

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519098

(P2005-519098A)

(43) 公表日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	4 C 0 8 6
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	4 C 2 0 4
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 209/42	C 0 7 D 209/42	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2003-572566 (P2003-572566)	(71) 出願人	391011308
(86) (22) 出願日	平成15年2月17日 (2003. 2. 17)		ワーナー・ランバート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月30日 (2004. 8. 30)		WARNER-LAMBERT COMP ANY LLC
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/000557		アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950, モーリス・プレインズ, テーパー・ロード 201
(87) 国際公開番号	W02003/074048	(74) 代理人	100096666
(87) 国際公開日	平成15年9月12日 (2003. 9. 12)		弁理士 室伏 良信
(31) 優先権主張番号	60/360, 756		
(32) 優先日	平成14年3月1日 (2002. 3. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 変形性関節症の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸である化合物、または薬剤として許容されるその塩を投与することにより変形性関節症を予防および治療し軟骨損傷を抑制する方法、および前記化合物またはその塩を含む薬剤組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物において軟骨損傷を抑制する方法であって、軟骨損傷を抑制する有効量の 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 2】

2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

哺乳動物において変形性関節症を治療する方法であって、治療有効量の 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 4】

2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

哺乳動物において疼痛、炎症性疼痛、変形性関節症による疼痛、または軟骨損傷によって引き起こされる疼痛を軽減する方法であって、治療有効量の 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法。

20

【請求項 6】

2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤を含み、経口投与に適した固体剤型である薬剤組成物。

30

【請求項 8】

2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である請求項 7 に記載の薬剤組成物。

【請求項 9】

軟骨損傷を抑制し、変形性関節症を治療し、または疼痛を軽減するのに有用な薬物の調製における 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の使用。

40

【請求項 10】

2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である請求項 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸である化合物、または薬剤として許容されるその塩を投与することにより変形性関節症（「O A」）を予防および治療し、軟骨損傷を抑制する方法、および前記化合物またはその塩を含む薬剤組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

運動競技活動を行っている多くの人々は、身体活動に伴う捻挫および軟骨の裂傷に苦しんでいる。さらに、2300万人を超えるアメリカ人が何らかの関節炎を病んでいる。関節炎の様々な形態の中でも変形性関節症（「O A」）は最もよく見られ、2100万人のアメリカ人が罹患している。変形性関節症は、主に軟骨および軟骨下骨の障害であるが、患部関節および周辺部の他の組織が関係する。O Aは、相互に関係する機械的、生化学的、および分子機構の複雑なシステムの結果である。どんな原因であっても、軟骨損傷患者は、関節の変形につながる疼痛および関節の硬直、関節機能の低下または喪失、および二次的な炎症を経験する。

10

【0003】

アスピリンならびにイブプロフェン、ジクロフェナク、およびナプロキセンなどの従来の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、O Aによる疼痛を含む、軟骨損傷に伴う疼痛を治療するために使用される主要な薬剤である。これらの薬剤は、細胞膜脂質のアラキドン酸からのシクロオキシゲナーゼを介した変換を遮断することによりプロスタグランジンの放出を阻害する。しかしながら、従来のNSAIDの治療的使用は、命にかかわる潰瘍形成および腎毒性を含む薬物による副作用のために制限される。さらに、これらの各薬物は、疼痛などの、軟骨損傷または変形性関節症に伴う二次的状態を治療するに過ぎず、軟骨への損傷である一次的状態を予防および治療するものではない。その結果、驚くほどのことではないが、重篤な軟骨損傷を経験している患者は、関節置換手術を含む手術を必要とすることが多い。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

変形性関節症などの、軟骨損傷の要素がある障害および疾患を予防または治療するために使用される従来の薬剤には大きな欠点があるため、これらの疾患に対する新たな治療法の必要性は続いている。今回、我々は、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸である化合物、または薬剤として許容されるその塩が、軟骨損傷を予防および抑制し、疼痛を軽減し、変形性関節症を予防および治療するのに有用であることを発見した。本発明に従って軟骨損傷を予防および/または抑制し、疼痛を軽減し、変形性関節症を予防および/または治療するのに必要なことは、治療を必要とする対象に、有効量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、

1. 哺乳動物において軟骨損傷を抑制する方法であって、軟骨損傷を抑制する有効量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

40

【0006】

本発明の方法の追加実施形態には、

2. 実施形態1による方法（2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体すべての混合物、または薬剤として許容されるその塩である）、

3. 実施形態1による方法（2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異

50

S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

16. 実施形態1による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

17. 実施形態1による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

18. 実施形態1による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

19. 実施形態1による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

20. 実施形態1による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)が含まれる。

【0007】

また、本発明は、

21. 哺乳動物において軟骨損傷を予防する方法であって、軟骨損傷を予防する有効量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0008】

本発明の方法の追加実施形態には、

22. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体すべての混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

23. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか2種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

24. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか3種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

25. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか4種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

26. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか5種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

27. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか6種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

28. 実施形態21による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立

10

20

30

40

50

体異性体のうちいずれか 7 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
 29. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸および [2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5
 , 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
 許容されるその塩である)、

30. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
 (S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸および [2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5
 , 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
 許容されるその塩である)、

10

31. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸および [2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5
 , 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
 許容されるその塩である)、

32. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸および [2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5
 , 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
 許容されるその塩である)、

20

33. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

34. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
 (R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

30

35. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
 (S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

36. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

40

37. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

38. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
 (S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

39. 実施形態 21 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ

50

インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
 40 . 実施形態 2 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である) が含まれる。

【 0 0 0 9 】

また、本発明は、

10

4 1 . 哺乳動物において変形性関節症を治療する方法であって、治療有効量の 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明の方法の追加実施形態には、

4 2 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体すべての混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

4 3 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体のうちいずれか 2 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

20

4 4 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体のうちいずれか 3 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

4 5 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体のうちいずれか 4 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

4 6 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体のうちいずれか 5 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

30

4 7 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体のうちいずれか 6 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

4 8 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立体異性体のうちいずれか 7 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

4 9 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

40

5 0 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

5 1 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2 (S) , 3 a

50

(R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

52 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

10

53 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

54 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

55 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

20

56 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

57 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

30

58 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

59 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

60 . 実施形態 4 1 による方法 (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、 [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である) が含まれる。

40

【 0 0 1 1 】

また、本発明は、

61 . 哺乳動物において変形性関節症を予防する方法であって、変形性関節症を予防する有効量の 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

50

本発明の方法の追加実施形態には、

62. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体すべての混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

63. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか2種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

64. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか3種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

65. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか4種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

66. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか5種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

67. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか6種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

68. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか7種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

69. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸および[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

70. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸および[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

71. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸および[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

72. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸および[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

73. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

10

20

30

40

50

74. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

75. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

76. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、 10

77. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

78. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、 20

79. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

80. 実施形態61による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)が含まれる。

【0013】

30

また、本発明は、

81. 哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、治療有効量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0014】

本発明の方法の追加実施形態には、

82. 実施形態81による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体すべての混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

83. 実施形態81による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか2種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、 40

84. 実施形態81による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか3種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

85. 実施形態81による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立体異性体のうちいずれか4種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、

86. 実施形態81による方法(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8種類の可能な立 50

- 体異性体のうちいずれか 5 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
87. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立
体異性体のうちいずれか 6 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
88. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、8 種類の可能な立
体異性体のうちいずれか 7 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
89. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5
, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
許容されるその塩である)、
90. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸および [2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5
, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
許容されるその塩である)、
91. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸および [2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5
, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
許容されるその塩である)、
92. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸および [2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5
, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として
許容されるその塩である)、
93. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
94. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
95. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
96. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
- 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
97. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール

- 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
 98. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3a
 (S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
 99. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ
 インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(S), 3a
 (S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)、
 100. 実施形態 81 による方法 (2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒド
 ロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、[2(R), 3
 a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール
 - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩である)が
 含まれる。

10

【0015】

本発明の追加実施形態には、

101. 実施形態 81 ~ 100 のいずれか 1 つによる方法 (疼痛は、炎症性疼痛である
)、
 102. 実施形態 81 ~ 100 のいずれか 1 つによる方法 (疼痛は、変形性関節症の疼
 痛である)、
 103. 実施形態 81 ~ 100 のいずれか 1 つによる方法 (疼痛は、軟骨損傷によって
 引き起こされる)が含まれる。

20

【0016】

また、本発明は、

104. 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボ
 ン酸、または薬剤として許容されるその塩、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、
 または賦形剤を含む薬剤組成物を提供する。

【0017】

追加の本発明組成物の実施形態には、

105. 実施形態 104 による薬剤組成物 (薬剤組成物は、経口投与に適した固体剤型
 である)、
 106. 実施形態 105 による薬剤組成物 (固体剤型は、錠剤の形態である)、
 107. 実施形態 105 による薬剤組成物 (固体剤型は、カプセルの形態である)、
 108. 実施形態 104 による薬剤組成物 (薬剤組成物は、静脈内投与または注射もし
 くは経口摂取による投与のために液体の薬剤として許容される坦体と混ぜるのに適した固
 体剤型である)、
 109. [2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7
 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物、または薬剤として許
 容されるその塩、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤を含む固体剤
 型の薬剤組成物、
 110. 実施形態 109 による薬剤組成物 (固体剤型の薬剤組成物は、経口投与に適し
 ている)、
 111. 実施形態 110 による薬剤組成物 (固体剤型は、錠剤の形態である)、
 112. 実施形態 110 による薬剤組成物 (固体剤型は、カプセルの形態である)、
 113. 実施形態 109 による薬剤組成物 (固体剤型の薬剤組成物は、静脈内投与また
 は注射もしくは経口摂取による投与のために液体の薬剤として許容される坦体と混ぜるの
 に適している)、
 114. 実施形態 104 ~ 113 のいずれか 1 つによる薬剤組成物 (2, 3, 3a, 4
 , 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容
 されるその塩は、単位剤型中に存在する)、

30

40

50

115. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、1ミリグラムから1000ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

116. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、5ミリグラムから500ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

117. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、10ミリグラムから500ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

118. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、20ミリグラムから500ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

119. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、25ミリグラムから250ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

120. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、50ミリグラムから250ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

121. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、50ミリグラムから200ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

122. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、50ミリグラムから100ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)、

123. 実施形態104～113のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、5ミリグラムから50ミリグラムまでの量で単位剤型中に存在する)が含まれる。

【0018】

124. 追加の本発明の実施形態は、

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

10

20

30

40

50

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩である。

【 0 0 1 9 】

追加の本発明の実施形態には、

1 2 5 . 8 種類可能な立体異性体のうちいずれか 2 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、 10

1 2 6 . 8 種類可能な立体異性体のうちいずれか 3 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、

1 2 7 . 8 種類可能な立体異性体のうちいずれか 4 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、

1 2 8 . 8 種類可能な立体異性体のうちいずれか 5 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、 20

1 2 9 . 8 種類可能な立体異性体のうちいずれか 6 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、

1 3 0 . 8 種類可能な立体異性体のうちいずれか 7 種類の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、

1 3 1 . [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、 30

1 3 2 . [2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、

1 3 3 . [2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物、 40

1 3 4 . [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸および [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩である 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の混合物が含まれる。 50

【0020】

本発明の追加実施形態には、

135．哺乳動物において軟骨損傷を治療する方法であって、軟骨損傷を治療する有効量の、実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法、

136．哺乳動物において軟骨損傷を予防する方法であって、軟骨損傷を予防する有効量の、実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法、

