオロメチル、A^1および任意に置

換される（C_1－C_6）アルキルから成る群から独立に選ばれ；X^5およびX^{5a}の定義における任意に置換される（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）および－C（O）N（X^2）（X^2）から成る群から選ばれる置換基で任意に置換されるか；

またはX^5もしくはX^{5a}を有する炭素は、R^7およびR^8を有する窒素と、各アルキレン橋が１個から５個の炭素原子を含有する１個もしくは２個のアルキレン橋を形成するが、但し、１個のアルキレン橋が形成される場合は、両方ではなくX^5もしくはX^{5a}が、炭素原子上に存在することができ、両方ではなくR^7もしくはR^8が、窒素原子上に存在することができ、更に２個のアルキレン橋が形成される場合は、X^5およびX^{5a}は、炭素原子上に存在することはできず、R^7およびR^8は窒素原子上に存在することができず；

または、X^{5a}およびX^5は、それらが結合している炭素原子と共に、部分的に飽和したもしくは全て飽和した３－から７－員環、または酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を有する部分的に飽和したもしくは全て飽和した４－から８－員環を形成し；

または、X^{5a}およびX^5は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない５－もしくは６－員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個または２個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系を形成し；

Z^1は、結合、ＯまたはＮ－X^2であるが、但し、ａおよびｂが両方とも０である場合は、Z^1は、Ｎ－X^2またはＯではない｝；

R^7およびR^8は、独立に、水素または任意に置換された（C_1－C_6）アルキルである［ここで、R^7およびR^8の定義における任意に置換された（C_1－C_6）アルキルは、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個から５個のハロゲン、１個から３個のヒドロキシ、１個

から３個の－Ｏ－Ｃ（Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_{10}$）アルキルまたは１個から３個の（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルコキシで任意に独立に置換される｝か；または$Ｒ^7$および$Ｒ^8$は、共に、－（$ＣＨ_2$）$_r$－Ｌ－（$ＣＨ_2$）$_r$－｛ここで、Ｌは、Ｃ（$Ｘ^2$）（$Ｘ^2$）、Ｓ（Ｏ）$_m$またはＮ（$Ｘ^2$）である｝を形成することができ；

各例の$Ａ^1$は、独立に、（$Ｃ_5$－$Ｃ_7$）シクロアルケニル、フェニルまたは、酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない４－から８－員環、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない５－もしくは６－員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和していないもしくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系であり；

各例の$Ａ^1$は、$Ａ^1$が二環式環系である場合、一方又は任意に両方の環において、３個までの置換基で独立に任意に置換され、各置換基は、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）（$Ｘ^6$）、－$ＳＯ_2$Ｎ（$Ｘ^6$）（$Ｘ^6$）、－Ｎ（$Ｘ^6$）$ＳＯ_2$－フェニル、－Ｎ（$Ｘ^6$）$ＳＯ_2Ｘ^6$、－$ＣＯＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＳＯ_2ＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6ＳＯ_2Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6ＣＯＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6ＳＯ_2ＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6$Ｃ（Ｏ）$Ｘ^{12}$、イミダゾリル、チアゾリルおよびテトラゾリルから成る群から独立に選ばれるが、但し、$Ａ^1$が、任意にメチレンジオキシで置換される場合、それは、１個のメチレンジオキシで置換することだけができ｛ここで、$Ｘ^{11}$は、水素、または任意に置換される（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルであり；$Ｘ^{11}$を定義した任意に置換される（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）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個から５個のハロゲン、１個から３個のヒドロキシ、１個から３個の（C_1－C_{10}）アルカノイルオキシまたは１個から３個の（C_1－C_6）アルコキシで任意に独立に置換され；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、フリルまたはチエニルであるが、但し、X^{12}が水素ではない場合、X^{12}は、ＣＩ、Ｆ、CH_3、OCH_3、OCF_3およびCF_3から成る群から独立に選ばれる１個から３個の置換基で任意に置換されるか；

または、X^{11}およびX^{12}は、共に、－（CH_2）$_r$－L^1－（CH_2）$_r$－を形成し；

L^1は、Ｃ（X^2）（X^2）、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_m$またはＮ（X^2）である｝；

各例のｒは、独立に１、２または３であり；

各例のX^2は、独立に、水素、任意に置換される（C_1－C_6）アルキル、または任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキルであり｛ここで、X^2の定義における、任意に置換される（C_1－C_6）アルキルおよび任意に置換される（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個から５個のハロゲンまたは１個から３個のＯX^3で任意に独立に置換される｝；

各例のX^3は、独立に、水素または（C_1－C_6）アルキルであり；

X^6は、独立に、水素、任意に置換される（C_1－C_6）アルキル、（C_2－C_6）ハロゲン化アルキル、任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキル、（C_3－C_7）ハロゲン化シクロアルキルである｛ここで、X^6の定義における任意に置換される（C_1－C_6）アルキルおよび任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキルは、１個もしくは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、または１Ｈ－テトラゾール－５－イルにより任意に独立に置換される｝か；または１個の原子上に２個のX^6基が存在し、両方のX^6が独立に（C_1－C_6）アルキルである場合、２個の（C_1－C_6）アルキル基は、２個のX^6基が結合している原子と共に、任意に結合して、酸素、硫黄またはＮX^7を任意に有する４－から９－員環を

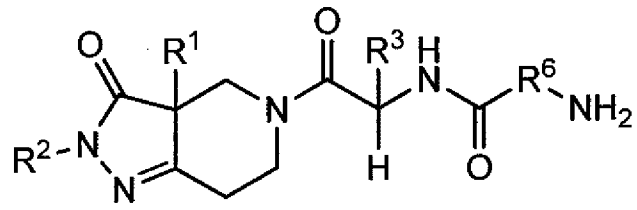
形成することができ；

X^7は、水素または、ヒドロキシルで任意に置換された（C_1－C_6）アルキルであり；そして各例のｍは、独立に０、１または２であるが；

但し、X^6およびX^{12}は、それらが、Ｃ（Ｏ）X^6、Ｃ（Ｏ）X^{12}、SO_2X^6またはSO_2X^{12}の形のＣ（Ｏ）またはSO_2に結合している場合、水素ではあり得ず；そしてR^6が結合である場合、ＬはＮ（X^2）であり、定義－（CH_2）$_r$－Ｌ－（CH_2）$_r$－における各ｒは、独立に２または３である］；

［２］　ヒト又は動物において悪液質を治療する医薬品の製造のための一般式（II）で示される化合物、当該化合物のラセミ混合物およびジアステレオマー混合物および光学異性体ならびに薬学的に許容することのできるその塩およびそのプロドラッグからなる群より選択される１以上の使用：

[化4]



(II)

（式中、R^1は、－（C_1～C_3）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－キノリニル又は－（C_1～C_3）アルキル－チアゾリルであり、その際、R^1におけるフェニルは、ハロ、CF_3、CH_3およびフェニルから成る群から独立に選ばれる１又は２個の置換基で任意に置換されてもよく；

R^2は、水素、－（C_1～C_4）アルキル、又は－（C_1～C_4）アルキル－CF_3であり；

R^3は、－（C_1～C_4）アルキルインドリル、－（C_1～C_4）アルキルフェニル、－（C_1～C_4）アルキル－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル－Ａｒ、－（C_1～C_4）アルキル－Ｓ－（C_1～C_4）アルキル－Ａｒであり、その際、Ａｒはフェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル又はベンズイソキサゾリルであり、前記Ａｒはハロ、OCF_3、CF_3およびCH_3から成る群から独立に選

ばれる１又は２個の置換基で任意に置換されてもよく；

並びにR^6は、－Ｃ（X^5）（X^5）であり、その際X^5は－（C_1～C_6）アルキルである）；

［３］　以下の化合物群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である［１］または［２］に記載の使用：

２－アミノ－Ｎ－（１－（3a－（R,S）－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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－（１－（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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（3a－（Ｓ）－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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－エチル－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－エチル－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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；

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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－（3a－（Ｒ）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－（3a－（Ｓ）－ベンジル－３－オキソ－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］ピリジンー５ーイル）－１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチルー２－オキソーエチル］－イソブチルアミド；

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

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

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

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

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

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

２－アミノ－Ｎ－［２－（3aー（R,S）－ベンジルー３－オキソー2,3,3a,4,6,7－ヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５－イル）－１－（Ｒ）

ーベンジルオキシメチルー２ーオキソーエチル］ーイソブチルアミド；
２ーアミノーNー［２－（3aー（Ｒ）ーベンジルー３ーオキソー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）－１－（Ｒ）ーベンジルオキシメチルー２ーオキソーエチル］ーイソブチルアミド；
２ーアミノーNー［２－（3aー（Ｓ）ーベンジルー３ーオキソー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）－１－（Ｒ）ーベンジルオキシメチルー２ーオキソーエチル］ーイソブチルアミド；
２ーアミノーNー［１－（Ｒ）ーベンジルオキシメチルー２－（２ーメチルー３ーオキソー3aー（R,S）ーピリジンー２ーイルメチルー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）－２ーオキソーエチル］－２ーメチループロピオンアミド；
２ーアミノーNー［１－（Ｒ）ーベンジルオキシメチルー２－（２ーメチルー３ーオキソー3aー（Ｒ）ーピリジンー２ーイルメチルー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）－２ーオキソーエチル］－２ーメチループロピオンアミド；
２ーアミノーNー［１－（Ｒ）ーベンジルオキシメチルー２－（２ーメチルー３ーオキソー3aー（Ｓ）ーピリジンー２ーイルメチルー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）－２ーオキソーエチル］－２ーメチループロピオンアミド；
２ーアミノーNー［１－（Ｒ）－（３ークローベンジルオキシメチル）－２ーオキソー２－（３ーオキソー3aー（R,S）ーピリジンー２ーイルメチルー２－（2,2,2ートリフルオローエチル）ー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）ーエチル］－２ーメチループロピオンアミド；
２ーアミノーNー［１－（Ｒ）－（３ークローベンジルオキシメチル）－２ーオキソー２－（３ーオキソー3aー（Ｒ）ーピリジンー２ーイルメチルー２－（2,2,2ートリフルオローエチル）ー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジンー５ーイル）ーエチル］－２ーメチループロピオン

アミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

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,S）－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；

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；

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－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；および

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

［４］　以下の化合物群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である上記［１］または［２］に記載の使用：

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；および

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－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；

［５］　悪液質が、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、慢性閉塞性肺疾患性悪液質、慢性腎臓病性悪液質、心不全性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質である、上記［１］から［４］のいずれかに記載の使用；

［６］　１種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせた、上記［１］から［４］のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用；

［７］　第二の活性薬剤が、

化学療法剤、免疫療法剤、動物モデル又は臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、又は利尿剤のいずれかであってよい上記［６］に記載の使用；

［８］　上記［１］から［４］のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効量をヒト又は動物に投与することを含む、悪液質を治療するための方法；

［９］　悪液質の治療に用いる、上記［１］から［４］のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物；

［１０］　上記［１］から［４］のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む悪液質の治療に使用されるキット；

［１１］　上記［１］から［４］のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩と１種類以上の第二の活性薬剤と容器を含む上記［１０］に記載したキット；ならびに

［１２］　上記［１］から［４］のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに当該医薬組成物に関する記載物であって、悪液質を治療するために使用され得る又は使用されるべき旨が

記された記載物を含む製品。

発明の効果

[0006] 本発明の治療剤は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質の治療剤として用いられる。本発明の治療剤により、前記した慢性病における進行性の体重減少（脂肪組織分解による体重減少および筋肉組織分解による体重減少を含む）、貧血、浮腫、食欲不振などを主な症状とする全身性の症候群が改善される。

動物に癌細胞または癌組織を移植すると、摂餌量の減少や体重の減少が引き起こされることから、これらの動物は、悪液質の動物モデルとして利用されている（エンドクリノロジー“Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ”１４８巻，３００４－３０１２，２００７）。

