

(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2013-501053

(P2013-501053A)

(43) 公表日 平成25年1月10日(2013.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-523666 (P2012-523666)	(71) 出願人	509120469
(86) (22) 出願日	平成22年7月30日 (2010.7.30)		イプセン ファルマ ソシエテ パール
(85) 翻訳文提出日	平成24年4月3日 (2012.4.3)		アクション サンプリフィエ
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/043832		I P S E N P H A R M A S. A. S.
(87) 国際公開番号	W02011/017209		フランス, エフ-92100 ブローニュ
(87) 国際公開日	平成23年2月10日 (2011.2.10)		ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
(31) 優先権主張番号	61/273, 488		6 5
(32) 優先日	平成21年8月5日 (2009.8.5)		6 5 Q u a i G e o r g e s G o r
(33) 優先権主張国	米国 (US)		s e, F-92100 B o u l o g n e
			B i l l a n c o u r t F R A N C E
		(74) 代理人	100140109
			弁理士 小野 新次郎
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 脂質異常症を治療するためのメラノコルチンの使用

(57) 【要約】

本発明は、メラノコルチン受容体、特に4型メラノコルチン受容体のペプチドリガンドに関する。本発明は、そのようなものとして、脂質異常症および関連合併症、例えばアルコール性および非アルコール性脂肪肝疾患の治療に有用である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脂質異常症の治療を必要とする被験者における脂質異常症の治療方法であって、脂質異常症の治療を必要とする前記被験者における前記脂質異常症を治療するための、有効量の4型メラノコルチン受容体アゴニストの抹消投与を含む前記方法。

【請求項 2】

前記脂質異常症の治療が、血清コレステロールレベル、トリグリセリドレベル、低密度リポタンパクコレステロールレベル、遊離脂肪酸レベルの減少もしくは高密度リポタンパクコレステロールレベルの増加またはそれらの任意の組み合わせをもたらす、請求項1記載の方法。

10

【請求項 3】

前記被験者が肝脂肪症を患っている、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記肝脂肪症が非アルコール性脂肪酸肝疾患またはアルコール性脂肪酸肝疾患である、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記非アルコール性脂肪酸肝疾患またはアルコール性脂肪酸肝疾患が、脂肪性肝炎、脂肪壊死、小葉内炎症、球状変性、線維症、硬変もしくは癌またはそれらの任意の組み合わせに付随して起こる、請求項4記載の方法。

20

【請求項 6】

脂質異常症を治療するのに有用な前記4型メラノコルチン受容体アゴニストが、

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;

30

Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cyβ-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

40

Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂;

50

Ac-Nle-c(D-Cy β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	10
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
n- ブ タ ノ イ ル -Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac- β -hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH ₂ ;	20
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) -NH ₂ ;	30
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -NH ₂ ;	
n- ブ タ ノ イ ル -Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH ₂ ;	
n- ブ タ ノ イ ル -Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH ₂ ;	40
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr -NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D- (Et) Tyr -Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr -NH ₂ ;	50

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; 10
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; 20
 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂; 30
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-OH;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH; 40
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH; 50

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂;
 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-

(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)
 3-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(L
 ys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)
 3-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(
 Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-G 10
 ln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys
)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys
)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-
 Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys
)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys 20
)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar 30
 g)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)
 3-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)
 3-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)
 3-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys 40
)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-
 (Lys)₂-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys
)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(L
 ys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys
)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Ar 50

[illegible]

In-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-G
 In-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ 10
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅
 -Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅
 -Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆ 20
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅ 30
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅
 -Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅
 -Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg) 40
 4-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)
 4-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-G
 In-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-G
 In-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-G
 In-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-G 50

In-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-G
 In-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(
 Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg
)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg
)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(
 Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg
)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)
)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-N
 H₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 10
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂; 20
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 30
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 40
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂; 50

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 10
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 20
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 30
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃
 -NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂
 ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂; 40
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃ 50

-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン-(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン-(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

c[ヒダントイン(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;

10

Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;および
 Ac-D-Arg-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1記載の方法。

20

【請求項7】

前記化合物がAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂またはその薬学的に許容される塩である、請求項6記載の方法。

【請求項8】

前記化合物がヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂またはその薬学的に許容される塩である、請求項6記載の方法。

【請求項9】

前記被験者が肥満、過体重、正常体重または痩身である、請求項1～8のいずれか1つに記載の方法。

【請求項10】

前記被験者がII型糖尿病を患っている、請求項9記載の方法。

30

【請求項11】

前記抹消投与が経口、皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、直腸内、経皮または鼻腔内である、請求項1記載の方法。

【請求項12】

前記投与が継続的、1時間に1回、毎日4回、毎日3回、毎日2回、毎日1回、1日おきに1回、週2回、毎週1回、2週間毎に1回、1ヶ月1回または2ヵ月毎に1回である、請求項11記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

40

メラノコルチンは、プロホルモンであるプロオピオメラノコルチン(POMC;長さアミノ酸131個)の翻訳後プロセッシングによって生成される調節ペプチドのファミリーである。POMCは、3つのクラスのホルモン;メラノコルチン、副腎皮質刺激ホルモンおよび種々のエンドルフィン(例えばリポトロピン)にプロセッシングされる(Cone et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-317, (1996); Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 31:342-363, (1993))。

【0002】

今日まで、5つのメラノコルチン受容体(MC-R)が確認されている。これらはメラノサイト特異的受容体(MC1-R)、副腎皮質特異的ACTH受容体(MC2-R)、3型メラノコルチン受容体(MC3-R)、4型メラノコルチン受容体(MC4-R)および5型メラノコルチン受容体(MC5-R)を含む

50

。メラノコルチン受容体は、すべて、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)のペプチドホルモンクラスに対して感受性がある(Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 680:342-363 (1993); Cone et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-318 (1996))。

【0003】

肥満および悪液質などの体重異常を治療するための新規治療薬の設計標的として、メラノコルチン受容体(MC-R)に多くの興味を持たれてきた。その受容体の1つであるMC4-Rは、脳、胎盤組織および消化管組織において発現されるアミノ酸332個の膜貫通タンパク質である(Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 680:342-363 (1993); Cone et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-318 (1996))。最近の薬理的立証により、中枢のMC4-R受容体は、それぞれメラノコルチンアゴニストおよびアンタゴニストに関して報告された食欲抑制効果および食欲促進効果の主なメディエーターであることが確立された(Giraud et al., Brain Res., 809:302-306 (1998); Farooqi et al., NE J Med., 348:1085-1095 (2003); MacNeil et al., Eur. J. Pharm., 44:141-157 (2002); MacNeil et al., Eur. J. Pharm., 450:93-109 (2002); Kask et al., NeuroReport, 10:707-711 (1999); Chen et al., Transgenic Res., 9:145-54, (2000); Marsh et al., Nat Genet., 21:119-22, (1999); Balthasar et al., Cell, 123:493-505 (2005))。

10

20

【0004】

目に見える体重異常の効果に加えて、肥満者および過体重者は、多くの場合、糖尿病、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、高血圧および肝脂肪症などの、目に見えにくい多くの生理学的合併症を発症する。肝脂肪症はまた、正常であるかまたはむしろ体重不足であると考えられるヒトにも影響を及ぼし得る。放置すれば、肝脂肪症は、脂肪肝疾患、肝炎、障害、線維症および癌に進行する恐れがある。肥満の発生の増大と共に、脂肪肝疾患は、成人および小児の両方の世界的な健康問題に急速になりつつある(Reddy et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 290:G852-858, (2006) およびその中の引用文献を参照のこと)。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、脂質異常症を患っている哺乳動物を治療するための、1以上のメラノコルチン受容体(MC-R)のリガンドであるペプチドまたはその薬学的に許容される塩の使用に関する。一実施形態において、リガンドは、4型メラノコルチン受容体に対するアゴニストである。好ましい実施形態において、メラノコルチン受容体リガンドは、本明細書記載の式によるか、あるいは本明細書記載の特定のペプチドから選択される。

30

【0006】

脂質異常症を患っている哺乳動物被験者は、肥満または過体重であることができる。脂質異常症の哺乳動物被験者は、正常体重または痩身であることもできる。さらに、哺乳動物被験者は、任意の年齢のヒト被験者、例えば新生児、小児、成人または老人であることができる。

【0007】

脂質異常症を患っている哺乳動物被験者はまた、血液中の血清コレステロールレベル、トリグリセリドレベル、低密度リポタンパクコレステロールレベル、遊離脂肪酸レベルの増加または高密度リポタンパクコレステロールレベルの減少を引き起こす。

40

【0008】

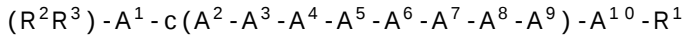
脂質異常症を患っている哺乳動物被験者はまた、肝脂肪症を患う恐れもある。肝脂肪症は、非アルコール性脂肪酸肝疾患またはアルコール性脂肪酸肝疾患であることができる。非アルコール性脂肪酸肝疾患またはアルコール性脂肪酸肝疾患は、脂肪性肝炎、脂肪壊死、小葉内炎症、球状変性、線維症、硬変もしくは癌またはそれらの任意の組み合わせに付随して生じる場合がある。

【0009】

第1の実施形態において、本発明は、式(I)による4型メラノコルチン受容体リガンドおよびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグ(国際特許出願公

50

開第WO2007/008704号を参照のこと；参照によりその全体が本願に組み込まれる）：



(I)

[式中：

A^1 はAcc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸、D-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

A^2 はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、AspまたはGluであり；

A^3 はGly、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

A^4 はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thiまたは(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Pheであり；

A^5 はD-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe、L-PheまたはD-(Et)Tyrであり；

A^6 はArg、hArg、Dab、Dap、Lys、OrnまたはHN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)であり；

A^7 はTrp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-BalまたはD-Bipであり；

A^8 はGly、D-Ala、Acc、Ala、β-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)であるかあるいは欠失しており；

A^9 はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、OrnまたはLysであり；

A^{10} はAcc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸、D-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

R^1 はOHまたはNH₂であり；

R^2 および R^3 のそれぞれは、各存在に対して独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキルおよび置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され；

R^4 および R^5 のそれぞれは、各存在に対して独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニルまたは-C(NH)-NH₂であり；

mは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

nは、各存在に対して独立して、1、2、3、4または5であり；

sは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

tは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

各X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵は、各存在に対して独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀)アルキル、置換(C₁₋₁₀)アルキル、(C₂₋₁₀)アルケニル、置換(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルキニル、置換(C₂₋₁₀)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂またはCNであり；

ただし、

(I) R^4 が(C₁-C₄₀)アシル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニルまたは-C(NH)-NH₂である場合、 R^5 はHまたは(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニルまたは置換アリール(C₁-C₄₀)アルキルであり；

(II) R^2 が(C₁-C₃₀)アシル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アシルまたは置換アリール(C₁-C₃₀)アシルである場合、 R^3 はH、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニルまたは置換アリール(C₁-C₃₀)アルキルであり；

(III) A^3 または A^8 のいずれかまたはその両方は、前記化合物中に存在しなければならず；
 (IV) A^2 が Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen または D-Pen である場合、 A^9 は Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen または D-Pen であり；
 (V) A^2 が Asp または Glu である場合、 A^9 は Dab、Dap、Orn または Lys であり；
 (VI) A^8 が Ala または Gly である場合、 A^1 は Nle ではなく；
 (VII) A^1 が欠失している場合、 R^2 および R^3 は共に H であることはできない]
 またはその薬学的に許容される塩の治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者において脂質異常症を治療する方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

第1の実施形態の一側面において、本発明は、直前の式I、[式中： 10
 A^1 は A6c、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、Met、 β -hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val であるかあるいは欠失しており；
 A^2 は Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen または D-Pen であり；
 A^3 は D-Abu、Aib、Ala、 β -Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、D-Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val であるかあるいは欠失しており；
 A^4 は His または 3-Pal であり；
 A^5 は D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-Trp または D-(Et)Tyr であり；
 A^6 は Arg または hArg であり； 20
 A^7 は Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp、D-Trp であり；
 A^8 は A6c、D-Ala、Aha、Ahx、Ala、 β -Ala、Apn、Gaba、Gly または欠失しており；
 A^9 は Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen または D-Pen であり；
 A^{10} は Thr であるかあるいは欠失しており；
 ここで A^3 または A^8 の少なくとも1つは欠失しているが、両方は欠失していない] またはその薬学的に許容される塩のメラノコルチン受容体リガンドの部分群の治療的有効量の投与によって哺乳動物被験者において脂質異常症を治療する方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するのに有用な、直前の式(I)によるリガンド群のより好ましい化合物は、式： 30
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂；
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂；
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂；
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂；
 Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂；
 Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂； 40
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(D-Cy β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；
 Ac-Nle-c(D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂； 50

Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cyβ-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	10
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	20
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
n-ブタノイル-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	30
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	40
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂ ;	50

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	10
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	20
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	30
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	40
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;	50

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;	
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;	10
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;	
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	20
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	30
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	40
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	50

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; もしくは
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

20

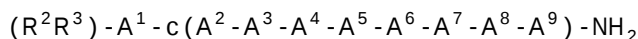
30

40

50

【 0 0 1 2 】

第2の実施形態において、本発明は、式(II)によるメラノコルチン受容体リガンドおよびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグ(国際特許出願公報第WO2007/008704号を参照のこと;参照によりその全体が本願に組み込まれる):



(II)

[式中:]

A¹はNleであるかあるいは欠失しており;
 A²はCysまたはAspであり;
 A³はGluまたはD-Alaであり;
 A⁴はHisであり;
 A⁵はD-Pheであり;
 A⁶はArgであり;
 A⁷はTrp、2-NalまたはBalであり;
 A⁸はGly、Ala、D-Ala、β-Ala、GabaまたはApnであり;
 A⁹はCysまたはLysであり;

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立して、Hまたは(C_1-C_6)アシルからなる群から選択され；
ただし、

(I) R^2 が(C_1-C_6)アシルである場合、 R^3 はHであり；

(II) A^2 がCysである場合、 A^9 はCysである]

またはその薬学的に許容される塩の治療的有効量の投与によって哺乳動物被験者の脂質異常症を治療する方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

哺乳動物被験者において脂質異常症に有用な直前の化合物群のうちより好ましいものは、式：

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂； 10

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂；

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂；

Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂；

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂； 20

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂；もしくは

Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂；

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 4 】

第3の実施形態において、本発明は、式(III)によるメラノコルチン受容体化合物およびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグ(国際出願公開第W02007/008684号を参照のこと；参照によりその全体が本願に組み込まれる)：

(R^2R^3)-B¹-A¹-c(A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹)-A¹⁰-A¹¹-A¹²-A¹³-B²-B³-R¹

(III)

[式中： 30

B¹は5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15アミノ酸を含むペプチド部分であり、ここで少なくとも5つのアミノ酸はL-Arg、D-Arg、L-hArgおよびD-hArgからなる群から独立して選択されるか、あるいはB¹は場合により欠失しており；

A¹はAcc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸、D-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

A²はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、AspまたはGluであり；

A³はGly、Glu、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

A⁴はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thiまたは(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Pheであり；

A⁵はD-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe、D-(Et)Tyr、D-Dip、D-BipまたはD-Bpaであり；

A⁶はArg、hArg、Dab、Dap、Lys、OrnまたはHN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)であり； 40

A⁷はTrp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、Dip、Bpa、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal、D-Bip、D-DipまたはD-Bpaであり；

A⁸はGly、D-Ala、Acc、Ala、β-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)であるかあるいは欠失しており；

A⁹はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、OrnまたはLysであり；

A¹⁰はAcc、HN-(CH₂)_t-C(O)、Pro、hPro、3-Hyp、4-Hyp、Thr、L-アミノ酸、D-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

A¹¹はPro、hPro、3-Hyp、4-Hypであるかあるいは欠失しており；

A¹²はLys、Dab、Dap、Arg、hArgであるかあるいは欠失しており；

A¹³はAsp、Gluであるかあるいは欠失しており； 50

B²は1、2、3、4または5アミノ酸を含むペプチド部分であるかあるいは欠失しており、
B³は5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15アミノ酸を含むペプチド部分であり、
ここで少なくとも5つのアミノ酸はL-Arg、D-Arg、L-hArgおよびD-hArgからなる群から独立して選択されるか、または欠失しており；