137．哺乳動物において変形性関節症を治療する方法であって、変形性関節症を治療する有効量の、実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法、

138．哺乳動物において変形性関節症を予防する方法であって、変形性関節症を予防する有効量の、実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法、

139．哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、疼痛を軽減する有効量の、実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む方法、

140．実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤の混合物を含む薬剤組成物、

141．実施形態105～123のいずれか1つによる薬剤組成物(2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の混合物、または薬剤として許容されるその塩を含む)が含まれる。

【0021】

別の本発明の実施形態は、

142．バルデコキシブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容され

10

20

30

40

50

るその塩の組合せである。

【0022】

追加の本発明の実施形態には、

143. バルデコキシブおよび実施形態124～134のいずれか1つによる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の組合せが含まれる。

【0023】

別の本発明の実施形態は、

144. 哺乳動物において軟骨損傷を抑制する方法であって、治療有効量のバルデコキシブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0024】

別の本発明の実施形態は、

145. 哺乳動物において軟骨損傷を予防する方法であって、治療有効量のバルデコキシブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

10

20

30

40

50

【0025】

別の本発明の実施形態は、

146. 哺乳動物において変形性関節症を治療する方法であって、治療有効量のバルデコキシブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0026】

別の本発明の実施形態は、

147. 哺乳動物において変形性関節症を予防する方法であって、治療有効量のバルデコキシブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0027】

別の本発明の実施形態は、

148. 哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、治療有効量のバルデコキシブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

10

20

30

40

50

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 2 8 】

別の本発明の実施形態は、

1 4 9 . バルデコキシブならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩を、薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤と併せて含む薬剤組成物である。

【 0 0 2 9 】

別の本発明の実施形態は、

1 5 0 . エタネルセプトならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せである。

【 0 0 3 0 】

追加の本発明の実施形態には、

1 5 1 . エタネルセプトおよび実施形態 1 2 4 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つによる 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の組合せが含まれる。

【 0 0 3 1 】

別の本発明の実施形態は、

1 5 2 . 哺乳動物において軟骨損傷を抑制する方法であって、治療有効量のエタネルセプトならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 3 2 】

別の本発明の実施形態は、

1 5 3 . 哺乳動物において軟骨損傷を予防する方法であって、治療有効量のエタネルセプトならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 3 3 】

別の本発明の実施形態は、

1 5 4 . 哺乳動物において変形性関節症を治療する方法であって、治療有効量のエタネルセプトならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 3 4 】

別の本発明の実施形態は、

1 5 5 . 哺乳動物において変形性関節症を予防する方法であって、治療有効量のエタネルセプトならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0035】

別の本発明の実施形態は、

156. 哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、治療有効量のエタネルセプトならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0036】

別の本発明の実施形態は、

157. エタネルセプトならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩を、薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤と併せて含む薬剤組成物である。

【0037】

別の本発明の実施形態は、

158. インフリキシマブならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

30

40

50

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク 10

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せである。

【 0 0 3 8 】

追加の本発明の実施形態には、

1 5 9 . インフリキシマブおよび実施形態 1 2 4 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つによる 2 , 3 20
 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤
 として許容されるその塩の組合せが含まれる。

【 0 0 3 9 】

別の本発明の実施形態は、

1 6 0 . 哺乳動物において軟骨損傷を抑制する方法であって、治療有効量のインフリキ
 シマブならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク 30

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク 40

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 4 0 】

別の本発明の実施形態は、

1 6 1 . 哺乳動物において軟骨損傷を予防する方法であって、治療有効量のインフリキ
 シマブならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

50

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

10

【 0 0 4 3 】

別の本発明の実施形態は、

1 6 4 . 哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、治療有効量のインフリキシマブならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

20

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

30

【 0 0 4 4 】

別の本発明の実施形態は、

1 6 5 . インフリキシマブならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

40

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

50

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩を、薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤と併せて含む薬剤組成物である。

【 0 0 4 5 】

別の本発明の実施形態は、

1 6 6 . メトトレキセートならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ; 10

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ; 20

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せである。

【 0 0 4 6 】

追加の本発明の実施形態には、

1 6 7 . メトトレキセートおよび実施形態 1 2 4 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つによる 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の組合せが含まれる。 30

【 0 0 4 7 】

別の本発明の実施形態は、

1 6 8 . 哺乳動物において軟骨損傷を抑制する方法であって、治療有効量のメトトレキセートならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ; 40

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ; 50

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0048】

別の本発明の実施形態は、

169. 哺乳動物において軟骨損傷を予防する方法であって、治療有効量のメトトレキセートならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0049】

別の本発明の実施形態は、

170. 哺乳動物において変形性関節症を治療する方法であって、治療有効量のメトトレキセートならびに

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

[2(S), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸;

および

[2(R), 3a(R), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【0050】

別の本発明の実施形態は、

171. 哺乳動物において変形性関節症を予防する方法であって、治療有効量のメトトレキセートならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 5 1 】

別の本発明の実施形態は、

172 . 哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、治療有効量のメトトレキセートならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩の組合せを哺乳動物に投与することを含む方法である。

【 0 0 5 2 】

別の本発明の実施形態は、

173 . メトトレキセートならびに

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸；

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物、または薬剤として許容されるその塩を、薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤と併せて含む薬剤組成物である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0053】

本発明は、哺乳動物において軟骨損傷を予防または抑制する方法であって、軟骨損傷を抑制する有効量の 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤を含む薬剤組成物を提供する。また、本発明は、哺乳動物において変

形性関節症を予防または治療する方法であって、治療有効量の 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、哺乳動物において疼痛を軽減する方法であって、治療有効量の 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロ

インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。また、本発明は、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロ

インドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤を含む薬剤組成物を提供する。また、本発明は、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または

薬剤として許容されるその塩の混合物を提供する。また、本発明は、バルデコキシブおよ

び 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または

薬剤として許容されるその塩の組合せ、前記組合せを含有する薬剤組成物、およびそ

の組合せを使用する方法を提供する。また、本発明は、エタネルセプトおよび 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として

許容されるその塩の組合せ、前記組合せを含有する薬剤組成物、およびその組合せを

使用する方法を提供する。また、本発明は、インフリキシマブおよび 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容され

るその塩の組合せ、前記組合せを含有する薬剤組成物、およびその組合せを使用する

方法を提供する。また、本発明は、メトトレキセートおよび 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の

組合せ、前記組合せを含有する薬剤組成物、およびその組合せを使用する方法を提供する

。

【0054】

本発明の方法において利用される化合物は、酸付加および/または塩基塩を含むがそれらに限定されない薬剤として許容される塩をさらに形成することができる。酸付加塩は、塩基化合物から形成されるが、塩基付加塩は酸性化合物から形成される。これらの形態はすべて、本発明の方法において有用な化合物の範囲内にある。

【0055】

本発明の方法において有用な化合物の薬剤として許容される酸付加塩には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸から

10

20

30

40

50

誘導される無毒性塩、ならびに脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される無毒性塩が含まれる。したがって、このような塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが含まれる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルコン酸塩、ガラクトロン酸塩も企図されている（例えば、Berg e S. M. 他、「Pharmaceutical Salts」、J. of Pharma. Sci., 1977; 66: 1を参照）。

10

【0056】

本発明の方法において有用な化合物の酸付加塩は、遊離塩基型の化合物を十分な量の望ましい酸と接触させることにより、従来の方法で無毒性塩を生成することによって調製する。遊離塩基型の化合物は、このように形成された酸付加塩を塩基と接触させ、従来の方法で遊離塩基型の化合物を単離することによって再生することができる。本発明の方法によって調製される遊離塩基型の化合物は、溶解性、結晶構造、吸湿性などの特定の物理的性質において、それらの各酸付加塩体とは若干異なっているが、その他の点では、遊離塩基型の化合物およびそれらの各酸付加塩体は、本発明の目的に関して等価である。

20

【0057】

本発明の方法において有用な化合物の薬剤として許容される塩基付加塩は、遊離酸型の化合物を、アルカリまたはアルカリ土類金属カチオンなどの無毒性金属カチオン、またはアミン、特に有機アミンと接触させることによって調製することができる。適当な金属カチオンの例には、ナトリウムカチオン (Na^+)、カリウムカチオン (K^+)、マグネシウムカチオン (Mg^{2+})、カルシウムカチオン (Ca^{2+}) などが含まれる。適当なアミンの例は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、およびプロカインである（例えば、Berg e、同上、1977を参照）。

30

【0058】

本発明の方法において有用な化合物の塩基付加塩は、遊離酸型の化合物を十分な量の望ましい塩基と接触させることにより、従来の方法で塩を生成することによって調製することができる。遊離酸型の化合物は、このように形成された塩を酸と接触させ、従来の方法で遊離酸型の化合物を単離することによって再生することができる。本発明の方法において有用な遊離酸型の化合物は、溶解性、結晶構造、吸湿性などの特定の物理的性質において、それらの各塩体とは若干異なっているが、その他の点では、塩は、本発明の目的に関してそれらの各遊離酸と等価である。

【0059】

本発明の方法において有用な化合物は、非溶媒和形、ならびに水和形を含む溶媒和形で存在することがある。一般的に、水和形を含む溶媒和形は、非溶媒和形と等価であり、本発明の範囲内に包含される。

40

【0060】

本発明の方法において有用な化合物は、1個または複数個のキラル中心を有することがあり、各中心は、RまたはS立体配置で存在することがある。本発明の方法は、ジアステレオマー体、鏡像異性体、またはエピマー体の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩、ならびにそれらの混合物のいずれも利用することができる。

【0061】

また、本発明の方法は、同位体標識化合物を利用するが、それらは、自然状態で通常見

50

いされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって1個または複数個の原子が置き換えられているという事実を別にすれば上述の化合物と同一である。本発明の方法において利用される化合物に組み入れることができる同位体の例には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素が含まれる。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含有する本発明の方法において利用される化合物および薬剤として許容される前記化合物の塩は、本発明の範囲内にある。本発明において利用される特定の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられた化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち ^3H および炭素14、すなわち ^{14}C 、同位体は、それらを調製する容易さおよび検出性から特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H 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、例えば*in vivo*における半減期の増加または所要投与量の低下によるある種の治療上の利点を与えることができ、ある環境では好ましいことがある。本発明において上述した化合物の同位体標識化合物は、一般的に上記または下記の、参照により組み込む手順、またはもしあればスキームおよび/または実施例および製剤に開示される手順を行い、非同位体標識試薬を容易に入手できる同位体標識試薬に置き換えることによって調製することができる。

【0062】

また、本発明の方法において有用な化合物は、変形性関節症を治療するための既存の治療薬と併用することができる。併用される適当な薬剤には、ピロキシカム、ジクロフェナクなどの標準的非ステロイド性抗炎症薬（以後NSAID）、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンなどのプロピオン酸、メフェナム酸、インドメタシン、スリダク、アパゾンなどのフェナメート（fenamate）、フェニルブタゾンなどのピラゾロン、アスピリンなどのサリチラート、セレコキシブおよびロフェコキシブなどのCOX-2阻害薬、コルチコステロイドなどの鎮痛薬および関節内療法およびヒアルガン（hyalgan）およびシンヴィスク（synvisc）などのヒアルロン酸が含まれる。

【0063】

また、本発明は、ヒト、ネコ、家畜またはイヌを含む哺乳動物に本発明の方法において有用な化合物を投与することを含む、炎症過程および疾患を治療する方法、または治療するための薬剤組成物に関し、前記炎症過程および疾患は、上記で定義した通りであり、前記阻害化合物は、以下の条件下で1種類または複数の他の治療活性薬剤と併用される。