[0007] 本発明者らは、この病態モデルに有効な化合物群を探索した結果、一般式（Ｉ）で示される化合物が悪液質の治療に有効であることを見いだした。一般式（Ｉ）の化合物（物質）は、ＷＯ９７／０２４３６９に成長ホルモンの分泌を促進する物質として、開示されているものである。その中に、骨粗鬆症、うっ血性心不全、加齢に関係する弱さまたは肥満、骨折の修復の促進、大手術後の蛋白質異化応答の軽減、慢性疾患による悪液質および蛋白質の損失の軽減、創傷治癒の促進、熱傷患者もしくは大手術をうけた患者の回復の促進、筋肉強度、可動性、皮膚の厚さの維持、代謝のホメオスタシスまたは腎臓のホメオスタシスの改善、成長ホルモン欠乏児童の成長など様々な用途が記載されている。実験的には、成長ホルモンの分泌を促進する効果として、培養したラット下垂体細胞からの成長ホルモン分泌を測定したに過ぎず、本化合物の悪液質の効果を裏付ける実験的なデータは記載されていない。また、他の公知文献の情報においても、一般式（Ｉ）の化合物が、悪液質の治療に有効であるという科学的な証左は無い。

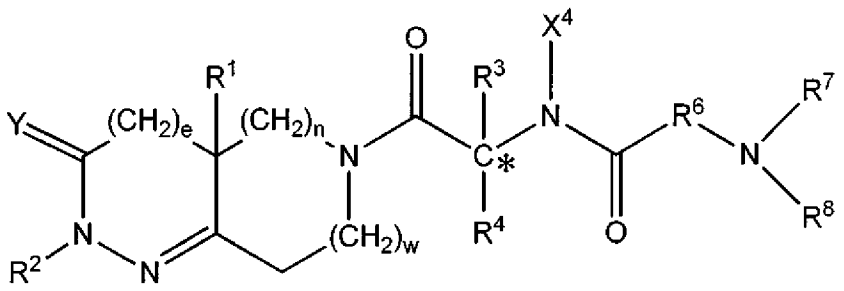
[0008] したがって、本発明により、一般式（Ｉ）の化合物が、悪液質の症状の治療に有効であることが初めて明らかとなった。

発明を実施するための形態

[0009] 以下の一般式（Ｉ）で表される化合物（ＷＯ９７/０２４３６９に開示された化合物）または、その薬学的に許容される塩である。本発明の化合物には、以下に説明するそれらの溶媒和物、錯体、多形体、プロドラッグ、異性体、同位体標識化合物を含むものである。

[0010] すなわち、本発明は以下の一般式（Ｉ）で表される化合物に関する：

[化5]



（Ｉ）

[0011] ［ここで、ｅは、０または１であり；

ｎおよびｗは、それぞれ独立に０、１または２であるが、但し、ｗおよびｎは、同時に両方とも０であってはならず；

Ｙは、酸素または硫黄であり；

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_2X^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_2Ｎ（X^6）（X^6）、－（CH_2）$_q$Ｓ（Ｏ）$_m$$X^6$、－（ＣＨ

$_2$）$_q$S（O）$_m$（CH$_2$）$_t$－A^1、－（C$_1$－C$_{10}$）アルキル、－（CH$_2$）$_t$－A^1、－（CH$_2$）$_q$－（C$_3$－C$_7$）シクロアルキル、－（CH$_2$）$_q$－Y^1－（C$_1$－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$_3$－C$_7$）シクロアルキルであり｛ここで、R^{1}の定義におけるアルキルおよびシクロアルキル基は、（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、－CO$_2$（C$_1$－C$_4$）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾ－ル－５－イルまたは１個、２個もしくは３個のフルオロで任意に置換され；

Y^{1}は、O、S（O）$_m$、－C（O）NX^6－、－CH＝CH－、－C≡C－、－N（X^6）C（O）－、－C（O）NX^6－、－C（O）O－、－OC（O）N（X^6）－または－OC（O）－であり；

ｑは、０、１、２、３または４であり；

ｔは、０、１、２または３であり；

この（CH$_2$）$_q$基および（CH$_2$）$_t$基は、それぞれ、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、－CO$_2$（C$_1$－C$_4$）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾ－ル－５－イル、１個、２個もしくは３個のフルオロまたは１個もしくは２個の（C$_1$－C$_4$）アルキルで任意に置換することができる｝；

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}またはA^{1}であり｛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、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$_1$－C$_6$）アルキル、－C（O）A^1、－C（O）（X^6）、CF$_3$、CNまたは１個、２個もしくは３個のハロゲンで任意に置換される｝；

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または－（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｛ここで、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個、２個、３個、４個もしくは５個のハロゲン、または１個、２個もしくは３個のOX^3で任意に置換され；

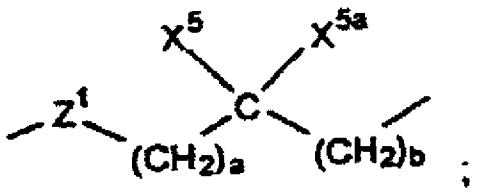
X^1は、O、S（O）$_m$、－N（X^2）C（O）－、－C（O）N（X^2）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－CX^2＝CX^2－、－N（X^2）C（O）O－、－OC（O）N（X^2）－または－C≡C－である｝；

R^4は、水素、（C_1－C_6）アルキルもしくは（C_3－C_7）シクロアルキルであるか、又はR^3およびR^4は、それらが結合している炭素原子と共に、（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、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を有する部分的に飽和した若しくは全て飽和した４－から８－員環を形成するか、又は窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和していない、若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環に縮合した、部分的に飽和した若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系であり；

X^4は、水素もしくは（C_1－C_6）アルキルであるか又は、X^4は、R^4およびX^4が結合している窒素原子およびR^4が結合している炭素原子と共に、５から７員環を形成し；

R^6は、結合であるか、または

[化6]



；

であり｛ここで、ａおよびｂは、独立に０、１、２または３であり；

X^5およびX^{5a}は、それぞれ、水素、トリフルオロメチル、A^1および任意に置

換される（C_1－C_6）アルキルから成る群から独立に選ばれ；X^5およびX^{5a}の定義における任意に置換される（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）および－C（O）N（X^2）（X^2）から成る群から選ばれる置換基で任意に置換されるか；

またはX^5もしくはX^{5a}を有する炭素は、R^7およびR^8を有する窒素と、各アルキレン橋が１個から５個の炭素原子を含有する１個もしくは２個のアルキレン橋を形成するが、但し、１個のアルキレン橋が形成される場合は、両方ではなくX^5もしくはX^{5a}が、炭素原子上に存在することができ、両方ではなくR^7もしくはR^8が、窒素原子上に存在することができ、更に２個のアルキレン橋が形成される場合は、X^5およびX^{5a}は、炭素原子上に存在することはできず、R^7およびR^8は窒素原子上に存在することができず；

または、X^{5a}およびX^5は、それらが結合している炭素原子と共に、部分的に飽和したもしくは全て飽和した３－から７－員環、または酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を有する部分的に飽和したもしくは全て飽和した４－から８－員環を形成し；

または、X^{5a}およびX^5は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない５－もしくは６－員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個または２個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系を形成し；

Z^1は、単結合、OまたはN－X^2であるが、但し、ａおよびｂが両方とも０である場合は、Z^1は、N－X^2またはO－ではない｝；

R^7およびR^8は、独立に、水素または任意に置換された（C_1－C_6）アルキルである［ここで、R^7およびR^8の定義における任意に置換された（C_1－C_6）アルキルは、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個から５個のハロゲン、１個から３個のヒドロキシ、１個

から３個の－Ｏ－Ｃ（Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_{10}$）アルキルまたは１個から３個の（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルコキシで任意に独立に置換される｝か；または$Ｒ^7$および$Ｒ^8$は、共に、－（$ＣＨ_2$）$_r$－Ｌ－（$ＣＨ_2$）$_r$－｛ここで、Ｌは、Ｃ（$Ｘ^2$）（$Ｘ^2$）、Ｓ（Ｏ）$_m$またはＮ（$Ｘ^2$）である｝を形成することができ；各例の$Ａ^1$は、独立に、（$Ｃ_5$－$Ｃ_7$）シクロアルケニル、フェニルまたは、酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない４－から８－員環、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない５－もしくは６－員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和していないもしくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系であり；

各例の$Ａ^1$は、$Ａ^1$が二環式環系である場合、一方又は任意に両方の環において、３個までの置換基で独立に任意に置換され、各置換基は、Ｆ、ＣＩ、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）（$Ｘ^6$）、－$ＳＯ_2$Ｎ（$Ｘ^6$）（$Ｘ^6$）、－Ｎ（$Ｘ^6$）$ＳＯ_2$－フェニル、－Ｎ（$Ｘ^6$）$ＳＯ_2Ｘ^6$、－ＣＯＮ$Ｘ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＳＯ_2ＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6ＳＯ_2Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6ＣＯＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6ＳＯ_2ＮＸ^{11}Ｘ^{12}$、－$ＮＸ^6$Ｃ（Ｏ）$Ｘ^{12}$、イミダゾリル、チアゾリルまたはテトラゾリルから成る群から独立に選ばれるが、但し、$Ａ^1$が、任意にメチレンジオキシで置換される場合、それは、１個のメチレンジオキシで置換することだけができ｛ここで、$Ｘ^{11}$は、水素、または任意に置換される（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキルであり；$Ｘ^{11}$を定義した任意に置換される（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）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個から５個のハロゲン、１個から３個のヒドロキシ、１個から３個の（C_1－C_{10}）アルカノイルオキシまたは１個から３個の（C_1－C_6）アルコキシで任意に独立に置換され；

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、フリルまたはチエニルであるが、但し、X^{12}が水素ではない場合、X^{12}は、ＣＩ、Ｆ、CH_3、OCH_3、OCF_3およびCF_3から成る群から独立に選ばれる１個から３個の置換基で任意に置換されるか；

または、X^{11}およびX^{12}は、共に、－（CH_2）$_r$－L^1－（CH_2）$_r$－を形成し；L^1は、Ｃ（X^2）（X^2）、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_m$またはＮ（X^2）である｝；

各例のｒは、独立に１、２または３であり；

各例のX^2は、独立に、水素、任意に置換される（C_1－C_6）アルキル、または任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキルであり｛ここで、X^2の定義における、任意に置換される（C_1－C_6）アルキルおよび任意に置換される（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個から５個のハロゲンまたは１個から３個のＯX^3で任意に独立に置換される｝；

各例のX^3は、独立に、水素または（C_1－C_6）アルキルであり；

X^6は、独立に、水素、任意に置換される（C_1－C_6）アルキル、（C_2－C_6）ハロゲン化アルキル、任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキル、（C_3－C_7）ハロゲン化シクロアルキルである｛ここで、X^6の定義における任意に置換される（C_1－C_6）アルキルおよび任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキルは、１個もしくは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、または１Ｈ－テトラゾール－５－イルにより任意に独立に置換される｝か；または１個の原子上に２個のX^6基が存在し、両方のX^6が独立に（C_1－C_6）アルキルである場合、２個の（C_1－C_6）アルキル基は、２個のX^6基が結合している原子と共に、任意に結合して、酸素、硫黄またはＮX^7を任意に有する４－から９－員環を

形成することができ；

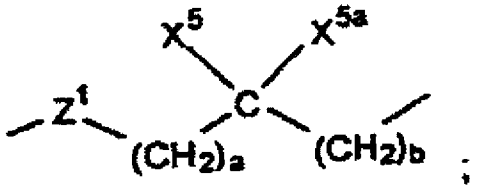
X^7は、水素または、ヒドロキシルで任意に置換された（C_1－C_6）アルキルであり；そして各例のｍは、独立に０、１または２であるが；

但し、X^6およびX^{12}は、それが、Ｃ（Ｏ）X^6、Ｃ（Ｏ）X^{12}、SO_2X^6またはSO_2X^{12}の形のＣ（Ｏ）またはSO_2に結合している場合、水素ではあり得ず；そしてR^6が単結合である場合、ＬはＮ（X^2）であり、定義－（CH_2）$_r$－Ｌ－（CH_2）$_r$－における各ｒは、独立に２または３である］。

[0012] 〝Ａ群〟と称する好ましい化合物群には、上文に示した通りの一般式（Ｉ）を有する化合物が含まれる［ここで、X^4は水素であり；R^4は、水素またはメチルであり；R^7は、水素または（C_1－C_3）アルキルであり；R^8は、水素または１個もしくは２個の水酸基で任意に置換された（C_1－C_3）アルキルであり；