R¹はOHまたはNH₂であり；

R²およびR³のそれぞれは、各存在に対して独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₃₀)アルキルおよび置換アリール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され；

10

R⁴およびR⁵はそれぞれ、各存在に対して独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニルまたはC(NH)-NH₂であり；

nは、各存在に対して独立して、1、2、3、4または5であり；

mは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

sは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

20

tは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり；

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵は、それぞれ、各存在に対して独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、置換(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、置換(C₂-C₁₀)アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂またはCNであり；

ただし：

(I) R⁴が(C₁-C₄₀)アシル、アリール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換アリール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニルまたはC(NH)-NH₂である場合、R⁵はH、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリール(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニルまたは置換アリール(C₁-C₄₀)アルキルであり；

30

(II) R²が(C₁-C₃₀)アシル、アリール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アシルまたは置換アリール(C₁-C₃₀)アシルである場合、R³はH、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリール(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニルまたは置換アリール(C₁-C₃₀)アルキルであり；

(III) B¹もB²もどちらも以下のアミノ酸配列：Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(配列番号1)、Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-(Arg)₂-Gln-Ala-(Arg)₂(配列番号2)、Tyr-Ala-Arg-(Ala)₂-(Arg)₂-(Ala)₂-(Arg)₂(配列番号3)、Tyr-Ala-(Arg)₉(配列番号4)、Tyr-(Ala)₃-(Arg)₇(配列番号5)、Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Ala-(Arg)₃(配列番号6)またはTyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Pro-(Arg)₂(配列番号7)の1以上を含まず；

40

(IV) B¹またはB²のいずれかまたはその両方は前記化合物中に存在しなければならず；

(V) A²がCys、D-Cys、hCys、D-hCys、PenまたはD-Penである場合、A⁹はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、PenまたはD-Penであり；

(VI) A²がAspまたはGluである場合、A⁹はDab、Dap、OrnまたはLysである]

またはその薬学的に許容される塩の治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者において脂質異常症を治療する方法を提供する。

【0015】

第3の実施形態の一側面において、本発明は、哺乳動物被験者において脂質異常症を治

50

療するための式(III)の化合物[式中:

B¹はArg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅(配列番号8)、Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄(配列番号9)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂(配列番号10)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg(配列番号11)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln(配列番号12)、Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅(配列番号13)、Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅(配列番号14)、Arg-Gln-(Arg)₇(配列番号15)、Arg-Gln-(Arg)₈(配列番号16)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₆(配列番号17)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₇(配列番号18)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₅(配列番号19)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₆(配列番号20)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₄(配列番号21)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₅(配列番号22)、(Arg)₅(配列番号23)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₃(配列番号24)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₄(配列番号25)、(Arg)₆(配列番号26)、(Arg)₆-Gln-(Arg)₃(配列番号27)、(Arg)₇(配列番号28)、(Arg)₇-Gln-(Arg)₂(配列番号29)、(Arg)₈(配列番号30)、(Arg)₈-Gln-Arg(配列番号31)、(Arg)₉(配列番号32)、(Arg)₉-Gln(配列番号33)、(D-Arg)₅、(D-Arg)₆、(D-Arg)₇、(D-Arg)₈、(D-Arg)₉、Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅(配列番号34)、Gln-(Arg)₈(配列番号35)、Gln-(Arg)₉(配列番号36)、Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(配列番号37)、Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc(配列番号38);であるかあるいは欠失しており;

B²はβ-Ala、β-Ala-Gly、β-Ala-Tyr、β-Ala-Tyr-Gly、(β-Ala)₂、(β-Ala)₂-Gly、(β-Ala)₂-Tyr、(β-Ala)₂-Tyr-Gly(配列番号39)、Doc、Doc-Gly、Doc-Tyr、Doc-Tyr-Gly、(Doc)₂、(Doc)₂-Gly、(Doc)₂-Tyr、(Doc)₂-Tyr-Gly(配列番号40)であるかあるいは欠失しており;

B³はArg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅(配列番号8)、Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃(配列番号41)、Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄(配列番号9)、Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅(配列番号13)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(配列番号1)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂(配列番号10)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg(配列番号11)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln(配列番号12)、Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅(配列番号14)、Arg-Gln-(Arg)₇(配列番号15)、Arg-Gln-(Arg)₈(配列番号16)、(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(配列番号42)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₆(配列番号17)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₇(配列番号18)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₅(配列番号19)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₆(配列番号20)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₄(配列番号21)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₅(配列番号22)、(Arg)₅(配列番号23)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₃(配列番号24)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₄(配列番号25)、(Arg)₆(配列番号26)、(Arg)₆-Gln-(Arg)₃(配列番号27)、(Arg)₇(配列番号28)、(Arg)₇-Gln-(Arg)₂(配列番号29)、(Arg)₈(配列番号30)、(Arg)₈-Gln-Arg(配列番号31)、(Arg)₉(配列番号32)、(Arg)₉-Gln(配列番号33)、(D-Arg)₅、(D-Arg)₆、(D-Arg)₇、(D-Arg)₈、(D-Arg)₉、Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅(配列番号34)、Gln-(Arg)₈(配列番号35)、Gln-(Arg)₉(配列番号36)であるかあるいは欠失しており;

A¹はA6c、Cha、hCha、Chg、D-Chg、hChg、Gaba、hLeu、Met、β-hMet、D-2-Nal、Nip、Nie、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hProであるかあるいは欠失しており;

A²はCysであり

A³はD-Abu、Aib、Ala、β-Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Met、D-Nle、D-Phe、D-Tle、D-Trp、D-Tyr、D-Valであるかあるいは欠失しており;

A⁴はHisであり;

A⁵はD-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe、D-TrpまたはD-(Et)Tyrであり;

A⁶はArgまたはhArgであり;

A⁷はBal、Bip、1-Nal、2-Nal、TrpまたはD-Trpであり;

A⁸はA5c、A6c、Aha、Ahx、Ala、β-Ala、Apn、Gaba、Glyであるかあるいは欠失しており;

A⁹はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、PenまたはD-Penであり;

A¹⁰はPro、Thrであるかあるいは欠失しており;

A¹¹はProであるかあるいは欠失しており;

A¹²はarg、Lysであるかあるいは欠失しており;

A¹³はAspであるかあるいは欠失しており;

R²およびR³のそれぞれは、独立して、Hまたはアシルである]

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【 0 0 1 6 】

哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するのに有用な式(III)による直前の化合物群の好ましいリガンドは、式：

- $\text{Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH}_2$;
 $\text{Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH}_2$;
 $\text{Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$; 10
 $\text{Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)}_2\text{-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(\beta-Ala)}_2\text{-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$; 20
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)}_2\text{-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$; 30
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Gly-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-Arg-Gln-(Arg)}_4\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-Gln-(Arg)}_5\text{-NH}_2$; 40
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)}_5\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_4\text{-Gln-Arg-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Arg-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$; 50

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

10

20

30

40

50

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

10

20

30

40

50

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

10

20

30

40

50

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;

[illegible]

[illegible]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 -NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂
 ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 -NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂
 ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(
 Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gl
 n-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 -NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg
)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(
 Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(

Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2 ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄
 -NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg
)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ; 10
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(
 Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2 ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(
 Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(
 Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2 ; 20
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-
 (Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃
 -NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg
)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg
)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(30
 Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2 ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N
 H₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ; 40
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ; 50

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 10
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂; 20
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂; 30
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β-Ala)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 40
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β-Ala)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β-Ala)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂; 50

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂; もしくは
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;;
 の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 7 】

第4の実施形態において、本発明は、次式(式(IV)):

Ac-c(Cys-Glu-His-A¹-Arg-A²-A³-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂
 (IV)

10

[式中:

A¹はX-Pheまたは2-NalのD-異性体であり、ここでXはハロゲンであり;

A²はBal、1-Nal、2-NalまたはTrpであり;

A³はAib、Ala、β-AlaまたはGlyである]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を用いる、式(IV)によるメラノコルチン受容体化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグの治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するための方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

哺乳動物被験者において、脂質異常症を治療するために見出された直前の式の好ましい化合物は、以下:

20

Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂; もしくは

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;

またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 1 9 】

30

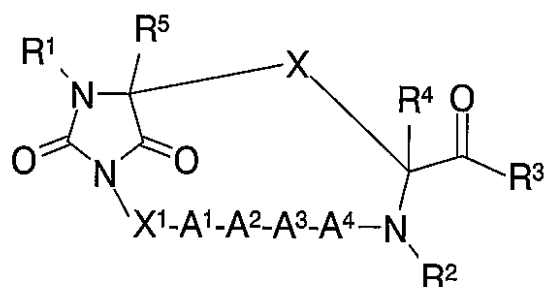
本発明はさらに、式(V)、(VI)または(VII)によるヒダントイン部分で修飾されたメラノコルチン受容体化合物およびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグの治療的有効量の投与によって哺乳動物被験者において脂質異常症を治療する方法を提供する。

【 0 0 2 0 】

第5の実施形態によれば、本発明は、次式(式(V)):

【 0 0 2 1 】

【化1】



40

(V)

[式中、

Xは、-CH₂-S-S-CH₂-、-C(CH₃)₂-S-S-CH₂-、-CH₂-S-S-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-

50

、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-S-CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-S-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{-C(O)-NR}^8\text{-(CH}_2)_r\text{-}$ および $-(\text{CH}_2)_r\text{-NR}^8\text{-C(O)-}(\text{CH}_2)_t\text{-}$ からなる群から選択され；

R^1 および R^2 は、それぞれ、独立して、 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキルまたは置換 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキルであり；

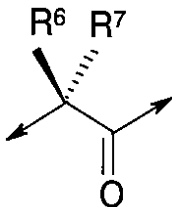
R^3 は $-\text{OH}$ または $-\text{NH}_2$ であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ、独立して、 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキルまたは置換 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキルであり；

X^1 は

【 0 0 2 2 】

【 化 2 】



であり；

A^1 はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe、Taz、2-Thi、3-Thiであるかあるいは欠失しており；

A^2 はD-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Pheまたは $\text{D-}(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Pheであり；

A^3 はArg、hArg、Dab、Dap、LysまたはOrnであり；

A^4 はBal、1-Nal、2-Nal、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ PheまたはTrpであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ、それらの各存在に対して独立して、 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキル、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ ヘテロアルキル、アリール $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ アルキル、置換 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキル、置換 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ ヘテロアルキルまたは置換アリール $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ アルキルであり、ただし、 R^6 および R^7 は、一緒になって環を形成することができ；

R^8 は H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキルまたは置換 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ アルキルであり；

r は、それらの各存在に対して独立して、1、2、3、4または5であり；

t は、それらの各存在に対して独立して、1または2である]

によるメラノコルチン受容体リガンド、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および/またはプロドラッグ(国際特許出願第PCT/US08/06675号を参照のこと；参照によりその全体が本願に組み込まれる)の治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者において脂質異常症を治療する方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

好ましくは、哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するのに有用であることが見いだされた前記式による化合物は、 X^1 が：

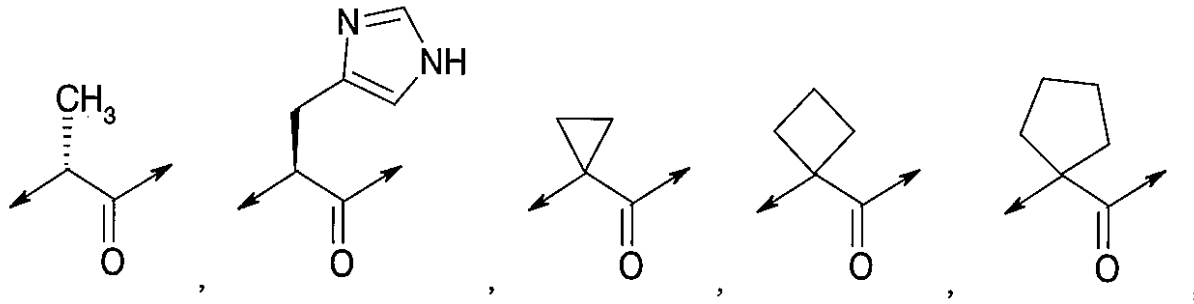
【 0 0 2 4 】

10

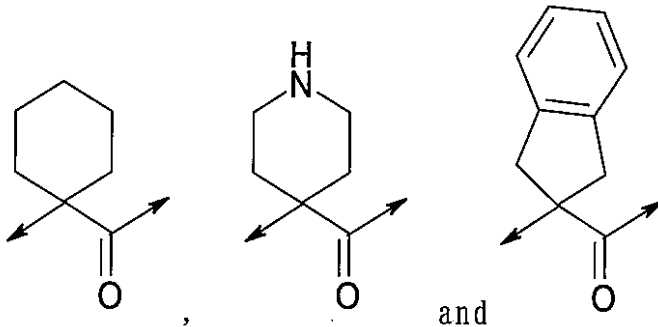
20

30

【化 3】



10



20

からなる群から選択される化合物を含む。哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するのに有用な化合物の前述のクラスの代表的実施形態は、以下：

c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂、または
 c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂
 のとおりである。

30

40

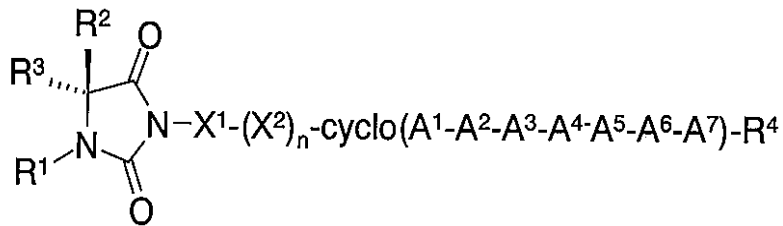
【 0 0 2 5 】

50

第6の実施形態によれば、本発明は、式(VI)によるメラノコルチン受容体化合物、それらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物および/またはプロドラッグ(国際特許出願第PCT/US08/06675号を参照のこと;参照によりその全体が本願に組み込まれる):

【0026】

【化4】



10

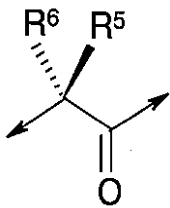
(VI)

[式中、

X¹は

【0027】

【化5】



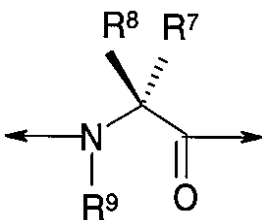
20

であり;

X²は

【0028】

【化6】



30

であり;

A¹はAsp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、PenまたはD-Penであり;

A²はL-アミノ酸またはD-アミノ酸であり;

A³はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe、Taz、2-Thiまたは3-Thiであり;

A⁴はD-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-PheまたはD-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Pheであり;

40

A⁵はArg、hArg、Dab、Dap、LysまたはOrnであり;

A⁶はBal、1-Nal、2-Nal、(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)PheまたはTrpであり、

A⁷はAsp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、PenまたはD-Penであり;

R¹はH、(C₁-C₁₀)アルキルまたは置換(C₁-C₁₀)アルキルであり;

R²およびR³は、それぞれ、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキルまたは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか、あるいはR²およびR³は一緒になって環状部分を形成することができ;

R⁴はCO₂HまたはC(O)NH₂であり;

R⁵およびR⁶は、それぞれ、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、

50

アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキルまたは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか、あるいはR⁵およびR⁶は一緒になって環状部分を形成することができ;

R⁷およびR⁸は、それぞれ、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキルまたは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか;あるいはR⁷およびR⁸は一緒になって環状部分を形成することができ;

R⁹はH、(C₁-C₁₀)アルキルまたは置換(C₁-C₁₀)アルキルであり;

nは、それらの各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7である]

またはその薬学的に許容される塩の治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者における脂質異常症を治療する方法を提供する。

10

【 0 0 2 9 】

哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するのに有用な式(VI)による化合物の好ましいクラスは、化合物:

