

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-521840

(P2008-521840A)

(43) 公表日 平成20年6月26日(2008.6.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 14/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/00 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	
A 6 1 P 5/06 (2006.01)	A 6 1 P 5/06	
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	C 0 7 K 7/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-543706 (P2007-543706)	(71) 出願人	506039911
(86) (22) 出願日	平成17年11月29日 (2005.11.29)		ガストロテック・ファルマ・アクティーゼ
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月23日 (2007.7.23)		ルスカブ
(86) 国際出願番号	PCT/DK2005/000763		G a s t r o t e c h P h a r m a A
(87) 国際公開番号	W02006/058539		/ S
(87) 国際公開日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		デンマーク、デーコー 2 1 0 0 コペンハー
(31) 優先権主張番号	PA200401875		ゲン・エ、フルビアウヴァイ 3 番、シン
(32) 優先日	平成16年11月30日 (2004.11.30)		ビオン・サイエンス・パーク
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100098925
			弁理士 上田 敏夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 成長ホルモン分泌促進物質レセプター 1 A リガンド

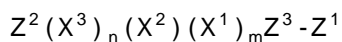
(57) 【要約】

本発明は、新規成長ホルモン分泌促進物質レセプター 1A (GHS-R 1A) リガンド、および該新規 GHS-R1A リガンドのいずれかを含む医薬組成物に関する。該リガンドは、広範囲の適用に適しており、本発明は、それを必要とする個体を治療するための医薬の製造における本発明の GHS-R1A リガンドの使用にも関する。別の局面において、本発明は該個体に本明細書に記載の 1 またはそれ以上の GHS-R1A リガンドを投与することを含む、例えば癌悪液質を治療するためのそれを必要とする個体の治療方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I' :



で示される構造を有するGHS-R1Aリガンド化合物またはその医薬的に許容される塩

[式中、 Z^1 は、所望により存在する保護基である；

各 X^1 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である；

X^2 は、好ましくは、修飾されている天然および合成アミノ酸から選ばれるアンカー基である；

各 X^3 は、天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から独立して選ばれる(ただし、少なくとも1の (X^3) はD-アミノ酸である；

Z^2 は、所望により存在する保護基である；

Z^3 は、所望により存在するリンカーまたはC末端基である；

mは、0または1～3の範囲の整数である；

nは、0または1～35の範囲の整数である；

ここで、nとmが同時に0であることはない。]。

10

【請求項 2】

a) Alaまたは

b) X^1 -Alaまたは

c) GABAまたは

20

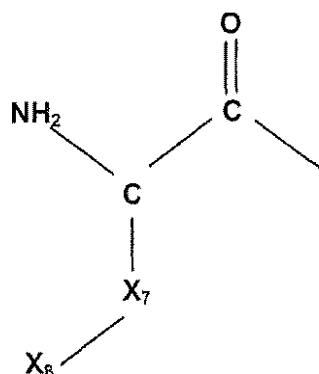
d) X^1 -GABAまたはe) $-X^1$ -アミノペンタノイルまたは

f) ヒドロキシ酢酸(HAA)または

g) X^1 -HAAまたは

h) 下記式B :

【化 1】



30

で示される化合物

[式中、 X_7 は、長さが1～8化学結合のスペーサーであり、 X_8 は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシ基であり、mは2である。]

40

からなる群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

X^2 が、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれる(例えば、 X^2 が修飾Serである)先の請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

GHS-R1Aリガンド化合物が、

式II' : $Z^2-(X^3)_n-(X^2)-(X^1)_{m-1}$ -Gly- Z^1 、

式III' : $Z^2-(X^3)_n-(X^2)$ -D-Ser-Gly- Z^1 、

式IV' : $Z^2-(X^3)_n-(X^2)$ -Gly- Z^1 、および

式V' : $Z^2-(X^3)_n$ -D-Ser- Z^3 - Z^1 、

50

で示される化合物から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物。

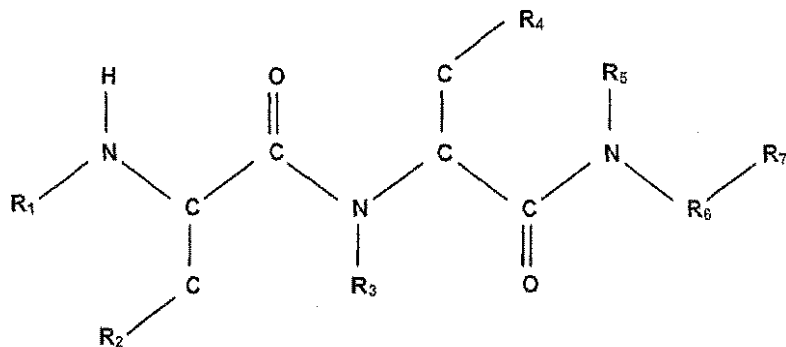
【請求項 5】

GHS-R1Aリガンド化合物が式III'を有する請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

式VI'：

【化 2】



10

で示される構造を含む先の請求項のいずれかに記載の化合物

[式中、 R_1 は、アルコール、エーテル、炭化水素、ヒドラジン、ペプチド、またはペプチド模倣部分である；

20

R_2 は、芳香族部分である；

R_3 は、Hまたは CH_3 である；

R_4 は、芳香族、疎水性、または両親媒性部分である；

R_5 は、Hまたは CH_3 である；

R_6 は、1～8化学結合の長さのスペーサーである；

R_7 は、水素結合ドナー、例えば NH_2 または OH である。]。

【請求項 7】

$(X^3)_n$ が以下に示す1またはそれ以上の配列から選ばれる配列を含む先の請求項のいずれかに記載の化合物：

30

D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号53)

D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号54)

D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号55)

D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号56)

D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号57)

D-Leu D-Phe

D-Phe。

【請求項 8】

n が、1-25、例えば1-24、例えば1-15、例えば1-10、例えば10-25、例えば10-24、例えば15-25、例えば15-24の範囲の整数である先の請求項のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 9】

$(X^3)_n$ が以下に示される1またはそれ以上の配列から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物：

D-Arg D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号58)

D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号59)

D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号60)

50

D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln
D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号61)

D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val
D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号62)

D-Arg D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys
D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番
号63)

D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg
D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号64)

D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln
D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号65)

D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln
D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号66)

D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val
D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号67)

D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg
D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号68)

D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln
D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号69)

D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His
D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号70)

D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu
D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号71)

D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro
D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号72)

D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser
D-Leu D-Phe (配列番号73)

D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu
D-Phe (配列番号74)

D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe
(配列番号75)

D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe
(配列番号76)

D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号77)

D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号78)

D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号79)

D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号80)

D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号53)

D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号54)

D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号55)

D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号56)

D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号57)

D-Leu D-Phe

D-Phe。

【請求項 1 0】

アンカー基が、C1-C35アシル基、例えばC1-C20アシル基、例えばC1-C15アシル基、例え
ばC6-C15アシル基、例えばC6-C12アシル基、例えばC8-C12アシル基から選ばれる先の請求
項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 1】

アンカー基が、C7アシル基、C8アシル基、C9アシル基、C10アシル基、C11アシル基、お

10

20

30

40

50

よびC12アシル基の群から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2】

アンカー基が、C8アシル基およびC10アシル基の群から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3】

アンカー基が、C7アシル基、C9アシル基、およびC11アシル基の群、例えばC9アシル基およびC11アシル基の群から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 4】

アンカー基が、以下からなる群から選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物：

- (a) グリセロリン脂質
- (b) ステロール部分
- (c) スフィンゴ脂質部分
- (d) セラミドまたはその類似体
- (e) イソプレノイドピロリン酸
- (f) グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー
- (g) ホスファチジルセリンまたはその類似体。

10

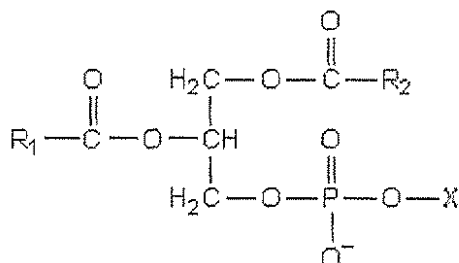
【請求項 1 5】

アンカー基が以下のいずれかから選ばれる先の請求項のいずれかに記載の化合物：

- 以下の構造を有するグリセロホスフェート：

【化 3】

20



[式中、R1およびR2は、飽和または不飽和炭化水素鎖(好ましくはC1-C30)を表す；

Xはアミノ酸部分を表す。] ；

30

- ステロール、例えば、コレステロール、スティグマステロール、エルゴステロール、アンドロステロール、およびラノステロール；

スフィンゴ脂質、例えば、以下の構造を有する脂質、スフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシンの誘導体：