A.) 関節がひどく炎症を起こしている上に、同時に細菌、真菌、原虫および/またはウイルスに感染してしまった場合、前記阻害性組合せを、1種類または複数の抗生物質、抗真菌、抗原虫および/または抗ウイルス治療薬と組み合わせ投与する；

B.) 疼痛および炎症の多方面（multi-fold）治療が必要な場合、前記阻害性組合せを、基本的に、

- (1) NSAID；
- (2) H_1 受容体拮抗薬；
- (3) キニン B_1 および B_2 受容体拮抗薬；
- (4) PGD、PGF-PGI $_2$ および PGE 受容体拮抗薬からなる群から選択されるプロスタグランジン阻害薬；
- (5) トロンボキサン A_2 (TXA $_2$) 阻害薬；
- (6) 5-、12- および 15- リポキシゲナーゼ阻害薬；
- (7) ロイコトリエンLT C $_4$ 、LT D $_4$ / LT E $_4$ および LT B $_4$ 阻害薬；
- (8) PAF 受容体拮抗薬；
- (9) 1種類または複数の親水基と一緒に金チオ基の形態の金；
- (10) シクロスポリン、アザチオプリンおよびメトトレキセートからなる群から選択される免疫抑制薬；
- (11) 抗炎症性糖質コルチコイド；

(12) ペニシラミン；

(13) ヒドロキシクロロキン；

(14) コルヒチンを含む抗痛風薬；アロプリノールを含むキサンチン酸化酵素阻害薬；およびプロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズプロマロンから選択される尿酸排泄性薬剤

からなる群から独立して選択される1種類または複数のメンバーを含む炎症の他のメディエータの阻害薬と組み合わせて投与する；

C.) 老いた哺乳動物において見いだされる疾患状態、症候群および症状を高齢の哺乳動物で治療する場合、前記阻害性組合せを、基本的に、

(1) 記憶喪失および記憶障害を妨げる認知治療薬；

(2) a. 利尿剤；

b. 血管拡張薬；

c. アドレナリン受容体拮抗薬；

d. 単独または場合により中性エンドペプチダーゼ阻害薬と一緒にアンギオテンシン - I I 変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬)；

e. アンギオテンシン I I 受容体拮抗薬；

f. レニン阻害薬；

g. カルシウムチャネルブロッカー；

h. 交感神経遮断薬；

i. α_2 アドレナリン作動薬；

j. アドレナリン受容体拮抗薬；および

k. HMG - CoA 還元酵素阻害薬 (高コレステロール症治療薬) からなる群から選択され、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心筋虚血、狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞の影響を埋め合わせすることを目的とする抗高血圧薬および他の心血管薬；

(3) a. 以下から選択される有糸分裂阻害薬；

i. [1] ビンブラスチンおよび

[2] ビンクリスチンから選択されるビンカアルカロイドから選択される抗新生物薬；

(4) 成長ホルモン分泌促進薬；

(5) 強力な鎮痛薬；

(6) 局所および全身麻酔薬；および

(7) H_2 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬および他の胃保護薬

からなる群から独立して選択される1種類または複数のメンバーと組み合わせて投与する。

【0064】

本発明の方法において有用な化合物は、炎症の他のメディエータの阻害薬であって、基本的に、そのような阻害薬の種類および、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬、アグリカネース阻害薬、TACE 阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、IL - 1 プロセシングおよび放出阻害薬、IL α 、 H_1 受容体拮抗薬；キニン B_1 および B_2 受容体拮抗薬；PGD、PGF - PG I_2 およびPGE 受容体拮抗薬などのプロスタグランジン阻害薬；トロンボキサン A_2 (TXA 2) 阻害薬；5 - および12 - リポキシゲナーゼ阻害薬；ロイコトリエンLT C_4 、LT D_4 / LT E_4 およびLT B_4 阻害薬；PAF 受容体拮抗薬；MEK 阻害薬；IKK 阻害薬；MCK 阻害薬；様々な親水基と一緒に金チオ基の形態の金；免疫抑制薬、例えばシクロスポリン、アザチオプリンおよびメトトレキセート；抗炎症性糖質コルチコイド；ペニシラミン；ヒドロキシクロロキン；抗痛風薬、例えばコルヒチン、キサンチン酸化酵素阻害薬、例えばアロプリノールおよび尿酸排泄性薬剤、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズプロマロンが含まれるそれらの例からなる群から選択される1種類または複数のメンバーを含む阻害薬と組み合わせて投与することができる。

【0065】

また、本発明の方法において有用な化合物は、エンドスタチンおよびアンギオスタチン

10

20

30

40

50

などの抗癌薬またはアドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチン、エトポシド、タキソール、タキソテルなどの細胞傷害性薬およびビンクリスチンなどのアルカロイド、およびメトトレキセートなどの代謝拮抗薬と併用することができる。

【0066】

また、本発明の方法において有用な化合物は、ヒドララジンなどの血管拡張薬、プロプラノロールなどのアドレナリン受容体拮抗薬、ニフェジピンなどのカルシウムチャネルブロッカー、クロニジンなどの α_2 アドレナリン作動薬、プラゾシンなどのアドレナリン受容体拮抗薬、ロバスタチンまたはアトルバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害薬（高コレステロール症治療薬）から選択され、高血圧症を含むアテローム性動脈硬化症、狭心症を含む心筋虚血、うっ血性心不全および心筋梗塞の影響を埋め合わせすることを目的とする抗高血圧薬および他の心血管薬と併用することができる。

10

【0067】

また、本発明の方法において有用な化合物は、1種類または複数の抗生物質、抗真菌、抗原虫、抗ウイルスまたは類似の治療薬と組み合わせ投与することができる。

【0068】

また、本発明の方法において有用な化合物は、抗うつ薬などのCNS用薬（セルトラリンなど）、抗パーキンソン病薬（Lドーパ、レキップ、ミラベックスなど、セレギンおよびラサジリンなどのMAOB阻害薬、TasmaraなどのCOMT阻害薬、A-2阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、NMDA拮抗薬、ニコチン作動薬、ドーパミン作動薬およびニューロン酸化窒素シンターゼの阻害薬）およびドネペジルなどの抗アルツハイマー病薬、タクリン、COX-2阻害薬、プロベントフィリンまたはメトリホナートと併用することができる。

20

【0069】

また、本発明の方法において有用な化合物は、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)またはフォサマックスなどの骨粗鬆症薬およびFK-506およびラパマイシンなどの免疫抑制薬と併用することができる。

【0070】

また、本発明は、本発明の方法において有用な化合物の単独または目的の組合せを形成することになる1種類または複数の他の治療薬を加えた処方であって、前記の様々な薬物が様々な半減期を有し、比較的一様な投与を達成する様々な放出時間を有する前記薬物の徐放体を作製することによる処方；またはヒト以外の患者の場合、組合せにおいて使用される前記薬物は、飼料組成物中で混合してお互いが存在する薬用飼料剤型に関する。さらに、本発明によれば、様々な剤型および投与経路による同時投与を含む、組み合わせ投与される前記薬物の同時投与によって薬物の組合せが達成される同時投与；たとえ前記組合せを構成する個々の薬物が前記患者に同時に投与されていなくても、前記薬物の望ましい血漿中濃度が治療されている患者で維持される、異なるが規則的かつ連続的な投与スケジュールによる組合せの使用法が提供される。

30

【0071】

本発明の方法は、ヒトまたは動物薬として、哺乳動物において変形性関節症を治療し、または軟骨損傷を抑制し、軟骨損傷が症状であるか、または治療している状態の基礎的病理に關与しているその他の疾患または障害を治療するのに有用である。

40

【0072】

本明細書で使用する用語および語句は以下に定義する通りであり、さもなければ明細書中に現れる。

【0073】

本明細書で使用する語句「2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸」は、

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール-2-カルボン酸；

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オク

50

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (R) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク 10

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸 ;

および

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オク

タヒドロインドール - 2 - カルボン酸から選択される化合物を意味する。

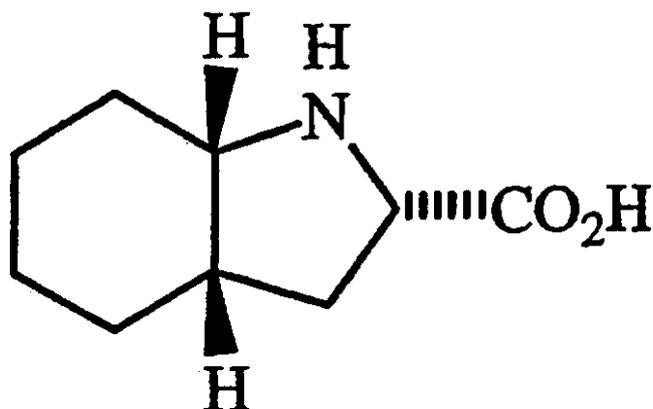
【 0 0 7 4 】

図示すると、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物は、以下に描かれる構造を有する。

【 0 0 7 5 】

【 化 1 】

20



30

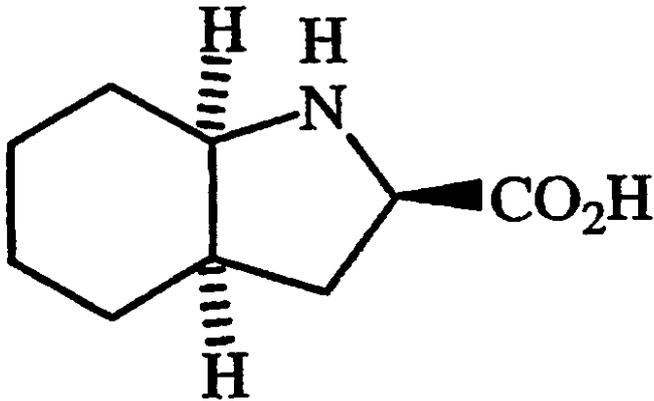
および

【 0 0 7 6 】

[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸と命名される化合物は、以下に描かれる構造を有する。

【 0 0 7 7 】

【化2】



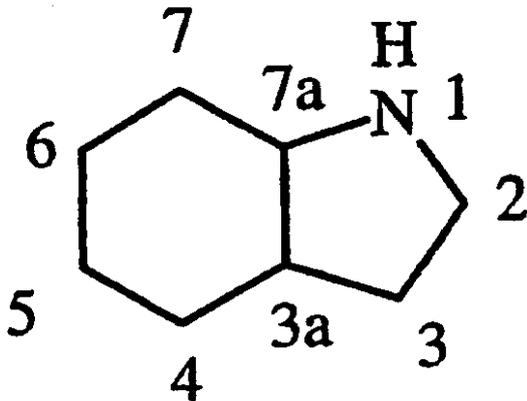
10

【0078】

当然のことながら、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸は以下のナンバリングスキームを用いている。

【0079】

【化3】



20

【0080】

用語「エタネルセプト」は、ヒトIgG1のFc部分に連結されたヒトの75キロダルトン（「p75」）腫瘍壊死因子受容体（「TNFR」）の細胞外リガンド結合部分からなる二量体融合タンパク質を意味する。エタネルセプトのFc成分は、C_H2ドメイン、C_H3ドメインおよびヒンジ領域を含むが、IgG1のC_H1ドメインを含まない。エタネルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣（「CHO」）哺乳動物細胞発現系において組み換えDNA技術によって製造される。934個のアミノ酸からなり、約150キロダルトンの見かけ分子量を有する。エタネルセプトは、腫瘍壊死因子アルファ（「TNFアルファ」）の阻害薬である。