R^6は、

［化7］



｛ここで、Z^1が単結合であり、ａが０または１である｝であり；

X^5およびX^{5a}は、それぞれ独立に、水素、トリフルオロメチル、フェニル、任意に置換される（C_1－C_6）アルキルである［ここで、任意に置換される（C_1－C_6）アルキルは、ＯX^2、イミダゾリル、フェニル、インドリル、ｐ－ヒドロキシフェニル、（C_5－C_7）シクロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_m$（C_1－C_6）アルキル、－Ｎ（X^2）（X^2）または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（X^2）（X^2）で任意に置換される｝か；

またはX^5およびR^7は、共に、（C_1－C_5）アルキレン橋を形成し、そして〝Ａ群〟化合物のために定義していない他の置換基は、上記の一般式（Ｉ）のために定義したとおりである］。

[0013] 〝Ｂ群〟と称する〝Ａ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ａ群〟の化合物［ここで、ｂは０であり；X^5およびX^{5a}は、それぞれ独立に、水素、（C_1－C_3）アルキルまたはヒドロキシ（C_1－C_3）アルキルであり；R^3は、１－インドリル－CH_2－、２－インドリル－CH_2－、３－インドリル－CH_2－、１－ナフチル－CH_2－、２－ナフチル－CH_2－、１－ベンズイミダゾリル－CH_2－、２－ベンズイミダゾリル－CH_2－、フェニル－（C_1－C_4）アルキル－、２－ピリジル－（C_1－C_4）アルキル－、３－ピリジル－（C_1－C_4）アルキル－、４－ピリジル－（C_1－C_4）アルキル－、フェニル－CH_2－Ｓ－CH_2－、チエニル－（C_1－C_4）アルキル－、フェニル－（C_0－C_3）アルキル－Ｏ－CH_2－、フェニル－CH_2－Ｏ－フェニル－CH_2－、および３－ベンゾチエニル－CH_2－から成る群から選ばれる｛ここで、R^3のために定義した基のアリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、メチレンジオキシ、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、OCH_3、OCF_3、OCF_2HおよびCF_3から成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0014] 〝Ｃ群〟と称する〝Ｂ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ｂ群〟の化合物［ここで、R^4は水素であり；aは０であり；ｎは１または２であり；ｗは０または１であり；X^5およびX^{5a}は、それぞれ独立に、水素、メチルまたはヒドロキシメチルであるが、但し、X^5が水素である場合、X^{5a}は水素ではなく；

R^7およびR^8は、それぞれ水素であり；そしてR^3は、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、フェニル－CH_2－Ｓ－CH_2－、１－ナフチル－CH_2－、２－ナフチル－CH_2－、フェニル－$(CH_2)_3$－または３－インドリル－CH_2－である｛ここで、R^3のために定義した基のアリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、フルオロ、クロロ、メチル、OCH_3、OCF_2H、OCF_3およびCF_3から成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0015] 〝Ｄ群〟と称する〝Ｃ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ｃ群〟の化合物［ここで、R^1は、－

（CH_2）$_t$－A^1、－（CH_2）$_q$－（C_3－C_7）シクロアルキルまたは（C_1－C_{10}）アルキルであり｛ここで、R^1の定義におけるA^1は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、フルオロ、クロロ、メチル、OCH_3、OCF_2H、OCF_3およびCF_3から成る群から独立に選ばれ；R^1の定義におけるシクロアルキルおよびアルキル基は、（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、－CO_2（C_1－C_4）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾール－５－イルまたは１個から３個のフルオロで任意に置換される｝；

Ｙは－Ｏ－であり；R^2は、水素、－（C_0－C_3）アルキル－（C_3－C_8）シクロアルキル、フェニルまたは（C_1－C_8）アルキルである｛ここで、（C_1－C_8）アルキル基は、ヒドロキシル、$-CF_3$または１個から３個のハロゲンで任意に置換される｝］が含まれる。

[0016] 〝Ｅ群〟と称する〝Ｄ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、ｗが０でありｎが１である〝Ｄ群〟の化合物が含まれる。

[0017] 〝Ｆ群〟と称する〝Ｄ群〟の化合物の中でも好ましい他の化合物群は、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ｄ群〟の化合物［ここで、ｅは０であり；ｎおよびｗは、それぞれ１であり；

R^1は、－（CH_2）$_t$－A^1であり｛ここで、R^1の定義におけるA^1は、１個から３個の置換基で任意に置換される、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジルまたはピリミジルであり、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれ；ｔは、０、１または２である｝；

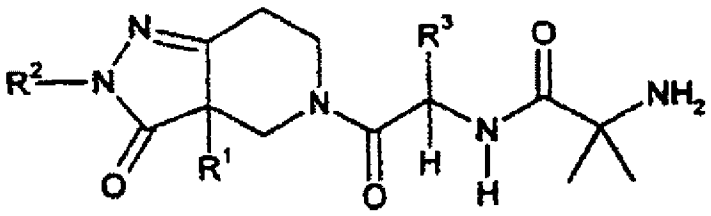
そしてR^3は、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、フェニル－（CH_2）$_3$－または３－インドリル－CH_2－である｛ここで、アリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3またはOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる｝］である。

[0018] 〝Ｇ群〟と称する〝Ｆ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ｆ群〟の化合物［ここで、X^5および

X^{5a}は、それぞれメチルであり；R^1は、－CH_2－フェニル、－CH_2－４－フルオロ－フェニル、－CH_2－ピリジルまたは－CH_2－チアゾリルであり、そしてR^2は、水素、メチル、エチル、ｔ－ブチルまたは－CH_2CF_3である］が含まれる。

[0019] ゛G1群゛と称する゛G群゛の化合物の中でも好ましい化合物群には、下記一般式

[化8]



を有する゛G群゛の化合物、この化合物のラセミージアステオマー混合物および光学異性体が含まれる｛ここで、R^1は－CH_2－フェニルであり、R^2はメチルであり、R^3は－（CH_2）$_3$－フェニルである；

R^1は－CH_2－フェニルであり、R^2はメチルであり、R^3は３－インドリル－CH_2－である；

R^1は－CH_2－フェニルであり、R^2はエチルであり、R^3は３－インドリル－CH_2－である；

R^1は－CH_2－４－フルオロ－フェニルであり、R^2はメチルであり、R^3は３－インドリル－CH_2－である；

R^1は－CH_2－フェニルであり、R^2はメチルであり、R^3は－CH_2－O－CH_2－フェニルである；

R^1は－CH_2－フェニルであり、R^2はエチルであり、R^3は－CH_2－O－CH_2－フェニルである；

R^1は－CH_2－フェニルであり、R^2は－CH_2－CF_3であり、R^3は－CH_2－O－CH_2－フェニルである；

R^1は－CH_2－４－フルオロ－フェニルであり、R^2はメチルであり、R^3は－CH_2－O－CH_2－フェニルである；

R^1はーCH_2ーフェニルであり、R^2はｔーブチルであり、R^3はーCH_2ーOーCH_2ーフェニルであるか；又はR^1はーCH_2ーフェニルであり、R^2はメチルであり、R^3はーCH_2ーOーCH_2ー3,4ージーフルオローフェニルである｝。

[0020] ２ーアミノーNー［２－（3aー（R,S）ーベンジルー２ーメチルー３ーオキソー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3ーｃ］ピリジンー５ーイル）ー１－（Ｒ）－（3,4ージフルオローベンジルーオキシメチル）ー２ーオキソーエチル］ー２ーメチループロピオンアミドのジアステレオマー混合物は、〝G1群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3aー（Ｒ）および3aー（Ｓ）異性体が好ましい。

[0021] 〝Ｈ群〟と称する〝Ｇ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ｇ群〟の化合物｛ここで、R^1は、ーCH_2ーフェニルであり、R^3は、フェニルー（CH_2）$_3$ーである｝が含まれる。

[0022] ２ーアミノーNー［１－（3aー（R,S）ーベンジルー２ーメチルー３ーオキソー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾロ［4,3ーｃ］ピリジンー５ーカルボニル）ー４ーフェニルー（Ｒ）ーブチル］ーイソブチルアミドのジアステレオマー混合物は、〝Ｈ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3aー（Ｒ）および3aー（Ｓ）異性体が好ましい。

[0023] 〝Ｉ群〟と称する〝Ｇ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、R^1が、ーCH_2ーフェニルまたはーCH_2ー４ーフルオローフェニルであり、R^3が、３ーインドリルーCH_2ーである、〝Ｇ群〟の化合物が含まれる。

[0024] ２ーアミノーNー［２－（3aー（R,S）ーベンジルー２ーメチルー３ーオキソー2,3,3a,4,6,7ーヘキサヒドローピラゾローー［4,3ーｃ］ピリジンー５ーイル）ー１－（Ｒ）－（1Hーインドールー３ーイルメチル）ー２ーオキソーエチル］ーイソブチルアミドのジアステレオマー混合物は、〝Ｉ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3aー（Ｒ）および3aー（Ｓ）異性体が好ましい。

[0025] ２ーアミノーNー［２－（3aー（R,S）ーベンジルー２ーエチルー３ーオキ

ソー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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物も、〝Ｉ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0026] ２－アミノ－Ｎ－［２－［3a－（R,S）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物も、〝Ｉ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0027] 〝Ｊ群〟と称する〝Ｇ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、R^1が、－CH_2－フェニルまたは－CH_2－４－フルオロ－フェニルであり、R^3が、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－である、〝Ｇ群〟の化合物が含まれる。

[0028] ２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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］－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物は、〝Ｊ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましく、3a－（Ｒ）異性体は、3a－（Ｓ）異性体よりも好ましく、3a－（Ｒ）異性体のＬ－酒石酸塩は、好ましい塩である。

[0029] ２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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］－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物も、〝Ｊ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0030] ２－アミノ－Ｎ－｛２－［3a－（R,S）－ベンジル－３－オキソ－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］－１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－オキソ－エチル｝－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物も、〝Ｊ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましく、3a－（Ｒ）異性体は、3a－（Ｓ）異性体よりも好ましい。

[0031] ２－アミノ－Ｎ－｛１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－［3a－（R,S）－（４－フルオロ－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］－２－オキソ－エチル｝－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物も、〝Ｊ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0032] ２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－tert－ブチル－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］－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物も、〝Ｊ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0033] 〝Ｋ群〟と称する〝Ｄ群〟の化合物の中でも好ましい他の化合物群には、〝Ｄ群〟の化合物［ここで、ｅは１であり；ｎは１であり；ｗは１であり；R^1は、－（CH_2）$_t$－A^1であり｛ここで、R^1の定義におけるA^1は、１個から３個の置換基で任意に置換される、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジルまたはピリミジルであり、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれ；ｔは、０、１または２である｝；

そしてR^3は、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、フェニル－（CH_2）$_3$－または３－インドリル－CH_2－である｛ここで、アリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、Ｏ

CF_3またはOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる}］が含まれる。

[0034] 〝Ｌ群〟と称する〝Ｋ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群は、〝Ｋ群〟の化合物［ここで、X^5およびX^{5a}は、それぞれメチルであり；R^1は、－CH_2－フェニル、－CH_2－４－フルオロ－フェニル、－CH_2－ピリジルまたは－CH_2－チアゾリルであり、そしてR^2は、水素、メチル、エチル、ｔ－ブチルまたは－CH_2CF_3である］である。

[0035] 〝L^1群〟と称する〝Ｌ群〟の中でも好ましい化合物群は、〝Ｌ群〟の化合物［ここで、R^1は、－CH_2－フェニルであり、R^2は、水素またはメチルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－フェニルである］である。

[0036] ２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－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］－イソブチルアミドのジアステレオマー混合物は、〝Ｊ群〟の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましく、3a－（Ｒ）異性体は、3a－（Ｓ）異性体より好ましい。

[0037] 〝Ｍ群〟と称する〝Ａ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ａ群〟の化合物［ここで、ｂは０であり；X^5およびX^{5a}は、それぞれ独立に、水素、（C_1－C_3）アルキルまたはヒドロキシ（C_1－C_3）アルキルであり；