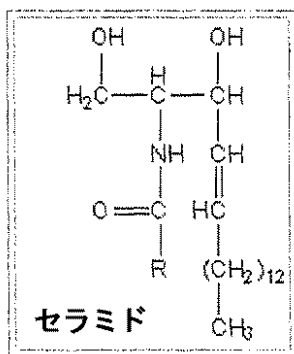
スフィンゴシン： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}=\text{CH}-\text{HCOH}-\text{HCNH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

ジヒドロスフィンゴシン： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{HCOH}-\text{HCNH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ；

- セラミドまたはその類似体、例えば以下の構造を含むセラミド類似体：

【化 4】

40



[式中、Rは、飽和または不飽和のあらゆる炭化水素鎖(C1-C30)を表す。] ；

- イソプレノイドピロリン酸、例えば、ファルネシルピロリン酸；

50

- グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー；
- ホスファチジルセリンまたはその類似体
- デセン酸、またはその変異体；
- 8-ノネン酸(LまたはD型)；
- ベンゾTrp(LまたはD型)。

【請求項 16】

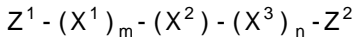
配列番号4の配列を有する請求項1記載の化合物。

【請求項 17】

配列番号10の配列を有する請求項1記載の化合物。

【請求項 18】

式I：



で示されるGHS-R1Aリガンド化合物

[式中、Z¹は所望により存在する保護基である；

各X¹は、独立して天然または合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

X²は、例えば以下から選ばれる基で修飾されている天然および合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸から選ばれるアンカー基である；

- (a) グリセロリン脂質
- (b) ステロール部分
- (c) スフィンゴ脂質部分
- (d) セラミドまたはその類似体
- (e) イソプレノイドピロリン酸
- (f) グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー
- (g) ホスファチジルセリンまたはその類似体；または

X²は以下から選ぶことができる；

- h) デセン酸(LまたはD型)
- i) Trp(5-NH₂)(LまたはD型)；
- j) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)
- k) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)
- l) 7-オクテン(octenoic)酸(LまたはD型)
- m) 8-ノネン(nonenoic)酸(LまたはD型)
- n) Ala-3-cp(LまたはD型)
- o) Ala-3-cb(LまたはD型)
- p) Phe-4-Me(LまたはD型)
- q) Phe-4-Et(LまたはD型)
- r) Phe-4-iPr(LまたはD型)
- s) Phe-4-Ph(LまたはD型)
- t) Beta-MeTrp(LまたはD型)
- u) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)
- v) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)
- w) ベンゾTrp(LまたはD型)
- x) 7-アザTrp(LまたはD型)；

X³は、それぞれ独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

Z²は、所望により存在する保護基である；

mは、0または1～10の範囲の整数である；

nは、0または1～35の範囲の整数である；

ここで、mとnは同時には0ではあり得ない。]。

【請求項 19】

mが、1-9、例えば1-8、例えば1-7、例えば1-6、例えば1-5、例えば1-4、例えば1-3、例えば1-2の範囲、例えば2である請求項18記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

X^2 が、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれる、例えば X^2 が修飾Serである請求項18または19のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

式II： $Z^1\text{-Gly-(X}^1\text{)}_{m-1}\text{-(X}^2\text{)-(X}^3\text{)}_n\text{-Z}^2$ 、

式III： $Z^1\text{-Gly-Ser-(X}^2\text{)-(X}^3\text{)}_n\text{-Z}^2$ 、および

式IV： $Z^1\text{-Gly-(X}^2\text{)-(X}^3\text{)}_n\text{-Z}^2$

で示される化合物から選ばれる請求項18～20のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

式IIIで示される請求項21記載の化合物。

10

【請求項 23】

n が、1-25、例えば1-24、例えば1-15、例えば1-10、例えば10-25、例えば10-24、例えば15-25、例えば15-24の範囲の整数である請求項18～20のいずれかに記載の化合物。

【請求項 24】

$(X^3)_n$ が以下に示す1またはそれ以上の配列から選ばれる配列を含む請求項18～23のいずれかに記載の化合物：

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln (配列番号30)

Phe Leu Ser Pro Glu His (配列番号31)

Phe Leu Ser Pro Glu (配列番号32)

Phe Leu Ser Pro (配列番号33)

Phe Leu Ser (配列番号34)

Phe Leu

Phe。

20

【請求項 25】

$(X^3)_n$ が以下に示す1またはそれ以上の配列から選ばれる請求項18～24のいずれかに記載の化合物：

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg (配列番号35)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro (配列番号36)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln (配列番号37)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu (配列番号38)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys (配列番号39)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala (配列番号40)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro (配列番号41)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro (配列番号42)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys (配列番号43)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys (配列番号44)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser (配列番号45)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu (配列番号46)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys (配列番号47)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg (配列番号48)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln (配列番号49)

30

40

50

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln (配列番号50)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val (配列番号51)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg (配列番号52)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln (配列番号30)

Phe Leu Ser Pro Glu His (配列番号31)

Phe Leu Ser Pro Glu (配列番号32)

Phe Leu Ser Pro (配列番号33)

Phe Leu Ser (配列番号34)

Phe Leu

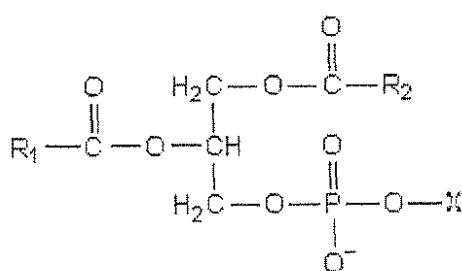
Phe。

10

【請求項 2 6】

X²が以下の構造を有するグリセロホスフェートである請求項18～25のいずれかに記載の化合物：

【化 5】



20

[式中、R1およびR2は飽和または不飽和炭化水素鎖(好ましくはC1-C30)を表し、Xはアミノ酸部分を表す。]。

【請求項 2 7】

X²基がステロールを含む請求項18～26のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 8】

該ステロールが、コレステロール、スティグマステロール、エルゴステロール、アンドロステロール、およびラノステロールから選ばれる請求項27記載の化合物。

【請求項 2 9】

配列番号13を有する請求項28記載の化合物。

30

【請求項 3 0】

X²基がスフィンゴ脂質を含む請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 1】

該スフィンゴ脂質が以下の構造を有する脂質、スフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシンの誘導体である請求項30記載の化合物：

スフィンゴシン： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}=\text{CH}-\text{HCOH}-\text{HCNH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

ジヒドロスフィンゴシン： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{HCOH}-\text{HCNH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 。

【請求項 3 2】

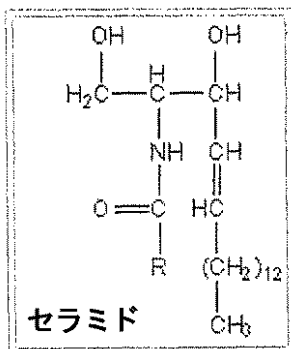
X²基がセラミドまたはその類似体を含む請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 3 3】

該セラミド類似体が以下の構造を含む請求項32記載の化合物：

【化 6】



10

[式中、Rは飽和または不飽和のあらゆる炭化水素鎖(C1-C30)を表す。]。

【請求項 3 4】

X²基がイソプレノイドピロリン酸を含む請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 5】

該イソプレノイドピロリン酸がファルネシルピロリン酸である請求項34記載の化合物。

【請求項 3 6】

X²基がグリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカーである請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 7】

X²基がホスファチジルセリンまたはその類似体を含む請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 3 8】

配列番号5を有する請求項37記載の化合物。

【請求項 3 9】

X²基がデセン酸またはその変異体である請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 0】

配列番号6を有する請求項39記載の化合物。

【請求項 4 1】

X²基が8-ノネン酸(LまたはD型)である請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 4 2】

X²基がベンゾTrp(LまたはD型)である請求項18～25のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 3】