[式中、

A¹はCysであり;

A²はD-Ala、Asn、Asp、Gln、GluまたはD-Pheであり;

A³はHisであり;

A⁴はD-2-NalまたはD-Pheであり;

A⁵はArgであり;

20

A⁶はTrpであり;

A⁷はCysまたはPenであり;

R¹、R²、R³およびR⁹のそれぞれは、独立して、Hであり;

R⁴はC(O)NH₂であり;

R⁵およびR⁶のそれぞれは、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキルまたは置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキルであるか、あるいはR⁵およびR⁶は一緒になって環状部分を形成することができ;

R⁷およびR⁸のそれぞれは、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキルまたは置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキルである]

またはその薬学的に許容される塩である。

30

【 0 0 3 0 】

哺乳動物被験者において、脂質異常症を治療するのに有用な直前の式(式(VI))の好ましい化合物は:

ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;

40

ヒダントイン(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

50

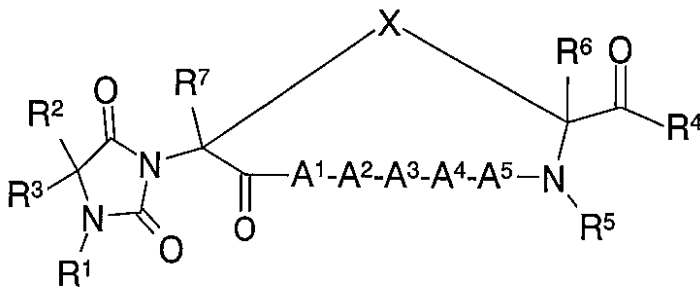
ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; 10
 ヒダントイン(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; 20
 ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; 30
 ヒダントイン(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; もしくは
 ヒダントイン(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; 40
 またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0031】

第7の実施形態において、本発明は、以下に示す式(VII):

【0032】

【化 7】



10

(VII)

[式中、

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_r$ および $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t-$ からなる群から選択され；

R¹およびR⁵のそれぞれは、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキルまたは置換(C₁-C₁₀)アルキルであり；

R²およびR³のそれぞれは、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)ヘテロアルキル、アリール(C₁-C₅)アルキル、置換(C₁-C₁₀)アルキル、置換(C₁-C₁₀)ヘテロアルキルまたは置換アリール(C₁-C₅)アルキルであるか、あるいはR²およびR³は一緒になって環を形成でき；

R⁴はOHまたはNH₂であり；

R⁶およびR⁷のそれぞれは、独立して、H、(C₁-C₁₀)アルキルまたは置換(C₁-C₁₀)アルキルであり；

A¹はL-アミノ酸もしくはD-アミノ酸であるかあるいは欠失しており；

A²はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、Taz、2-Thiまたは3-Thiであり；

A³はD-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-PheまたはD-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Pheであり；

A⁴はArg、hArg、Dab、Dap、LysまたはOrnであり；

A⁵はBal、1-Nal、2-Nal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)PheまたはTrpであり；

rは、それらの各存在に対して独立して、1、2、3、4または5であり；

tは、それらの各存在に対して独立して、1または2である]

またはその薬学的に許容される塩による構造を有するメラノコルチン受容体のリガンドである環状ペプチドアナログのクラスに属するメラノコルチン受容体リガンド(国際特許出願第PCT/US08/06675号を参照のこと；参照によりその全体が本願に組み込まれる)の治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者において脂質異常症を治療する方法を提供する。

【0033】

哺乳動物被験者において、脂質異常症を治療するのに有用な式(VII)による化合物の好ましい側面は、化合物：

[式中、A¹はAla、D-Ala、Asn、Asp、Gln、GluまたはGlyである]またはその薬学的に許容される塩である。

【0034】

哺乳動物被験者において、脂質異常症の治療に有用な式(VII)による好ましい化合物は、以下の化合物：

c[ヒダントイン(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂；

c[ヒダントイン(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂；

c[ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂；

c[ヒダントイン(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂；

c[ヒダントイン(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂；

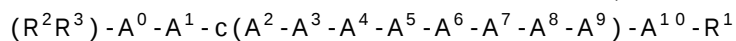
50

c[ヒダントイン(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;もしくは
 c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
 またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0035】

第8の実施形態において、本発明は、式(VIII)によるメラノコルチン受容体リガンド(国際特許出願第PCT/US08/07411号参照のこと;参照によりその全体が本願に組み込まれる):



(VIII)

[式中:]

A⁰は芳香族アミノ酸であり

A¹はAcc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-アミノ酸またはD-アミノ酸であり;

A²はAsp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、PenまたはD-Penであり;

A³はAib、Ala、β-Ala、Gaba、GlyまたはD-アミノ酸であり;

20

A⁴はHis、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe、Taz、2-Thiまたは3-Thiであり;

A⁵はD-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、L-Phe、D-(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe、L-Phe、D-TrpまたはD-(Et)Tyrであり;

A⁶はArg、hArg、Dab、Dap、Lys、OrnまたはHN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O)であり;

A⁷はBal、D-Bal、Bip、D-Bip、1-Nal、D-1-Nal、2-Nal、D-2-NalまたはD-Trpであり;

A⁸はAcc、Aha、Ahx、Ala、D-Ala、β-Ala、Apn、Gaba、Gly、HN-(CH₂)_s-C(O)であるかあるいは欠失しており;

A⁹はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、Dab、Dap、Lys、Orn、PenまたはD-Penであり;

A¹⁰はAcc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L-アミノ酸またはD-アミノ酸であるかあるいは欠失しており;

30

R¹はOHまたはNH₂であり;

R²およびR³のそれぞれは、各存在に対して独立して、H、(C₁-C₃₀)アルキル、(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₂-C₃₀)アルキニル、アリーール(C₁-C₃₀)アルキル、アリーール(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₁-C₃₀)アルキル、置換(C₁-C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₃₀)アシル、置換(C₂-C₃₀)アルケニル、置換(C₂-C₃₀)アルキニル、置換アリーール(C₁-C₃₀)アルキルおよび置換アリーール(C₁-C₃₀)アシルからなる群から選択され;

R⁴およびR⁵のそれぞれは、各存在に対して独立して、H、(C₁-C₄₀)アルキル、(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、(C₁-C₄₀)アシル、(C₂-C₄₀)アルケニル、(C₂-C₄₀)アルキニル、アリーール(C₁-C₄₀)アルキル、アリーール(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₁-C₄₀)アルキル、置換(C₁-C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₁-C₄₀)アシル、置換(C₂-C₄₀)アルケニル、置換(C₂-C₄₀)アルキニル、置換アリーール(C₁-C₄₀)アルキル、置換アリーール(C₁-C₄₀)アシル、(C₁-C₄₀)アルキルスルホニルまたは-C(NH)-NH₂であり;

40

mは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6または7であり;

nは、各存在に対して独立して、1、2、3、4または5であり;

sは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり;

tは、各存在に対して独立して、1、2、3、4、5、6、または7であり;

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵は、それぞれ、各存在に対して独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀)アルキル、置換(C₁₋₁₀)アルキル、(C₂₋₁₀)アルケニル、置換(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルキニル、置換(C₂₋₁₀)アルキニル、アリーール、置換アリーール、OH、NH₂、NO₂また

50

はCNであり；

ただし、

(I) R^4 が (C_1-C_{40}) アシル、アリール (C_1-C_{40}) アシル、置換 (C_1-C_{40}) アシル、置換アリール (C_1-C_{40}) アシル、 (C_1-C_{40}) アルキルスルホニルまたは $-C(NH)-NH_2$ である場合、 R^5 はHまたは (C_1-C_{40}) アルキル、 (C_1-C_{40}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{40}) アルケニル、 (C_2-C_{40}) アルキニル、アリール (C_1-C_{40}) アルキル、置換 (C_1-C_{40}) アルキル、置換 (C_1-C_{40}) ヘテロアルキル、置換 (C_2-C_{40}) アルケニル、置換 (C_2-C_{40}) アルキニルもしくは置換アリール (C_1-C_{40}) アルキルであり；

(II) R^2 が (C_1-C_{30}) アシル、アリール (C_1-C_{30}) アシル、置換 (C_1-C_{30}) アシルまたは置換アリール (C_1-C_{30}) アシルである場合、 R^3 はH、 (C_1-C_{30}) アルキル、 (C_1-C_{30}) ヘテロアルキル、 (C_2-C_{30}) アルケニル、 (C_2-C_{30}) アルキニル、アリール (C_1-C_{30}) アルキル、置換 (C_1-C_{30}) アルキル、置換 (C_1-C_{30}) ヘテロアルキル、置換 (C_2-C_{30}) アルケニル、置換 (C_2-C_{30}) アルキニルまたは置換アリール (C_1-C_{30}) アルキルであり；

(III) A^2 がCys、D-Cys、hCys、D-hCys、PenまたはD-Penである場合、 A^9 はCys、D-Cys、hCys、D-hCys、PenまたはD-Penであり；

(IV) A^2 がAspまたはGluである場合、 A^9 はDab、Dap、OrnまたはLysであり；

(V) A^8 がAlaまたはGlyである場合、 A^1 はNleではない]

またはその薬学的に許容される塩の治療的有効量の投与によって、哺乳動物被験者における脂質異常症を治療する方法に関する。

【0036】

哺乳動物被験者において、脂質異常症を治療するのに有用な直前の式の好ましい化合物群は、化合物：

[式中、

A^0 は1-Nal、2-Nal、His、Pff、Phe、TrpまたはTyrであり；

A^1 はArgであり；

A^2 はCysであり；

A^3 はD-Alaであり；

A^4 はHisであり；

A^5 はD-Pheであり；

A^6 はArgであり；

A^7 はTrpであり；

A^8 は欠失しており；

A^9 はCysであり；

A^{10} は欠失している]

またはその薬学的に許容される塩である。

【0037】

哺乳動物被験者において脂質異常症を治療するのに有用な直前の化合物群の好ましい化合物は、

式：

Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；もしくは

Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0038】

さらに他の好ましい実施形態において、上で定義した、哺乳動物被験者において脂質異

常症を治療するのに有用な式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)または(VIII)の化合物(単数または複数)またはその薬学的に許容される塩は、脂質異常症の治療が必要な前記被験者に、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物で提供される。

【0039】

好ましい実施形態において、本発明は、脂質異常症の治療を必要とする被験者における脂質異常症の治療方法であって、脂質異常症の治療を必要とする脂質異常症の被験者を治療するための、有効量の4型メラノコルチン受容体アゴニストの抹消投与を含む前記方法を提供する。

【0040】

一側面において、本明細書で定義する、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)または(VIII)の化合物(単数または複数)またはその薬学的に許容される塩のいずれか1つによる4型メラノコルチン受容体アゴニストは、脂質異常症の治療を必要とする被験者において、脂質異常症を治療するのに有用である。

10

【0041】

好ましい一側面において、脂質異常症の治療を必要とする被験者において、脂質異常症を治療するのに有用な4型メラノコルチン受容体アゴニストは、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂またはその薬学的に許容される塩である。

【0042】

好ましい一側面において、脂質異常症の治療を必要とする被験者において、脂質異常症を治療するのに有用な4型メラノコルチン受容体アゴニストは、ヒダントイン(C(=O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0043】

本発明の実施に使用するのに適した他のメラノコルチンリガンドは、以下に開示されたその化合物、組成物または組み合わせを含む：

米国特許第7,517,854号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,501,525号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,495,009号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

30

米国特許第7,473,760号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,456,184号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,419,990号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,417,027号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,414,057号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

40

米国特許第7,368,453号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,354,923号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,345,144号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,342,089号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

米国特許第7,329,673号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)；

50

米国特許出願公開第20060287332号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる):

50

米国特許出願公開第20060287331号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20060287330号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20060281784号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20060173036号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20060111281号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20060014676号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20060014194号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20050176728号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20050164914号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20050124636号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20050038230号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20050037951号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20040106682号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20040224957号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20040167201号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20040157264号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20040152134号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20040024211号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる);
米国特許出願公開第20020143141号(特に、開示されたその化合物、組成物または組み合わせに関して、参照によりその全体が本願に組み込まれる)。

【0044】

本発明の他の側面において、脂質異常症を治療するのに有用な本発明の化合物の化合物または医薬塩を含む化合物または組成物の投与は、継続的、1時間に1回、毎日4回、毎日3回、毎日2回、毎日1回、1日おきに1回、週2回、毎週1回、2週間毎に1回、1ヶ月1回または2ヶ月もしくはそれ以上に1回である。

【0045】

治療を必要とする脂質異常症の被験者は、肥満、過体重、正常体重または痩身であることができる。肥満、過体重、正常体重または痩身の被験者はII型糖尿病を患っていることができる。脂質異常症を治療するのに有用な本発明の化合物の化合物または医薬塩を含む化合物または組成物の好ましい投与は抹消投与である。抹消投与の例は、経口、皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、直腸内、経皮または鼻腔内投与形式を含む。

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】肥満Zuckerラットにおける、化合物Aの皮下(sc)注入により誘導された体重増加の用量依存的減少を示す図である。データは、ビヒクル処置群(g) ± 標本平均の標準誤差(影付き部分はビヒクル群の平均標準誤差である)からの平均体重増加の差異で示す。

【図2】肥満Zuckerラットにおける、化合物Aのsc注入により誘導された食物摂取の用量依存的減少を示す図である。データは、ビヒクル処置群(g) ± 標本平均の標準誤差(影付き部分はビヒクル群の平均標準誤差である)からの平均体重増加の差異で示す。

【図3】化合物Aのsc注入によって誘導された、トリグリセリドの用量依存的減少を示す図である。データは血清トリグリセリドレベル(mg/dL) ± 標本平均の標準誤差で示す。

【図4】化合物Aのsc注入によって誘導された、コレステロールの用量依存的減少を示す図である。データは、血清コレステロールレベル(g/dL) ± 標本平均の標準誤差で示す。

【図5】化合物Aのsc注入によって誘導された、遊離脂肪酸の減少を示す図である。データは無血清脂肪酸レベル(mmol/L) ± 標本平均の標準誤差で示す。発明の詳細な説明 最新の研究によって、世界の膨大な数の人々が過体重であり、深刻で費用のかかる種々の健康問題を抱えていることが報告されている。世界保健機関によれば(Kouris-Blazos et al., Asia Pac. J. Clin. Nutr., 2007, 16:329-338 に報告されているように)、世界中で推定10億人が過体重であり、これらのうち推定3億人が肥満である。推定2200万人の5歳未満の小児が深刻な過体重であり、欧州連合単独で、過体重の小児数は、年間130万人の増加が予想されている(Kosti et al., 2006, Cent. Eur. J. Public Health, 14:151-159)。Metropolitan Life Insurance社(1959,40:1)によって提供されたStatistical Bulletinによる定義によれば、肥満は、ヒトが正常体重をおおよそ20~25%超えている状態をいう。あるいは、ヒトが、正常を25%超えるボディマス指数を有するかまたは正常を30%超える危険因子を有する場合、個体は肥満とみなされる(Bray et al., Diabetes/Metabolism Review, 1988, 4:653-679 またはFlynn et al., Proc. Nutritional Society, 1991, 50:413 を参照のこと)。肥満の主要な原因の1つは高カロリー食の消費である(Riccardi et al., Clin. Nutr., 2004, 23:447-456)。

【0047】

糖尿病は、多くの過体重および肥満の人々を苦しめる慢性消耗性疾患である。アメリカ合衆国単独で、2080万の人々が糖尿病を有し、さらに600万を超える症例が診断未確定であると推定されている(Cornell, Manag. Care Pharm., 07, :S11-5)。2型糖尿病(本明細書においてはII型糖尿病とも呼ぶ)は、インスリン抵抗性、インスリン分泌障害および高血糖を特徴とする慢性疾患である。世界中では、おおよそ1億7100万の人々がII型糖尿病を患っており、多数の微小血管および大血管合併症を引き起こし、その結果、罹患率・死亡率をもたらしていると考えられている(Mudaliar, Indian J. Med. Res., 2007, 125:275-296)。Mudaliarは、さらに、抗高血糖剤が入手可能であるにもかかわらず、多くの患者においてグルコースの調節は困難であることに言及している。