30

【0081】

エタネルセプトは、関節リウマチおよび乾癬性関節炎の治療用としてENBRELE（登録商標）の商品名で米国において市販されている。ENBRELEは、滅菌した白色で保存剤を含有しない凍結乾燥粉末として供給され、供給されたSterile Bacteriostatic Water for Injection、USP（0.9%ベンジルアルコール含有）1mLにより再構成してから非経口投与する。再構成後、ENBRELEの溶液は透明かつ無色であり、pHは7.4 ± 0.3である。ENBRELEの各使い捨てバイアルは、エタネルセプト25mg、マンニトール40mg、ショ糖10mg、およびトロメタミン1.2mgを含む。

40

【0082】

用語「インフリキシマブ」には、関節リウマチの治療用としてREMICADE（登録

50

商標)の商品名で米国において市販されている製品が含まれる。

【0083】

用語「メトトレキセート」には、N-[4-[[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸と命名される化合物、または薬剤として許容されるその塩が含まれる。メトトレキセートは、ある種の新生物疾患、重度の乾癬、および成人の関節リウマチの治療に使用される。例えば、経口投与用の Methotrexate Sodium Tablets は、メトトレキセート 5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、および 15 mg ならびに以下の薬剤として許容される賦形剤、希釈剤、または担体：乳糖、ステアリン酸マグネシウム、およびアルファ化デンプンの週に一度の投与スケジュールによる治療のために RHEUMATREX (登録商標) Methotrexate Sodium Dose Pack と命名された包装システムで入手可能である。また、この錠剤は、コーンスターチを含有することができる。また、メトトレキセートは、注射により筋肉内、静脈内、動脈内、またはくも膜下腔内に投与する。

10

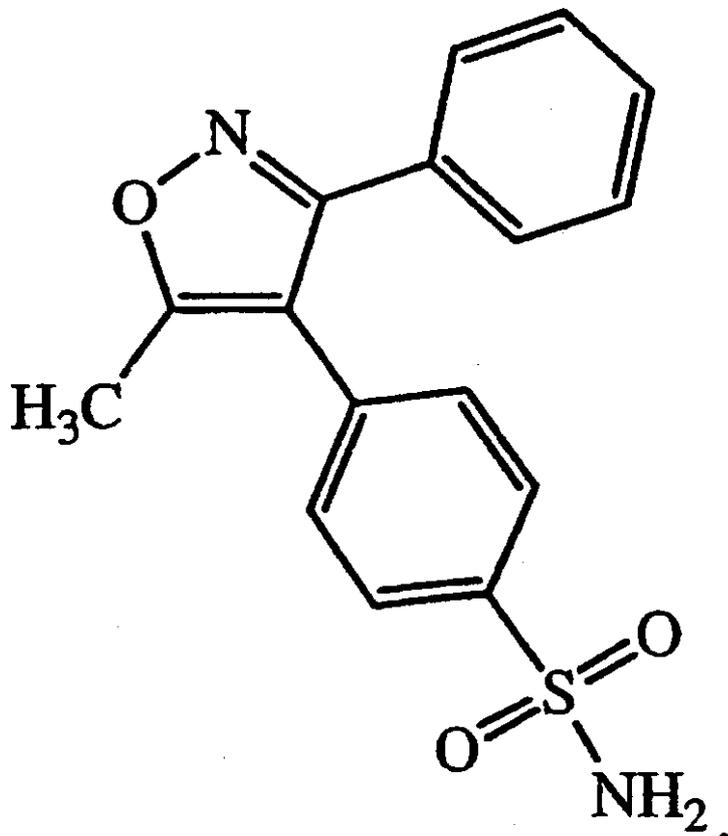
【0084】

用語「バルデコキシブ」は、4-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)-ベンゼンスルホンアミドと命名される化合物である。バルデコキシブは、以下に描かれる構造を有する。

【0085】

【化4】

20



30

40

【0086】

バルデコキシブは、変形性関節症および成人の関節リウマチ(RA)の徴候および症状の治療用；および生理痛に伴う疼痛の治療用に、米国食品医薬品局(「FDA」)により2001年に承認されたシクロオキシゲナーゼ-2(「COX-2」)特異的阻害薬である。さらに、バルデコキシブは、片頭痛の治療用に臨床試験中である。バルデコキシブ錠剤は、BEXTRA(登録商標)の商品名で市販されている。バルデコキシブによる様々な臨床試験の複合解析では、バルデコキシブは忍容性が良好であり、全体的な上部消化管

50

(「GI」)安全性プロフィール(潰瘍、穿孔、閉塞およびGI出血)は、イブプロフェン、ジクロフェナクおよびナプロキセンなどの検討した従来のNSAIDよりも有意に優れていた。

【0087】

当然のことながら、現在2つの形のシクロオキシゲナーゼ(「COX」)、すなわち通常シクロオキシゲナーゼ-1(「COX-1」)と命名される構成的アイソフォームおよび通常シクロオキシゲナーゼ-2(「COX-2」)と命名される誘導性アイソフォームが知られており、炎症の部位では後者の発現がアップレギュレートされる。COX-1は、生理学的役割を果たし、消化管および腎保護を担っているように思われる。一方、COX-2は、病理学的役割を果たし、炎症状態において存在する主なアイソフォームと考えられている。通常はCOX-1とCOX-2の双方の非選択的阻害薬である従来のCOX阻害薬の治療的使用は、生命にかかわる潰瘍形成および腎毒性を含む薬物による副作用のために制限される。COX-2を選択的に阻害する化合物は、COX-1阻害に伴う有害な副作用なしに抗炎症作用を発揮するであろう。

10

【0088】

発明実施形態の説明の文脈中で使用する用語「混合物」は、2種類以上の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または独立して選択される薬剤として許容されるその塩を指し、鏡像異性体のラセミ混合物、ラセミではない鏡像異性体の混合物が含まれ、一方の鏡像異性体0.0001%から99.9999%まで、逆にもう一方の鏡像異性体99.9999%から0.0001%までを含有し、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の全量が100%である混合物、一方のジアステレオマー0.0001%から99.9999%まで、逆にもう一方のジアステレオマー99.9999%から0.0001%までを含有し、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の全量が100%である混合物を含むジアステレオマーの混合物が含まれる。

20

【0089】

当然のことながら、用語「使用する」、「利用する」、および「用いる」、ならびにこれらの派生語は、本発明の実施形態を説明する場合、互換的に使用する。

【0090】

用語「薬物」には、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩が含まれ、1種類または2種類の前述した他の治療薬がさらに含まれることもある。

30

【0091】

用語「ED₄₀」は、治療されている患者の少なくとも40%の患者において軟骨損傷を抑制し、または上記に列挙された疾患または障害を治療するのに十分な2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸を含む薬物、または薬剤として許容されるその塩の投与量を意味する。

【0092】

用語「患者」は、哺乳動物を意味する。

【0093】

本発明の目的では、用語「哺乳動物」には、ヒト、ネコおよびイヌなどのコンパニオンアニマル、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギおよびヒツジなどの家畜動物、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ハムスター、およびサルなどの実験動物、ならびにそれらのトランスジェニック変異体が含まれる。

40

【0094】

語句「コンパニオンアニマル」には、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター、サル、ウマ、および他の家庭用または放し飼いのペットが含まれる。

【0095】

本明細書で使用する語句「家畜動物」は、肉および様々な副産物用に飼育される四足獣、例えば、畜牛およびBos属の他のメンバーを含むウシ属の動物、家庭用ブタおよびS

50

u s 属の他のメンバーを含むブタ属の動物、ヒツジおよびO v i s 属の他のメンバーを含むヒツジ属の動物、家庭用のヤギおよびC a p r a 属の他のメンバーが含まれる飼育された四足獣；荷物運搬用の動物として使用するなどの特殊な仕事のために飼育される飼育された四足獣、例えば、家庭用のウマおよびE q u i d a e 科、E q u u s 属の他のメンバーを含むウマ属の動物、または探索および監視の任務のために飼育された四足獣、例えば、家庭用のイヌおよびC a n i s 属の他のメンバーを含むイヌ属の動物；および主にレクリエーション目的で飼育された四足獣、例えば、E q u u s およびC a n i s のメンバー、ならびに家庭用のネコおよびF e l i d a e 科、F e l i s 属の他のメンバーを含むネコ属の動物を指す。

【0096】

本発明の目的では、用語「関節炎」には、変形性関節症、関節リウマチ、変形性関節疾患、脊椎関節症、通風性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、および乾癬性関節炎が含まれる。

【0097】

語句「軟骨損傷」は、患部関節および周辺部の組織の肥大を特徴とする硝子軟骨および軟骨下骨の障害を意味し、硝子軟骨表面の変質を伴うことも伴わないこともある。

【0098】

語句「軟骨障害を抑制すること」は、疾患または障害の症状の構成要素として軟骨損傷を有する疾患および障害のいずれかについて観察される軟骨障害のいずれか1つまたは複数の症状について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させる、前述の化合物または組合せの治療効果を意味する。

【0099】

語句「軟骨損傷を抑制する有効量」は、治療されている特定の患者において認められ、または疑われ、または予想される軟骨損傷のいずれか1つまたは複数の症状について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させるのに十分な、前述の化合物または組合せの量を意味する。

【0100】

語句「治療すること」は、治療されている疾患および障害のいずれか1つの、軟骨損傷、疼痛、および炎症を含むがそれらに限定されないいずれか1つまたは複数の病的な特徴または症状について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させる、前述の本発明の方法による1つまたは複数の化合物または組合せの投与を意味する。

【0101】

語句「変形性関節症を治療すること」は、変形性関節症の、軟骨損傷、疼痛、および炎症の症状を含むがそれらに限定されないいずれか1つまたは複数の症状について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させる、前述の本発明の方法による1つまたは複数の化合物または組合せの投与を意味する。

【0102】

語句「予防すること」は、予防されている状態の発症を抑制し、またはいったん発症が起こったら、予防されている疾患および障害のうちいずれか1つの病的な特徴のいずれか1つまたは複数について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させるための、前述の本発明の方法による無症状の患者への1つまたは複数の化合物または組合せの投与を意味する。

【0103】

語句「軟骨損傷を予防すること」は、予防されている状態の発症を抑制し、またはいったん発症が起こったら、軟骨損傷のいずれか1つまたは複数の病的な特徴について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させるための、前述の本発明の方法による無症状の患者への1つまたは複数の化合物または組合せの投与を意味する。

【0104】

10

20

30

40

50

語句「変形性関節症を予防すること」は、予防されている状態の発症を抑制し、またはいったん発症が起こったら、変形性関節症のいずれか1つまたは複数の病的な特徴について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させるための、前述の本発明の方法による無症状の患者への1つまたは複数の化合物または組合せの投与を意味する。

【0105】

語句「疼痛を軽減する」は、患者において疼痛を抑止、軽減、予防、さもなければ抑制する、前述の本発明の方法による1つまたは複数の化合物または組合せの効果を意味し、軟骨損傷による疼痛症状、炎症性疼痛、および自己免疫障害に伴う疼痛の抑止、軽減、予防、または抑制を含むが、それらに限定されない。