R^3は、１－インドリル－CH_2－、２－インドリル－CH_2－、３－インドリル－CH_2－、１－ナフチル－CH_2－、２－ナフチル－CH_2－、１－ベンズイミダゾリル－CH_2－、２－ベンズイミダゾリル－CH_2－、フェニル－（C_1－C_4）アルキル－、２－ピリジル－（C_1－C_4）アルキル－、３－ピリジル－（C_1－C_4）アルキル－、４－ピリジル－（C_1－C_4）アルキル－、フェニル－CH_2－Ｓ－CH_2－、チエニル－（C_1－C_4）アルキル－、フェニル－（C_0－C_3）アルキル－Ｏ－CH_2－、フェニル－CH_2－Ｏ－フェニル－CH_2－、３－ベンゾチエニル－CH_2－、チエニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、チアゾリル－CH_2－Ｏ－CH_2－、ピリジル－CH_2－Ｏ－CH_2－、ピリミジル－CH_2－Ｏ－Ｃ

H_2－およびフェニル－Ｏ－CH_2－CH_2から成る群から選ばれる｛ここで、R^3のために定義した基のアリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、メチレンジオキシ、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、OCH_3、OCF_3、OCF_2HおよびCF_3から成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0038] 〝M^1群〟と称する〝Ｍ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝Ｍ群〟の化合物［ここで、R^4は水素であり；ａは０であり；ｎは１であり；ｗは１であり；ｅは０であり；X^5およびX^{5a}は、それぞれ独立に、水素、メチルまたはヒドロキシメチルであるが、但し、X^5が水素である場合、X^{5a}は水素ではなく；R^7およびR^8は、それぞれ水素であり；Ｙは酸素であり；R^2は、水素、メチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ｔ－ブチル、－CH_2CF_3、CF_3または－CH_2－シクロプロピルであり；R^1は、CH_2－A^1であり｛ここで、R^1の定義におけるA^1は、１個から３個の置換基で任意に置換される、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジルまたはピリミジルであり、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる｝；そしてR^3は、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、フェニル－（CH_2）$_3$－、３－インドリル－CH_2－、チエニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、チアゾリル－CH_2－Ｏ－CH_2－、ピリジル－CH_2－Ｏ－CH_2－、ピリミジル－CH_2－Ｏ－CH_2－またはフェニル－Ｏ－CH_2－CH_2である｛ここで、アリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0039] 〝Ｎ群〟と称する〝M^1群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝M^1群〟の化合物［ここで、X^5およびX^{5a}は、それぞれメチルであり；R^2は、メチル、エチルまたは－CH_2CF_3であり；A^1は、１個から３個の置換基で任意に置換されるフェニルであり、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれ；R^3は、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、フェニル－（CH_2）$_3$－またはチエニル－CH_2－Ｏ－CH_2－である｛ここで、アリール部分は、

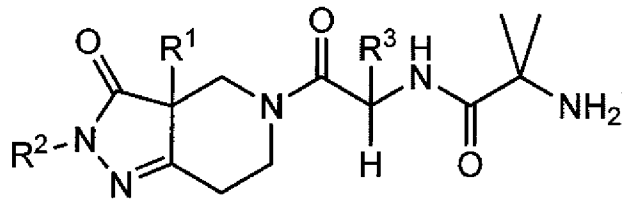
１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0040] 〝Ｏ群〟と称する〝M^1群〟の化合物の中でも好ましい他の化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝M^1群〟の化合物［ここで、X^5およびX^{5a}は、それぞれメチルであり；R^2は、メチル、エチルまたはCH_2CF_3であり；A^1は、１個から２個の置換基で任意に置換される２－ピリジルまたは３－ピリジルであり、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれ；R^3は、フェニル－CH_2－Ｏ－CH_2－、フェニル－（CH_2）$_3$－またはチエニル－CH_2－Ｏ－CH_2－である｛ここで、アリール部分は、１個から３個の置換基で任意に置換され、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0041] 〝Ｐ群〟と称する〝M^1群〟の化合物の中でも好ましい他の化合物群には、上文で示した通りの一般式（Ｉ）を有する〝M^1群〟の化合物［ここで、X^5およびX^{5a}は、それぞれメチルであり；R^2は、メチル、エチルまたはCH_2CF_3であり；A^1は、１個から３個の置換基で任意に置換されるフェニルであり、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれ；R^3は、２－ピリジル－CH_2－Ｏ－CH_2－または３－ピリジル－CH_2－Ｏ－CH_2－である｛ここで、アリール部分は、１個から２個の置換基で任意に置換され、各置換基は、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ、ＯＭｅ、CF_3、OCF_3およびOCF_2Hから成る群から独立に選ばれる｝］が含まれる。

[0042] 〝Ｑ群〟と称する〝Ｏ群〟の化合物の中でも好ましい化合物群には、下記一般式

[化9]



を有する〝Ｏ群〟の化合物、この化合物のラセミ混合物およびジアステオマー混合物および光学異性体が含まれる｛ここで、R^2はメチルであり、A^1は２－ピリジルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－フェニルである；

R^2はCH_2CF_3であり、A^1は２－ピリジルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－３－クロローフェニルである；

R^2はCH_2CF_3であり、A^1は２－ピリジルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－４－クロローフェニルである；

R^2はCH_2CF_3であり、A^1は２－ピリジルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－2,4－ジークローフェニルである；

R^2はCH_2CF_3であり、A^1は２－ピリジルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－３－クローチオフェンであるか；又はR^2はCH_2CF_3であり、A^1は２－ピリジルであり、R^3は、－CH_2－Ｏ－CH_2－2,4－ジーフルオローフェニルである｝。

[0043] ２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（R,S）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミドのジアステレオマー混合物は、〝Ｑ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0044] ２－アミノ－Ｎ－｛１－（Ｒ）－（３－クロローベンジルオキシ－メチル）－２－オキソ－２－［３－オキソ－3a－（R,S）－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ジアステレオマー混合物は、〝Ｑ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0045] ２－アミノ－Ｎ－｛１－（Ｒ）－（４－クロローベンジルオキシ－メチル）－２－オキソ－２－［３－オキソ－3a－（R,S）－ピリジン－２－イルメチ

ルー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ジアステレオマー混合物は、〝Ｑ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0046] ２－アミノ－Ｎ－｛１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－［３－オキソ－3a－（R,S）－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ジアステレオマー混合物は、〝Ｑ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0047] ２－アミノ－Ｎ－｛１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－［３－オキソ－3a－（R,S）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［4,3－ｃ］ピリジン－６－イル］－エチル｝－２－メチル－プロピオンアミドのジアステレオマー混合物は、〝Ｑ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0048] 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,S）－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ジアステレオマー混合物は、〝Ｑ群〟の化合物の中でも好ましく、ジアステレオマー混合物の分離した3a－（Ｒ）および3a－（Ｓ）異性体が好ましい。

[0049] 以下の化合物が好適である。

２－アミノ－Ｎ－（１－（3a－（R,S）－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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－（１－（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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（3a－（Ｓ）－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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－エチル－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－エチル－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－（４－フルオロ－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－（４－フルオロ－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－（４－フルオロ－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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；

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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－（3a－（Ｒ）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－（3a－（Ｓ）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（3a－（R,S）－（４－フルオロ－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）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（3a－（Ｒ）－（４－フルオロベンジル）－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）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（3a－（Ｓ）－（４－フルオロベンジル）－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）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－tert－ブチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－tert－ブチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－tert－ブチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－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；
２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（R,S）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；
２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（Ｒ）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；
２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（Ｓ）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；
２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；
２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－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；
２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

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,S）－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；

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；

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－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；および

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド。

[0050] 以下の化合物がさらに好適である。

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；および

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－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。

[0051] 上記構造式および本出願物を通じて、以下の用語は、特に断らない限り、指示した意味を有する：

[0052] アルキル基は、任意に二重または三重結合を含んでいてもよい直鎖または分枝鎖構造のいずれかで指定した鎖長のアルキル基を含むことを意図する。このようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第二ブチル、第三ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、アリル、エチニル、プロペニル、ブタジエニル、ヘキセニル等がある。

[0053] 定義中に定義C_0－アルキルが存在する場合、それは、単一の共有結合を意味する。

[0054] 上記で明記したアルコキシ基は、直鎖または分枝鎖構造のいずれかで指定した鎖長のアルコキシ基を含むことを意図する。このようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、アリルオキシ、２－プロピニルオキシ、イソブテニルオキシ、ヘキセニルオキシ等がある。

[0055] 〝ハロゲン〟または〝ハロ〟とは、ハロゲン原子であるフッ素、塩素、臭素および沃素を含むことを意図する。

[0056] 〝ハロゲン化アルキル〟とは、上記で定義した通りの１個以上のハロゲン原子により置換された上記で定義した通りのアルキル基を含むことを意図する。

[0057] 〝ハロゲン化シクロアルキル〟とは、上記で定義した通りの１個以上のハロゲン原子により置換されたシクロアルキル基を含むことを意図する。

[0058] 〝アリール〟とは、フェニルおよびナフチルならびに１個から４個のヘテロ原子を有する芳香族５－および６－員環または、１個から４個のヘテロ原子の窒素、硫黄もしくは酸素を有する縮合５－または６－員の二環式環を含むことを意図する。このような複素環式芳香族環の例には、ピリジン、チオフェン（チエニルとしても知られている）、フラン、ベンゾチオフェン、テトラゾール、インドール、Ｎ－メチルインドール、ジヒドロインドール、インダゾール、Ｎ－ホルミルインドール、ベンズイミダゾール、チアゾール、

ピリミジン、およびチアジアゾールがある。

[0059] 当業者は、本発明で掲げたヘテロ原子を含有する置換基の特定の組み合わせが、生理学的条件下でそれほど安定でない化合物（例えば、アセタールまたはアミノ結合を含有するもの）を規定することを認めるであろう。よって、このような化合物は、それほど好ましくない。

[0060] 〝プロドラッグ〟という表現は、投与後、化学的または生理学的プロセスを経てインビボで薬物を放出する（例えば、プロドラッグが、生理学的pHになることにより所望の薬物形態に変換される）薬物前駆物質である化合物を指す。例示的プロドラッグは、切断により、相当する遊離酸を放出し、本発明の化合物のこのような加水分解可能なエステル形成残基としては、それらに限定される訳ではないが、カルボン酸置換基｛例えば、R^1が、－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）$_2X^6$（ここで、X^6は水素である）であるか、またはR^2もしくはA^1がカルボン酸を含有する｝｛ここで、遊離の水素は、（C_1－C_4）アルキル、（C_2－C_{12}）アルカノイルオキシメチル、（C_4－C_9）１－（アルカノイルオキシ）エチル、５個から10個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルカノイルオキシ）－エチル、３個から６個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、４個から７個の炭素原子を有する１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、５個から８個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、３個から９個の炭素原子を有するＮ－（アルコキシカルボニル）アミノメチル、４個から10個の炭素原子を有する１－（Ｎ－（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、３－フタリジル、４－クロトノラクトニル、ガンマ－ブチロラクトン－４－イル、ジ－Ｎ，Ｎ－（C_1－C_2）アルキルアミノ（C_2－C_3）アルキル（例えば、β－ジメチルアミノエチル）、カルバモイル－（C_1－C_2）アルキル、Ｎ，Ｎ－ジ（C_1－C_2）－アルキルカルバモイル－（C_1－C_2）アルキルおよびピペリジノ－、ピロリジノ－またはモルホリノ（C_2－C_3）アルキルにより置換される｝が挙げられる。

[0061] 他のプロドラッグの例は、一般式（Ｉ）のアルコール［ここで、ヒドロキ

シル置換基（例えば、R^1は、ヒドロキシルを含有する）の遊離の水素は、（C_1－C_6）アルカノイルオキシメチル、１－（（C_1－C_6）アルカノイルオキシ）エチル、１－メチル－１－（（C_1－C_6）アルカノイルオキシ）エチル、（C_1－C_6）アルコキシカルボニルオキシメチル、Ｎ－（C_1－C_6）アルコキシ－カルボニルアミノ－メチル、スクシノイル、（C_1－C_6）アルカノイル、α－アミノ（C_1－C_4）アルカノイル、アリールアセチルおよびα－アミノアシル、またはα－アミノアシル－α－アミノアシル｛ここで、このα－アミノアシル部分は、独立に、蛋白質に見い出される天然に存在するＬ－アミノ酸、Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ（C_1－C_6）アルキル）$_2$またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシル離脱に起因する基）のいずれかである｝により置換される］を放出する。