【0048】

脂質異常症は、エネルギー消費がエネルギー支出をはるかに超える場合にも生じうる健康状態である。未使用のエネルギーは脂肪(すなわち、トリアシルグリセロール(TG))の形態で保存され、脂肪は脂肪組織に蓄積され、体重の過剰な蓄積が起こる。多くの場合、過剰なTGは、肝細胞内の大型空胞に蓄積されるが、これは脂肪肝疾患(FLD)または肝脂肪症として知られる状態である。FLDの初期においては、小胞は小さい(小型小胞)が、細胞を巨大化させ密集させうる(大型小胞)。従来は、FLD症例の大部分はアルコール消費と関連していたが、この要素なしでもFLDはより一般的になりつつある(非アルコール性脂肪肝疾患またはNAFLD)。現在では、FLDは2つの大きなグループ、ALFD(アルコール性FLD)および、一般的には過体重および肥満被験者と関連するNAFLDに分類されている(Reddy et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2006, 290:G852-G858 を参照のこと)。

【0049】

米国では、一般成人集団の20~35%は肝脂肪症を有し、これらの症例のおおよそ10%はNA

10

20

30

40

50

FLDに進行すると推定されている。対照的に、肥満集団においては、75%が脂肪症を有しており、この集団の約35%が完全なNAFLDに進行すると推定されている。NAFLDの他の原因は、非経口栄養、胃バイパス術および、脂肪酸代謝と関連する特定の障害を含む。NAFLDは、一般的には、肝臓における初期の単純な脂肪の蓄積(肝脂肪症)から悪化、進行して、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪壊死、線維症を伴う脂肪壊死をもたらす、肝硬変を引き起こす。

【0050】

NAFLDまたはAFLDのさらなる合併症は、限定するものではないが、細胞死、炎症、小葉内炎症、肝臓組織の球状変性、肝細胞再生、星細胞活性化、線維形成、硬変および肝細胞癌を含む。要するに、過剰なエネルギー消費は、エネルギー燃焼の低下(例えば、肝臓における不完全な脂肪酸化によって)と相まって肝脂肪症を引き起こす恐れがあり、それが最終的には硬変、肝臓癌および死をもたらす恐れがある。

10

【0051】

メラノコルチンは、エネルギー代謝およびホメオスタシスにおいて大きな役割を果たすことが提唱されている。POMC前駆体から切断されたメラノコルチンは、脳に位置するメラノコルチン受容体ファミリーメンバーに結合することによってその効果を発揮する。脳におけるメラノコルチンの主要な効果は食物摂取の抑制である。しかしながら、脳室に直接に注入されたメラノコルチンアゴニストまたはアンタゴニストは、食物を中止した場合でも、食物摂取を一定に保った場合でも、末梢におけるインスリン作用に影響することもまた示されている。(Schwartz et al., Nature, 2000, 404:661-671; Seeley et al., Ann. Rev. Nutr., 2004, 24:133-149; Cone et al., Recent Prog. Horm. Res., 1996, 51:287-317; Heijbor et al., Diabetologia, 2005, 48:1621-1626; Obici et al., J. Clin. Inv., 2001, 108:1079-1085 を参照のこと)。Banno ら (FEBS letters, 2007, 581:1131-1136)は、DIOラットへのメラノコルチンアゴニストの脳内注入が、白色脂肪組織における脂肪細胞のサイズを低下させ、その数を増加させ、肝臓におけるトリグリセリド含量を低下させることを明らかにした。

20

【0052】

治療を必要とする過体重被験者の数が多いことを考慮すれば、脳内投与は、患者に医薬を投与するためには見込みのない手段である。従って、白色脂肪組織の細胞特性、トリグリセリドレベルなどのインスリン作用およびエネルギー代謝のパラメータに影響を及ぼす抹消投与に適したメラノコルチンアゴニストおよびアンタゴニストを同定することが当該技術分野で求められている。

30

命名法および略語

本明細書において、“肥満被験者”または肥満哺乳動物は、前記被験者の正常体重のおおよそ20%以上の体重を有するとして特徴づけられる。正常体重は、以前の時点での被験者の比較によるか、あるいは同様な年齢および/または状態の他の被験者の平均と被験者の体重との比較によって決めることができる。

【0053】

本明細書において、“過体重被験者”または過体重哺乳動物は、前記被験者の正常体重のおおよそ5%を超えるか、またはおおよそ20%を超える体重を有するとして特徴づけられる。正常体重は、以前の時点での被験者の比較によるか、あるいは同様な年齢および/または状態の他の被験者の平均と被験者の体重との比較によって決めることができる。

40

【0054】

本明細書において、“正常被験者”または正常哺乳動物は、前記被験者の正常体重の最大のおおよそ5%多い体重からおおよそ5%低い体重までを有するとして特徴づけられる。正常体重は、以前の時点での被験者の比較によるか、あるいは同様な年齢および/または状態の他の被験者の平均と被験者の体重との比較によって決めることができる。

【0055】

本明細書において、“痩身被験者”または痩身哺乳動物は、前記被験者の正常体重よりおおよそ5%~30%低い体重、あるいは50%までも低い体重を有するとして特徴づけられる。

50

正常体重は、以前の時点での被験者の比較によるか、あるいは同様な年齢および/または状態の他の被験者の平均とその被験者の体重との比較によって決めることができる。

【 0 0 5 6 】

本明細書において、用語“治療する”、“治療すること”および“治療”は緩和治療、治癒治療および予防治療を含む。

本明細書において、“測定可能な”は、生物学的効果が、再現性があり、かつアッセイのベースライン変動から有意に異なることを意味する。

【 0 0 5 7 】

本明細書において、“脂質異常症”は、リポタンパク質の過剰産生または産生不足を含む、脂質代謝が異常な生物学的状態のことを言う。リポタンパク質が過剰産生される脂質異常症は、一般的には、総コレステロール、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールおよびトリグリセリド濃度の上昇と、それに伴う血液中の高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール濃度の減少をもたらす。

【 0 0 5 8 】

本明細書において、“脂肪肝疾患”または“肝脂肪症”は、肝臓が、肝臓の肝細胞内に正常濃度を越えたトリグリセリドが蓄積された状態のことを言う。トリグリセリドは、肝細胞内の小型または大型小胞の一方または両方に含まれる。肝臓の脂質含量が5010重量%を超えた場合にこの診断がなされる。FLDはアルコール消費と関連する場合もあるし、関連しない場合もある (Reddy et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2006, 290:G852-G858 を参照のこと)。

【 0 0 5 9 】

本明細書において、“アルコール性脂肪肝疾患”は、被験者が平均して1日当たり20グラムを超えるアルコールを消費する脂肪肝疾患の状態のことを言う。AFLDは、本質的には、1日当たりおおよそ60グラム以上のアルコールを消費するすべての個体において発症する。AFLDは、たとえ短期間であっても、中程度または大量のアルコールを摂取した後に発症しうる。被験者は、過体重または肥満であることもでき、そうでないこともできる。

【 0 0 6 0 】

本明細書において、“非アルコール性脂肪肝疾患”は、被験者が、1日当たり平均して20グラム未満のアルコールを消費する脂肪肝疾患の状態のことを言う。被験者は過体重または肥満であることもでき、そうでないこともできる。

【 0 0 6 1 】

本明細書において、“非アルコール性脂肪性肝炎”またはNASHは、脂肪の大型小胞が肝臓における小葉内炎症に付随して発達したNA脂肪肝疾患の発症段階のことを言う。脂肪の大型小胞が肝臓における小葉内炎症に付随して発達した脂肪性肝炎は、アルコール性脂肪肝疾患においても発症する場合もある。

【 0 0 6 2 】

本明細書において、“脂肪壊死”は、脂肪の大型小胞が、肝臓における小葉内炎症および球状変性に付随して発達したNA脂肪肝疾患の段階のことを言う。脂肪壊死のレベルからのNAFLDのさらなる発症は、肝臓における脂肪の大型小胞の存在、炎症および球状変性に加えて、線維症の発症を含む。肝臓における小葉内炎症および球状変性に付随して脂肪の大型小胞が発達した脂肪壊死ばかりでなく、肝臓における脂肪の大型小胞、炎症および球状変性の存在に加えた線維症の発症は、アルコール性脂肪肝疾患においても起きる場合がある。

【 0 0 6 3 】

本明細書において、抹消投与は、頭蓋内投与を除く、本発明の化合物を含む化合物または組成物のすべての投与形式を含む。抹消投与の例は、限定するものではないが、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内もしくは皮下注入、インプラントなど)、経鼻、膈内、直腸内、舌下または局所投与経路(経皮パッチ適用を含む)を含む。

【 0 0 6 4 】

本明細書において、かつ本願全体で、“被験者”は、例えば、限定するものではないが

10

20

30

40

50

、ヒト、ラット、マウスまたは農園動物を含む哺乳動物または非哺乳動物のことを言う。被験者とは、必ずしも、疾患または障害の存在を示すものではない。用語“被験者”は、例えば、実験の一部としてメラノコルチンアナログを投与されている哺乳動物または非哺乳動物、疾患または障害の緩和に役立つように治療されている哺乳動物または非哺乳動物および、疾患または障害の発症を遅延または予防するために予防的に治療されている哺乳動物または非哺乳動物を含む。哺乳動物被験者は、任意の年齢のヒト被験者、例えば新生児、小児、成人または老人であることができる。

【0065】

本発明の化合物または組成物の“治療上許容される量”は、その製剤または投与経路にかかわらず、被験者において所望の生物学的反応を誘導する量である。治療量の生物学的作用は、生物体の多くのレベルで起こることができ、測定されることができる。例えば、治療量の生物学的作用は、メラノコルチンおよび/またはメラノコルチンアナログに結合する受容体における反応の測定によって、細胞レベルで起こることができ、測定でき、あるいは、治療量の生物学的作用は、例えばインスリンレベルの増減をもたらすなど、システムレベルで起こることができ、測定することができる。治療量の生物学的作用は、被験者における疾患または傷害の症状(単数または複数)の軽減または進行など、生物体レベルで起こることができ、測定することができる。本発明の化合物または組成物の治療上許容される量は、その製剤または投与経路にかかわらず、被験者における1以上の生物学的反応を起こすことができる。本発明の化合物または組成物がin vitro系における試験にかけられるという場合、化合物または組成物の治療上許容される量は、選択されたin vitro系において測定可能な反応を示す量とみなすことができる。

10

20

【0066】

ペプチドの定義に用いた命名法は、当該技術分野で一般的に用いられているものであり、N末端のアミノ基を左に示し、C末端のカルボキシル基を右に示す。アミノ酸がD異性体およびL異性体を有する場合、特記しない限り、示されたアミノ酸はL体である。

【0067】

脂質異常症の治療に有用な本発明の化合物は、1以上のキラル中心を有することができ、従って多くの立体異性体で存在することができる。すべての立体異性体およびそれらの混合物は本発明の範囲に含まれる。ラセミ化合物は、分取HPLCおよびキラル固定相を含むカラムを用いて分離することもでき、当業者に公知の方法を用いて分割して各エナンチオマーを得ることもできる。さらに、キラル中間化合物を分割して、本発明のキラル化合物の製造に用いることができる。

30

【0068】

脂質異常症の治療に有用な本発明の化合物は、1以上の互変異性体で存在することができる。すべての互変異性体およびそれらの混合物は本発明の範囲に含まれる。例えば、2-ヒドロキシピリジニルに対する請求は、その互変異性体、 α -ピリドニルをも含むと考えられる。

【0069】

特記しない限り、本明細書で用いられるすべての学術用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。また、本明細書記載のすべての公報、特許出願、特許および他の引用文献は、その全体が参照として包含される。

40

記号 意味

Abu α -アミノ酪酸

Ac アシル基

Acc 1-アミノ-1-シクロ(C₃-C₉)アルキルカルボン酸

A3c 1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸

A4c 1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸

A5c 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸

A6c 1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸

Aha 7-アミノヘプタン酸

50

Ahx 6-アミノヘキサン酸

Aib α -アミノイソ酪酸

Aic 2-アミノインダン-2-カルボン酸

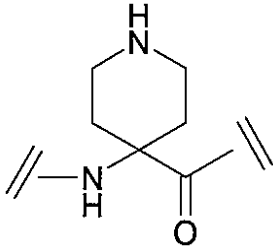
AlaまたはA アラニン

β -Ala β -アラニン

Apc 構造：

【 0 0 7 0 】

【 化 8 】



10

Apn 5-アミノペンタン酸 ($\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(\text{O})$)

ArgまたはR アルギニン

hArgホモアルギニン

AsnまたはN アスパラギン

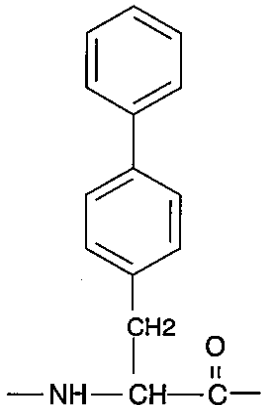
AspまたはD アスパラギン酸

Bal 3-ベンゾチエニルアラニン

Bip 4,4'-ビフェニルアラニン、構造

【 0 0 7 1 】

【 化 9 】



30

で示される

Bpa 4-ベンゾイルフェニルアラニン

4-Br-Phe 4-ブromo-フェニルアラニン

Cha β -シクロヘキシルアラニン

hCha ホモ-シクロヘキシルアラニン

Chgシクロヘキシルグリシン

CysまたはC システイン

hCys ホモシステイン

Dab 2,4-ジアミノ酪酸

Dap 2,3-ジアミノプロピオン酸

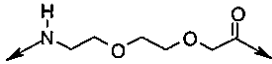
Dip β , β -ジフェニルアラニン

Doc 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、構造：

【 0 0 7 2 】

40

【化 1 0】



2-Fua β -(2-フリル)-アラニン

Gaba 4-アミノ酪酸

GlnまたはQ グルタミン

GluまたはE グルタミン酸

GlyまたはG グリシン

HisまたはH ヒスチジン

10

3-Hyp トランス-3-ヒドロキシ-L-プロリン、すなわち、(2S,3S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

4-Hyp 4-ヒドロキシプロリン、すなわち、(2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

IleまたはI イソロイシン

LeuまたはL ロイシン

hLeu ホモロイシン

LysまたはK リジン

MetまたはM メチオニン

20

β -hMet β -ホモメチオニン

1-Nal β -(1-ナフチル)アラニン:

2-Nal β -(2-ナフチル)アラニン

Nip ニペコチン酸

Nle ノルロイシン

Oic オクタヒドロインドール-2-カルボン酸

Orn オルニチン

2-Pal β -(2-ピリジイル)アラニン

3-Pal β -(3-ピリジイル)アラニン

4-Pal β -(4-ピリジイル)アラニン

Pen ペニシラミン

30

Pff (S)-ペンタフルオロフェニルアラニン

PheまたはF フェニルアラニン

hPhe ホモフェニルアラニン

ProまたはP プロリン

hPro ホモプロリン

SerまたはS セリン

Tle tert-ロイシン

Taz β -(4-チアゾリル)アラニン

2-Thi β -(2-チエニル)アラニン

3-Thi β -(3-チエニル)アラニン

40

ThrまたはT トレオニン

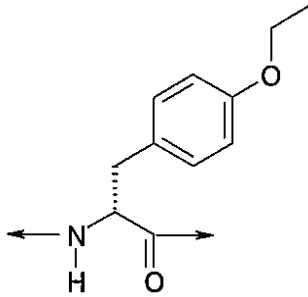
TrpまたはW トリプトファン

TyrまたはY チロシン

D-(Et)Tyr 構造

【 0 0 7 3】

【化 1 1】



を有する

ValまたはV バリン

本明細書で用いられる特定の他の略語は以下のように定義される：

Boc:tert-ブチルオキシカルボニル

Bzl:ベンジル

DCM:ジクロロメタン

DIC:N,N-ジイソプロピルカルボジイミド

DIEA:ジイソプロピルエチルアミン

Dmab:4-{N-(1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-3-メチルブチル)-アミノ}ベンジル