10

【0106】

当然のことながら、本発明の方法を予防的に用い、哺乳動物における変形性関節症および軟骨損傷の発症を予防または抑制することができる。予防的治療を特に必要とする哺乳動物は、予防されている特定の状態に伴うある種の危険因子を評価することにより医学および薬学の当業者によって容易に識別することができる。これらの危険因子には、軟骨損傷または変形性関節症についての患者家族歴、スポーツまたは大工仕事、鋳物業などの他の肉体的にきつい活動への参加、および遺伝的危険因子が含まれる。

【0107】

語句「治療有効量」および「有効量」は同義語であり、治療されている特定の患者において認められ、または疑われ、または予想される疾患または障害のいずれか1つまたは複数の症状について、部分的または全体的に、進行を抑制し、さらなる進行を予防し、または進行を逆転させるのに十分な、前述の化合物または組合せの量を意味する。

20

【0108】

本発明の方法に従って変形性関節症を治療する、または軟骨損傷を抑制するために治療有効量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、またはそれらとバルデコキシブの組合せを何が構成するかを決定する際には、医師または獣医師の経験、公表された臨床研究、対象の(すなわち哺乳動物の)年齢、性別、体重および一般状態、ならびに治療される疾患、障害または状態のタイプおよび程度、および、もしあれば対象による他の投薬の使用に鑑み、医師または獣医師は一般に多くの要素を考慮することになる。そのような量は対象の体重1kg当たり約0.1mgから約300mgであろう。典型的な投与量は、標準体重の成熟した対象の場合に1日当たり約10から約5000mgであろう。臨床条件では、米国における例えばFDAなどの監督官庁が特定の治療有効量を要求することがある。

30

【0109】

したがって、投与量は、上述の範囲または量の範囲に入る、または個々の対象の要件、治療されている状態の重症度、および用いられている特定の治療的処方によってそのような範囲外、すなわち以下または以上になることがある。特定の状況に対して適切な投与量を決定することは、医学または獣医学の技術内である。一般に、特定の対象にとって最適条件に満たないより小さな用量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、またはそれらとバルデコキシブの組合せを用いて治療を開始することがある。その後、その環境下で最適効果に達するまで用量を少しずつ増加させることができる。便宜のため、望ましい場合、全1日量を分割し、その日のうちに一部ずつ投与してもよい。

40

【0110】

本発明の方法は、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、またはそれらとバルデコキシブの組合せを単独で、または薬物投与に適した組成物中に処方して投与することによって行うことができる。ここでは手短に、以下により十分に説明する2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩の薬剤組成物は、活性化合物を医薬品坦体と共に単位剤型中に処方することによって

50

製造する。単位剤型のいくつかの例は、1つあるいはいくつかの数の用量単位が入った容器に包装され、個々の投与量に細分することができる錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、水性および非水性経口用液剤および懸濁剤、ならびに非経口用液剤である。

【0111】

医薬品希釈剤を含む適当な医薬品坦体のいくつかの例は、ゼラチンカプセル；乳糖およびショ糖などの糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、および酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース誘導體；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；ピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびカカオ脂などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン；ソルビトール；ポリエチレングリコール；水；寒天；アルギン酸；等張食塩水、およびリン酸緩衝溶液；ならびに医薬品処方で通常使用される他の適合性物質である。

10

【0112】

また、本発明において用いられる組成物は、着色剤、矯味剤、および/または保存剤などの他の成分を含有することができる。これらの材料は、もし存在するならば、通常は比較的少量で使用される。また、望ましい場合、組成物は、変形性関節症を治療するために広く用いられる他の治療薬を含有することができる。さらに、望ましい場合、組成物は、軟骨損傷を伴う、または伴わない、例えば炎症や疼痛などの二次的症狀を治療するために広く用いられる他の治療薬も含有することができる。例えば、組成物は、アスピリン、ナプロキセン、または類似の抗炎症性鎮痛薬を含有することがある。

20

【0113】

前述の組成物における活性成分の割合は、幅広い制限内で変化しうるが、実際上は、固体組成物中では少なくとも10%および一次の液体組成物中では少なくとも2%の濃度で存在することが好ましい。最も満足いく組成物は、活性成分がかなり高い比率、例えば約95%まで存在する組成物である。

【0114】

2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、またはそれらとバルデコキシブの組合せを投与する好ましい経路は、経口または非経口である。例えば、有用な静脈内投与量は5と50mgの間であり、有用な経口用量は、20と800mgの間である。用量は、変形性関節症などの軟骨損傷をもたらす疾患の治療において使用される、または前述の患者の必要性に従って医師が決定するような投与範囲内である。

30

【0115】

2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、またはそれらとバルデコキシブの組合せは、いかなる形態で投与してもよい。単位剤型による投与が好ましい。また、本発明において使用される2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の単位剤型は、軟骨損傷をもたらす疾患の治療において有用な他の化合物を含むことがある。

【0116】

本発明の利点には、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の比較的無毒性の性質、調製の容易さ、化合物の忍容性が良好である事実、ならびに薬物IVおよび経口投与の容易さが含まれる。さらに、通常、化合物は体内で代謝されない。

40

【0117】

別の重要な利点は、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸が、変形性関節症ならびに病状の構成要素として軟骨損傷を有する他の疾患および障害に対して疾患修飾活性を提供することである。現在、この活性のために使用が認められている市販薬は存在しない。

【0118】

50

さらに、望ましい場合、本発明は、軟骨損傷および炎症および/または疼痛に苦しむ患者の治療に使用される抗炎症薬および/または鎮痛薬の量を軽減、またはなくすことさえある。抗炎症薬および鎮痛薬は、消化管出血および潰瘍形成などの望ましくない副作用を生じることが知られている。これらの副作用は、軟骨損傷を抑制する本発明を使用することによって回避、軽減、または排除することができる。

【0119】

本発明の方法において有用な2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を合成するための中間体、および薬剤として許容されるその塩は、有機化学の技術分野でよく知られている様々な合成手順を適応させることによって有機化学の当業者によって調製することができる。これらの合成手順は、文献中、例えば2~3例を挙げると、FieserおよびFieserによるReagents for Organic Synthesis、John Wiley & Sons、Inc、New York、2000; Richard C. LarockによるComprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、Inc、New York、1989; Wiley-InterscienceによるシリーズCompendium of Organic Synthetic Methods、1989; Jerry Marchによる教科書Advanced Organic Chemistry、第4版、Wiley-Interscience、New York、1992; またはAlan R. Katritzkyによるthe Handbook of Heterocyclic Chemistry、Pergamon Press Ltd、London、1985に見いだすことができる。あるいは、当業者は、例えば、the Chemical Abstracts Service、Columbus、Ohio、またはMDL Information Systems GmbH(以前はBeilstein Information Systems GmbH)、Frankfurt、Germanyから入手可能なデータベースなどの広範囲にわたって入手可能なデータベースを検索することによって化学文献中に中間体を調製するのに有用な方法を見いだすことができる。

【0120】

本発明の方法において有用な化合物の調製は、商業ソースから購入することができる出発材料、試薬、溶媒、および触媒を使用するか、前述の参考文献または情報資源中の手順を適応させることによって容易に調製することができる。本発明の化合物を調製する際に有用な出発材料、試薬、溶媒、および触媒の商業ソースには、例えばThe Aldrich Chemical Company、およびSigma-Aldrich Corporationの他の子会社、St. Louis、Missouri、BACHEM、BACHEM A.G.、Switzerland、またはLancaster Synthesis Ltd、United Kingdomが含まれる。

【0121】

本発明の方法において有用ないくつかの化合物の合成は、反応性官能基を含む出発材料、中間体、または反応生成物を利用することができる。化学反応中、用いる反応条件に対して反応性の基を実質的に不活性にする保護基を用い、反応性官能基を保護することができる。保護基は、保護基が必要とされる反応ステップを行うのに先立って、出発材料に導入する。もはや保護基が必要なくなれば、保護基を除去することができる。2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の合成中に保護基を導入し、その後でそれらを除去することは当技術分野では通常の技術である。保護基を導入し除去する手順は知られており、例えば、参照により本明細書に組み込むProtective Groups in Organic Synthesis、第2版、Greene T.W.およびWuts P.G.、John Wiley & Sons、New York: New York、1991中に言及されている。したがって、以下の、例えば、ホルミル、アセチル、およびトリフルオロアセチルなどのカルボキシルアシル基; 例えば、エトキシカルボニル、tert-ブト

キシカルボニル (BOC)、
、
-トリクロロエトキシカルボニル (TCEC)、
および
-ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基；例えば、ベンジル
オキシカルボニル (CBZ)、パラ-メトキシベンジルオキシカルボニル、および9-フル
オレニルメチルオキシカルボニル (FMOC) などのアラルキルオキシカルボニル基；
例えば、トリメチルシリル (TMS) および tert-ブチルジメチルシリル (TBDM
S) などのトリアルキルシリル基；ならびに、例えば、トリフェニルメチル (トリチル)
、テトラヒドロピラニル、ビニルオキシカルボニル、オルト-ニトロフェニルスルフェニ
ル、ジフェニルホスフィニル、パラ-トルエンシルホニル (Ts)、メシル、トリフルオ
ロメタンシルホニル、およびベンジルなどの他の基などの保護基を利用し、アミノ、ヒド
ロキシル、および他の基を保護することができる。保護基を除去するための手順の例には
、例えば、10%パラジウム炭素などの水素化触媒の存在下で50 psiの水素ガスを用
いるCBZ基の水素化分解、例えば、ジクロロメタンに溶かした塩化水素、ジクロロメタ
ンに溶かしたトリフルオロ酢酸 (TFA) などを使用するBOC基の酸分解、フッ化物イ
オンによるシリル基の反応、および亜鉛金属によるTCEC基の還元的切断が含まれる。

【0122】

本発明の方法において有用な2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロイン
ドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の製剤は、前述および後述
の特許または特許出願公開に参照により組み込まれている。

【0123】

2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸のあ
る種の製剤は、参照により本明細書に組み込む米国特許第4, 691, 022号；第4,
879, 392号；第4, 914, 214号；第4, 935, 525号；第4, 954,
640号；第5, 008, 400号；第5, 101, 039号；および第5, 258, 5
25号に記載されている。

【0124】

2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の他
の製剤は、参照により本明細書に組み込む欧州特許第0, 037, 231号；第0, 08
4, 164号；第0, 115, 345号；第0, 173, 199号；および第0, 132
, 580号に記載されている。

【0125】

2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の他
の製剤は、参照により本明細書に組み込む特許協力条約 (「PCT」) 出願公開番号WO
93/13066、およびそこに引用された参考文献；ならびにWO00/40555に
記載されている。

【0126】

別の調製方法は、参照により本明細書に組み込む *Journal of Medicinal Chemistry*、1987；30：992～998に記載されている。

【0127】

2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ま
たは薬剤として許容されるその塩の、新たに発見された軟骨損傷を抑制し、疼痛を軽減し
、変形性関節症を治療する能力は、後述する動物モデルにおいて立証された。

【0128】

生物学的方法1

軟骨損傷のラットモデル (「MIAラット」) におけるモノヨード酢酸ナトリウム誘発
性変形性関節症

このモデルにおける変形性関節症の誘発による最終結果の1つは、組織学的分析によ
って判定されるように、トルイジンブルー染色の消失および骨棘の形成を特徴とする患部関
節内での変形性関節症状態の発症である。この組織学的変化に伴うのは、患部関節を含む
四肢のうち後肢重量配分に対する影響、生化学的分析による関節中のプロテオグリカンも
しくはヒドロキシプロリンの増量の存在、または変形性関節症病変の組織病理学的分析か