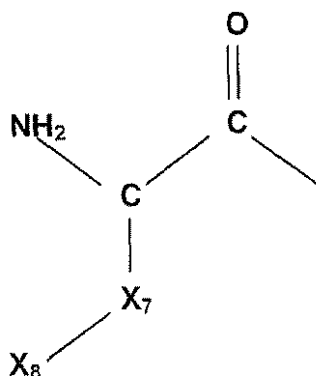
式I'': Z¹-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-Z²

で示される構造を有するGHS-R1Aリガンド化合物またはその医薬的に許容される塩

[式中、Z¹は所望により存在する保護基である；

X¹は、モチーフA；

【化 7】



40

で示される構造を有するアミノ酸である；

50

X^2 、 X^3 、および X^5 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれる芳香族アミノ酸である；

X^4 は、天然および合成アミノ酸から選ばれる所望により存在するアミノ酸である；

X^6 は、所望により存在する、以下からなる群から選ばれる：

- a) アルコール
- b) エーテル
- c) 炭化水素
- d) ヒドラジン
- e) ペプチド
- f) ペプチド模倣部分；

10

X_7 は、1～8個の化学結合の長さのスペーサーである；

X_8 は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である；

Z^2 は所望により存在する保護基である；

ただし、 X^1 - X^5 の少なくとも1がD-アミノ酸である。】。

【請求項44】

X^1 がリジンである請求項43記載の化合物。

【請求項45】

該リジンがD-リジンである請求項44記載の化合物。

【請求項46】

X^2 、 X^3 、および X^5 が独立して以下からなる群から選ばれる請求項43～45のいずれかに記載の化合物：

20

- フェニルアラニン
- トリプトファン
- チロシン
- ナブチルアラニン
- メチルトリプトファン
- アミノイソブチル酸。

【請求項47】

X^2 がフェニルアラニンである請求項43～46のいずれかに記載の化合物。

【請求項48】

該フェニルアラニンがL-フェニルアラニンである請求項47記載の化合物。

30

【請求項49】

X^2 がナブチルアラニンである請求項43～46のいずれかに記載の化合物。

【請求項50】

X^3 がトリプトファンである請求項43～49のいずれかに記載の化合物。

【請求項51】

該トリプトファンがD-トリプトファンである請求項50記載の化合物。

【請求項52】

X^3 がナブチルアラニンである請求項43～49のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項53】

X^5 がナブチルアラニンである請求項43～52のいずれかに記載の化合物。

【請求項54】

X^5 がトリプトファンである請求項43～52のいずれかに記載の化合物。

【請求項55】

該トリプトファンがL-トリプトファンである請求項54記載の化合物。

【請求項56】

X^5 が2-メチルトリプトファンである請求項43～52のいずれかに記載の化合物。

【請求項57】

X^5 がアミノイソブチル酸である請求項43～52のいずれかに記載の化合物。

【請求項58】

50

X⁶がアラニンである請求項43～57のいずれかに記載の化合物。

【請求項59】

該アラニンがD-アラニンである請求項58に記載の化合物。

【請求項60】

X⁶がヒスチジンである請求項43-57のいずれかに記載の化合物。

【請求項61】

該ヒスチジンがD-ヒスチジンである請求項60に記載の化合物。

【請求項62】

X⁶がHis-Alaである請求項43-57のいずれかに記載の化合物。

【請求項63】

該His-AlaがD-His-D-Alaである請求項62に記載の化合物。

【請求項64】

X⁴が親水性アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項65】

該親水性アミノ酸が以下からなる群から選ばれる請求項64に記載の化合物：

- アルギニン
- アスパラギン
- アスパラギン酸
- グルタミン酸
- リジン
- トレオニン
- セリン
- グルタミン。

【請求項66】

X⁴がアルギニンである請求項65に記載の化合物。

【請求項67】

該アルギニンがD-アラニンである請求項66に記載の化合物。

【請求項68】

X⁴が非極性アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項69】

該非極性アミノ酸が以下からなる群から選ばれる請求項68に記載の化合物：

- アラニン
- グリシン
- メチオニン
- トリプトファン
- チロシン
- フェニルアラニン。

【請求項70】

X⁴が疎水性脂肪族アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項71】

該疎水性アミノ酸が以下からなる群から選ばれる請求項70に記載の化合物：

- イソロイシン
- ロイシン
- メチオニン
- フェニルアラニン
- プロリン
- トリプトファン
- バリン。

【請求項72】

X⁴が塩基性アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 7 3】

該塩基性アミノ酸がアルギニン、ヒスチジン、およびリジンからなる群から選ばれる請求項72に記載の化合物。

【請求項 7 4】

X⁴がヒスチジンである請求項73に記載の化合物。

【請求項 7 5】

該ヒスチジンがD-ヒスチジンである請求項74に記載の化合物。

【請求項 7 6】

X⁴が中性アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 7】

該中性アミノ酸が以下からなる群から選ばれる請求項76に記載の化合物：

- アスパラギン
- グルタミン
- トレオニン
- セリン
- チロシン。

【請求項 7 8】

X⁴が酸性アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 9】

該酸性アミノ酸がアスパラギン酸およびグルタミン酸からなる群から選ばれる請求項78に記載の化合物。

【請求項 8 0】

X⁴が、チオール基、例えばシステインを含むアミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 1】

X⁴が極性アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 2】

該極性アミノ酸が以下からなる群から選ばれる請求項81に記載の化合物：

- アスパラギン
- グルタミン
- トレオニン
- セリン。

【請求項 8 3】

X⁴が芳香族アミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 4】

該芳香族アミノ酸が以下からなる群から選ばれる請求項83に記載の化合物：

- フェニルアラニン
- トリプトファン
- チロシン
- ナブチルアラニン。

【請求項 8 5】

X⁴がヒドロキシアミノ酸である請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 6】

該ヒドロキシアミノ酸がセリンおよびトレオニンからなる群から選ばれる請求項85に記載の化合物。

【請求項 8 7】

X⁶がアルコールである請求項43-63のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 8】

該アルコールがメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールからなる群から選ばれる請求項87に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 89】

該アルコールが脂肪アルコールである請求項87に記載の化合物。

【請求項 90】

該アルコールが以下からなる群から選ばれる請求項89に記載の化合物：

エルシルアルコール

リシノリルアルコール

アラキジルアルコール

カプリルアルコール

カプリンアルコール

ベヘニルアルコール

ラウリルアルコール(1-ドデカノール)

ミリスチルアルコール(1-テトラデカノール)

セチル(またはパルミチル)アルコール(1-ヘキサデカノール)

ステアリルアルコール(1-オクタデカノール)

イソステアリルアルコール

オレイルアルコール(シス-9-オクタデセン-1-オール)

リノレイルアルコール(9Z,12Z-オクタデカジエン-1-オール)

エライドリノレイルアルコール(9E,12E-オクタデカジエン-1-オール)

リノレニルアルコール(9Z,12Z,15Z-オクタデカトリエン-1-オール)

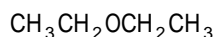
エライドリノレニルアルコール(9E,12E,15-E-オクタデカトリエン-1-オール)。

【請求項 91】

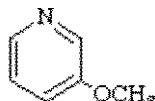
X⁶がエーテルである請求項43-87のいずれかに記載の化合物。

【請求項 92】

該エーテルが以下のエーテルから選ばれる請求項91に記載の化合物：



【化 8】



。

【請求項 93】

X⁶が炭化水素である請求項43-87のいずれかに記載の化合物。

【請求項 94】

X⁶が、芳香族炭化水素、飽和炭化水素、および不飽和炭化水素からなる群から選ばれる請求項93に記載の化合物。

【請求項 95】

X⁶が、アルケン、アルキン、およびジエンからなる群から選ばれる請求項93に記載の化合物。

【請求項 96】

X⁶がヒドラジンである請求項43-87のいずれかに記載の化合物。

【請求項 97】

X⁶がペプチドである請求項43-87のいずれかに記載の化合物。

【請求項 98】

X⁶が1~2アミノ酸の長さを有するペプチドである請求項97に記載の化合物。

【請求項 99】

X⁶がペプチド模倣部分である請求項43-87のいずれかに記載の化合物。

【請求項 100】

X⁶がペプチドまたは還元ペプチド結合である請求項99に記載の化合物。

【請求項 101】

X₇が4-6結合の長さを有するスペーサー基である請求項43-100のいずれかに記載の化合

10

20

30

40

50

物。

【請求項 1 0 2】

X_8 がアミンまたはヒドロキシル基である請求項43-101のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