[0062] アミノ置換基｛例えば、R^7、R^8が水素である場合、遊離の水素のひとつは、（C_2－C_{12}）アルカノイルオキシメチル、（C_4－C_9）１－（アルカノイルオキシ）エチル、５個から10個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルカノイルオキシ）－エチル、３個から６個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、４個から７個の炭素原子を有する１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、５個から８個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、３個から９個の炭素原子を有するＮ－（アルコキシカルボニル）アミノメチル、４個から10個の炭素原子を有する１－（Ｎ－（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、３－フタリジル、４－クロトノラクトニル、ガンマ－ブチロラクトン－４－イル、ジ－Ｎ，Ｎ－（C_1－C_2）アルキルアミノ（C_2－C_3）アルキル（例えば、β－ジメチルアミノエチル）、カルバモイル－（C_1－C_2）アルキル、Ｎ，Ｎ－ジ（C_1－C_2）－アルキルカルバモイル－（C_1－C_2）アルキルおよびピペリジノ－、ピロリジノ－またはモルホリノ（C_2－C_3）アルキルにより置換される｝が挙げられる。

[0063] 一般式（Ｉ）のカルボン酸のカルボキシル基がエステルにより置換される本発明のプロドラッグは、DMFのような不活性な溶媒中の炭酸カリウムのよう

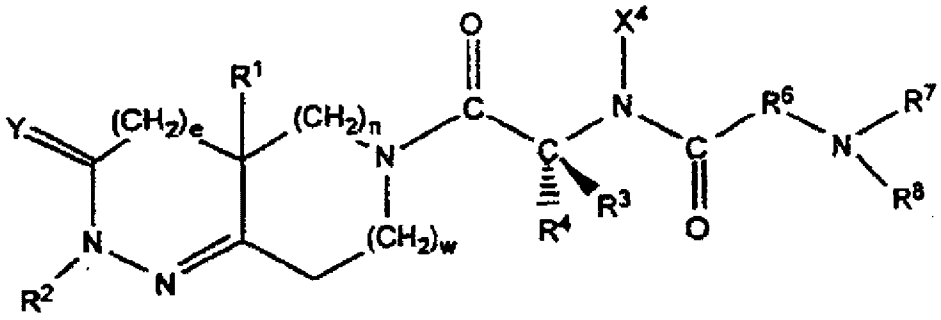
な塩基の存在下、約０℃から100℃の温度で約１から約24時間、カルボン酸と適切なハロゲン化アルキルを混合することにより調製することができる。あるいは、この酸を、濃硫酸のような触媒量の酸の存在下、約20℃から120℃の温度で、好ましくは還流で、約１時間から約24時間、溶媒としての適切なアルコールと合わせる。別の方法は、THFのような不活性な溶媒中のこの酸の反応、付随する物理的（例えば、ジーン スターク トラップ）または化学的（例えば、分子ふるい）手段による産生した水の除去である。

[0064] アルコール基がエーテルとして誘導された本発明のプロドラッグは、DMFのような不活性な溶媒中の炭酸カリウムのような塩基の存在下、約０℃から100℃の温度で約１から約24時間、アルコールと適切な臭化または沃化アルキルとを合わせることにより調製することができる。アルカノイルアミノメチルエーテル類は、米国特許4,997,984に記載の方法により、THFのような不活性な溶媒中の触媒量の酸の存在下、アルコールとビス－（アルカノイルアミノ）メタンとの反応により得ることができる。あるいは、これらの化合物は、J. Org. Chem. 1994, 59, 3530ページのホフマン（Hoffman）等により述べられた方法により調製することができる。

[0065] 上記で定義された用語の或るものは、上記の一般式において１回以上出現してもよく、このような出現に関し、各用語は、他と独立して定義される。

[0066] 本発明の化合物は、全て、上記構造式（Ｉ）中の星印により指摘したような少なくとも１個の不斉中心を有する。更なる不斉中心は、分子上の種々の置換基の性質に依存して分子上に存在することができる。このようなそれぞれの不斉中心は、２個の光学異性体を生じさせるものであり、分離した、純粋または部分的に精製した光学異性体のような全ての光学異性体、それらのラセミ混合物またはジアステオマー混合物は、本発明の範囲内に含まれるものとする。星印により表される不斉中心の場合、絶対立体化学のより活性な、従ってより好ましい異性体は、一般式（IA）で示されることを見い出した。この好ましい絶対配置も、一般式（Ｉ）に当てはまる。

[化10]



(IA)

[0067] R[4]置換基が水素である場合、不斉中心の空間配置は、Ｄ－アミノ酸のそれに相当する。多くの場合、これは、Ｒ－またはＳ－立体化学的アサインメントを作るのに用いるR[3]およびR[4]の相当物により変化するが、これもＲ－配置と呼ばれる。

[0068] 本化合物は、通常、無機および有機酸を用いることから誘導される塩のようなそれらの薬学的に許容することのできる酸付加塩の形態で提供される。このような酸の例は、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、Ｄ－酒石酸、Ｌ－酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸等である。更に、カルボキシのような酸性官能基を含有する特定の化合物は、対イオンをナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等、ならびに有機塩基から選ぶことのできるそれらの無機塩の形態で提供することができる。

[0069] 薬学的に許容することのできる塩は、約１当量の一般式（Ｉ）の化合物を量り取り、これと約１当量の所望の塩の好適な相当する酸とを接触させることにより形成する。仕上げおよびその結果できた塩の単離は、当業者等に周知である。適当な塩に関する総説については、Stahl及びWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties、Selection、and Use」(Wiley-VCH、Weinheim、Germany、2002)が挙げられる。

[0070] 本発明の化合物は、非溶媒和と溶媒和の両形態で存在することができる。本明細書において、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物及び１種又は複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールを含む分子錯体について

記載するために使用される。

[0071] 前述の溶媒和物と対照的に、薬物及びホストが化学量論的又は非化学量論的な量で存在する包接体、薬物－ホスト包接錯体などの錯体も、本発明の化合物の範囲内に含まれる。化学量論的又は非化学量論的な量であってよい２種以上の有機及び／又は無機成分を含有する薬物の錯体も含まれる。得られる錯体は、イオン化、部分的イオン化、又は非イオン化であってよい。そのような錯体の総説については、HaleblianによるJ Pharm Sci、64(8)、1269～1288(1975年8月)が挙げられる。

[0072] 本発明の化合物へのすべての記述には、それらの塩、溶媒和物及び錯体ならびにそれらの塩の溶媒和物及び錯体への言及を含むものである。

[0073] 本発明の化合物には、本明細書において定義されている多形体、プロドラッグ、それらの異性体（光学異性体、幾何異性体及び互変異性体を含む）ならびに本発明の化合物の同位体標識化合物を含むものである。

[0074] 上述のように、本発明には、以上に定義されている本発明の化合物のすべての多形体を含む。

[0075] １個又は複数の不斉炭素原子を含む本発明の化合物は、２種以上の立体異性体として存在することがある。本発明の化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含む場合、幾何学的なシス／トランス（すなわちＺ／Ｅ）異性体が可能である。本発明の化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基又は芳香族部分を含む場合、互変異性の異性化（「互変異性」）が存在することがある。その結果、単一の化合物が２種以上のタイプの異性を示すことがある。

[0076] ２種以上のタイプの異性を示す化合物、及びそれらの１個又は複数の混合物を含む本発明の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体及び互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性である、例えば、Ｄ－乳酸塩又はＬ－リジンであるか、あるいはラセミである、例えば、ＤＬ－酒石酸塩又はＤＬ－アルギニンである酸付加塩又は塩基塩も含まれる。

[0077] シス／トランス異性体は、当業者によく知られている従来技法、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶などによって分離することができる。

[0078] 個々の鏡像異性体を調製／分離するための従来技法には、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いるラセミ化合物（又は塩もしくは誘導体のラセミ化合物）の分割を含むものである。

[0079] あるいは、ラセミ化合物（又はラセミ前駆体）を、適当な光学活性化合物、例えばアルコール、又は、本発明の化合物が酸性又は塩基性部分を含む場合には、酒石酸又は１－フェニルエチルアミンなどの酸又は塩基と反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方又は双方は、当業者によく知られている手段によって対応する純粋な１個又は複数の鏡像異性体に変換することができる。

[0080] 本発明の化合物中のキラル化合物（及びそのキラル前駆体）は、０～５０％（V/V）のイソプロパノール、通常は２～２０％（V/V）、及び０～５％（V/V）のアルキルアミン、通常は０．１％（V/V）のジエチルアミンを含有する炭化水素、通常はヘプタン又はヘキサンからなる移動層による不斉樹脂上のクロマトグラフィー、通常はＨＰＬＣを用い、鏡像異性的に富化された形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が得られる。

[0081] 立体異性の集合体は、当業者に知られている従来技法によって分離することができる。例えば、ＥＬ Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley、New York、1994)が挙げられる。

[0082] 本発明には、１個又は複数の原子が、同じ原子番号であるが、自然に通常見いだされる原子量又は質量数と異なる原子量又は質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる本発明の化合物の同位体標識化合物がすべて含まれる。

[0083] 本発明の化合物中に含めるのに適当な同位体の例には、^{2}Ｈ及び^{3}Ｈなどの水素、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ及び^{14}Ｃなどの炭素、^{38}ＣＩなどの塩素、^{18}Ｆなどのフッ素、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉなどのヨウ素、^{13}Ｎ及び^{15}Ｎなどの窒素、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ及び^{18}Ｏなどの酸素、^{32}Ｐなどのリン、及び^{35}Ｓなどのイオウの同位体を含

む。

[0084] 本発明の化合物に含まれる特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み入れた同位体標識化合物は、癌の治療（診断、症状の緩和、QOLの向上、予防を含む）に伴う薬物及び／又は基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち^{3}Ｈ、及び炭素－１４、すなわち^{14}Ｃは、組み入れの容易さ及び敏速な検出手段に鑑みてこの目的に特に有用である。

[0085] 重水素、すなわち^{2}Ｈなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増加又は用量要件の軽減を提供することがあるため、ある環境において好ましいことがある。

[0086] ^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ及び^{13}Ｎなどのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）研究において有用なことがある。

[0087] 通常、本発明の化合物に含まれる同位体標識化合物は、当業者に知られている従来技法により、又は前に用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用い、添付の実施例及び調製に記載の方法に類似した方法により調製することができる。

[0088] 本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されている、例えばD_2O、ｄ６－アセトン、ｄ６－ＤＭＳＯであってよい溶媒和物を含む。

[0089] 医薬使用を目的とする本発明の化合物は、結晶性製品又は無定形製品として投与することができる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、又は噴霧乾燥、又は蒸発乾燥などの方法により、例えば、固体プラグ(solid plug)、粉末、又はフィルムとして得ることができる。この目的には、マイクロ波又は高周波乾燥を使用することができる。

[0090] 本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内もしくは皮下注射、または移植）、経鼻、経膣、経直腸、舌下、または局所的投

与経路により投与することができ、各投与経路に好適な剤形を提供するように薬学的に許容することのできる担体と共に処方することができる。

[0091] 経口投与用の固形剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。このような固形剤形では、活性化合物を、白糖、乳糖またはデンプンのような少なくとも１種の不活性な薬学的に許容することのできる担体と混合する。このような剤形は、慣例のように、このような不活性な希釈剤以外の更なる物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤も含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝化剤も含むことができる。錠剤および丸剤は、更に、腸溶コーティング剤で調製することができる。

[0092] 経口用液体剤形としては、薬学的に許容することのできる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、水のような当業界で普通に用いられる不活性な希釈剤を含有するエリキシル剤が挙げられる。このような不活性な希釈剤に加えて、組成物は、湿潤化剤、乳化剤および懸濁化剤のようなアジュバント、ならびに甘味料、着香料および香料も含むことができる。

[0093] 本発明による非経口投与用製剤としては、滅菌水性もしくは非水性液剤、懸濁剤、または乳剤が挙げられる。非水性溶媒または賦形剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油およびコーン油のような植物油、ゼラチン、ならびにオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステル類である。このような剤形は、保存料、湿潤化剤、乳化剤、および分散化剤のようなアジュバントも含有することができる。それらは、例えば、細菌保持フィルターを介した濾過により、滅菌剤を組成物中に含有することにより、組成物を放射線照射することにより、または組成物を加熱することにより滅菌することができる。また、これらは、使用直前に、滅菌水、または他の滅菌した注射可能な媒体に溶解することのできる滅菌固形組成物の形態で製造することもできる。