DMAP:4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DMFジメチルホルムアミド

DNP:2,4-ジニトロフェニル

Fm:フルオレニルメチル

Fmoc:フルオレニルメチルオキシカルボニル

For:ホルミル

HBTU:2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

cHexシクロヘキシル

HOAT:O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HOBt:1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール

MBHA4-メチルベンズヒドリルアミン

Mmt:4-メトキシトリチル

NMP:N-メチルピロリジノン

O-tBu オキシ-tert-ブチル

Pbf:2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル

PyBroPプロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート

tBu:tert-ブチル

TIS:トリイソプロピルシラン

TOS:トシル

Trtトリチル

TFA:トリフルオロ酢酸

TFFH:テトラメチルフルオロホルアミジニウムヘキサフルオロホスファート

Z:ベンジルオキシカルボニル

特記しない限り、N末端アミノ酸を除いては、本開示におけるアミノ酸のすべての略語(例えばAla)は、構造-NH-C(R)(R')-CO-(式中、RおよびR'は、それぞれ、独立して、アミノ酸の水素または側鎖(例えば、Alaに関しては、R=CH₃かつR'=Hである)であるか、あるいはRおよびR'は一緒になって環系を形成することもできる)を表す。

【0074】

N末端アミノ酸に関しては、この略語は構造：

10

20

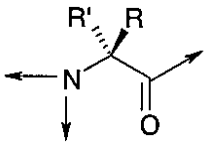
30

40

50

【 0 0 7 5 】

【 化 1 2 】



を表す。

【 0 0 7 6 】

例えば、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂における記号表示“NH₂”は、そのペプチドのC末端がアミド化されていることを示す。Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)、あるいはAc-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OHは、そのC末端が遊離酸であることを示す。

【 0 0 7 7 】

“-c(Cys-Cys)-”または“-シクロ(Cys-Cys)-”は、構造：

【 0 0 7 8 】

【 化 1 3 】



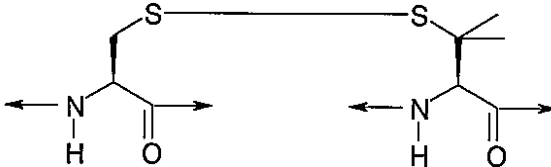
を示す。

【 0 0 7 9 】

“-c(Cys-Pen)-”または“-シクロ(Cys-Pen)-”は、構造：

【 0 0 8 0 】

【 化 1 4 】



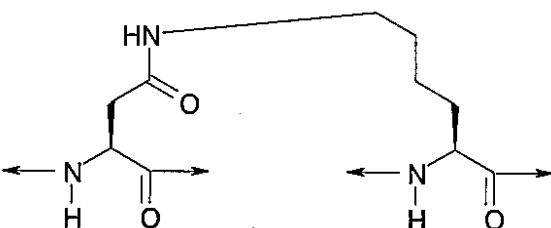
を示す。

【 0 0 8 1 】

“-c(Asp-Lys)-”または“-シクロ(Asp-Lys)-”は、構造：

【 0 0 8 2 】

【 化 1 5 】



を示す。

【 0 0 8 3 】

出願人は、特定の実施形態および/または種の命名において、以下の略記を考案した：

“ヒダントインC(O)-(A^a-A^b)”は、構造：

【 0 0 8 4 】

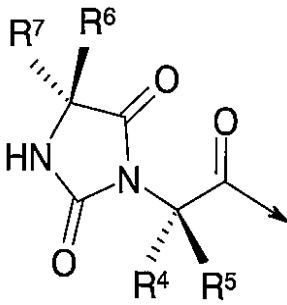
10

20

30

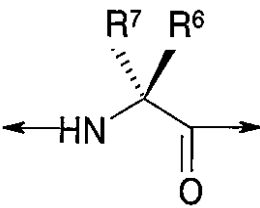
40

【化 1 6】

(式中、アミノ酸 “A^a” は構造:

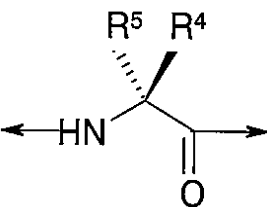
【 0 0 8 5】

【化 1 7】

を有し、アミノ酸 “A^b” は構造:

【 0 0 8 6】

【化 1 8】

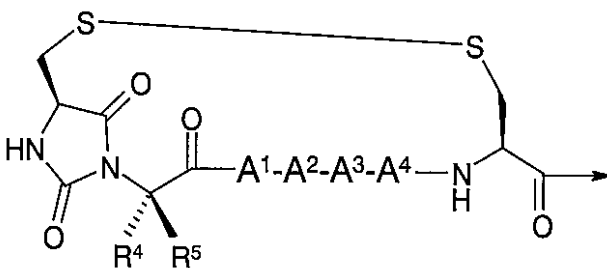


を有する)を示す。

例えば、“c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-”で示される化合物は、
以下の構造:

【 0 0 8 7】

【化 1 9】



を有すると考えらえるのに対し、“c[ヒダントイン(C(O)-(A^b-Cys))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-”
で示される化合物は、構造:

【 0 0 8 8】

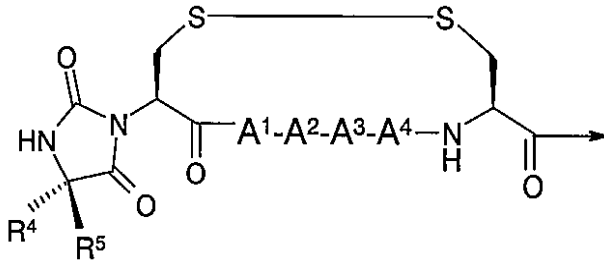
10

20

30

40

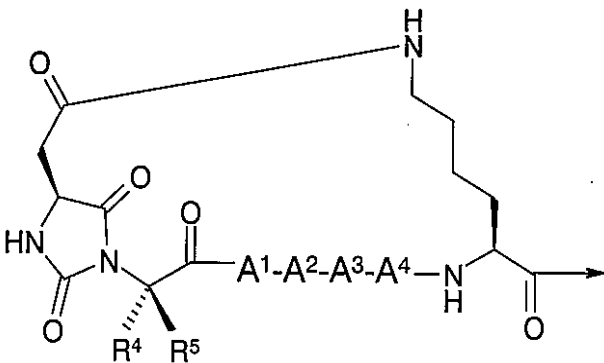
【化 2 0】



を有すると考えられる。さらに手引きを示せば、“c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Lys]-”は、以下の化合物：

【0089】

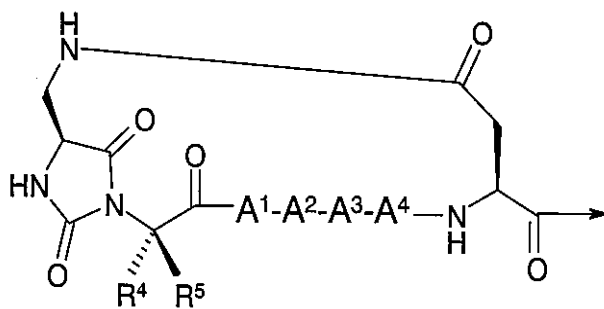
【化 2 1】



を示すのに対し、“c[ヒダントイン(C(O)-(Dap-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Asp]-”は、次式：

【0090】

【化 2 2】



を有する。

【0091】

“アシル”は、R”-C(O)-(式中、R”はH、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、アルキルアリールまたは置換アルキルアリールである)のことを言い、特定の実施形態の一般式において、“Ac”で示される。

【0092】

“アルキル”は、1以上の炭素原子を含む炭化水素基であって、複数の炭素原子が存在する場合にはそれらが単結合で結合されている前記基のことを言う。アルキル炭化水素基は直鎖であることもできるし、1以上の分枝基または環状基を含むこともできる。

【0093】

“ヒドロキシアルキル”は、1以上のヒドロキシラジカル、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなどによって炭化水素基の1以上の水素原子が置換されているアルキル基のことを言う。

【0094】

"置換アルキル"は、ハロゲン(すなわち、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂ならびに-C₁₋₂₀アルキルからなる群から選択される1以上の置換基でその炭化水素基の1以上の水素原子が置換され、前記-C₁₋₂₀アルキルが、場合により、各存在に対して独立して、ハロゲン、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、および-(CH₂)₀₋₂₀-COOHからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていることができるアルキルのことを言う。種々の実施形態において、1、2、3または4置換基が存在する。-(CH₂)₀₋₂₀-COOHの存在により、アルキル酸の産生が生じる。限定するものではないが、-(CH₂)₀₋₂₀-COOHを含むか、あるいはそれからなるアルキル酸の例は、2-ノルボルナン酢酸、tert-酪酸、3-シクロペンチルプロピオン酸などを含む。

10

【0095】

用語"ハロ"は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを含む。

"ヘテロアルキル"は、炭化水素基における炭素原子の1以上が1以上の以下の基:アミノ、アミド、-O-、-S-またはカルボニルで置換されているアルキルのことを言う。種々の実施形態において、1または2ヘテロ原子が存在する。

【0096】

"置換ヘテロアルキル"は、炭化水素基の1以上の水素原子が1以上の置換基からなる群から選択されるハロゲン(すなわち、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂、および-C₁₋₂₀アルキルで置換されており、前記-C₁₋₂₀アルキルが、場合により、各存在に対して独立して、ハロゲン、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、および-(CH₂)₀₋₂₀-COOHからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていることができるヘテロアルキルのことを言う。種々の実施形態において、1、2、3または4置換基が存在する。

20

【0097】

"アルケニル"は、1以上の炭素-炭素二重結合が存在し、2以上の炭素で構成されている炭化水素基のことを言う。アルケニル炭化水素基は直鎖であることもできるし、1以上の分枝基または環状基を含むこともできる。

【0098】

"置換アルケニル"は、1以上の水素がハロゲン(すなわち、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂ならびに-C₁₋₂₀アルキルからなる群から選択される1以上の置換基で置換され、前記-C₁₋₂₀アルキルが、場合により、各存在に対して独立して、ハロゲン、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃および-(CH₂)₀₋₂₀-COOHからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていることができるアルケニルのことを言う。種々の実施形態において、1、2、3または4置換基が存在する。

30

【0099】

"アリール"は、3つまでの共役環系または縮合環系を含む共役π電子系を有する少なくとも1つの環を有する置換されていてもよい芳香族基のことを言う。アリールは、炭素環状アリール、複素環アリールおよびビアリール基を含む。好ましくは、アリールは5~6員環である。複素環アリールに好ましい原子は、1以上の硫黄、酸素、および/または窒素である。限定するものではないが、アリールの例は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インドール、キノリン、2-イミダゾール、9-アントラセンなどを含む。アリール置換基は、-C₁₋₂₀アルキル、-C₁₋₂₀アルコキシ、ハロゲン(すなわち、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NO₂、ハロゲンで置換された-C₁₋₂₀アルキル、-CF₃、-OCF₃、および-(CH₂)₀₋₂₀-COOHからなる群から選択される。種々の実施形態において、アリールは0、1、2、3または4置換基を含む。

40

【0100】

"アルキルアリール"は、"アリール"に結合した"アルキル"のことを言う。

用語"(C₁-C₁₂)炭化水素部分"は、アルキル、アルケニルおよびアルキニルを含み、アルケニルおよびアルキニルの場合は、C₂-C₁₂が存在する。

【0101】

不明確を避けるために、特記しない限り、置換されたという用語は、1以上の定義され

50

た基により置換されていることを意味する。基が多く、の代替基から選択されることが出来る場合は、選択された基は同一であっても異なってもよい。不明確を避けるために、独立してという用語は、同一であっても異なってもよい、多くの可能な置換基から2以上の置換基が選択されることを意味する。

【0102】

塩基性中心を含む本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、カルボン酸または有機スルホン酸と形成される無毒の酸付加塩である。例は、HCl、HBr、HI、硫酸塩または重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カルシン酸塩、メタン
10
スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩を含む。本発明の化合物はまた、塩基との薬学的に許容される金属塩、特に無毒のアルカリおよびアルカリ土壌金属塩を提供することもできる。例は、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛およびジエタノールアミン塩を含む(Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977); Gould, P.L., Int'l
J. Pharmaceutics, 33:201-17 (1986);およびBighley, L.D. et al., Encyclo. Pharma.
Tech., Marcel Dekker Inc, New York, 13:453-97 (1996)。

【0103】

本発明の化合物の薬学的に許容される溶媒和物は、その水和物を含む。その多型体もまた、本発明の範囲および本発明の種々の塩に含まれる。以下、本発明の任意の側面において定義される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物または多型体(化学過程
20
における中間化合物を除く)は"本発明の化合物"と呼ばれる。

【実施例】

【0104】

in vitro研究

本発明の化合物は、以下の手順に従ってメラノコルチン受容体の1以上のリガンドとしての活性を試験することができ、それにしたがって試験した。本明細書記載の手順と同様な手順を、メラノコルチン受容体分子に対する本発明の化合物の結合活性をアッセイする
30
のに用いることができることは、当業者には明らかであろう。

放射性リガンド結合アッセイ

in vitro受容体結合アッセイに用いた細胞膜は、hMC-R受容体サブタイプ1、3、4または5を安定的に発現するトランスジェニックCHO-K1細胞から得た。所望のhMC-R受容体型を発現しているCHO-K1細胞を、氷冷した50mMトリス-HCl(pH7.4)中で超音波処理(Branson(登録
商標)、設定7、おおよそ30秒間)し、次いで39,000gを用いて、おおよそ4で10分間遠心分離した。同じ緩衝液中にペレットを再懸濁し、50,000gを用いて、おおよそ4で10分間遠心分離した。細胞膜を含む洗浄したペレットをおおよそ-80で保存した。

【0105】

ポリプロピレン96ウェルプレートにおいて、 $[^{125}\text{I}](\text{Tyr}^2) - (\text{Nle}^4 - \text{D-Phe}^7) \alpha - \text{MSH}$ ($[^{125}\text{I}]\text{]-NDP-}\alpha\text{-MSH}$, Amersham Biosciences(登録商標))結合の競合阻害を行った。前述のように調製した細胞膜(1~10 μg タンパク質/ウェル)を、0.2%ウシ血清アルブミン(BSA)、5mM
40
 MgCl_2 、1mM CaCl_2 および0.1mg/mLパシトラシンを含む50mMトリス-HCl(pH7.4)中で、漸増濃度の試験化合物および0.1~0.3nM $[^{125}\text{I}]\text{]-NDP-}\alpha\text{-MSH}$ と共におおよそ37でおおよそ90~120分間インキュベートした。Packard Filtermate(登録商標)ハーベスターを用い、0.1%(w/v)ポリエチレンイミン(PEI)で予浸したGF/Cガラス繊維フィルタープレート(Unifilter(登録商標);Packard社)による濾過により、遊離 $[^{125}\text{I}]\text{]-NDP-}\alpha\text{-MSH}$ から結合 $[^{125}\text{I}]\text{]-NDP-}\alpha\text{-MSH}$ リガンドを分離した。おおよそ0~4の温度で、50mMトリス-HCl(pH7.4)を用いてフィルターを3回洗浄し、次いでPackard Topcount(登録商標)シンチレーションカウンタを用いて放射能をアッセイした。コンピュータ支援非線形回帰分析(XL fit; IDBS社)によって結合データを分析した。上で説明したアッセイを用いて、選択された好ましい実施形態を試験した。表5、6、7および8に結合定数(K_i (nM))を報告する。
50

表5- 選択された化合物の放射性リガンド結合アッセイデータ

【 0 1 0 6 】

【 表 1 A 】

Table 5A

Compound (according to Formula I)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/ MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.87	10.1	2.09	430	1.9
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.01	12.1	1.76	352	2.3
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	8.29	13.3	2.78	816	3.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	3.93	172	11.0	538	0.36
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1.81	20.5	4.57	502	0.4
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	9.67	22.0	4.2	1900	2.3
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.79	45.5	1.21	493	0.6
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.68	20.7	1.01	783	0.7