X^1 - X^5 の2つがD-アミノ酸である請求項43-102のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

X^1 - X^5 の3つがD-アミノ酸である請求項43-103のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

X^1 - X^5 の4つがD-アミノ酸である請求項43-103のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 6】

X^1 - X^5 の5つがD-アミノ酸である請求項43-103のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

配列番号14からなる配列を有する請求項43記載のGHS-R1Aリガンド化合物。

【請求項 1 0 8】

配列番号15からなる配列を有する請求項43記載のGHS-R1Aリガンド化合物。

【請求項 1 0 9】

配列番号16からなる配列を有する請求項43記載のGHS-R1Aリガンド化合物。

【請求項 1 1 0】

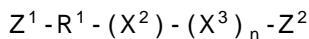
配列番号17からなる配列を有する請求項43記載のGHS-R1Aリガンド化合物。

【請求項 1 1 1】

配列番号18からなる配列を有する請求項43記載のGHS-R1Aリガンド化合物。

【請求項 1 1 2】

式I'':



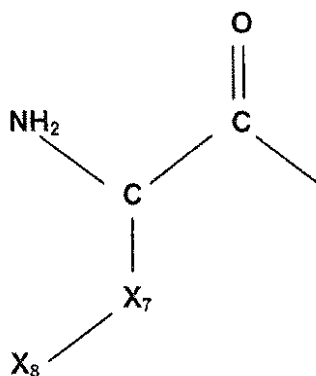
で示される構造を有するGHS-R1Aリガンド化合物またはその医薬的に許容される塩

[式中、 Z^1 は所望により存在する保護基である；

R^1 は以下から選ばれる；

- a) Ala-または
- b) Ala- X^1 -または
- c) GABA-または
- d) GABA- X^1 -または
- e) アミノペンタノイル- X_1 -または
- f) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- g) HAA- X_1 -、または
- h) 以下に示す式Bを有する化合物：

【化 9】



ここで、 X_7 は1-8化学結合の長さのスペーサーであり、 X_8 は水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である；

X^1 は、天然または合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である；

10

20

30

40

50

X^2 は、アンカー基、例えば天然または合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸であり、該アミノ酸は大きな基で修飾されている；

各 X^3 は、独立して天然または合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

X^3 は所望によりアンカー基であってよい；

Z^2 は所望により存在する保護基である；

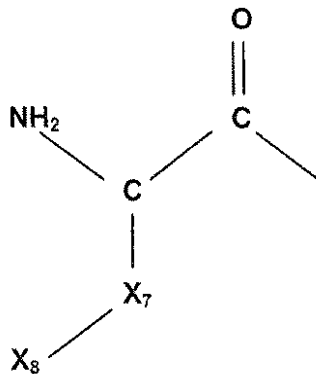
n は、0または1～35の範囲の整数である。】。

【請求項 1 1 3】

R^1 が以下から選ばれる請求項112記載のGHS-R1Aリガンド化合物：

- a) Ala-または
- b) Ala- X^1 -または
- c) GABA-または
- d) GABA- X^1 -または
- e) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- f) HAA- X^1 -または
- g) 以下に示す式Bを有する化合物：

【化 1 0】



。

【請求項 1 1 4】

X^2 が、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれる、例えば X^2 が修飾Serである請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

X^2 が以下から選ばれる請求項113に記載の化合物：

- a) デセン酸(LまたはD型)
- b) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)
- c) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)
- d) 7-オクテン酸(LまたはD型)
- e) 8-ノネン酸(LまたはD型)
- f) Ala-3-cp(LまたはD型)
- g) Ala-3-cb(LまたはD型)
- h) Phe-4-Me(LまたはD型)
- i) Phe-4-Et(LまたはD型)
- j) Phe-4-iPr(LまたはD型)
- k) Phe-4-Ph(LまたはD型)
- l) Beta-MeTrp(LまたはD型)
- m) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)
- n) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)
- o) ベンゾTrp(LまたはD型)
- p) 7-アザTrp(LまたはD型)
- q) Trp(5-NH₂)(LまたはD型)。

【請求項 1 1 6】

GHS-R1Aリガンド化合物が以下の1またはそれ以上から選ばれる請求項112-115のいずれかに記載の化合物：

式II'''': $Z^1 - \text{Ala} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$ 、

式III'''': $Z^1 - \text{Ala-Ser} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$ 、

式IV'''': $Z^1 - \text{GABA} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$ 、

式V'''': $Z^1 - \text{GABA-Ser} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$ 、

式VII'''': $Z^1 - \text{アミノペンタノイル-Ser} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$ 、

式VIII'''': $Z^1 - \text{HAA-Ser} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$ 、

式IX'''': $Z^1 - \text{HAA} - (X^2) - (X^3)_n - Z^2$

(ここで、 Z^1 および Z^2 は所望により保護基である。)。 10

【請求項 1 1 7】

n が以下の範囲の整数である請求項112-116のいずれかに記載の化合物：1-25、例えば1-24、例えば1-15、例えば1-10、例えば10-25、例えば10-24、例えば15-25、例えば15-24。

【請求項 1 1 8】

$(X^3)_n$ が請求項7-8に定義した通りである請求項112-117のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

アンカー基が請求項10-15のいずれかに定義した通りである請求項112-118のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 0】 20

配列番号8を有する請求項112に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

配列番号9を有する請求項112に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

配列番号19～29のいずれかの配列からなる請求項112に記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

請求項1～122のいずれかに記載のGHS-R1Aリガンド化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、ピークル、および/または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 4】 30

さらに、輸送分子、例えばリボソーム、ミセル、イスコム、および/またはミクロスフェアを含む請求項123記載の医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

請求項123～124のいずれかに記載の医薬組成物の1またはそれ以上の用量単位を含む医療用パッケージ。

【請求項 1 2 6】

必要とする個体を治療するための医薬を製造するための、請求項1～122のいずれかに記載のGHS-R1Aリガンド化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 1 2 7】

該医薬が皮下投与用の製剤である請求項126記載の使用。 40

【請求項 1 2 8】

該医薬が凍結乾燥物としてGHS-R1Aリガンド化合物またはその塩を含み、さらに溶媒を含み、該凍結乾燥物および該溶媒が投与するまで別のコンパートメント中にある請求項126または127記載の使用。

【請求項 1 2 9】

該医薬がGHS-R1Aリガンド化合物またはその塩の溶液を含む請求項126～128のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 3 0】

溶媒が生理食塩水である請求項128または129に記載の使用。

【請求項 1 3 1】 50

請求項36記載の該医薬が食事前または食事の摂取中または食事前に投与される請求項126～130のいずれかに記載の使用。

【請求項132】

請求項1～122のいずれかに記載のGHS-R1Aリガンド化合物をそれを必要とする個体に投与することを含む治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、デンマーク特許出願番号PA200401875(2004年11月30日出願)の優先権を主張する(この内容は本明細書の一部を構成する。)。この出願および本願に記載のすべての特許および非特許文献も本明細書の一部を構成する。 10

【0002】

本発明は、広範囲の適用に適した新規成長ホルモン分泌促進物質レセプター1A(GHS-R 1A)リガンド、および該新規GHS-R1Aリガンドのいずれかを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

グレリン

グレリンは、主として胃から循環中に分泌され、また多くの末梢組織や脳領域でも合成される28アミノ酸のペプチドホルモンであり、内分泌ホルモンおよびパラクリンホルモンならびに神経伝達物質としての両方の役割が示唆される。グレリンは、3位のセリンがアシル化されているためペプチドホルモンの中でユニークな化学構造を持つ。アシル化は、グレリンのそのレセプターである成長ホルモン分泌促進物質(GHS)レセプター1a(GHS-R1a)に対する結合と活性化に不可欠なようである。GHS-R1aは、7TMレセプターの大きなファミリーに属し、Gタンパク質との結合を通して情報伝達することが最も多い(Kojima M et al., Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the Growth hormone secretagogue receptor. Trends Endocrinol. Metab 2001;12(3):118-22.)。 20