[0094] 経直腸または経膣投与用組成物は、好ましくは、活性物質に加えて、ココアバターまたは坐剤ロウのような医薬品添加物を含有することのできる坐剤

である。

[0095] 経鼻または舌下投与用組成物は、当業界で周知の標準医薬品添加物と共に調製することもできる。

[0096] 口腔内局所投与（例えば、口内又は舌下）用の製剤としては、スクロース及びアラビアガム又はトラガカントガムのような香味基剤中に有効成分を含んでなるトローチ剤；及びゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアガムなどの基剤中に有効成分を含んでなる香錠が挙げられる。

[0097] また本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩はデポー製剤（持続性製剤）として処方してもよい。かかる長時間作用性製剤は埋植（例えば、皮下又は筋肉内）又は筋肉注射により投与してもよい。よって化合物は、例えば好適な高分子もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）もしくはイオン交換樹脂とともに、又は例えば遅溶性塩のような遅溶性誘導体として処方してもよい。

[0098] 製剤は、特に上記で述べた成分の他、問題の製剤のタイプを考慮して、当技術分野で通常の他の薬剤、例えば香味剤などの経口投与に好適なものを含んでもよい。

[0099] 本発明の組成物中の有効成分の量は、変えることができるが、しかしながら、有効成分の量は、適切な剤形が得られるようなものである必要がある。選ばれる用量は、所望の治療効果、投与経路、および治療期間に依存する。通常、成長ホルモンの効果的な放出を得るために、１日当たり0.0001から100mg/kg体重の用量水準を、ヒトおよび他の動物、例えば哺乳類に投与する。

好ましい用量範囲は、１日当たり0.01から5.0mg/kg体重であり、これは、１回用量として投与することができるし、又は複数回量に分割することもできる。

[0100] 本発明の化合物（Ｉ）またはその塩（以下、単に本発明化合物と略記する）は、悪液質の改善作用、すなわち悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する進行性の体重減少（脂肪組織分

解による体重減少および筋肉組織分解による体重減少を含む）、貧血、浮腫、食欲不振などを主な症状とする全身性の症候群を改善する作用を有する。また、本発明化合物の毒性は低い。本発明の治療剤は、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）における悪液質の治療剤あるいは栄養失調の治療剤などとして用いられる。ここにおいて、悪液質としては、例えば癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、慢性閉塞性肺疾患性悪液質、慢性腎臓病性悪液質、心不全性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質が挙げられる。本発明の治療剤は悪液質の中でも、悪性腫瘍、特に固形癌に起因するものに好ましく用いられる。

[0101] 本発明の治療剤は、本発明化合物をそのまま用いてもよいが、通常本発明化合物と自体公知の薬理学的に許容される担体などとを混合して得られる医薬組成物として用いられる。ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

[0102] 溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリ

コール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、トリカプリリンなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

[0103] 本発明の化合物を悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質の治療に使用する場合、１つまたは２つ以上の別のグレリン受容体作動活性を有する化合物と、他の薬理活性化合物（第二の活性薬剤）と有効に組み合わせられ得る。

[0104] たとえば、本発明の治療剤は、第二の活性薬剤として、他の化学療法剤または免疫療法剤などの薬剤と同時に同一対象に投与することができ、また時間差をおいて同一対象に投与することもできる。これらの薬剤の投与量は、それぞれ臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。ま

た、本発明の治療剤と他の薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例えば、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例えば、メソトレキセート、５－フルオロウラシル）、抗癌性抗生物質（例えば、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例えば、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも５－フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例えば、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例えば、インターフェロン、インターロイキン（ＩＬ））、コロニー刺激因子（例えば、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）などが挙げられ、中でもＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２などが好ましい。

[0105] さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、インドメタシン）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Reseach）、第４９巻、５９３５～５９３９頁、１９８９年〕、プロゲステロン誘導体（例えば、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第１２巻、２１３～２２５頁、１９９４年〕、糖質ステロイド（例えば、デキサメサゾン）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例えば、エイコサペンタエン酸）〔ブリティシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第６８巻、３１４～３１８頁、１９９３年〕、成長ホルモン、ＩＧＦ－１、あるいは悪液質を誘導する因子であるＴＮＦ－α、ＬＩＦ、ＩＬ－６、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明の治療剤と併用することができる。

[0106] 本発明化合物は、利尿剤と組み合わせて用いることもできる。この際、本発明化合物および利尿剤の投与時期は限定されず、これらを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。利尿剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と利尿剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、利尿剤を通常約０．０１～約１００重量部、好ましくは約０．１～約２０重量部用いればよい。なお、利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体製剤（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0107] 本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む悪液質の治療に使用されるキットも、本発明の１つである。本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに当該医薬組成物に関する記載物であって、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質を治療するために使用され得る又は使用されるべき旨が記された記載物を含む製品も、本発明の１つである。

[0108] 用語「治療」は、本明細書中に使用するとき、この用語がそれに適用されるところの障害又は症状、又はこのような障害又は症状の中の１つ以上の兆候の進行を、反転させ、軽減し、阻害し、又はそれを防止することをいう。

また「治療」は、悪液質を治療することのみならず、症状の緩和、QOLの向上、いわゆる予防の概念を広く含むものである。したがって「治療剤」も「予防剤」を含むものである。

[0109] 本発明の他の特徴及び利点は、明細書中の説明及び請求の範囲から明らかであろう。本発明は、特定の態様について説明するが、本分野において知られた又は慣用実務内にある実施可能な他の変更及び修正も本発明に包含され、請求の範囲内にある。本願は、一般に、本発明の本質に従う本発明の均等物、変化物、使用、又は改作物も包含するものである。

[0110] 本発明の化合物は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質の治療効果を高めるために十分な量で投与される。このような治療的有効量は、処置されるべき特定の症状、患者の症状、投与経路、配合処方、実務者の判断、その他の要因で変化する。本開示に照らして当業者に明らかなものに依存し、日常的な最適化技術を用いて、決定される。

[0111] 本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、治療用組成物中に取り込まれることができる。このような薬剤は、医薬として許容される輸送媒体又は担体と混合される。

[0112] 医薬として許容される輸送媒体は、医薬投与に適合した、溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、及び等張及び吸収遅延剤を含む。上記媒体は、他の活性又は不活性成分を含むこともできる。

[0113] 本発明の化合物の治療効果は、試験管内又は実験動物における標準的な治療手順により、例えば、ED_{50}（集団の５０％において治療的に有効な投与量）を決定することで測定することができる。

[0114] 試験管内アッセイ及び動物試験から得られたデータは、ヒトに処方する投与量の幅を決める際に使用することができる。この投与量は、配合処方及び投与経路に従って変動しうる。本発明に係る方法において使用される本発明の化合物に関しては、この治療的有効投与量は、まず、試験管内アッセイや

哺乳類を用いたアッセイから推定することができる。これらのアッセイを参考に循環血漿中薬物濃度範囲を達成するような投与量を、動物モデルにおいて処方することができる。このような情報は、ヒトにおいて有用な投与量をより正確に決定するために使用される。また、ヒトのデータから治療的有効投与量を決めることもできる。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィー、質量分析計により計測される。

[0115] 当業者は、哺乳動物を有効に治療するためには、疾患又は障害の重度、前処理、哺乳動物の一般健康状態及び／又は年齢、その他の共存する疾患が、投与量及びタイミングに影響を及ぼす場合があることは周知である。さらに、治療的有効量を用いた本発明の化合物による哺乳動物の治療は、単回の処置、隔日投与又は連続投与の処置を含むこともできるが、これらに限定されるものではない。

特にヒト患者に投与される化合物の正確な量は医師の判断によることになろう。しかしながら、使用される用量は患者の年齢及び性別、治療しようとする正確な症状及びその重篤度、ならびに投与経路をはじめとするいくつかの因子によるものである。

[0116] 本発明の化合物は、多くは医薬組成物の形で投与される。かかる組成物は、１種類以上の薬学上許容される担体又は賦形剤と混合して提供されることも常法である。好ましくは、癌の治療に用いる医薬組成物である。癌の治療に用いる、本発明の化合物を含む医薬組成物も、本発明の１つである。

[0117] 本発明の化合物は原料化学物質として投与することもできるが、医薬製剤として提供することが好ましい。製剤は化合物を、それに対する１種類以上の許容される担体又は希釈剤、所望により他の治療成分とともに含有する。この担体はその製剤の他の成分と相溶性であり、かつその受容者に対して有害でないことが必要である。

[0118] 治療用組成物は、目的の投与経路に適するように配合される。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、皮膚内、皮下）、経口（例えば、経口摂取又は吸入）、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸及び局所（経皮、口内

及び舌下を含む）投与が挙げられる。溶液又は懸濁液は、Remington’s Pharmacentical Sciences, (18th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990))中に記載される方法で調製することができる。

[0119] 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もできる。このキットは２種類又はそれ以上の別々の薬剤組成物：本発明の化合物；本明細書に述べるような第二の活性薬剤を含む。このキットは、通常、例えば分割式ボトル又は分割式ホイルパケットのような、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。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、又は処方医師によって組み合わせた個々の成分を滴定する必要がある場合に、特に有用である。

[0120] このようなキットの１例はいわゆるブリスターパックを含む。ブ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。ブ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ブ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、錠剤又はカプセルを前記開口によって取り出すことができる。

[0121] 併用療法の例示的方法

特定の実施態様において、本明細書に提供される方法は、１つ以上の第二

の活性薬剤と組み合わせて、及び／又は外科手術と組み合わせて、本発明の化合物を投与することを含む。患者に対する本発明の化合物及び第二の活性薬剤の投与は、同じか、又は異なる投与経路によって同時に、又は連続して行うことができる。特定の活性薬剤のために使用される特定の投与経路の適合性は、活性薬剤自体(例えば、それが血流に入る前に分解することなく経口投与することができるかどうか)及び治療される疾患に依存する。第二の活性薬剤のための投与の推奨される経路は、当業者に公知である。例えば、医師用卓上参考書(Physician's DESK Reference)を参照されたい。

[0122] 一つの実施態様において、本発明の化合物又は第二の活性薬剤はそれぞれ、静脈内又は皮下に１日に１回又は２回、通常約0.１～約3,000mg、好ましくは約１～約1,000mg、より好ましくは約5～約500mg、さらに好ましくは約10～約375mg又は最も好ましくは約50～約200mgの量で投与される。

[0123] 別の実施態様において、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質を治療し、予防し、もしくは管理するために現在使用されるその他の非薬物に基づいた療法を含むが、限定されない。従来の療法と組み合わせて(例えば、前に、間に、又は後に) 本発明の化合物を投与することを含む方法が本明細書によって提供される。理論によって限定されないが、本発明の化合物は、従来の療法と同時に与えられるときに、相加作用又は相乗効果を提供し得ると考えられる。

[0124] 特定の実施態様において、第二の活性薬剤は、本発明の化合物と同時投与されるか、又は通常約1～50時間遅れて投与される。特定の実施態様において、本発明の化合物は、最初に投与され、続いて通常約1～50時間遅れて第二の活性薬剤と共に投与される。その他の実施態様において、第二の活性薬剤は、最初に投与され、続いて通常約1～50時間遅れて本発明の化合物と共に投与される。いくつかの実施態様において、遅延は、好ましくは24時間である。

[0125] 一つの実施態様において、本発明の化合物は、通常一日量として約0.1～3000mgの量で、単独又は本明細書に開示した第二の活性薬剤と組み合わせて、

従来の療法の使用の前に、間に、又は後に投与することができる。

[0126] 別の実施態様において、本明細書に提供される方法には：a)その必要のある患者に対して通常、一日量として約0.1～3000mgの用量の本発明の化合物を投与すること、及びb)補助的治療薬等の第二の活性薬剤の治療上有効量を投与することを含む。

[0127] 本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

[0128] 本発明の化合物を１つ以上の他の第二の治療薬（第二の活性薬剤）と組み合わせて使用する場合、いずれかの好適な経路で逐次又は同時投与のいずれを行ってもよい。