Table 5B

Compound (according to Formula I)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/ MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63.9	3.07	1657	37.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7.6	1800	1.4
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.05	9.3	1.1	2.9	0.0
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.07	4.1	0.85	8.8	0.1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.12	10	0.43	0.42	0.3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.05	1.3	0.47	0.2	0.1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.0996	9318	0.617	10.9	0.16
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	.0132	16.1	1.23	0.359	0.11

【 0 1 0 7 】

【表 1 B】

Compound (according to Formula I)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH ₂	0.207	43.2	2.58	344	0.08
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr- NH ₂	0.420	106	4.75	1260	0.09
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.0951	9.33	0.894	13.4	0.11
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0.999	300	11.1	431	0.09
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.106	11.8	1.49	110	0.07
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.0506	9.89	1.04	16.3	0.05
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.884	223	22.5	609	0.04
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.721	93.5	56.0	747	0.01
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D- Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- NH ₂	0.227	14.5	2.99	164	0.08
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.277	25.2	3.37	203	0.08
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe- Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.323	14.1	1.96	24.0	0.16
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34.1	118	17.0	5560	2.01
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29.1	22.8	3.84	2550	7.58
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe- hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)- Thr-NH ₂	0.442	123	10.3	521	0.04
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr- NH ₂	5.80	3370	583	1130	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr- hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)- Thr-NH ₂	0.0567	31.4	14.7	9.27	0
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe- hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)- Thr-NH ₂	1.68	1260	172	1220	0.01

10

20

30

40

【表 1 C】

Compound (according to Formula 1)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr- hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)- Thr-NH ₂	0.128	85.6	36.9	38.0	0
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0.352	149	3.01	339	0.12
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)- NH ₂	3.93	876	48.0	4940	0.08
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)- NH ₂	0.995	287	4.80	766	0.21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH ₂	0.848	184	3.76	956	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)- NH ₂	1.10	228	7.58	859	0.15
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0.659	98.9	2.55	4.19	0.26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4.12	445	50.6	4300	0.08
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe- Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	1710	47.7	694	2.33
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe- Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	2500	96.4	1460	2.72
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe- Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	5990	96.7	> 10000	2.06
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe- Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	4560	40.7	8810	3.24
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9.12	1130	22.1	2860	0.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)- NH ₂	1.00	227	5.55	496	0.18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)- NH ₂	0.536	169	3.12	358	0.17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32.1	330	17.4	165	1.84
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His- D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10.6	41.1	7.69	54.9	1.38
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.0	104	10.1	40	1.29

【表 1 D】

Compound (according to Formula I)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.28	38.5	9.0	12.5	0.48
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.60	6.82	4.13	5.57	0.39
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.0	85.8	11.2	40	1.07
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.353	2.08	1.41	0.857	0.25
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.537	86.1	5.89	2.56	0.09
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.744	178	3.51	2.69	0.21
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.216	17.4	0.995	0.486	0.22
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.107	9.11	0.884	0.354	0.12
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.148	13.9	1.06	0.423	0.14
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.254	18.5	2.13	0.714	0.12
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.256	29.9	1.98	0.864	0.13
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.560	39.2	2.94	2.73	0.19
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg- Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.186	15.2	4.93	0.537	0.04
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21.1	151	10.4	92.6	2.03
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30.7	152	15.6	114	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg- D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5.20	150	138	20.3	0.04
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D- Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4.89	290	21.3	11.1	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- 2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25.5	3.82	7.61	102	3.35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- 2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	32.5	5.85	2.53	94.6	12.85
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D- 2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22.2	12.7	16.6	125	1.34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal- Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.17	1.56	0.277	3.24	4.22

【表 1 E】

Compound (according to Formula I)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.648	2.78	0.329	1.4	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.393	1.86	0.375	1.11	1.05
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.333	2.91	0.998	0.366	0.33
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.461	2.45	0.931	1.37	0.50
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.576	3.98	2.82	3.91	0.20

Table 5C

Compound (according to Formula I)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.9	1.68	0.256	23.4	69.9

表6- 選択された化合物の放射性リガンド結合アッセイデータ

【 0 1 1 1 】

【表 2 A】

Table 6A

Compound (according to Formula III)	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	49.9	9.00	0.569	218
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	11.9	38.1	5.70	11.8
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	3.46	16.6	6.65	4.88
Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.614	5.09	2.31	3.23
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.56	14.1	5.17	7.12

【 0 1 1 2 】

【表 2 B】

Compound (according to Formula III)	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4- R	Ki hMC5- R
H-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Doc- Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg- Arg-Arg-NH ₂	1.10	1.58	6.00	0.629
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg- Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.0868	0.751	0.0944	0.147
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.66	4.80	0.250	9.62
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β- Ala-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg- Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.0452	0.298	0.169	0.386
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.0808	0.396	0.0747	0.311
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.41	4.23	0.455	12.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.25	0.661	0.292	5.94
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.89	0.546	0.166	6.06
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	87.8	9.08	1.20	359
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	124	17.8	1.11	348
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	163	23.0	0.586	844
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln- Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.144	0.352	0.0845	0.415
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.74	0.590	0.170	4.38
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg- Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.86	4.97	0.192	38.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	12.8	15.9	0.950	165

【表 2 C】

Compound (according to Formula III)	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4- R	Ki hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.07	4.05	0.498	31.1
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.792	0.570	0.162	4.18
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.726	0.474	0.209	5.12
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Gln-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.857	0.580	0.209	4.42
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-NH ₂	0.813	0.675	0.269	4.20
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.84	10.2	0.783	91.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.93	9.07	0.293	59.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.42	6.56	0.238	41.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.66	19.3	0.819	88.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.63	2.09	0.0737	11.6
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.48	1.21	0.209	9.17
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.65	2.26	0.261	12.1
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.32	11.0	0.659	78.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg- Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.11	7.26	0.302	48.3

【表 2 D】

Compound (according to Formula III)	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4- R	Ki hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.77	14.3	0.781	84.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂ (85)	3.04	3.22	0.230	3.85
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Gln-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.24	2.66	0.208	5.96
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-NH ₂	1.58	1.43	0.275	2.97
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.59	6.28	0.588	22.6
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.46	5.22	0.380	15.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.62	5.68	0.505	45.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.12	3.99	0.352	27.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.41	0.975	0.549	11.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.18	1.12	0.223	15.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.71	0.732	0.202	5.53
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	5.66	1.40	0.446	6.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-(Doc)2-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg- Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.211	0.665	0.635	118
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln- Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.351	0.891	0.503	102

【表 2 E】

Compound (according to Formula III)	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4- R	Ki hMC5- R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.209	0.699	0.596	137
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.439	1.52	0.476	115
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.821	2.50	0.700	148
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.406	1.11	0.602	131
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.27	4.63	1.51	220

Table 6B

Compound (according to Formula IV)	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4- R	Ki hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	2058	113	10.7	239
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	1818	306	5.87	979
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.75	1.74	0.15	16.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.50	1.61	0.301	10.4
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.81	2.08	0.305	19.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.69	2.59	0.243	19.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.25	0.62	0.303	2.77
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.49	0.604	0.865	3.13

【表 2 F】

Compound (according to Formula IV)	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4- R	Ki hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg- Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.28	1.95	0.575	15.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.24	1.57	0.437	16.4
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.14	1.12	0.624	11.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.50	1.59	0.573	15.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg- Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.00	1.70	0.442	15.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)- Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.29	2.15	0.425	15.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg- Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.410	0.837	0.246	56.3
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg- Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.572	1.07	0.210	63.6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln- Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.475	0.800	0.196	53.8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln- Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.779	1.21	0.293	56.0
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg- Arg-Arg-NH ₂	0.212	1.23	0.484	58.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- Cys)-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg- Arg-Arg-NH ₂	0.778	1.22	0.468	47.0

表7- 式(V)の例の結合定数

【 0 1 1 7 】

【表 3 A】

Table 7A

Formula (V) Compounds	Ki hMC1	Ki hMC3	Ki hMC4	Ki hMC5
c[Hydantoin(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	230	7590	126	7020
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	72.6	1920	45.2	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	60.4	2840	52.4	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH ₂	28	90.5	12.7	877
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	16.4	863	4.97	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	37.7	576	7.81	6400
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	66.6	1820	19.9	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	200	68.8	6.63	142
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	9028	2628	35.8	1156
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	9938	2390	44.6	1103
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	2170	1479	16.5	451
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	1276	2756	266	1096
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	7567	1922	420	2879

TABLE 7B - Binding Constants for Formula (VI) Examples

Formula (VI) Compounds	Ki hMC1	Ki hMC3	Ki hMC4	Ki hMC5
Hydantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	14.3	198	5.76	67.8
Hydantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.9	311	5.41	73.9
Hydantoin(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	31.6	224	19.6	2500
Hydantoin(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	16.0	63.9	8.64	1820
Hydantoin(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	33.7	132	40.2	3210

【表 3 B】

Formula (VI) Compounds	Ki hMC1	Ki hMC3	Ki hMC4	Ki hMC5
Hydantoin(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	48.3	534	74.1	3290
Hydantoin(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	40.8	870	137	3560
Hydantoin(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.7	73.6	8.40	2120
Hydantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	7.92	46.4	6.70	21.3
Hydantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	20.9	69.7	8.32	50.0
Hydantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	12.9	38.5	3.53	27.1
Hydantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	127	811	10.4	381
Hydantoin(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.9	38.4	5.73	18.9
Hydantoin(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.7	73.1	4.28	34.7
Hydantoin(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	36.8	290	13.7	133
Hydantoin(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	15.3	160	8.66	33.4
Hydantoin(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.6	194	11.5	28.9
Hydantoin(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	19.3	331	26.7	44.6
Hydantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	9.49	124	2.95	2260
Hydantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.30	78.0	1.77	4540
Hydantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.59	94.1	2.44	7760
Hydantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.68	55.5	2.44	4220
Hydantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.65	41.3	4.17	650
Hydantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.52	48.7	5.78	872
Hydantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ (SEQ ID NO288)	3.51	29.2	6.04	914
Hydantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.14	01.7	4.53	783

【表 3 C】

Formula (VI) Compounds	Ki hMC1	Ki hMC3	Ki hMC4	Ki hMC5
Hydantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.9	7.43	0.195	14.6

TABLE 7C - Binding Constants for Formula (VII) Examples

Formula (VII) Compounds	Ki hMC1	Ki hMC3	Ki hMC4	Ki hMC5
c[Hydantoin(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	47.6	1100	47.1	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	21.2	730	34.5	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	47.4	1550	27.9	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	53.4	1760	41.6	>10000
c[Hydantoin(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	38.5	1760	53.2	9270
c[Hydantoin(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	15.6	305	8.92	3070

表8- 選択された化合物の放射性結合アッセイデータ

【 0 1 2 0 】

【表 4】

Compound	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R
Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.53	21.2	3.72	714
Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.09	34.9	2.02	864
Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.27	36.4	1.53	888
Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.48	14.8	2.34	491
Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.7	42	2.25	1470
Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.323	1.33	1.95	786

メラノコルチンの機能活性および選択性

本発明の化合物は、他のメラノコルチン受容体に比較してMC-4に対して優先的に(すなわち、選択的に)相互作用する。それらの投与と関連する副作用の数を最少化するために化合物がヒトまたは他の動物に投与される場合に、選択性は特に重要である。本明細書においては、化合物のMC-4選択性は、MC-3(EC₅₀-MC-3)/MC-4(EC₅₀-MC-4)受容体に対する化合物のEC₅₀に対する化合物のMC-1受容体に対するEC₅₀(EC₅₀-MC-1)の比として定義される

。ここでEC₅₀値は前述のように測定される。式は次のとおりである：

$$\text{MC-3選 択 性} = [\text{EC}_{50} - \text{MC-1}] / [\text{EC}_{50} - \text{MC-3}]$$

$$\text{MC-4選 択 性} = [\text{EC}_{50} - \text{MC-1}] / [\text{EC}_{50} - \text{MC-4}]$$

本明細書において、前記の"MC-3選 択 性"比が少なくとも約10であり、好ましくは少なくとも約100であり、より好ましくは少なくとも約500である場合、化合物は"MC-3受容体に選 択 的"であると定義される。

【 0 1 2 1 】

本明細書において、前記の"MC-4選 択 性"比が、少なくとも約10であり、好ましくは少なくとも約100であり、より好ましくは少なくとも約500である場合、化合物は"MC-4受容体に選 択 的"であると定義される。

【 0 1 2 2 】

本明細書記載の手順と同様の手順を、メラノコルチン受容体分子に対する本発明の化合物の結合活性をアッセイするために使用できることは、当業者には明らかであろう。

サイクリックAMPバイオアッセイ

細胞内のサイクリックAMP(cAMP)レベルは、電気化学ルミネッセンス(ECL)アッセイ(Meso Scale Discovery(登録商標)、メリーランド州ゲーサーズバーグ;以後MSDと呼ぶ)によって測定した。hMC受容体サブタイプを安定的に発現するCHO-K1細胞をRPMI 1640(登録商標)アッセイ緩衝液に懸濁した(RPMI 1640緩衝液は、0.5mMイソブチルメチルキサンチン(IBMx)および0.2%タンパク質カクテル(MSDブロッカーA)を含有する)。hMC受容体サブタイプ1、3、4または5を安定的に発現するトランスジェニックCHO-K1細胞を、組み込まれた炭素電極を含み、抗cAMP抗体でコーティングされた384ウェルMulti-Array(登録商標)プレート(MSD)におおよそ7,000細胞/ウェルの密度で分注した。漸増濃度の試験化合物を添加し、細胞をおおよそ37 °Cでおおよそ40分間インキュベートした。このインキュベーションの後、0.2%タンパク質カクテルおよび2.5nM TAG(登録商標)ルテニウム標識cAMP(MSD)を含む溶解緩衝液(MgCl₂およびトリトンX-100(登録商標)を含むHEPES緩衝生理食塩水(pH7.3))を添加し、細胞を室温でおおよそ90分間インキュベートした。2番目のインキュベーション時間の終わりに、読み取り緩衝液(read buffer)(ECL共反応剤およびトリトンX-100を含むトリス緩衝液(pH7.8))を添加し、直ちに、Sector Imager 6000リーダー(登録商標)(MSD)によるECL検出を用いて細胞溶解物中のcAMPレベルを測定した。コンピュータ支援非線形回帰分析(XL fit;IDBS社)を用いてデータを分析し、EC₅₀値またはKb値のいずれかで報告した。

【 0 1 2 3 】

EC₅₀は、最大反応応答の50%、例えば、前述のアッセイを用いて測定するときのcAMPの最高レベルの50%を得るのに必要なアゴニスト化合物の濃度を表わす。Kb値はアンタゴニストの効力を反映し、Schild分析によって測定される。手短かに言えば、アゴニストの濃度応答曲線は、漸増濃度のアンタゴニストの存在下で行われる。Kb値は、アゴニストの濃度反応曲線において、2倍のシフトを生じると考えられるアンタゴニストの濃度である。これは、y軸上のゼロにSchildプロット上の線を外挿することによって算出される。

【 0 1 2 4 】

上で説明したアッセイを用いて、選 択 された化合物を試験した。結果を表9、10、11および12に報告する。

表9-選 択 された化合物のcAMPバイオアッセイデータ

【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

【表 5 A】

Table 9A

Compound (according to Formula I)	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R /MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D- Ala-His-D-Phe- Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.79	5.25	0.313	1630	18.0

10

【 0 1 2 6 】

【表 5 B】

Compound (according to Formula I)	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R /MC4-R
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.17	5.6	0.397	1020	16.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26.5	10.5	0.493	2440	54.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8.43	32.4	0.959	2140	9.0
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4.23	8.09	0.719	23.2	6.0
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48.3	13.3	0.79	10000	61.0
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.48	5.76	0.078	297	19.0
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.39	2.89	0.055	467	25.0