【0004】

グレリンは、食事前の状況で分泌され、食事開始前約1～2時間に始まる血漿レベルの急上昇をもたらす。血漿グレリンレベルは、食事開始直後に低下する(Cummings DE, et al., A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001;50(8):1714-9)。これは唯一知られた内因性に末梢で産生される食欲促進物質であるので、グレリンの血症レベルの増加は食事を開始するのにきわめて重要であると考えられる。 30

【0005】

グレリンの薬理学的用量は、成長ホルモン分泌に対する強い急性の刺激効果を有するが、慢性的には内因性成長ホルモン分泌に影響を与えず、成長ホルモン投与の代替物を提供するのに十分なようである。それぞれ絶食および睡眠時のグレリンおよびGH放出のある程度の重複が存在することが報告されているが(Muller AF, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. Eur.J.Endocrinol. 2002;146(2):203-7; Koutkia P, et al. Nocturnal Ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. Am.J.Physiol Endocrinol. Metab 2004;287(3):E506-E512)、これは運動中またはインスリン誘導性低血糖時にはそうではない(Broglio F, et al., Ghrelin does not mediate the somatotroph and corticotroph responses to the stimulatory effect of glucagon or insulin-induced hypoglycaemia in humans. Clin Endocrinol(Oxf) 2004;60(6):699-704; Dall R, et al., plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. Eur.J.Endocrinol. 2002;147(1):65-70)。 40

グレリン類似体

【0006】

グレリンの類似体は、以下のような先行技術文献に記載されている： 50

-WO 200432952: Use of ghrelin for treatment of malnutrition in gastrectomized individuals

-WO 2004009616: Synthesis and therapeutic uses of ghrelin analogs

-WO 2001092292: Ghrelin analogs for use in screening compounds with growth hormone secretagogue receptor-activating ability and for inducing growth hormone secretion

-WO 2001007475: Novel ghrelins, their encoding DNA sequences, and their use as therapeutics

-Bednarek MA et al., 「Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a」, J Med Chem. 2000 Nov 16; 43(23): 4370-6。

(発明の要約)

【 0 0 0 7 】

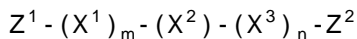
本発明は、広範囲の適用に適した新規成長ホルモン分泌促進物質レセプター1A(GHS-R 1A)リガンド、および新規GHS-R1Aリガンドのいずれかを含む医薬組成物に関する。本発明は、それを必要とする個体を治療するための医薬の製造における本発明のGHS-R1Aリガンドの使用、および治療方法に関する。

【 0 0 0 8 】

天然グレリンは、細胞膜への固定を助ける、アシル化セリン残基を含むアンカー基を有する。本発明の最初の局面は、改善されたアンカー基を含む新規GHS-R1aリガンドに関する。理論に縛られることなく、これらアンカー基は細胞膜へのGHS-R1Aリガンドの固定を改善し、該GHS-R1Aリガンドの有効性を改善すると预期される。

【 0 0 0 9 】

すなわち、本発明の最初の局面は、式I:



で示されるGHS-R1Aリガンドまたはその医薬的に許容される塩に関する

[式中、Z¹は所望により存在する保護基である；

各X¹は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

X²は、アンカー基である；ただし、(X¹)_m-(X²)-(X³)_nがヒトまたはラットのようなあらゆる野生型グレリンのアミノ酸配列を有する時は、アンカー基はアシル化セリンと異なる；

各X³は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

Z²は所望により存在する保護基である；

mは、0または1～10の範囲の整数である；

nは、0または1～35の範囲の整数である；

ここで、mとnが同時に0であることはない。]。

【 0 0 1 0 】

該アンカー基は、脂質アンカー基であってよい。好ましいアンカー基は、天然および合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸であり得、該アミノ酸は以下から選ばれる群で修飾される：

- グリセロリン脂質
- ステロール部分
- スフィンゴ脂質部分
- セラミドまたはその類似体
- イソプレノイドピロリン酸
- グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー
- ホスファチジルセリンまたはその類似体；

また、X²は、以下から選ばれ得る：

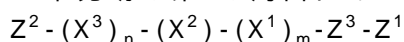
- デセン酸(LまたはD型)；

- i) Trp(5-NH₂)(LまたはD型) ;
- j) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)
- k) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)
- l) 7-オクテン酸(LまたはD型)
- m) 8-ノネン酸(LまたはD型)
- n) Ala-3-cp(LまたはD型)
- o) Ala-3-cb(LまたはD型)
- p) Phe-4-Me(LまたはD型)
- q) Phe-4-Et(LまたはD型)
- r) Phe-4-iPr(LまたはD型)
- s) Phe-4-Ph(LまたはD型)
- t) Beta-MeTrp(LまたはD型)
- u) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)
- v) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)
- w) ベンゾTrp(LまたはD型)
- x) 7-アザTrp(LまたはD型)。

10

【 0 0 1 1 】

本発明の第2の局面において、式I' :



20

で示されるGHS-R1Aリガンドまたはその医薬的に許容される塩を提供する

[式中、Z¹は所望により存在する保護基である ;

各X¹は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である ;

X²は、大きな基で修飾された天然および合成アミノ酸から選ばれるアンカー基、より好ましくは修飾D-アミノ酸である ;

各X³は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる ; ただし、少なくとも1の(X³)はD-アミノ酸である ;

Z²は所望により存在する保護基である ;

Z³は、所望により存在するリンカーまたはC末端基である ;

mは、0または1~3の範囲の整数である ;

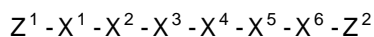
nは、0または1~35の範囲の整数である ;

30

ここでnとmが同時に0であることはない。]。

【 0 0 1 2 】

本発明の第3の局面において、式I'' :

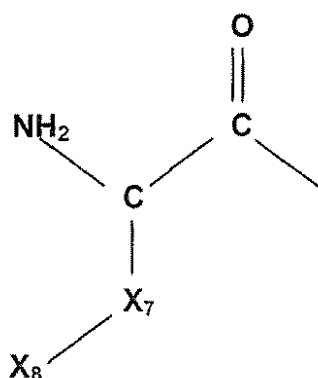


で示される構造を有するGHS-R1Aリガンドまたはその医薬的に許容される塩を提供する

[式中、Z¹は所望により存在する保護基である ;

X¹は、モチーフA :

【化1】



40

で示される構造を有するアミノ酸である

50

[式中、 X^2 、 X^3 、および X^5 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれる芳香族アミノ酸である；

X^4 は、所望により存在する、天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である；

所望により、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 の少なくとも1はアンカー基である；

X^6 は以下からなる群から選ばれ、所望により存在する：

a) アルコール

b) エーテル

c) 炭化水素

d) ヒドラジン

e) ペプチド

f) ペプチド模倣部分；

X_7 は、1-8化学結合の長さを有するスペーサーである；

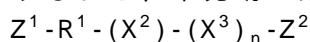
X_8 は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である；

Z^2 は所望により存在する保護基である；

ただし、 X^1 - X^5 の少なくとも1はD-アミノ酸である。]。

【 0 0 1 3 】

本発明の第4の局面は、改良されたN末端修飾GHS-R1Aリガンドに関する。理論に縛られることなく、N末端の修飾はGHS-R1Aリガンドの安定性と有効性を改善すると予期される。すなわち、本発明の第4の局面において、式I'''：