[0129] 上記の組合せは、多くは、医薬製剤の形での使用に提供されるため、上記の組合せを医薬上許容される担体又は賦形剤とともに含む医薬製剤の使用も本発明の態様である。かかる組合せの個々の成分は、個別の又は組み合わされた医薬製剤で、逐次又は同時投与のいずれを行ってもよい。

[0130] 本発明の化合物を同じ病気に対して有効な第二の治療薬と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は化合物を単独で使用する場合とは異なる。好適な用量については当業者により容易に明らかとなろう。

[0131] 同様に、本発明の化合物を同じ病気に対して有効な第二の治療薬と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は化合物を単独で使用する場合とは異

なってくることは、当業者には明らかであり、好適な量も当業者により決めることができる。

[0132] 好ましい単位投与形は、有効成分の有効な一日用量又はその好適な画分を含有するものである。例えば、本発明の化合物を有する化合物の一日当たりの用量は、約0.1ｍｇ～3000ｍｇが好ましく、さらに好適には約1ｍｇ～1000ｍｇである。先にも記載したように、用量は、患者個々の事情により、変化するものであって、これらに限定されるものではない。

[0133] 本発明の化合物又は該化合物を含む医薬組成物の好適な投与対象としては、ヒトを含む哺乳動物である。中でも、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、心不全、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する悪液質を有する哺乳動物が好ましい。

実施例

[0134] 化合物Ａ：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。

化合物Ｂ：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。

[0135] 実施例１　担癌マウスの体重減少の抑制作用

マウス結腸癌ｃｏｌｏｎ２６を用いた担癌マウスは癌性悪液質の症状をよく再現できる系として知られている（キャンサー・リサーチ，５０巻，４５２８～４５３２頁（１９９０年））。本試験ではマウス結腸癌ｃｏｌｏｎ２６と同一手法で樹立されたマウス結腸癌ＣＴ２６細胞（ジャーナルオブイムノロジー，１５４巻，４６８５～４６９２頁（１９９５年））を用いた担癌マ

ウスを用い、体重に対する本発明の化合物Ａの作用を評価した。すなわち、7週齢のＢＡＬＢ／ｃマウスの脇腹皮下に５×１０^{6}個のマウス結腸癌ＣＴ２６細胞を移植した。移植を行ったマウスを２群に分け、移植翌日から対照群には注射用水、化合物投与群には化合物Ａ７５ｍｇ／ｋｇを一日一回連日経口投与した。投与容量は１０mL／ｋｇとした。移植後５日後および１０日後にマウスの腫瘍径（長径および短径）を計測し、長径×（短径）^{2}／２の式より腫瘍体積を算出した。また、移植した後毎日マウスの体重を測定した。マウス結腸癌ＣＴ２６細胞の移植５日後および１０日後の腫瘍体積ならびに移植１０日後の体重を、それぞれ〔表１〕に示す。データは平均値±標準誤差で表わす。

[0136] [表1]

	移植５日後の腫瘍体積（mm^{3}）	移植１０日後の腫瘍体積（mm^{3}）	移植１０日後の体重（ｇ）
対照群	１３０±６	２８５±２６	２０．０±０．４
化合物投与群	１３７±８	２９１±２５	２２．３±０．２

[0137] 結果

対照群では徐々に腫瘍は増殖し、移植後１０日目の腫瘍体積は２８５±２６mm^{3}となった。対照群と比較して化合物投与群の腫瘍体積は、２９１±２５mm^{3}であり、腫瘍体積変化に有意差は認められなかった。したがって、この結果は、化合物投与群と対照群とを比較しても化合物Aが腫瘍体積を変化させるものではないことを意味している。

移植前の対照群と化合物投与群の体重に差はなかったが、マウス結腸癌CT２６細胞を移植した担癌マウスに、化合物Ａを投与すると、移植１０日後には対照群に対して、化合物投与群の体重が有意に増加していることが明らかとなった。対照群と化合物投与群との間には、統計的にも０．１%以下の危険率で有意差が認められており、この事実を支持している。

これらの結果は、化合物Ａが悪液質の改善剤又は治療剤として有用であることを示している。

[0138] 実施例２　癌移植ラットの体重減少の抑制作用

動物に癌細胞または癌組織を移植すると、摂餌量の減少や体重の減少が引き起こされることから、癌悪液質の動物モデルとして利用されている（エンドクリノロジー“Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ”１４８巻，３００４－３０１２，２００７）．このモデルを用いて、化合物Ａの効果を検討した。メチルコラントレンにより誘導した肉腫細胞をラットの腹部皮下に注入した。その後約８日間通常環境で飼育し、癌提供動物を作製した。癌提供動物から得た０．２－０．３ｇの新鮮な癌組織を麻酔下ラットの腹部皮下に移植した。癌移植の６－７日後から、化合物Ａを一日一回、５日間から１４日間投与し、経日的に体重を測定した。化合物Ａは用量依存的に悪液質発現の指標となる担癌動物の体重減少の進行を有意に抑制した。

[0139] 化合物Ｂにつき、上記と同様の実験を行った結果、化合物Ａと同様、用量依存的に悪液質発現の指標となる担癌動物の体重減少の進行を有意に抑制した。

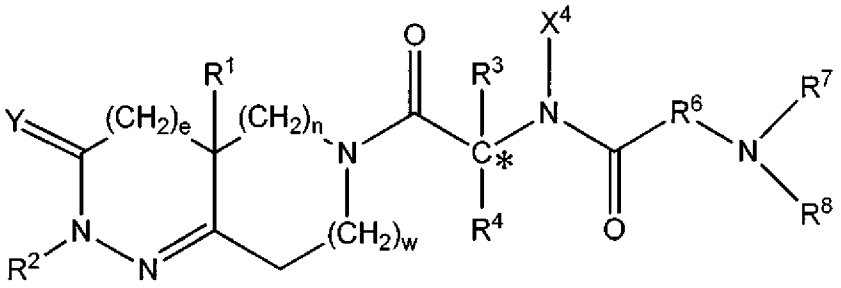
産業上の利用可能性

[0140] 本発明の化合物は、悪液質の改善又は治療のために使用できる。

請求の範囲

[請求項1] ヒト又は動物において悪液質を治療する医薬品の製造のための一般式（I）で示される化合物、当該化合物のラセミ混合物およびジアステレオマー混合物および光学異性体ならびに薬学的に許容することのできるその塩およびそのプロドラッグからなる群より選択される１以上の使用：

[化1]



（I）

[ここで、ｅは、０または１であり；

ｎおよびｗは、それぞれ独立に０、１または２であるが；

但し、ｗおよびｎは、同時に両方とも０であってはならず；

Ｙは、酸素または硫黄であり；

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_2X^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$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－Ａ^{1}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－Ｙ^{1}－（Ｃ$_{1}$－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$_{3}$－Ｃ$_{7}$）シクロアルキルであり

｛ここで、Ｒ^{1}の定義におけるアルキルおよびシクロアルキル基は、（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、－ＣＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾール－５－イルまたは１個、２個もしくは３個のフルオロで任意に置換され；

Ｙ^{1}は、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{m}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＸ^{6}－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｎ（Ｘ^{6}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＸ^{6}－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｘ^{6}）－または－ＯＣ（Ｏ）－であり；

ｑは、０、１、２、３または４であり；

ｔは、０、１、２または３であり；

前記（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$基および（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$基は、それぞれ、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、－ＣＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$）アルキルエステル、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、１個、２個もしくは３個のフルオロまたは１個もしくは２個の（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$）アルキルで任意に置換することができる｝；

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}またはＡ^{1}であり｛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、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$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ａ^{1}、－Ｃ（Ｏ）（Ｘ^{6}）、ＣＦ$_{3}$、ＣＮまたは１個、２個もしくは３個

のハロゲンで任意に置換される}；

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または－（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｛ここで、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個、２個、３個、４個もしくは５個のハロゲン、または１個、２個もしくは３個のOX^3で任意に置換され；

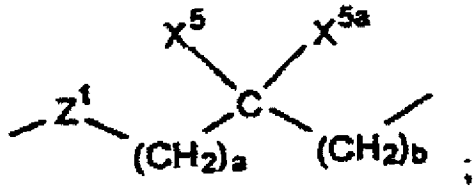
X^1は、O、S（O）$_m$、－N（X^2）C（O）－、－C（O）N（X^2）－、－OC（O）－、－C（O）O－、－CX^2＝CX^2－、－N（X^2）C（O）O－、－OC（O）N（X^2）－または－C≡C－である｝；

R^4は、水素、（C_1－C_6）アルキルもしくは（C_3－C_7）シクロアルキルであるか、又はR^3およびR^4は、それらが結合している炭素原子と共に、（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、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を有する部分的に飽和した若しくは全て飽和した４－から８－員環を形成するか、又は窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和していない、若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環に縮合した、部分的に飽和した若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系であり；

X^4は、水素もしくは（C_1－C_6）アルキルであるか又は、X^4は、R^4およびX^4が結合している窒素原子およびR^4が結合している炭素原子と共に、５から７員環を形成し；

R^6は、結合であるか、または

[化2]



であり｛ここで、ａおよびｂは、独立に０、１、２または３であり；Ｘ[5]およびＸ[5a]は、それぞれ、水素、トリフルオロメチル、Ａ[1]および任意に置換される（Ｃ[1]－Ｃ[6]）アルキルから成る群から独立に選ばれ；Ｘ[5]およびＸ[5a]の定義における任意に置換される（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]）および－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｘ[2]）（Ｘ[2]）から成る群から選ばれる置換基で任意に置換されるか；

またはＸ[5]もしくはＸ[5a]を有する炭素は、Ｒ[7]およびＲ[8]を有する窒素と、各アルキレン橋が１個から５個の炭素原子を含有する１個もしくは２個のアルキレン橋を形成するが、但し、１個のアルキレン橋が形成される場合は、両方ではなくＸ[5]もしくはＸ[5a]が、炭素原子上に存在することができ、両方ではなくＲ[7]もしくはＲ[8]が、窒素原子上に存在することができ、更に２個のアルキレン橋が形成される場合は、Ｘ[5]およびＸ[5a]は、炭素原子上に存在することはできず、Ｒ[7]およびＲ[8]は窒素原子上に存在することができず；

または、Ｘ[5a]およびＸ[5]は、それらが結合している炭素原子と共に、部分的に飽和したもしくは全て飽和した３－から７－員環、または酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を有する部分的に飽和したもしくは全て飽和した４－から８－員環を形成し；

または、Ｘ[5a]およびＸ[5]は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘ

テロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない５－もしくは６－員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個または２個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した若しくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系を形成し；

Z^1は、結合、ＯまたはＮ－X^2であるが、但し、ａおよびｂが両方とも０である場合は、Z^1は、Ｎ－X^2またはＯではない｝；

R^7およびR^8は、独立に、水素または任意に置換された（C_1－C_6）アルキルである｛ここで、R^7およびR^8の定義における任意に置換された（C_1－C_6）アルキルは、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個から５個のハロゲン、１個から３個のヒドロキシ、１個から３個の－Ｏ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_{10}）アルキルまたは１個から３個の（C_1－C_6）アルコキシで任意に独立に置換される｝か；またはR^7およびR^8は、共に、－（CH_2）$_r$－Ｌ－（CH_2）$_r$－｛ここで、Ｌは、Ｃ（X^2）（X^2）、Ｓ（Ｏ）$_m$またはＮ（X^2）である｝を形成することができ；

各例のA^1は、独立に、（C_5－C_7）シクロアルケニル、フェニルまたは、酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない４－から８－員環、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和した、若しくは全て飽和していない５－もしくは６－員環に縮合した、窒素、硫黄および酸素から成る群から独立に選ばれる１個から４個のヘテロ原子を任意に有する部分的に飽和した、全て飽和していないもしくは全て飽和した５－もしくは６－員環から成る二環式環系であり；