らも明らかな関節軟骨の濃度依存的な破壊 (d e g r a d a t i o n) である。化合物 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、14 または 28 日の期間を有する、この M I A ラットモデルなどの急性モデルに投与した場合、疼痛を軽減することには有効ではなく、以下で観察される後肢重量配分効果、または 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の場合に観察されると予想される効果は、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の軟骨への損傷を直接抑制する能力によってもたらされる。

【 0 1 2 9 】

一般に、M I A ラットモデルでは、0 日目に、雄性ウイスターラット (1 5 0 g) の関節炎になった右の関節と健康な左の関節との間で後肢重量差を、インキャパシタンステスター (i n c a p a c i t a n c e t e s t e r) 、モデル 2 K G (L i n t o n I n s t r u m e n t a t i o n , N o r f o l k , U n i t e d K i n g d o m) により測定する。インキャパシタンステスターは、ラットの前肢を支える外向きに傾斜した前面、および本測定を手助けする各後肢につき 1 個の重量検出パッド 2 個を備えるチャンバーを上部に有している。次いで、ラットをイソフルオリン (i s o f l u o r i n e) で麻酔し、膝蓋下靭帯からモノヨード酢酸塩 (「 M I A 」) 1 . 0 m g を右の後肢膝関節に注入する。M I A の注入は、解糖の阻害および周囲の軟骨細胞の最終的な死をもたらす。ラットには、さらに 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、または溶媒 (この場合は水) を毎日、14 日または 28 日間投与する。2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、通常 1 日につきラット 1 k g 当たり 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩 3 0 m g (3 0 m g / k g / 日) の投与量で投与するが、試験される化合物の要件に従い、例えば、1 0 m g / k g / 日、6 0 m g / k g / 日、9 0 m g / k g / 日、または 1 0 0 m g / k g / 日などの他の投与量で投与してもよい。本モデルにおける 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の適切な用量を決定することは、医薬品分野における通常の技術のレベルに十分含まれる。本モデルにおける 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の投与は、場合により経口投与または浸透圧ポンプを介する静脈内投与による。2 週間試験の場合は 7 および 14 日後、4 週間試験の場合は 7、14、および 28 日後、後肢重量配分を再測定する。通常、溶媒だけを投与された動物は、右後肢よりも罹患していない左後肢に多くの重量をかけるが、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与された動物は、後肢間により正常な (すなわち、むしろ健康な動物に近い) 重量配分を示す。この重量配分の変化は、関節軟骨損傷の度合いと比例していた。後肢関節機能の変化の抑制率は、処置動物と対照動物を対比した後肢重量配分の変化率として計算する。例えば、2 週間試験の場合、

【 0 1 3 0 】

後肢関節機能の変化の抑制率

【 0 1 3 1 】

10

20

30

40

【数 1】

$$= \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

10

式中、 W_C は、14日目に測定した溶媒だけを投与された対照動物の健康な左足と関節炎になった足の間の後肢重量差であり；

W_G は、14日目に測定した2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与された動物の健康な左足と関節炎になった足の間の後肢重量差である。

【0132】

MIAラットモデルにおける生化学的または組織病理学的エンドポイントを測定するため、上記試験における動物の一部を屠殺し、変形性関節症になった右膝関節と対側の左膝関節の双方における遊離プロテオグリカンの量を生化学的分析により測定した。対側の左膝関節における遊離プロテオグリカンの量は、健康な関節における遊離プロテオグリカンの量に見合うベースライン値を提供する。2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を投与された動物の変形性関節症になった右膝関節におけるプロテオグリカンの量、および溶媒だけを投与された動物の変形性関節症になった右膝関節におけるプロテオグリカンの量を、対側の左膝関節におけるプロテオグリカンの量と独立に比較する。変形性関節症になった右膝関節において失われたプロテオグリカンの量を、対側の左膝関節対照に比したプロテオグリカンの喪失率として表す。プロテオグリカン喪失の抑制率は、 $\{ [(\text{溶媒による関節からのプロテオグリカン喪失}(\%)) - (\text{2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸による関節からのプロテオグリカン喪失})] \div (\text{溶媒による関節からのプロテオグリカン喪失}(\%)) \} \times 100$ として算出することができる。プロテオグリカン喪失の分析から予想されるMIAラットデータは、 $[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - \text{オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を含む} 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - \text{オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸が、ヒトを含む哺乳動物の患者において軟骨損傷を抑制し、変形性関節症を治療するのに有効であることを立証するであろう。}$

20

30

【0133】

生物学的方法 2

MIAにおける $[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - \text{オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸}$ ：

40

ある実験では、麻酔した雄性ウイスターラットの右膝の膝蓋下靭帯からモノヨード酢酸ナトリウム(「MIA」)(1mg/関節)を注入した。対側の対照膝には生理食塩水50 μ Lを注入した。右膝(関節炎になった)と左膝(対側の対照)の間でインキャパシタンステスターを使用して測定した後肢重量配分の変化を、関節炎になった膝における機能制限の指標として利用した。関節機能の制限は、関節炎の誘発後7、14、および28日目に判定した。屠殺した後、関節炎になった関節の頸骨高平部で侵食重症度を測定した。これらのサンプルについて組織学的分析も行った。本発明の根拠は、1日2回経口投与される(すなわち、PO; BID) $[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - \text{オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の、} 30 \text{ mg / kg}$ および 10 mg / kg の投与量において軟骨侵食重症度を有意に低下させる能力、および

50

差次的な後肢重量負荷の減少によって明らかになった関節機能制限を減少させる能力によっている。

【0134】

経口投与の場合、[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸は、2回蒸留した水に溶かした(すべての計算は、親薬物の割合に基づく)。3から30mg/kg(PO; BID)まで及び用量反応試験は、[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸が30mg/kgおよび10mg/kgの投与量でMIA後4週間において軟骨への構造的損傷の度合いを有意に低下させ、すべての投与量で関節痛を有意に減少させることを立証した。

10

【0135】

経口投与によるこれらの試験の結果は、下表1の「IJFL(% +/- SEM)」(IJFLは、Inhibition of Joint Function Limitationを意味する)、「SDCES」(SDCESは、Significant Decrease In Cartilage Erosion Severityを意味する)、および「SIJWBLE」(SIJWBLEは、Significant Increase In Joints Without Hind Limb Erosionを意味する)と名付けた欄内に示す。

【0136】

【表1】

20

表1. 投与量ごとの1日2回の[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の経口投与による4週間試験:

投与量 (mg/kg)	IJFL (% +/- SEM) ^a	SDCES ^b	SIJWBLE ^c
30	83 +/- 7	あり ^d	あり ^e
10	70 +/- 9	なし	あり ^f
3	62 +/- 6	なし	なし

30

(a) $p < 0.05$ 対溶媒 (スチューデントのt検定);

(b) $p < 0.05$ 対溶媒 (リジット分析);

(c) $p < 0.05$ 対溶媒 (直接逐次 (Exact Sequential) コクラナーミーテッジ傾向検定);

(d) 実際の $p = 0.021$;

(e) 実際の $p = 0.020$;

(f) 実際の $p = 0.046$ 。

40

【0137】

また、化合物[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸は、浸透圧ポンプを介して皮下投与した。投与は、100mg/kg/日、90mg/kg/日、30mg/kg/日、および10mg/kg/日投与で行った。浸透圧ポンプによる投与によるこれらの試験の結果は、下表2の「IJFL(% +/- SEM)」(IJFLは、Inhibition of Joint Function Limitationを意味する)、「SDCES」(SDCESは、Significant Decrease In Cartilage Erosion Severityを意味する)、および「SIJWBLE」(SI

50

JWHL Eは、Significant Increase In Joints Without Hind Limb Erosionを意味する)と名付けた欄内に示す。

【0138】

【表2】

表2. 浸透圧ポンプを介する[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の投与による2および4週間試験:

試験期間	投与量 (mg/kg/日)	IJFL (%+/- SEM) ^a	SDCES ^b	SIJWHL E ^c
2週間	90	85 +/- 3	ND ^d	ND
4週間	100	78 +/- 3	なし	なし
4週間	30	94 +/- 10	なし	なし
4週間	10	28 +/- 14 ^e	なし	なし

(a) $p < 0.05$ 対溶媒 (スチューデントの t 検定);

(b) $p < 0.05$ 対溶媒 (リジット分析);

(c) $p < 0.05$ 対溶媒 (直接逐次コクラン-アーミテッジ傾向検定);

(d) NDは、未測定を意味する;

(e) 統計的に有意ではない。

【0139】

後肢の侵食がない対象の比率は、直接逐次コクラン-アーミテッジ傾向検定 (SAS (登録商標) Institute, 1999) により分析した。コクラン-アーミテッジ傾向検定は、陽性または「あり」のレスポンスの比率が、治療のレベルの増加に伴って増加するか減少するかを判定したいと思う場合に用いられる。この試験の場合、関節侵食のない動物の数は、投与量の増加に伴って増加することが判明した。

【0140】

リジット分析を使用し、全体の侵食重症度の差を判定した。このパラメータは、侵食グレード (0 = 侵食なし、I = 表層または中層に広がる侵食、またはII = 深層侵食) と領域 (小、中および大、各スコアにおける最大の侵食の領域を3分の1に分割して数量化する) の両者を同時に考慮に入れている。この分析は、重症度の各単位は異なることを認めるが、単位間の数学的関係を想定していない。

【0141】

上記の表1および2で報告したMIAラットデータは、[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸を含む2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸が、軟骨損傷を予防または治療する際に有効であることを立証している。

【0142】

生物学的方法3

ウサギにおける実験的変形性関節症の誘発 (「ウサギにおけるEOA」):

正常なウサギに麻酔をかけ、右膝の前中央部の切開を行う。前十字靭帯を露出させ切除する。傷を閉じ、個別のケージに動物を収容し、運動させて自由に餌を与える。ウサギに溶媒 (水) あるいは[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を投与する (1群当たりウサギ10羽)。各群に[2(S), 3a(S), 7a(S)

)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を 1 日 3 回投与し、群は 3 0 m g / k g / 投与または 1 0 m g / k g / 投与を受けた。手術から 8 週間後にウサギを安楽死させ、各動物から頸骨の近位端および大腿骨の遠位端を摘出する。

【 0 1 4 3 】

巨視的グレーディング

大腿骨顆部および頸骨高平部上の軟骨変化を、解剖顕微鏡 (S t e r e o z o o m 、 B a u s c h & L o m b 、 R o c h e s t e r 、 N Y) の下で個別に類別する。侵食の深さは、以下のように 0 ~ 4 のスケールに類別する。グレード 0 = 正常表面 ; グレード 1 = 最小限の原線維化または表面のわずかに黄色がかった変色 ; グレード 2 = 表層または中層のみに広がる侵食 ; グレード 3 = 深層に広がる侵食 ; グレード 4 = 軟骨下骨まで広がる侵食。表面積変化を測定し、 mm^2 で表す。代表的な標本は組織学的グレーディングにも使用することができる (下記参照) 。

10

【 0 1 4 4 】

組織学的グレーディング

大腿骨顆部および頸骨高平部の病変領域からの軟骨の矢状切片について組織学的評価を行う。連続的に切片 (5 μm) を調製し、サフラニン - O で染色する。OA 病変の重症度は、Mankin 他の組織学的 - 組織化学的スケールを用い 2 名の独立した観察者が 0 ~ 1 4 のスケールで類別する。このスケールは、サフラニン - O 染色の喪失 (スケール 0 ~ 4) 、細胞変化 (スケール 0 ~ 3) 、血管によるタイドマーク (t i d e m a r k) の侵襲 (スケール 0 ~ 1) および構造的変化 (スケール 0 ~ 6) に基づいて OA 病変の重症度を評価する。最後のスケールでは、0 は、正常な軟骨構造を表し、6 は、軟骨下骨に至るまでの軟骨の侵食を表す。採点システムは、複数の切片における最も激しい組織学的変化に基づいている。