で示される構造を有するGHS-R1Aリガンドまたはその医薬的に許容される塩を提供する

[式中、 Z^1 は所望により存在する保護基である；

R^1 は以下から選ばれる：

a) Ala-または

b) Ala- X^1 -または

c) GABA-または

d) GABA- X^1 -または

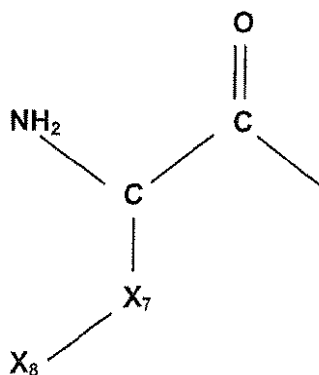
e) アミノペンタノイル- X^1 -または

f) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または

g) HAA- X^1 -または

h) 以下に示す式Bで示される化合物：

【 化 2 】

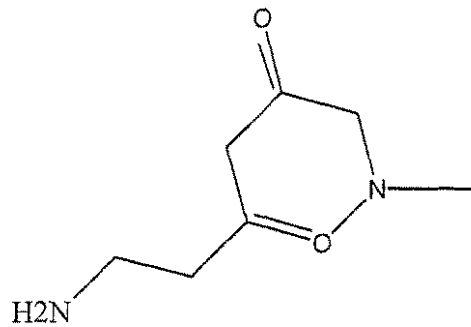


i) 以下に示す式i)で示される化合物：

j) 以下に示す式j)で示される化合物：

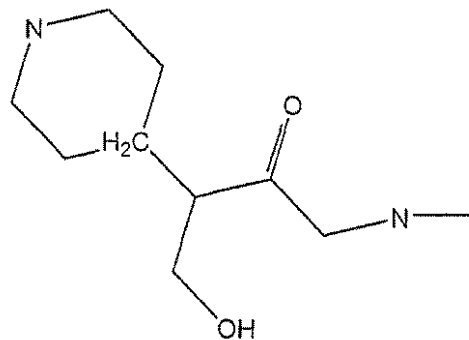
【化 3】

i)



10

j)



20

X7は、1-8化学結合の長さを有するスペーサーである；

X8は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である；

X¹は、天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である；

X²は、アンカー基で修飾された、天然および合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸である； 30

Z²は所望により存在する保護基である；

nは、0または1～35の範囲の整数である。】。

【 0 0 1 4 】

例えば、該化合物は、配列番号20-29のいずれか、またはその類似体または相同体の配列を有してよい。

【 0 0 1 5 】

本発明の第5の局面において、以下の構造を有するGHS-R1Aリガンドを提供する：

GSS(X²)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPRXX, (配列番号81)

[式中、「XX」は、2つのアミノ酸部分を表し、そのそれぞれは独立して天然および合成アミノ酸部分から選ばれる； 40

X²は、本明細書に記載のいずれかのアンカー基、好ましくは(CO-C7 H15)を表す。]。
ある好ましい態様において、該リガンドは、配列番号7の配列を有する。

【 0 0 1 6 】

本発明のGHS-R1aリガンドは、GHS-R1aアゴニスト、GHS-R1a部分アゴニスト、またはGHS-R1aアンタゴニストであってよい。

【 0 0 1 7 】

別の局面において、本発明は、本明細書に記載の1、2またはそれ以上のGHS-R1Aリガンド、またはその医薬的に許容される塩を含み、所望によりさらに別のタイプのGHS-R1Aリガンド、例えば当該分野で知られた野生型グレリンまたはそのあらゆる類似体を含む医薬 50

組成物にも関する。別の局面において、本発明は、1またはそれ以上のGHS-R1Aリガンドの、それを必要とする個体を治療するための医薬を製造するための使用にも関する。個体はGHS-R1Aリガンド(例えばグレリン)で治療しうる病的状態に罹患しているかまたは罹患するリスクがあることが好ましい。別の局面において、本発明は、本明細書に記載の1またはそれ以上のGHS-R1Aリガンドを該個体に投与することを含むそれを必要とする個体の治療方法に関する。

(発明の詳細な説明)

定 義

【 0 0 1 8 】

アルコールまたは修飾アルコール：ヒドロキシ基、-OHが飽和炭素原子と結合している化合物： R_3COH 。本発明に用いるための好ましいアルコールには、限定されるものではないが、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、グリセロール、およびフェノールが含まれる。ある態様において用語「アルコール」は、以下を含む脂肪アルコールを含む：

エルシルアルコール

リシノリルアルコール

アラキジルアルコール

カプリルアルコール

カプリックアルコール

ベヘニルアルコール

ラウリルアルコール(1-ドデカノール)

ミリスチルアルコール(1-テトラデカノール)

セチル(またはパルミチル)アルコール(1-ヘキサデカノール)

ステアリルアルコール(1-オクタデカノール)

イソステアリルアルコール

オレイルアルコール(シス-9-オクタデセン-1-オール)

リノレイルアルコール(9Z,12Z-オクタデカジエン-1-オール)

エライドリノレイルアルコール(9E,12E-オクタデカジエン-1-オール)

リノレニルアルコール(9Z,12Z,15Z-オクタデカトリエン-1-オール)

エライドリノレニルアルコール(9E,12E,15-E-オクタデカトリエン-1-オール)。

【 0 0 1 9 】

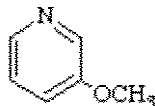
エーテル：式RORを有する化合物(ここで、RはHと同じではない。)。好ましくは2つの炭化水素基が酸素原子により結合しているあらゆるクラスの有機化合物をいう。

【 0 0 2 0 】

本発明に用いる好ましいエーテルには、限定されるものではないが、

$CH_3CH_2OCH_2CH_3$ 、または下記に示す2つの構造のいずれかが含まれる：

【 化 4 】



。

【 0 0 2 1 】

炭化水素または置換炭化水素：炭化水素は、炭素骨格(バックボーン)とその骨格と結合した水素原子からなる有機化合物である。本発明に用いる好ましい炭化水素は、ある態様において炭素原子間に二重、三重、または芳香族結合を持たない飽和炭化水素である。本発明の別の態様において、好ましい炭化水素は、炭素原子間に1またはそれ以上の二重または三重結合を有する不飽和炭化水素である。好ましい不飽和炭化水素には、以下のものがある：

アルケン-2つの炭素原子間に二重結合を有する炭化水素、

アルキン-炭素原子間に少なくとも1の三重結合を有する炭化水素、

40 50

ジエン-2つの二重結合を含む炭化水素。

【0022】

本発明に用いる好ましい炭化水素には、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

- a) アルキル基
- b) アルケニル基
- c) アルキニル基
- d) アリール基
- e) ヘテロサイクリル基
- f) ヘテロアリール基
- g) シクロアルキル基。

10

【0023】

a) アルキル基：用語「アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、ヘプチル、ドデシル、オクタデシル、アミル、2-エチルヘキシルなどを含む飽和直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。好ましいアルキルは、低級アルキル、すなわち、炭素数1、2、3、4、5、または6のような炭素数1~6のアルキルである。好ましいアルキル基には、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アミド、カルボキシル、アシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、およびチオールからなる群から選ばれる1~3個の置換基を有する置換低級アルキルが含まれる。

20

【0024】

b) アルケニル基：用語「アルケニル」は、例えば、メチレンまたはエチレンを含む不飽和直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。

【0025】

c) アルキニル基：用語「アルキニル」は、例えば、エチニルまたはプロピニルを含む不飽和直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。

【0026】

d) アリールは、少なくとも1の芳香族環を含む炭化水素を表し、炭素数5~18、好ましくは6~14、より好ましくは6~10、および最も好ましくは6を含んでよい。典型的なアリール基には、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ピフェニレニル、およびフルオレニル基が含まれる。特に、好ましいアリール基には、フェニル、ナフチル、およびフルオレニルが含まれ、フェニルが最も好ましい。

30

e) ヘテロサイクリルは、N、O、またはS(O)₀₋₂から選ばれる1または2個の環異種原子が組み込まれた1環あたり3~8原子の1~2環からなる一価飽和サイクリックラジカルを意味し、所望によりヒドロキシル、オキソ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノファルボニル(farbonyl)、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、またはアリールカルボニルアミノからなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されうる。

40

【0027】

f) ヘテロアリールは、所望により、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、およびアリールカルボニルアミノからなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されうる環中に1または2個のヘテロ原子(窒素、酸素、または硫黄から選ばれる)が組み込まれた1環あたり4~8個の原子の1~3環を有する一価芳香族サイクリックラジカルを意味する。

50

【 0 0 2 8 】

g) シクロアルキルは、所望により、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、およびアリールカルボニルアミノからなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されうる1環あたり3～8個の炭素の1または2環からなる一価芳香族サイクリックラジカルを意味する。