ND = not determined

Table 9B

Compound (according to Formula I)	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.4	0.33	0.078	420	31
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.35	1.1	0.11	0.37	3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.31	0.27	0.018	3.1	17
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.28	0.24	0.028	3.9	10
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.37	0.1	0.021	1.7	18
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.834	0.145	0.128	2.79	6.52

【表 5 C】

Compound (according to Formula I)	EC ₅₀ hMC1- R	EC ₅₀ hMC3- R	EC ₅₀ hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R	EC ₅₀ hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.76	0.199	0.0492	1.73	15.45
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	3.26	0.189	0.0949	30.2	34.35
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.37	0.628	0.131	3.48	10.46
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	2.27	3.32	7.24	415	0.31
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	ND	1.89	0.531	ND	ND
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	14.3	2.03	0.183	2240	78.14
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.345	2.71	5376	2.38	0.06
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.685	81.8	86.9	31.8	0.01
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	0.931	3.22	1.65	>10000	0.56
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.24	0.465	0.0915	78.5	35.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.819	0.541	0.453	45.3	1.81

ND = not determined

Table 9C

Compound (according to Formula I)	EC ₅₀ hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC ₅₀ hMC5-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	12.4	38.8	11.8
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.619	2.98	0.109	0.189
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.913	0.536	0.346	0.489
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.231	18.4	0.782	0.153
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.581	10.8	0.967	0.126
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.413	9.32	0.824	0.307

【表 5 D】

Compound (according to Formula I)	EC50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC50 hMC5-R
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg- Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.27	3.02	0.442	0.736
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2- Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	383	61.5	53.6	2842

Table 9D

10

Compound (according to Formula I)	EC50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC50 hMC5-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2- Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	193	5.72	1.58	1111

ND=未測定

【 0 1 2 9 】

【表 6 A】

Table 10A

Compound (according to Formula III)	EC ₅₀ hMC1- R	Kb hMC3- R	Kb hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	66.1	33.4	0.687	6.84
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	ND	4500	105	ND
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	ND	395	16.8	ND
Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	207	18.5	ND
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	220	4.07	ND
H-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	261	3.11	ND
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	14.1	22.8	ND
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	233	26.0	ND
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.39	16.2	7.94	0.839

10

20

30

【 0 1 3 0 】

【表 6 B】

Compound (according to Formula III)	EC ₅₀ hMC1- R	Kb hMC3- R	Kb hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.65	19.4	3.73	1.61
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	17.7	1.49	ND
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.3	70.0	1.66	38.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	12.1	30.3	1.81	70.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	33.6	140	12.2	66.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	269	105	5.92	104
Ac-c Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	690	70.7	4.56	177
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)- Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg- Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.23	8.97	4.61	2.86
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	52.0	170	6.14	328
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	146	104	32.0	1400
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg- Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	114	44.6	28.4	879
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg- Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	67.1	439	46.5	582
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	144	116	8.93	819
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	36.0	46.5	11.4	56.1
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala- Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg- Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	93.0	71	15.9	> 10000

【表 6 C】

Compound (according to Formula III)	EC ₅₀ hMC1- R	Kb hMC3- R	Kb hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	39.7	30.9	6.66	501
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	35.2	22.9	12.6	199
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	29.1	13.6	13.4	204
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	86.1	41.7	19.4	2360
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	38.3	20.2	21.2	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	68.6	153	33.2	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	70.4	286	18.6	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	33.1	65.1	15.3	1720
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	88.2	10.6	17.4	514
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	58.7	39.3	10.3	460
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	45.4	12.7	12.7	162
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	309	22.8	17.1	570
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.86	10.5	0.843	4900
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	29.7	25.6	7.37	82.9

【表 6 D】

Compound (according to Formula III)	EC ₅₀ hMC1- R	Kb hMC3- R	Kb hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	15.2	14.6	4.52	36.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.7	9.38	11.7	46.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.9	41.7	10.9	62.4
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-NH ₂	16.9	36.0	7.12	58.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	16.4	20.8	7.31	44.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Gln-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	12.0	13.7	9.38	54.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-NH ₂	7.5	12.2	7.61	51.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	43.3	215	5.87	1286
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	37.9	112	41.1	1798

ND = not determined

Table 10B

Compound (according to Formula III)	EC ₅₀ hMC1- R	EC ₅₀ hMC3- R	EC ₅₀ hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)2-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.70	4.56	0.634	147
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-βAla-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	5.90	7.73	1.02	2890
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-βAla-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.481	7.32	0.964	2010

【表 6 E】

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.15	9.37	1.25	1570
---	------	------	------	------

Table 10C

Compound (according to Formula IV)	EC ₅₀ hMC1- R	Kb hMC3- R	Kb hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal- β -Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	ND	ND	ND	ND
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	770	221	4.52	869
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	29	22.6	16.7	173
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	102	26.3	14.6	261
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	26.6	101	9.34	351
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	45.5	181	6.35	149
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	23.7	9.22	5.87	39.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	34.7	15.0	8.68	28.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	19.1	106	4.59	100
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	19.8	37.8	8.43	158
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	11.2	52.1	9.45	95.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	33.8	93.6	4.42	89.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	232	68.8	10.0	250

【表 6 F】

Compound (according to Formula IV)	EC ₅₀ hMC1- R	Kb hMC3- R	Kb hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	32.2	98.3	5.23	194

ND = not determined

10

Table 10D

Compound (according to Formula IV)	EC ₅₀ hMC1- R	EC ₅₀ hMC3- R	EC ₅₀ hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	5.66	4.70	0.422	1551
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.57	4.18	0.600	1792
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.36	2.74	0.260	500
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.81	3.29	0.298	566
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.86	1.39	0.367	165
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.06	1.61	0.394	199

20

30

ND=未測定

表11-式(1)の例の細胞内サイクリックAMP(cAMP)レベル

【0 1 3 5】

【表 7 A】

Table 11A

Formula (V) Compounds	EC ₅₀ hMC1	EC ₅₀ hMC3	EC ₅₀ hMC4	EC ₅₀ hMC5
c[Hydantoin(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	218	5.42	-
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	-	22.3	3.62	-
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	-	39.2	4.94	-
c[Hydantoin(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	56.7	18.2	0.182	>10000

10

【 0 1 3 6 】

【表 7 B】

Formula (V) Compounds	EC ₅₀ hMC1	EC ₅₀ hMC3	EC ₅₀ hMC4	EC ₅₀ hMC5
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	56.6	88.6	4.50	9300
c[Hydantoin(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	-	49.3	2.12	-

TABLE 11B -

Formula (VI) Compounds	EC ₅₀ hMC1	EC ₅₀ hMC3	EC ₅₀ hMC4	EC ₅₀ hMC5
Hydantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	54.3	12.2	0.177	>10000
Hydantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	124	8.05	0.214	>10000
Hydantoin(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	4.89	1.80	-
Hydantoin(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	2.56	1.47	-
Hydantoin(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	4.61	0.977	-
Hydantoin(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	9.68	1.83	-
Hydantoin(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	9.97	13.9	-
Hydantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	14.2	2.46	0.336	201
Hydantoin(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	17.0	21.5	0.584	352
Hydantoin(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	40.2	8.90	0.495	8300
Hydantoin(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	2.23	0.241	516
Hydantoin(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.70	2.22	0.309	355
Hydantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	18.0	17.1	0.160	2710
Hydantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.9	10.3	0.125	7440
Hydantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.83	7.86	0.0979	4010
Hydantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	9.97	3.63	0.0687	335
Hydantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.81	18.2	0.503	3560

【表 7 C】

Formula (VI) Compounds	EC ₅₀ hMC1	EC ₅₀ hMC3	EC ₅₀ hMC4	EC ₅₀ hMC5
Hydantoin(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.5	23.2	0.513	3950
Hydantoin(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	7.53	11.6	0.435	9840
Hydantoin(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.85	5.17	0.599	3610
Hydantoin(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	96.6	13.1	21.2	103

TABLE 11C

Formula (VII) Compounds	EC ₅₀ hMC1	EC ₅₀ hMC3	EC ₅₀ hMC4	EC ₅₀ hMC5
c[Hydantoin(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	6.28	0.407	-
c[Hydantoin(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	3.77	0.214	-
c[Hydantoin(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	4.72	0.428	-
c[Hydantoin(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	8.51	1.85	-
c[Hydantoin(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	5.66	1.72	-
c[Hydantoin(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	14.5	21.8	0.576	1780

表12- 選択された化合物のcAMPバイオアッセイデータ

【 0 1 3 8 】

【表 8】

Compound	EC ₅₀ hMC1- R	EC ₅₀ hMC3- R	EC ₅₀ hMC4- R	EC ₅₀ hMC5- R
Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.42	2.39	0.194	1540
Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	9.66	6.11	0.275	1730
Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.67	4.21	0.363	1320
Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.78	3.95	0.219	2580

in vivo 研究

本発明の化合物は、以下の手順に従って脂質異常症、インスリン抵抗性および/または

体重に対する効果を試験することができ、それに従って試験した。本明細書記載の手順と同様な手順を、インスリン抵抗性および/または体重に対する本発明の化合物の効果をアッセイするのに用いることができることは、当業者には明らかであろう。

【0139】

in vivo研究において試験した、メラノコルチン受容体を活性化するリガンド化合物は次のとおりである(表13):

表13

【0140】

【表9】

Table 13

Ligand Code	Structure
Compound A	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂

5%DMA、2%ツイーン80および2%熱失活正常ラット血清を含む0.9%NaClに適切な濃度で溶解した化合物Aを、50または500nmol/kg/日のいずれかの用量で用いた。ラットに化合物Aまたは担体ビヒクルを投与するために皮下(sc)注入ポンプ(Alzet 2002)を用いた。実験の開始前に剤形を調製し、それを用いて滅菌条件下でポンプに充填した。ポンプは、滅菌生理食塩水中に37℃で終夜入れておき、実験の開始日に埋め込んだ。

【0141】

肥満Zuckerラットを用いて、脂質異常症、食物消費および体重に対する化合物Aの効果を研究した。Zuckerラットは、レプチン遺伝子の自然変異のために肥満である。目に見える表現型である肥満に加えて、これらのlep^{+/lep}動物はまた、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症および高血圧を示す。

【0142】

肥満雄Zuckerラット(350~400g)8匹の3群を個々のケージに収容し、食物(Harlan Teklad Sterilized Rodent Diet LM-485)および水を自由に与えて、12:12時間明暗条件下に維持した。実験1日目の前に、ポンプを終夜、37℃で滅菌生理食塩水中に入れ、化合物Aを、5%DMA、2%ツイーン80および2%熱失活正常ラット血清を含む0.9%NaCl中に適切な濃度で溶解した。

【0143】

1日目の朝に、抱水クロラル麻酔剤を用いてラットを麻酔し、皮膚の真下に皮下注入ポンプ(Alzet(登録商標)2002)を埋め込んだ。50もしくは500nmol/kg/日の化合物Aまたはビヒクル(5%DMA、2%ツイーン80および2%熱失活正常ラット血清を含む0.9%NaCl)をポンプに充填した。個々の体重ならびに食物および水消費は、毎日0800時に7日間測定した。

【0144】

7日目に、抱水クロラル麻酔下で右心房カニューレを頸静脈に埋め込んだ。動物を終夜絶食させて、静脈内グルコース負荷試験を行った。時間0においてグルコース(1g/kg)を注入し、注入後、0、2.5、5、10、20および40分において、カニューレを介して血液試料を採取した。血漿を採取し、グルコース(Glucose(Trinder)Assay;Diagnostic Chemicals社、シャーロットタウン、P.E.I.、カナダ;カタログ番号220-32)およびインスリン(Mercodia Rat Insulin ELISA;Mercodia社、ウプサラ、スウェーデン;ALPCO 10-1124-10)含量をアッセイした。グルコース負荷試験の終わりに、さらなる血清試料を採取し、トリグリセリド(トリグリセリドL型TG Hキット:Wako Diagonosis社、バージニア州リッチモンド)、コレステロール(コレステロールEアッセイキット:Wako Diagonosis社、バージニア州リッチモンド)および遊離脂肪酸(脂肪酸HRシリーズNEFA-HR2キット:Wako Diagonosis社、バージニア州リッチモンド)をアッセイした。

【0145】

7日目までには、低用量である50nmol/kg/日および高用量である500nmol/kg/日の化合物Aでの処理により、それぞれ35gおよび60gの、体重増加の用量依存的減少が誘導された(図

10

20

30

40

50

1)。7日間の処理時間の終わりまでに、食物摂取における同様な用量依存的減少もまた見られた。低用量群では、その食物摂取は60g減少し、高用量群では100g減少した(図2)。

【0146】

化合物A 500nmol/kg/日での処理では、基礎空腹時血漿グルコースが減少した。低用量および高用量の化合物Aは、共に、グルコースチャレンジ後に血漿グルコース濃度を低下させた(図3)。図4に示すように、7日間の化合物Aの注入により、グルコース負荷試験のグルコースチャレンジのクリアランスに必要なインスリン量を低下させた。

【0147】

図5、6および7は、化合物Aを用いる処理によって引き起こされた、トリグリセリド、コレステロールおよび遊離脂肪酸の用量依存的減少を示す。

10

組織学的研究

脂肪蓄積(小型および大型小胞の両方における)、細胞死、小葉内炎症、球状変性、硬変、腫瘍および癌の形成、炎症ならびに線維症の種々の段階を通じたAFLDおよびNAFLDの進行は、組織検査によってモニターできる。

【0148】

AFLDおよびNAFLDの発症および進行は、肉眼組織レベルにおいて起こり得る。肝臓(in situまたは対照動物または試験動物から切除した)は、化合物Aまたはビヒクル対照の投与前および投与後の種々の段階で外観、重量、色、香りおよび他の視覚的に観察できる特徴に関して検査される。

【0149】

AFLDおよびNAFLDの発症および進行は、顕微鏡組織レベルにおいても起こり得る。肝臓組織は、化合物Aの投与前および投与後の種々の段階で試験動物および対照動物から抽出される。固定、ミクロトミングおよび染色手順などのために、組織は急速冷凍されるか、または他のやり方で保存される。

20

【0150】

組織試料を研究するために種々の方法が利用可能であり(例えば、Matteoni CA et al. Gastroenterology 116:1413, 1999 を参照のこと)、種々の可視化手段、例えば限定するものではないが、オイルレッド染色、マクロファージ、線維芽細胞、コラーゲンなどの可視化のための免疫組織化学染色、NAFLD活性スコア、AFLD活性スコア、グルタミン合成の可視化、エオジン好性細胞の検出、HEもしくは内因性ALPの検出、浸潤細胞の外観、細胞増殖を測定するためのBrdUの取り込み、ヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン・トリクローム染色ならびに、TNF- α などの腫瘍壊死因子、IL-6またはIL-10などのインターロイキンおよびIFN- γ などのインターフェロンの遺伝子発現解析を用いることができることは当業者には明らかであろう。

30

投与および使用

本発明のペプチドは、薬学的に許容される塩の形態で提供することができる。このような塩の例は、限定するものではないが、有機酸(例えば、酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはパモ酸)、無機酸(例えば、塩酸、硫酸またはリン酸)および高分子酸(例えば、タンニン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグリコール酸またはポリ乳酸-グリコール酸のコポリマー)とで形成される塩を含む。本発明のペプチドの塩の典型的な製造方法は当該分野で公知であり、塩交換反応の標準法によって達成されることができる。従って、本発明のペプチドのTFA塩(分取HPLCを用い、TFA含有緩衝液で溶出することによるペプチドの精製によって生成したTFA塩)は、他の塩、例えば酢酸塩に、そのペプチドを少量の0.25N酢酸水溶液に溶解することによって変換することができる。得られた溶液は、半分取HPLCカラム(Zorbax(登録商標)、300SB、C-8)にかけられる。このカラムは、(1)0.1N酢酸アンモニウム水溶液で0.5時間;(2)0.25N酢酸水溶液で0.5時間;そして(3)流速4ml/分の直線勾配(溶液B 20%~100%、30分間で)(溶液Aは0.25N酢酸水溶液であり;溶液Bは0.25N酢酸のアセトニトリル/水(80:20)溶液である)で溶出される。ペプチドを含む分画を採取して、凍結乾燥する。