20

【 0 1 4 5 】

内側および外側の膝区画からの滑膜の代表的標本は、基底組織から切除する。標本を固定し、包埋し、上記のように切片 (5 μm) を作製し、ヘマトキシリン - エオシンで染色する。各区画について、2 個の滑膜標本を採点の目的で検査し、各区画からの最高スコアを残しておく。平均スコアを計算し、膝全体の単位として見なす。滑膜炎の重症度は、3 種の組織学的基準 : 滑膜表層細胞 (l i n i n g c e l l) 過形成 (スケール 0 ~ 2) ; 絨毛過形成 (スケール 0 ~ 3) ; および単核細胞および多形核細胞による細胞原線維化の度合い (スケール 0 ~ 5) を加え、2 名の独立した観察者が 0 ~ 1 0 のスケールで類別し、0 は正常な構造を表す。

30

【 0 1 4 6 】

統計的分析

平均値および S E M を計算し、統計的分析は、マン - ホイットニー U 検定を用いて行った。

【 0 1 4 7 】

これらの試験の結果は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を含む 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩が、頸骨高平部上の病変、およびおそらく頸骨内または大腿骨顆上の損傷の大きさを減少させることを示すと予想されるであろう。結論として、これらの結果は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を含む 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩が、軟骨への損傷に対する有意な抑制効果を有することを示すであろう。

40

【 0 1 4 8 】

上記の試験は、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を含む 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 ,

50

7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩が、軟骨損傷の抑制ならびにヒトにおける変形性関節症、および他の哺乳動物の障害の治療に有効であることを立証するであろう。このような治療は、疼痛および他の二次的症状を緩和するに過ぎない既存の治療を上回る明確な利点を提供する。本モデルにおける [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を含む 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の有効性は、 [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸を含む 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩が、軟骨損傷を予防および / または治療する場合に臨床的に有用な効果を有することを示すであろう。

【 0 1 4 9 】

上記に列挙した疾患を治療するための、本発明の方法による 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の哺乳動物への投与は、必ずではないが、医薬品剤型の化合物、またはその塩を投与することによって行うことが好ましい。

【 0 1 5 0 】

2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、本発明の方法に従い、多種多様な経口用または非経口用医薬品剤型で調製し、かつ投与することができる。すなわち、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、注入により、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内投与することができる。また、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、吸入により、例えば鼻腔内投与することができる。さらに、2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、経皮投与することができる。当業者には明らかであるが、以下の剤型は、活性成分として 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、あるいは薬剤として許容されるその塩を含むことができる。活性化合物は一般に、製剤の約 5 重量 % から約 9 5 重量 % の濃度で存在する。

【 0 1 5 1 】

2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩 (すなわち、活性化合物) から薬剤組成物を調製する場合、薬剤として許容される坦体は、固体または液体のどちらであってもよい。固形製剤が好ましい。固形製剤には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散性顆粒剤が含まれる。固体坦体は、希釈剤、矯味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、または封止材料としての機能を果たす 1 種類または複数の物質であってよい。

【 0 1 5 2 】

散剤では、坦体は、細かく粉碎した活性成分との混合物中にある細かく粉碎した固体である。静脈内投与すなわち注入による投与に適した散剤は、凍結乾燥してもよい。

【 0 1 5 3 】

錠剤では、活性成分を、必要な結合特性を有する坦体と適当な比率で混ぜ、望ましい形および大きさに圧縮する。

【 0 1 5 4 】

散剤および錠剤は、活性成分を全体で約 5 % から約 7 0 % まで含有することが好ましい。適当な坦体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点のワックス、カカオ脂などである。用語「製剤」には、他の坦体の有無にかかわらず、ある坦体によって活性成分が取り囲まれているた

め、坦体と関連しているカプセルを提供する坦体としての封止材料を含む活性成分の処方が含まれることを意図している。同様に、カシェ剤およびトローチ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、およびトローチ剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

【0155】

坐剤を調製する場合、脂肪酸グリセリドまたはカカオ脂の混合物などの低融点のワックスをまず融解し、その中に活性成分を攪拌しながら均一に分散させる。次いで、溶融した均一混合物を手頃なサイズの金型に注ぎ込み、冷却させることによって固化させる。

【0156】

液体製剤には、液剤、懸濁剤、および乳剤、例えば、水または水プロピレングリコール溶液が含まれる。非経口注入の場合、液体製剤を、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として処方することができる。

10

【0157】

経口使用に適した水性液剤は、水に活性成分を溶かし、望みに応じて適当な着色剤、香料、安定化剤、および粘稠剤を加えることによって調製することができる。

【0158】

経口使用に適した水性懸濁剤は、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および他のよく知られた懸濁化剤などの粘性材料と共に細かく粉碎した活性成分を水に分散させることによって調製することができる。

【0159】

使用直前に経口投与用の液体製剤に変換することを意図した固形製剤も含まれる。このような液体には、液剤、懸濁剤、および乳剤が含まれる。これらの製剤は、活性成分の他に、着色剤、香料、安定化剤、緩衝液、人工および天然甘味料、分散媒、増粘剤、可溶化剤などを含有することができる。

20

【0160】

医薬品製剤は、単位剤型であることが好ましい。このような形態では、製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位投与量に細分される。単位剤型は、包装した錠剤、小さく包んだ錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散剤などの個々の量の製剤が入った包装であってもよい。また、単位剤型は、カプセル、錠剤、カシェ剤、またはトローチ剤それ自体であってもよく、または包装されたそれらの適当数のいずれかであってもよい。

30

【0161】

単位投与量製剤中の活性成分の量は、活性成分の特定の用途および効力に従い、0.01から1000mgまで、好ましくは1から500mgまで変える、または調整することができる。望ましい場合、組成物は、他の適合性の治療薬を含有することができる。

【0162】

上記に列挙した疾患を治療するための薬剤としての治療的使用法では、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、またはそれらとバルデコキシブの組合せは、治療される疾患または障害の少なくとも1つの症状を治療するのに有効な投与量で投与される。活性成分を毎日約1mg/kgから約100mg/kgの初期用量が有効である。活性成分約25mg/kgから約75mg/kgの1日量範囲が好ましい。しかしながら、用量は、患者の要件、治療される状態の重症度、および用いられる2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、もしくは薬剤として許容されるその塩、または組合せに応じて変えてもよい。特定の状況に対する適切な用量の決定は、前述のように当業者の範囲内にある。典型的な用量は、約0.1mg/kgから約500mg/kgまで、理想的には約25mg/kgから約250mg/kgまでであり、治療されている特定の疾患または障害を治療するのに有効な量である。

40

【0163】

イヌ用の好ましい組成物は、場合により治療されるイヌの飲料水に加えられる溶液、懸

50

濁液、エマルジョン、逆エマルジョン、エリキシル、エキス、チンキおよび濃縮物からなる群から選択される摂取可能な液体経口剤型を含む。これらの液体剤型のいずれかは、当該技術分野でよく知られている方法に従って処方された場合、治療されるイヌに直接投与してもよく、または治療されるイヌの飲料水に加えてもよい。一方、濃厚液体は、まず所定量の水に加えるように処方され、イヌに直接投与するため、またはイヌの飲料水に加えるため、そこから一定量を抜き取ることができる。

【0164】

好ましい組成物は、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩の遅延放出、持続放出および/または制御放出を提供する。そのような好ましい組成物には、軟骨破壊の40%以上の抑制を生み出し、少なくとも2時間、好ましくは少なくとも4時間、好ましくは少なくとも8時間、より好ましくは少なくとも12時間、より好ましくは少なくとも16時間、より好ましくは少なくとも20時間、最も好ましくは少なくとも24時間、活性成分のED₄₀の少なくとも3倍の活性成分の血漿中濃度をもたらすような剤型がすべて含まれる。軟骨破壊の40%以上の抑制を生み出し、少なくとも2時間、好ましくは少なくとも2時間、好ましくは少なくとも8時間、より好ましくは少なくとも12時間、より好ましくは少なくとも20時間、最も好ましくは少なくとも24時間、活性成分のED₄₀の少なくとも5倍の活性成分の血漿中濃度をもたらす剤型が前述の剤型に含まれることが好ましい。軟骨破壊の50%以上の抑制を生み出し、少なくとも2時間、好ましくは少なくとも4時間、好ましくは少なくとも8時間、より好ましくは少なくとも12時間、より好ましくは少なくとも20時間、最も好ましくは少なくとも24時間、活性成分のED₄₀の少なくとも5倍の活性成分の血漿中濃度をもたらす剤型が含まれることがより好ましい。

【0165】

以下の実施例は、軟骨損傷を治療する有効量または抗変形性関節症の有効量の2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤を含有する本発明の薬剤組成物を例示している。実施例は、代表しているに過ぎず、いかなる点においても本発明を限定していると解釈すべきではない。

【0166】

処方例 1

錠剤処方：

【0167】

【表3】

成分	量 (mg)
[2(S),3a(S),7a(S)]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸	25
乳糖	50
コーンスターチ (ミックス用)	10
コーンスターチ (ペースト)	10
ステアリン酸マグネシウム (1%)	5
合計	100

【0168】

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、乳糖、およびコーンスターチ (ミックス用) を均一に混合する。コーンスターチ (ペースト用) を水200 mLに懸濁し、攪拌しながら加熱してペーストを作る。このペーストを使用して混合粉末を顆粒化する。湿った顆粒をN

o. 8のハンドスクリーンに通し、80 で乾燥する。乾燥顆粒を1%ステアリン酸マグネシウムで滑らかにし、圧力をかけて錠剤にする。このような錠剤は、軟骨損傷を抑制し、または変形性関節症を治療するため1日に1から4回、ヒトに投与することができる。

【0169】

処方例2

コーティングされた錠剤：

処方例1の錠剤を、ショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント、および着色剤のコーティングにより通常のようにコーティングする。

【0170】

処方例3

注射バイアル：

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸500gおよびリン酸水素二ナトリウム5gの2回蒸留水3L溶液のpHを、2M塩酸を使用してpH6.5に調整する。溶液を無菌濾過し、濾液を注射バイアルに充填し、滅菌状態で凍結乾燥し、無菌的に密封する。各注射バイアルは、[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸25mgを含む。

10

【0171】

処方例4

坐剤：

[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸25g、大豆レシチン100g、およびカカオ脂1400gを融解し、金型に注ぎ込み、冷却させる。各坐剤は、[2(R), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸25mgを含有する。

20

【0172】

処方例5

溶液：

溶液は、2回蒸留水940mLに溶かした[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸1g、NaH₂PO₄ · 12H₂O 9.38g、Na₂HPO₄ · 12H₂O 28.48g、および塩化ベンザルコニウム0.1gから調製する。溶液のpHは、2M塩酸を使用してpH6.8に調整する。溶液を2回蒸留水1.0Lで希釈し、照射法によって滅菌する。体積25mLの溶液は、[2(S), 3a(R), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸25mgを含有する。

30

【0173】

処方例6

軟膏：

[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸500mgを、無菌条件下でワセリン99.5gと混ぜる。軟膏5gは、[2(R), 3a(S), 7a(R)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸25mgを含有する。