【 0 0 2 9 】

本発明に用いる炭化水素は、所望によりさらにC、S、N、O、OH、フェニル、アミン(NH)、ハロゲン、置換低級アルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、アリール-(C1-4)-アルキル、ヘテロアリール-(C1-4)-アルキル、ヘテロサイクリル-(C1-4)-アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、またはニトロ基で1回またはそれ以上置換されていてもよい。

【 0 0 3 0 】

ヒドラジン-化学式： N_2H_4 の化合物およびその誘導体。

【 0 0 3 1 】

ペプチド：「ポリペプチド」と同義(以下参照)。

【 0 0 3 2 】

ペプチド模倣部分：ペプチドの生物作用がよく似た化合物。本発明に用いる好ましいペプチド模倣部分には、限定されるものではないが、ペプトイド、還元ペプチド結合、PNA、LNA、D-アミノ酸、および非天然アミノ酸が含まれる。ペプトイドおよび還元ペプチド結合が最も好ましい。

【 0 0 3 3 】

芳香族部分：用語「芳香族」または「アリール」部分は、アレンおよびその置換生成物を含むサイクリック非局在($4n+2$) π -電子系を有するモノまたはポリサイクリック炭化水素基を意味する。本発明に用いる適切な芳香族部分の例には、限定されるものではないが、ベンゼン、ナフタレン、トルエン、チオフエン、およびピリジンが含まれる。

【 0 0 3 4 】

疎水性部分(moietyまたはsection)：好ましくは電氣的に中性および非極性の、他の中性および非極性溶媒または分子環境を好む脂溶性種。本発明に用いる適切な疎水性部分には、限定されるものではないが、アルカン、ノルロイシン、トリプトファン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、ホモロイシン、ホモイソロイシン、ナブチルアラニン、およびシクロヘキシルアラニンが含まれる。分子の部分(moietyまたはsection)は、例えば、Kowスケール($Kow = \text{オクタノール相中濃度} / \text{水性相中濃度}$)を用いて「疎水性」と考えてよい。分子の「疎水性」部分(moietyまたはsection)は、Kowが100以上、例えば200以上、例えば300以上、例えば400以上、例えば500以上、例えば600以上、例えば700以上、例えば800以上、例えば900以上、例えば950～1000であるべきである。あるいはまた、log Kowが、2～3、例えば2.1～3、例えば2.2～3、例えば2.3～3、例えば2.4～3、例えば2.5～3、例えば2.6～3、例えば2.7～3、例えば2.8～3、例えば2.9～3であるべきである。最も好ましくは、考えられる疎水性部分はリン脂質膜と結合することができる。

【 0 0 3 5 】

両親媒性部分：極性、水溶性、および非極性、水不溶性基の両方を含む部分。本発明に用いるのに適した両親媒性部分の例には、限定されるものではないが、ホスファチジルセリン、セラミド、スフィンゴ脂質、およびイソプレノイドピロリン酸が含まれる。

【 0 0 3 6 】

アフィニティ：レセプターとそれらのリガンド(例えば、GHSレセプター1aと本発明リガンド)の間の結合の強さであり、解離定数(k_d)または阻害定数(k_i)として表現してよい

10

20

30

40

50

。

【 0 0 3 7 】

アミノ酸残基：ポリペプチドがそのペプチド結合で化学的に消化（加水分解）される際に生成するアミノ酸である。用語「該アミノ酸」は、所望する機能的な性質がポリペプチドによって保持される限り、あらゆるアミノ酸（L - アミノ酸、D - アミノ酸、アルファ - アミノ酸、ベータ - アミノ酸、ガンマ - アミノ酸、天然アミノ酸、および合成アミノ酸など）を包含する。NH₂は、ポリペプチドのアミノ末端に存在する遊離アミノ基を意味する。COOHは、ポリペプチドのカルボキシ末端に存在する遊離カルボキシ基を意味する。標準的なポリペプチドを保持する場合には、アミノ酸残基の略号は、以下の対応表で示される。

対応表
記 号

【 0 0 3 8 】

【表 1】

1 文字表記	3 文字表記	アミノ酸
Y	T y r	チロシン
G	G l y	グリシン
F	P h e	フェニルアラニン
M	M e t	メチオニン
A	A l a	アラニン
S	S e r	セリン
I	I l e	イソロイシン
L	L e u	ロイシン
T	T h r	トレオニン
V	V a l	バリン
P	P r o	プロリン
K	L y s	リシン
H	H i s	ヒスチジン
Q	G l n	グルタミン
E	G l u	グルタミン酸
Z	G l x	G l uおよび／またはG l n
W	T r p	トリプトファン
R	A r g	アルギニン
D	A s p	アスパラギン酸
N	A s n	アスパラギン
B	A s x	A s nおよび／またはA s p
C	C y s	システイン
X	X a a	未知またはその他

【 0 0 3 9 】

式によって本明細書中に示される全てのアミノ酸残基配列は、アミノ末端からカルボキシ末端への通常の方法での左から右への配向を有することに注意すべきである。加えて、用語「アミノ酸残基」は、対応表中に例示するアミノ酸、並びに修飾および非天然のアミノ酸を含むと広義に定義する。その上、アミノ酸残基配列の開始または終止におけるダッシュは、1 個以上のアミノ酸残基の更なる配列とのペプチド結合、またはアミノ末端基（例えば、NH₂）もしくはカルボキシ末端基（例えば、COOH）との共有結合を示すことに注意すべきである。

抗新生物処置：

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

個体における異常な組織の増殖（例えば、新生物）を停止または低下させることを目的とする処置である。それらの処置の例としては、癌療法（例えば、放射線療法または化学療法）を含む。

食欲：

【0041】

個体における食欲は、摂食した食物の量を測定しそして個体の食べることへの要求を評価することによって、評価する。食欲（すなわち、空腹）は典型的に、1週間に数回、無作為な基準で個体に課せられる簡単な質問表を用いて評価する。典型的には、被験者は、1（全くない）から10（極端）までの範囲の類似のスケールを用いた質問に答えることによって、彼らの空腹感、食物への専心、並びにより大量におよび異なる種類の食物を食べたいという所望を評価する。

10

【0042】

BMIは、身長/体重の比率を測定する。それは、体重（キログラム単位）を身長（メートル単位）の2乗で割ることにより算出することによって、測定する。BMIの「正常」の範囲は、19～25であり、好ましくは個体は19～22のBMAを有する。

体脂肪量：

【0043】

体脂肪量は、例えば脂肪比率方法(fat fold technique)によって測定することができる。この方法において、ハサミタイプのノギスを用いて、身体上の代表的な部位での皮膚厚(skin fold thickness)を測定することによって皮下脂肪を測定する。次いで、様々な測定からのスコアを加えそして個体間の肥満の相対的な大きさの指標としてこの値を使用するか、あるいは体脂肪率を予想するために開発された数式において測定値を用いるかのいずれかによって、これらの皮膚比率の測定値を用いて、体脂肪をコンピュータで算出する。体組成は、除脂肪体重、総脂肪量、および局所体脂肪(例えば腹部脂肪)を正確に定量する非侵襲試験であるDual Energy X-ray Absorptiometry(DEXA)スキャンニングにより評価することもできる。

20

等価な濃度：

【0044】

等価な濃度は、インビトロおよび/またはインビボで同じ応答を有するGHS-R1Aリガンドの用量として定義される等価な用量である（これは、野生型グレリンの用量 - 応答曲線から算出する）。

30

解離定数、 K_d ：

【0045】

レセプターとそのリガンドの結合を強さ（または、アフィニティもしくはアビディティ）を説明するための尺度である。 K_d は放射性標識リガンドを用いて測定することが最も多い。 K_d がより小さければ、結合はより強い。

阻害定数、 K_i ：

【0046】

レセプターとそのリガンドの結合の強さ（または、アフィニティもしくはアビディティ）を説明するための尺度である。目的のリガンド(L)は放射性標識されておらず、 K_i はLの放射性リガンド置換能を説明する。

40

甲状腺機能正常状態：

【0047】

個体は、甲状腺機能亢進症でも甲状腺機能低下症でもない場合は甲状腺機能正常状態と定義する。

グレリン：

【0048】

Kojima M et al., 「Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach.」 Nature 402 : 656-660, 1999中に記載されたポリプチドである。ヒト28 aa グレリンは、配列番号1のアミノ酸を有する。

50

G H S :