各例のA^1は、A^1が二環式環系である場合、一方又は任意に両方の環において、３個までの置換基で独立に任意に置換され、各置換基は、

Ｆ、ＣＩ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_2$Ｈ、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$_2$Ｎ（Ｘ^6）（Ｘ^6）、－Ｎ（Ｘ^6）ＳＯ$_2$－フェニル、－Ｎ（Ｘ^6）ＳＯ$_2$Ｘ^6、－ＣＯＮＸ^{11}Ｘ^{12}、－ＳＯ$_2$ＮＸ^{11}Ｘ^{12}、－ＮＸ^{6}ＳＯ$_2$Ｘ^{12}、－ＮＸ^{6}ＣＯＮＸ^{11}Ｘ^{12}、－ＮＸ^{6}ＳＯ$_2$ＮＸ^{11}Ｘ^{12}、－ＮＸ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｘ^{12}、イミダゾリル、チアゾリルおよびテトラゾリルから成る群から独立に選ばれるが、但し、Ａ^{1}が、任意にメチレンジオキシで置換される場合、それは、１個のメチレンジオキシで置換することだけができ｛ここで、Ｘ^{11}は、水素、または任意に置換される（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり；Ｘ^{11}を定義した任意に置換される（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個から５個のハロゲン、１個から３個のヒドロキシ、１個から３個の（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルカノイルオキシまたは１個から３個の（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルコキシで任意に独立に置換され；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、フリルまたはチエニルであるが、但し、Ｘ^{12}が水素ではない場合、Ｘ^{12}は、ＣＩ、Ｆ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_3$およびＣＦ$_3$から成る群から独立に選ばれる１個から３個の置換基で任意に置換されるか；

または、Ｘ^{11}およびＸ^{12}は、共に、－（ＣＨ$_2$）$_r$－Ｌ^1－（ＣＨ$_2$）$_r$－を形成し；Ｌ^{1}は、Ｃ（Ｘ^2）（Ｘ^2）、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_m$またはＮ（Ｘ^2）である｝；

各例のｒは、独立に１、２または３であり；

各例のＸ^{2}は、独立に、水素、任意に置換される（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、または任意に置換される（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$）シクロアルキルであり｛ここ

で、X^2の定義における、任意に置換される（C_1－C_6）アルキルおよび任意に置換される（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個から５個のハロゲンまたは１個から３個のＯＸ^{3}で任意に独立に置換される｝；

各例のＸ^{3}は、独立に、水素または（C_1－C_6）アルキルであり；

Ｘ^{6}は、独立に、水素、任意に置換される（C_1－C_6）アルキル、（C_2－C_6）ハロゲン化アルキル、任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキル、（C_3－C_7）ハロゲン化シクロアルキルである［ここで、Ｘ^{6}の定義における任意に置換される（C_1－C_6）アルキルおよび任意に置換される（C_3－C_7）シクロアルキルは、１個もしくは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、または１Ｈ－テトラゾール－５－イルにより任意に独立に置換される｝か；または１個の原子上に２個のＸ^{6}基が存在し、両方のＸ^{6}が独立に（C_1－C_6）アルキルである場合、２個の（C_1－C_6）アルキル基は、２個のＸ^{6}基が結合している原子と共に、任意に結合して、酸素、硫黄またはＮＸ^{7}を任意に有する４－から９－員環を形成することができ；

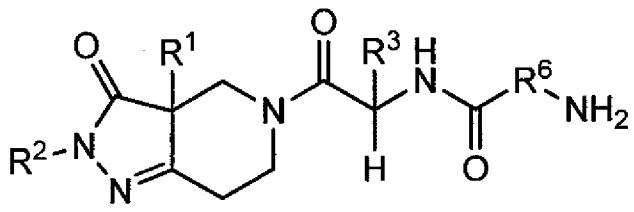
Ｘ^{7}は、水素または、ヒドロキシルで任意に置換された（C_1－C_6）アルキルであり；そして各例のｍは、独立に０、１または２であるが；

但し、Ｘ^{6}およびＸ^{12}は、それらが、Ｃ（Ｏ）Ｘ^6、Ｃ（Ｏ）Ｘ^{12}、SO_2Ｘ^{6}またはSO_2Ｘ^{12}の形のＣ（Ｏ）またはSO_2に結合している場合、水素ではあり得ず；そしてＲ^{6}が結合である場合、ＬはＮ（Ｘ^2）であり、定義－（ＣＨ$_2$）$_r$－Ｌ－（ＣＨ$_2$）$_r$－における各ｒは、独立に２または３である］。

［請求項2］ ヒト又は動物において悪液質を治療する医薬品の製造のための一般式（II）で示される化合物、当該化合物のラセミ混合物およびジアステレオマー混合物および光学異性体ならびに薬学的に許容することので

きるその塩およびそのプロドラッグからなる群より選択される１以上の使用：

[化3]



(II)

（式中、R^1は、－（C_1～C_3）アルキルーフェニル、－（C_1～C_3）アルキルーピリジル、－（C_1～C_3）アルキルーキノリニル又は－（C_1～C_3）アルキルーチアゾリルであり、その際、R^1におけるフェニルは、ハロ、CF_3、CH_3およびフェニルから成る群から独立に選ばれる１又は２個の置換基で任意に置換されてもよく；

R^2は、水素、－（C_1～C_4）アルキル、又は－（C_1～C_4）アルキルーCF_3であり；

R^3は、－（C_1～C_4）アルキルインドリル、－（C_1～C_4）アルキルフェニル、－（C_1～C_4）アルキルーO－（C_1～C_4）アルキルーＡｒ、－（C_1～C_4）アルキルーS－（C_1～C_4）アルキルーＡｒであり、その際、Ａｒはフェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル又はベンズイソキサゾリルであり、前記Ａｒはハロ、OCF_3、CF_3およびCH_3から成る群から独立に選ばれる１又は２個の置換基で任意に置換されてもよく；

並びにR^6は、－Ｃ（X^5）（X^5）であり、その際X^5は－（C_1～C_6）アルキルである）。

[請求項3] 以下の化合物群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である請求項１または請求項２に記載の使用：

２－アミノ－Ｎ－（１－（3a－（R,S）－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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチ

ルアミド；

２－アミノ－Ｎ－（１－（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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（3a－（Ｓ）－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－カルボニル）－４－フェニル（Ｒ）－ブチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－エチル－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）－（1H－インドール－３－イルメチル）

－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－エチル－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－（４－フルオロ－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）－（1Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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；

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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－エチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－（3a－（Ｒ）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－（3a－（Ｓ）－ベンジル－３－オキソ－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）－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－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（3a－（R,S）－（４－フルオロ－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）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（3a－（Ｒ）－（４－フルオロ－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）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（3a－（Ｓ）－（４－フルオロ－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）－２－オキソ－エチル］－イソブチルアミド；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－２－tert－ブチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－２－tert－ブチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－２－tert－ブチル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－ベンジル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｒ）－ベンジル－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－ベンジル－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（R,S）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（Ｒ）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－ベンジルオキシメチル－２－（２－メチル－３－オキソ－3a－（Ｓ）－ピリジン－２－イルメチル－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）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（３－クロロ－ベンジルオキシメチ

ル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロ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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロ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－メチループロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（2,4－ジクロロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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－メチループロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（R,S）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチループロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチループロピオンアミド；

２－アミノ－Ｎ－［１－（Ｒ）－（４－クロロ－チオフェン－２－イルメトキシメチル）－２－オキソ－２－（３－オキソ－3a－（Ｓ）－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,4,5,7－ヘキサヒドロ－ピラゾロ［3,4－ｃ］ピリジン－６－イル）－エチル］－２－メチループロピオンアミド；

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,S）－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－メチループロピオンアミド；

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；

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－（Ｓ）－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；

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（R,S）－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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；

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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド；および

２－アミノ－Ｎ－［２－（3a－（Ｓ）－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）－（3,4－ジフルオロ－ベンジルオキシメチル）－２－オキソ－エチル］－２－メチル－プロピオンアミド。

［請求項4］ 以下の化合物群より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である請求項１または請求項２に記載の使用：

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；および

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－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。

[請求項5] 悪液質が、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、慢性閉塞性肺疾患性悪液質、慢性腎臓病性悪液質、心不全性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質である、請求項１から請求項４のいずれかに記載の使用。

[請求項6] １種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせた、請求項１から請求項４のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項7] 第二の活性薬剤が、

化学療法剤、免疫療法剤、動物モデル又は臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、又は利尿剤のいずれかであってよい請求項６に記載の使用。

[請求項8] 請求項１から請求項４のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効量をヒト又は動物に投与することを含む、悪液質を治療するための方法。

[請求項9] 悪液質の治療に用いる、請求項１から請求項４のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[請求項10] 請求項１から請求項４のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む悪液質の治療に使用されるキット。

[請求項11] 請求項１から請求項４のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩と１種類以上の第二の活性薬剤と容器を含む請求項１０に記載されるキット。

[請求項12] 請求項１から請求項４のいずれかに記載した化合物、又はその薬学

的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに当該医薬組成物に関する記載物であって、悪液質を治療するために使用され得る又は使用されるべき旨が記された記載物を含む製品。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/054556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D471/04(2006.01)i, *A61K31/437*(2006.01)i, *A61P1/14*(2006.01)i, *A61P3/00*(2006.01)i, *A61P7/06*(2006.01)i, *A61P7/10*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D471/04, A61K31/437, A61P1/14, A61P3/00, A61P7/06, A61P7/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-501945 A (PFIZER Inc.), 16 February 1999 (16.02.1999), claim 25; pages 86, 95 & WO 97/24369 A1 & EP 869968 A1 & CN 1206422 A & US 6107306 A & US 6110932 A & US 6124264 A & KR 99076846 A & US 2002/049196 A1	1-7,9-12
Y	WO 2009/139340 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 November 2009 (19.11.2009), paragraph [0142] (Family: none)	1-7,9-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 May, 2011 (02.05.11)	17 May, 2011 (17.05.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/054556

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/063993 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 May 2009 (22.05.2009), pages 97 to 98 (Family: none)	1-7,9-12
Y	WO 2008/153027 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 December 2008 (18.12.2008), paragraph [0131] (Family: none)	1-7,9-12
Y	JP 2007-063225 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 March 2007 (15.03.2007), paragraph [0070] & WO 2007/028135 A2 & EP 1940837 A2 & US 2010/069431 A1	1-7,9-12
Y	JP 2002-012556 A (Pfizer Products Inc.), 15 January 2002 (15.01.2002), paragraph [0010] & EP 1159964 A2 & US 2002/042419 A1 & KR 2001109139 A & US 2003/225096 A1	1-7,9-12
Y	JP 2008-510706 A (Elixir Pharmaceuticals, Inc.), 10 April 2008 (10.04.2008), claim 6 & WO 2006/023608 A2 & EP 1781311 A2 & US 2008/261873 A1	1-7,9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/054556

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. [X] Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.

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:

3. [ ] Claims Nos.:
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:

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 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.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０５４５５６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D471/04, A61K31/437, A61P1/14, A61P3/00, A61P7/06, A61P7/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１１年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 11-501945 A (PFIZER Inc.) 1999.02.16 請求項25、86頁および95頁等 & WO 97/24369 A1 & EP 869968 A1 & CN 1206422 A & US 6107306 A & US 6110932 A & US 6124264 A & KR 99076846 A & US 2002/049196 A1	1-7, 9-12
Y	WO 2009/139340 A1 (武田薬品工業株式会社) 2009.11.19 段落［0142］等 (ファミリーなし)	1-7, 9-12

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０２．０５．２０１１	国際調査報告の発送日 １７．０５．２０１１
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４５００ 早川　裕之 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2009/063993 A1（武田薬品工業株式会社）2009.05.22 97-98頁等 （ファミリーなし）	1-7, 9-12
Y	WO 2008/153027 A1（武田薬品工業株式会社）2008.12.18 段落［0131］等 （ファミリーなし）	1-7, 9-12
Y	JP 2007-063225 A（武田薬品工業株式会社）2007.03.15 段落【0070】等 & WO 2007/028135 A2 & EP 1940837 A2 & US 2010/069431 A1	1-7, 9-12
Y	JP 2002-012556 A（ファイザー・プロダクツ・インク）2002.01.15 段落［0010］等 & EP 1159964 A2 & US 2002/042419 A1 & KR 2001109139 A & US 2003/225096 A1	1-7, 9-12
Y	JP 2008-510706 A（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）2008.04.10 請求項6等 & WO 2006/023608 A2 & EP 1781311 A2 & US 2008/261873 A1	1-7, 9-12

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０５４５５６

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　8　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求項８は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。