40

【0174】

処方例7

カプセル剤：

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸2kgを、各カプセルが[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸25mgを含有するように、通常の方法で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0175】

50

処方例 8

アンプル：

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 2 . 5 k g の溶液を 2 回蒸留水 6 0 L に溶かす。溶液を無菌濾過し、濾液をアンプルに充填する。アンプルを、滅菌状態で凍結乾燥し、無菌的に密封する。各アンプルは、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 2 5 m g を含む。

【 0 1 7 6 】

以下の実施例は、本発明の組合せおよび薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤を含有する本発明の薬剤組成物を例示している。実施例は、代表しているに過ぎず、いかなる点においても本発明を限定していると解釈すべきではない。

10

【 0 1 7 7 】

処方例 9

錠剤処方：

【 0 1 7 8 】

【表 4】

成分	量 (mg)
[2(S),3a(S),7a(S)]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸	25
バルデコキシブ	20
乳糖	50
コーンスターチ (ミックス用)	10
コーンスターチ (ペースト)	10
ステアリン酸マグネシウム (1%)	5
合計	120

20

30

【 0 1 7 9 】

[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、バルデコキシブ、乳糖、およびコーンスターチ (ミックス用) を均一に混合する。コーンスターチ (ペースト用) を水 2 0 0 m L に懸濁し、攪拌しながら加熱してペーストを作る。このペーストを使用して混合粉末を顆粒化する。湿った顆粒を No . 8 のハンドスクリーンに通し、8 0 で乾燥する。乾燥顆粒を 1 % ステアリン酸マグネシウムで滑らかにし、圧力をかけて錠剤にする。このような錠剤は、上記で列挙した疾患のうち 1 つを治療するため、1 日に 1 から 4 回、ヒトに投与することができる。

40

【 0 1 8 0 】

処方例 1 0

コーティングされた錠剤：

処方例 9 の錠剤を、ショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント、および着色剤のコーティングにより通常のようにコーティングする。

【 0 1 8 1 】

処方例 1 1

注射バイアル：

50

バルデコキシブ 250 g、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 500 g、およびリン酸水素二ナトリウム 5 g の 2 回蒸留水 3 L 溶液の pH を、2 M 塩酸を使用して pH 6 . 5 に調整する。溶液を無菌濾過し、濾液を注射バイアルに充填し、滅菌状態で凍結乾燥し、無菌的に密封する。各注射バイアルは、バルデコキシブ 12 . 5 mg および [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 25 mg を含む。

【 0 1 8 2 】

処方例 1 2

坐剤：

バルデコキシブ 50 g、[2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 25 g、大豆レシチン 100 g、およびカカオ脂 1400 g を融解し、金型に注ぎ込み、冷却させる。各坐剤は、バルデコキシブ 50 mg および [2 (R) , 3 a (R) , 7 a (R)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 25 mg を含有する。

10

【 0 1 8 3 】

処方例 1 3

溶液：

溶液は、2 回蒸留水 940 mL に溶かしたバルデコキシブ 0 . 5 g、[2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 9 . 38 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 28 . 48 g、および塩化ベンザルコニウム 0 . 1 g から調製する。溶液の pH は、2 M 塩酸を使用して pH 6 . 8 に調整する。溶液を 2 回蒸留水 1 . 0 L で希釈し、照射法によって滅菌する。体積 25 mL の溶液は、バルデコキシブ 12 . 5 mg および [2 (S) , 3 a (R) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 25 mg を含有する。

20

【 0 1 8 4 】

処方例 1 4

軟膏：

バルデコキシブ 100 mg、[2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 500 mg を、無菌条件下でワセリン 99 . 4 g と混ぜる。軟膏 5 g は、バルデコキシブ 5 mg および [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 25 mg を含有する。

30

【 0 1 8 5 】

処方例 1 5

カプセル剤：

バルデコキシブ 2 kg および [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 20 kg を、各カプセルがバルデコキシブ 25 mg および [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 250 mg を含有するように、通常の方法で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

40

【 0 1 8 6 】

処方例 1 6

アンプル：

バルデコキシブ 2 . 5 kg および [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 2 . 5 kg の溶液を 2 回蒸留水 60 L に溶かす。溶液を無菌濾過し、濾液をアンプルに充填する。アンプルを、滅菌状態で凍結乾燥し、無菌的に密封する。各アンプルは、バルデコキシブ 25 mg および [2 (S) , 3 a (S) , 7 a (S)] - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a -

50

オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸 25 mg を含む。

【0187】

バルデコキシブおよび [2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を同時投与のために1つのカプセル、錠剤、アンプル、溶液などに一緒に処方することが望ましいが、本発明の方法を実施する目的では必要とされない。その代わりに、本発明の組合せのうちバルデコキシブおよび [2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩を、いずれか1つの処方例1~16などのいかなる形態であれ各々独立に処方し、同時あるいは異なる時間に投与することができる。

10

【0188】

以下の実施例は、本発明の組合せの活性成分および薬剤として許容される坦体、希釈剤、または賦形剤について別々の処方を含む本発明の薬剤組成物を例示している。実施例は、代表しているに過ぎず、いかなる点においても本発明を限定していると解釈すべきではない。

【0189】

処方例17

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸の錠剤処方：

【0190】

20

【表5】

成分	量 (mg)
[2(S),3a(S),7a(S)]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸	25
乳糖	50
コーンスターチ (ミックス用)	10
コーンスターチ (ペースト)	10
ステアリン酸マグネシウム (1%)	5
合計	100

30

【0191】

[2(S), 3a(S), 7a(S)] - 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸、乳糖、およびコーンスターチ (ミックス用) を均一に混合する。コーンスターチ (ペースト用) を水 200 mL に懸濁し、攪拌しながら加熱してペーストを作る。このペーストを使用して混合粉末を顆粒化する。湿った顆粒を No. 8 のハンドスクリーンに通し、80 で乾燥する。乾燥顆粒を 1% ステアリン酸マグネシウムで滑らかにし、圧力をかけて錠剤にする。

40

【0192】

バルデコキシブの注射バイアル処方：

バルデコキシブ 500 g およびリン酸水素二ナトリウム 5 g の 2 回蒸留水 3 L 溶液の pH を、2 M 塩酸を使用して pH 6.5 に調整する。溶液を無菌濾過し、濾液を注射バイアルに充填し、滅菌状態で凍結乾燥し、無菌的に密封する。各注射バイアルは、バルデコキシブ 25 mg を含む。

50

【0193】

このような[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸を含有する錠剤は、上記で列挙した疾患の治療のため、1日に1から4回、ヒトに投与することができ、バルデコキシブを含有する注射液は、上記で列挙した疾患のうち1つを治療するため、1日に1または2回、ヒトに投与することができ、注射による投与は、場合により錠剤の投与と同時または異なる時間である。

【0194】

処方例18

[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸を含有するコーティングされた錠剤： 10

処方例17の錠剤を、ショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント、および着色剤のコーティングにより通常のようにコーティングする。

【0195】

バルデコキシブを含有するカプセル剤：

バルデコキシブ2kgを、各カプセルがバルデコキシブ25mgを含有するように、通常の方法で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0196】

このような[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸を含有するコーティングされた錠剤は、上記で列挙した疾患の治療のため、1日に1から4回、ヒトに投与することができ、バルデコキシブを含有するカプセル剤は、上記で列挙した疾患のうち1つを治療するため、1日に1または2回、ヒトに投与することができ、カプセル剤の投与は、場合により錠剤の投与と同時または異なる時間である。 20

【0197】

さらにまた、当然のことながら、上記に列挙した疾患または障害を治療するため、哺乳動物に本発明の組合せを投与することを含む本発明の方法を使用し、様々な疾患を同時に治療することができる。例えば、本発明の組合せによるバルデコキシブの投与は、炎症、関節痛、生理不順に伴う疼痛、および片頭痛を治療するため前述のように行うことができるが、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩は、OAを治療するため、または軟骨損傷を抑制するために投与することができる。 30

【0198】

上記に示したように、本発明の方法は、軟骨損傷を含むOAなどの疾患のための既存の治療を上回る明確な利点を提供する(既存の治療は、疼痛または二次的症候を緩和するが、疾患修飾活性は示さない)。[2(S), 3a(S), 7a(S)]-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸を含む2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸の有効性は、軟骨損傷を抑制し、変形性関節症を治療するのに有用であることが分かった。

【0199】

本発明を、ある特定の実施形態を参照しながら記載および説明してきたが、当業者が理解しているように、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、手順およびプロトコルについて様々な適応、変更、修正、置換、削除、または追加を行うことができる。したがって、本発明が特許請求の範囲によって規定され、そのような特許請求の範囲が広く妥当であると解釈されることを意図している。 40

【0200】

本発明の方法を説明してきたので、本発明の様々な実施形態を特許請求の範囲に記載する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern: Application No PCT/IB 03/00557		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/404 A61P19/02				
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) IPC 7 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EMBASE				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	DE 199 00 205 A (BASF AG) 13 July 2000 (2000-07-13) the whole document	1-10		
A	EP 0 308 339 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) the whole document	1-10		
A	EP 0 267 098 A (ROUSSEL UCLAF) 11 May 1988 (1988-05-11) the whole document	1-10		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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 </td> <td style="vertical-align: top;"> *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 </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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		
7 May 2003		21/05/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Siatou, E		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/00557

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int:	Application No
	PCT/IB 03/00557

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19900205	A	13-07-2000	DE 19900205 A1	13-07-2000
			CN 1334803 T	06-02-2002
			WO 0040555 A1	13-07-2000
			EP 1140826 A1	10-10-2001
			JP 2002534412 T	15-10-2002
EP 0308339	A	22-03-1989	FR 2620703 A1	24-03-1989
			AT 75735 T	15-05-1992
			AU 2236188 A	23-03-1989
			DE 3870780 D1	11-06-1992
			DK 514988 A	18-03-1989
			EP 0308339 A1	22-03-1989
			ES 2033450 T3	16-03-1993
			GR 3005361 T3	24-05-1993
			HK 54996 A	03-04-1996
			IE 61009 B1	07-09-1994
			JP 2191251 A	27-07-1990
			NZ 226223 A	26-09-1990
			OA 8954 A	30-11-1990
			PT 88528 A ,B	01-10-1988
			US 4935525 A	19-06-1990
			US 4954640 A	04-09-1990
			ZA 8806931 A	30-05-1989
EP 0267098	A	11-05-1988	FR 2605630 A1	29-04-1988
			AT 71937 T	15-02-1992
			CA 1292001 A1	12-11-1991
			DE 3776273 D1	05-03-1992
			DK 550587 A	23-04-1988
			EP 0267098 A1	11-05-1988
			ES 2038684 T3	01-08-1993
			FI 874639 A ,B,	23-04-1988
			GR 3004338 T3	31-03-1993
			HU 45494 A2	28-07-1988
			IE 60280 B1	29-06-1994
			JP 2098247 C	02-10-1996
			JP 8002873 B	17-01-1996
			JP 63104957 A	10-05-1988
			PT 85964 A ,B	01-11-1987
			US 4879392 A	07-11-1989

フロントページの続き

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

(72)発明者 ケネス スタンレイ キルゴー

アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマウス・ロード 2800
アン・アーバー・ラボラトリーズ ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

(72)発明者 デニス シュリエー

アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アン・アーバー市 プリマウス・ロード 2800
アン・アーバー・ラボラトリーズ ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメン
ト内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC13 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA08 ZA96 ZB11
4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 DB25 EB02 FB01 GB01