40

50

【0151】

当業者に公知のように、メラノコルチン受容体(MC-R)アゴニストまたはアンタゴニスト活性を有するペプチドの既知および潜在的な使用は、多種多様であり、従って、アゴニスト効果を発揮させるための本発明の化合物の投与は、メラノコルチン自身と同じ効果および使用を有することができる。

【0152】

従って、本発明は、活性成分として、薬学的に許容される担体と組み合わせた式(I)の化合物の少なくとも1つを含む医薬組成物をその範囲に含む。

本発明の組成物中の活性成分量は様々であることができる。しかしながら、活性成分量は、適切な剤形が得られる量であることが必要である。選択される量は、所望の治療効果、投与経路および治療期間に左右される。一般に、本発明の活性のための有効量は、 1×10^{-7} ~ 200mg/kg/日であり、好ましくは 1×10^{-4} ~ 100mg/kg/日であり、これは単回投与で投与することもできるし、複数回投与に分割することもできる。

【0153】

本発明の化合物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内もしくは皮下注入またはインプラント)、経鼻、膈内、直腸内、舌下または局所投与経路によって投与することができる、薬学的に許容される担体と共に製剤化して各投与経路に適する剤形を提供することができる。

【0154】

経口投与のための固体剤形はカプセル、錠剤、ピル、粉末剤および顆粒を含む。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される担体、例えばショ糖、ラクトースまたはデンプンと混合される。このような剤形は、通常の慣行として、このような不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えばステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含むこともできる。カプセル、錠剤およびピルの場合は、剤形は緩衝剤を含むこともできる。錠剤およびピルは、さらに、腸溶コーティングを用いて製造することができる。

【0155】

経口投与のための液体剤形は、当該技術分野で一般的に用いられる水などの不活性希釈剤を含む薬学的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル剤を含む。このような不活性希釈剤のほかにも、組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤などのアジュバントならびに甘味剤、風味剤および香料を含むこともできる。

【0156】

非経口投与のための本発明の製剤は、滅菌水性もしくは非水性水溶液、懸濁液またはエマルションを含む。非水溶媒またはビヒクルの例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油およびコーンオイル、ゼラチンならびに注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルがある。このような剤形は、アジュバント、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤も含むことができる。製剤は、例えば細菌保持フィルターによって濾過することによって、組成物に滅菌剤を組み込むことによって、組成物を照射することによって、あるいは組成物を加熱することによって滅菌することができる。製剤はまた、使用の直前に滅菌水または他の何らかの滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態で製造することもできる。

【0157】

直腸内投与または経膈投与のための組成物は、好ましくは、活性物質に加えて、カカオバターまたは座薬ワックスなどの賦形剤を含むことができる座剤である。

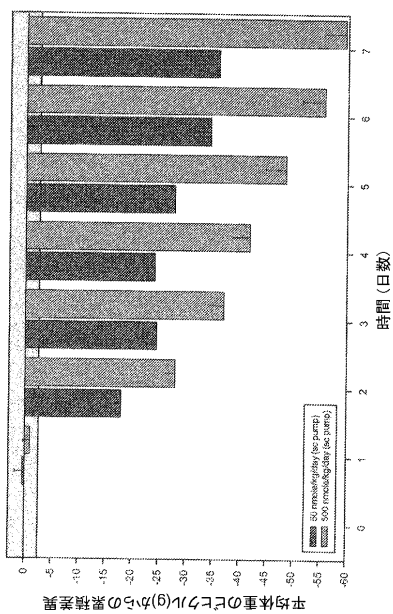
経鼻または舌下投与のための組成物もまた、当該分野で公知の標準的賦形剤を用いて製造される。

【0158】

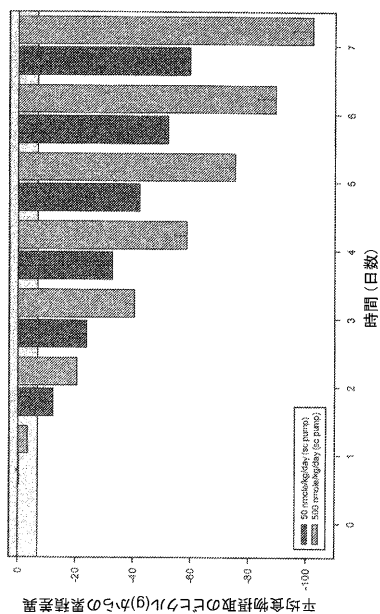
さらにまた、本発明の化合物は、以下の特許および特許出願に記載されているような持続放出組成物で投与されることができる。米国特許第5,672,659号は、生物活性剤およびポリエステルを含む持続放出組成物を教示している。米国特許第5,595,760号は、ゲル化

可能な剤型中に生物活性剤を含む持続放出組成物を教示している。米国特許第5,821,221号は、生物活性剤およびキトサンを含む高分子持続放出組成物を教示している。米国特許第5,916,883号は、生物活性剤およびシクロデキストリンを含む持続放出組成物を教示している。前述の特許および特許出願の教示は、参照により本願に組み込まれる。

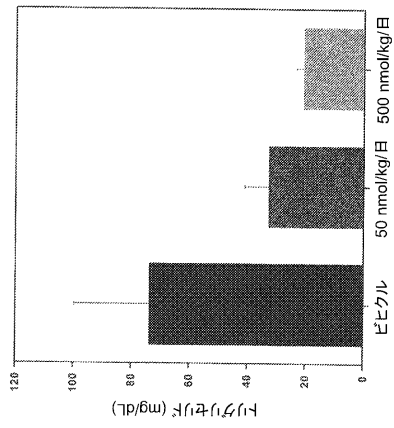
【図 1】



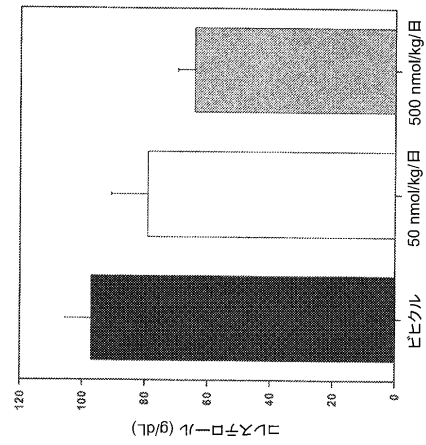
【図 2】



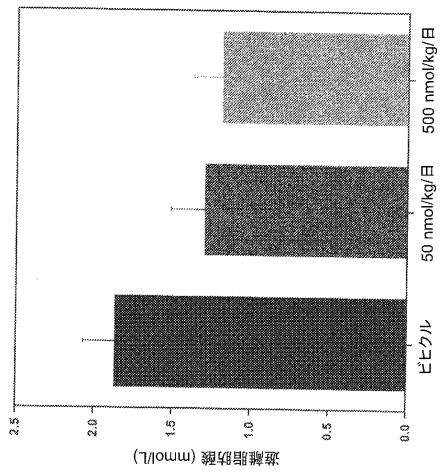
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【配列表】

2013501053000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月3日(2012.4.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脂質異常症の治療を必要とする被験者における脂質異常症の治療をするための抹消投与用医薬組成物であって、脂質異常症の治療を必要とする前記被験者における前記脂質異常症を治療するための、有効量の4型メラノコルチン受容体アゴニストを含む前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記脂質異常症の治療が、血清コレステロールレベル、トリグリセリドレベル、低密度リポタンパクコレステロールレベル、遊離脂肪酸レベルの減少もしくは高密度リポタンパクコレステロールレベルの増加またはそれらの任意の組み合わせをもたらす、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記被験者が肝脂肪症を患っている、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記肝脂肪症が非アルコール性脂肪酸肝疾患またはアルコール性脂肪酸肝疾患である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記非アルコール性脂肪酸肝疾患またはアルコール性脂肪酸肝疾患が、脂肪性肝炎、脂肪壊死、小葉内炎症、球状変性、線維症、硬変もしくは癌またはそれらの任意の組み合わせに付随して起こる、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項 6】

脂質異常症を治療するのに有用な前記4型メラノコルチン受容体アゴニストが、

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;

Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cyβ-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cyβ-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
n-ブタノイル-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂ ;
n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂;
 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)

$\text{)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(}\beta\text{-Ala)}_2\text{-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)}_2\text{-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Gly-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-Arg-Gln-(Arg)}_4\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-Gln-(Arg)}_5\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)}_5\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_4\text{-Gln-Arg-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys)}_2\text{-(Arg)}_2\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Arg-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_6\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Arg-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_6\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Arg-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_6\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Arg-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_5\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-(Arg)}_6\text{-Gln-(Arg)}_3\text{-NH}_2$;
 $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)}_2\text{-Lys-Asp-}\beta\text{-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)}$

)₂- (Arg)₃-Gln- (Arg)₂-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Trp-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-
(Lys)₂- (Arg)₅-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Trp-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg- (Lys)
)₂- (Arg)₅-Gln-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg- (L
ys)₂- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg- (Lys)
)₂- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala- (Arg)₂-Lys- (Ar
g)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys- (Arg)₃
-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala- (Arg)₂-Lys- (Ar
g)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly- (Arg)₂
-Lys- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Gly- (Arg)₂-Lys
- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Lys- (A
rg)₃-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly- (Arg)₂
-Lys- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Ly
s- (Arg)₃-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Gly- (Arg)₂-Lys
- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-1-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Lys- (A
rg)₃-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala- (Arg)₂-Lys- (Ar
g)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys- (Arg)₃
-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-2-Nal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Ly
s- (Arg)₃-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala- (Arg)₂-Lys- (Arg)
₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys- (Arg)₃-G
ln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly- (Arg)₂-L
ys- (Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-
(Arg)₃-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Gly- (Arg)₂-Lys- (
Arg)₂-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Bal -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Lys- (Arg
)₃-Gln- (Arg)₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Trp-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp- β -Ala- (Arg)₅-Gln- (Arg)
₃-NH₂ ;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal -Arg-Trp-Ala-Cys) - (Pro)₂-Arg-Asp- β -Ala- (Arg)₅-Gln- (Arg)

₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)

$_4\text{-NH}_2$;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro) $_2$ -Arg-Asp- β -Ala-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro) $_2$ -Arg-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro) $_2$ -Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro) $_2$ -Arg-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro) $_2$ -Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_6$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro) $_2$ -Arg-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_6$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc) $_2$ -Tyr-Gly-Arg-(Lys) $_2$ -(Arg) $_2$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys) $_2$ -Arg-Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys) $_2$ -(Arg) $_2$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_2$ -Lys-(Arg) $_2$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg) $_3$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg) $_2$ -Lys-(Arg) $_2$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg) $_3$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg) $_2$ -Lys-(Arg) $_2$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Lys-(Arg) $_3$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala) $_2$ -(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala) $_2$ -Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala) $_2$ -Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc) $_2$ -(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc) $_2$ -Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc) $_2$ -Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_3\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala) $_2$ -(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala) $_2$ -Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala) $_2$ -Tyr-Gly-(Arg) $_5$ -Gln-(Arg) $_4\text{-NH}_2$;

[illegible]

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH
 2;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH
 2;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 -NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂
 ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-

n-(Arg)₃-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal- β -Ala-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys) - (Pro)₂-Lys-Asp-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;

c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
ヒダントイン(C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂、
c[ヒダントイン(C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
c[ヒダントイン(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂;
Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;および
Ac-D-Arg-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物がAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂またはその薬学的に許容される塩である、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記化合物がヒダントイン(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂またはその薬学的に許容される塩である、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記被験者が肥満、過体重、正常体重または痩身である、請求項1～8のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記被験者がII型糖尿病を患っている、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記抹消投与が経口、皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、直腸内、経皮または鼻腔内である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記投与が継続的、1時間に1回、毎日4回、毎日3回、毎日2回、毎日1回、1日おきに1回、週2回、毎週1回、2週間毎に1回、1ヶ月1回または2カ月毎に1回である、請求項11記載の医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/43832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 37/18; A61K 38/00 (2010.01) USPC - 514/2 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) USPC- 514/2 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/1; 530/328; 424/185.1; 424/184.1 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google, Google Scholar; melanocortin receptor 4 agonist dyslipidemia, hepatic steatosis, rimonabant		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0306008 A1 (SENSFUSS et al.) 11 December 2008 (11.12.2008) para [0082], [0096], [0102]	1-2, 9, 11-12
Y		3-7, 10
A	KUMAR et al., Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R- deficient C57BL/6J mice. Peptides 29 July 2009, 30:1892-1900; pg 1894, right col, para 5	2
Y	TOLEDO et al. Influence of Hepatic Steatosis (Fatty Liver) on Severity and Composition of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2006, 29:1845-1850; pg 1845, right col, para 1; pg 1847, right col, para 3	3-5
Y	WO 2007/008704 A2 (DONG et al.), 18 January 2007 (18.01.2007) pg 15, ln 1-19; pg 21, para 4	6-7
Y	US 2006/0148721 A1 (ERONDU et al.); 6 July 2006 (06.07.2006) para [0003]	10
Y	UEKI et al. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. PNAS 2004, 101(28):10422-10427; pg 10442, left col, para 1	5
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 November 2010 (16.11.2010)		Date of mailing of the international search report 24 NOV 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/43832

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

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

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: claims 1-12, drawn to a method of treating dyslipidemia in a subject in need thereof, comprising peripheral administration of an effective amount of a melanocortin receptor 4 agonist to treat said dyslipidemia in said subject in need thereof. The first invention encompasses the first agonist of claim 6, i.e. Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂. Due to the number of sequences in this application, an additional invention(s) of Group I+ will be defined as necessary depending on Applicant's ultimate payment of additional fees. The additional sequences will be searched if applicant pays for each additional sequence or shows that the sequences share a special technical feature, i.e. a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. Note that each additional sequence to be searched must be specified by the Applicant in the response to this invitation and must either (1) have an additional invention fee paid or (2) have a showing that the sequences share a common structure or feature that defines a contribution over the prior art. The exact claims searched will depend on the specifically elected antagonist(s).

[NOTE: Claim 8 was excluded from the search, because it is drawn to a non-elected subject matter.]

***** See Supplemental Box to continue *****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-7, 9-12, first agonist of claim 6

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/43832

***** Supplemental Box *****
Continuation of Box III. LoU:

The inventions listed as Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a method of treating dyslipidemia in a subject in need thereof, comprising peripheral administration of an effective amount of a melanocortin receptor 4 agonist to treat said dyslipidemia in said subject in need thereof. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art. Specifically, US 2003/0109556 A1 to MAZUR et al. (hereinafter 'Mazur') teaches a method of treating dyslipidemia in a subject in need thereof, comprising peripheral administration of an effective amount of a melanocortin receptor 4 agonist to treat said dyslipidemia in said subject in need thereof (para [0555]-[0556]). As said agent was known at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Another technical feature of the inventions listed as Group I+ is the specific antagonist of the specific amino acid sequence recited therein. The inventions do not share a special technical feature because 1) WO 2007/008704 to Dong et al. discloses melanocortin receptors agonists similar to the claimed agonists (Abstract), and further specifically discloses the first agonist of claim 6, i.e. Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (claim 5, last compound). Thus, no significant novel and non-obvious structural similarities can readily be ascertained among the agonists. Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

The inventions Group I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
C 0 7 K 14/665 (2006.01)	C 0 7 K 14/665	

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

(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100092967
弁理士 星野 修

(74) 代理人 100091638
弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 ヘイレム, ヘザー・エイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 3 8 1, ウェストボロー, ハイダー・ストリート 2 4

(72) 発明者 カラー, マイケル・ドゥヴィット
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 4 8, ホプキントン, レッジストーン・ドライブ 1 7

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 BA01 BA08 BA17 BA18 BA44 CA62 MA52 MA56
MA59 MA63 MA66 NA14 ZA702 ZA752 ZC332 ZC352 ZC422
4H045 AA30 BA15