【 0 0 4 9 】

成長ホルモン分泌促進物質である。

【 0 0 5 0 】

G H S - R 1 a : G F S に対するレセプター。G H S - R 1 a は G H S 1 a とともに記される。該レセプターはGENBANK受託番号NM 198407である。

水素結合ドナー :

【 0 0 5 1 】

水素原子と結合した強電気陰性異種原子、例えばNH₂またはOH。

H A A R T :

【 0 0 5 2 】

非常に活性な抗レトロウイルス療法である。

個体 :

【 0 0 5 3 】

生存している動物またはヒト。好ましい実施態様において、被験者は、哺乳動物（例えば、ヒト）および非ヒト哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ラット、およびマウス）である。最も好ましい実施態様において、被験者はヒトである。

単離 :

【 0 0 5 4 】

これは、例えば、本明細書中に開示する様々なGHS-R1Aリガンド（これらは、その天然環境の成分から同定され、分離されおよび/または回収される）を記載するのに使用する。その天然環境の混入成分は、典型的にポリペプチドの診断学的または治療学的な使用を妨害するであろう物質であり、このものは酵素、ホルモン、および他のタンパク質性もしくは非タンパク質性の溶質を含み得る。好ましい実施態様において、GHS-R1Aリガンドは精製される。

リガンド :

【 0 0 5 5 】

例えばGHS-レセプター1Aと特異的に結合するGHS-R1Aリガンドのようなレセプターと特異的に結合する分子。好ましくは、リガンドとそのレセプターの特異的結合は、解離定数 (Kd)、500nM未満、例えば100nM未満、例えば80nM未満、例えば60nM未満、例えば40nM未満、例えば20nM未満、例えば10nM未満、例えば5nM未満、例えば1nM未満、例えば0.5nM未満、例えば0.1nM未満、例えば0.05nM未満、例えば0.01nM未満により定義される。

修飾アミノ酸 :

【 0 0 5 6 】

その任意の基が化学的に修飾されたアミノ酸。特に、アルファ - アミノ酸におけるアルファ - 炭素原子上で化学的に修飾された修飾アミノ酸が好ましい。

臓器移植患者 :

【 0 0 5 7 】

肺、肝臓、腎臓、または心臓の移植のような臓器移植を受けるか、受けている、または受けた個体。したがって、該用語には、臓器移植を受ける、例えば臓器移植の準備中のまたは順番待ちリストに記載されている患者が含まれる。

対症療法 :

【 0 0 5 8 】

基礎疾患を治癒させないが、疾患または障害の症状を軽減しまたは和らげる処置。

ポリペプチド :

【 0 0 5 9 】

用語、ポリペプチドとは、隣接アミノ酸残基の間のアミド結合以外の結合を含まないアミノ酸残基を含有する分子を意味する。

レセプター :

10

20

30

40

50

【0060】

レセプターは、別の分子と特異的に（非ランダムに）結合することができる分子（例えば、タンパク質、糖タンパク質など）である。

REE:

【0061】

安静時エネルギー消費量。安静時エネルギー消費量は、非活動期の身体が24時間に必要とするエネルギー量を表す。

寛解:

【0062】

病気の症状が減少するか消失する期間。個体は、罹患している病状の症状または結果および/または治療自体の効果（特に、受けた治療の副作用）にまだ罹患しているか（いかなる程度でも）または罹患するリスクがある場合に病状から「寛解期にある」。本明細書において、甲状腺機能亢進状態からの「寛解期にある」個体が同年齢の平均的健康個体より体重増加のリスクが大きいことが特に望ましい。

合成アミノ酸:

【0063】

天然では入手できないアミノ酸、例えば図1に示すあらゆる合成アミノ酸。

GH-分泌促進物質:

【0064】

成長ホルモン分泌促進物質、すなわち、成長ホルモン放出を刺激する物質、例えばグレリンまたはその類似体、例えばGHS-R1Aリガンドである。既知の分泌促進物質には、L-692-429、L-692-585（ベンゾエラクタム(Benzoelactam)化合物）、MK677（スピロインダナー(Spiroindaner)）、G-7203、G-7039、G-7502（イソニペコチン酸ペプチド模倣体）、NN703、イパモレリン(ipamorelin)）が含まれる。

分泌促進物質活性:

【0065】

成長ホルモン放出を刺激する物質の能力。分泌促進物質の活性を測定するのに適したアッセイの例は、例えば実施例3に記載されている。

本発明のGHS-R1Aリガンドの詳細な説明

「アンカー基」

【0066】

天然グレリンは、細胞膜における固定を助けるアシル化セリン残基を含むアンカー基を有する。アンカー基は、本発明のある態様において、GHS-R 1aに対する結合親和性を有するdes-アシル化28aaヒトグレリンまたはそのあらゆる類似体を提供することができるあらゆる基である。別の好ましい態様において、該アンカー基は、des-アシル化28aaヒトグレリンに対する分泌促進活性を回復することができる大きな基で修飾されたアミノ酸であってよい。該大きな基は、好ましくは疎水性部分である。GHS-R 1aリガンドが一般式I'を有する、本発明の第2の局面において用いるのに適切なアンカー基には、好ましくは疎水性部分を含むあらゆる大きな化学基が含まれる。最も好ましい態様において、該アンカー基は、細胞膜、最も好ましくは該膜の「脂質ラフト」に本発明のGHS-R1Aリガンドの構造の少なくとも部分を固定することができる。好ましい態様において、該アンカー基は疎水性、または少なくとも部分的に疎水性（例えば両親媒性分子）である。アミノ酸を修飾してアンカー基を形成する場合は、あらゆる適切なアミノ酸をあらゆる適切な大きな基で修飾してよく、好ましい態様において、Ser残基（好ましくはアミノ酸鎖のアミノ酸番号3）が該大きな基で修飾される。あるいはまた、アミノ酸鎖の3位のようなアミノ酸基を適切なアンカー基で置換してよい。ある好ましい態様において、該アンカー基は、脂肪酸で修飾されたアミノ酸残基であり、本発明に用いる好ましい脂肪酸は、限定されるものではないが、以下の1またはそれ以上が含まれる：ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸(Linolenic acid)、アラキドン酸、およびエイコサペンタエン酸。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

アンカー基が直接修飾されるアミノ酸である場合は、該修飾アミノ酸は好ましくは例えばその側鎖に置換基として-OH、-SH、-NH、または-NH₂を含み、そのような置換基をアシル化して形成される基が好ましい。すなわち、結合(連結)方法は、例えばエステル、エーテル、チオエステル、チオエーテル、アミド、およびカルバミドからなる群から選ばれてよい。

【 0 0 6 8 】

例えば、該修飾アミノ酸がセリン、トレオニン、チロシン、またはオキシプロリンである場合は、該アミノ酸は側鎖にヒドロキシル基を有しうる。該修飾アミノ酸がシステインである場合は、該アミノ酸は側鎖にメルカプト基を有しうる。該修飾アミノ酸がリジン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、またはオキシプロリンである場合は、側鎖にアミノ基またはイミノ基を有しうる。

10

【 0 0 6 9 】

すなわち、上記ヒドロキシル基、メルカプト基、アミノ基、およびイミノ基は化学修飾されうる。すなわち、該ヒドロキシル基またはメルカプト基は、例えば、エーテル化、エステル化、チオエーテル化、またはチオエステル化されうる。該イミノ基は、例えば、イミノエーテル化、イミノチオエーテル化、またはアルキル化されうる。該アミノ基は、例えば、アミド化、チオアミド化、またはカルバミド化されうる。

【 0 0 7 0 】

さらに、該メルカプト基はジスルフィド化されうるし、該イミノ基は、例えばアミド化、またはチオアミド化されうるし、該アミノ基は、例えばアルキル化またはチオカルバミド化されうる。

20

【 0 0 7 1 】

好ましい態様において、該修飾アンカー基は、大きな基とエステル結合により結合したSerである。

【 0 0 7 2 】

該アンカー基は、1またはそれ以上の炭素原子を含む飽和または不飽和アルキルまたはアシル基を有するあらゆる基からなるかまたはそれを含んでよい。ある態様において、該アンカー基は、有機カルボン酸、有機スルホン酸、または有機リン酸からヒドロキシル基を除去することにより形成される基を含むアシル基である。該有機カルボン酸には例えば脂肪酸が含まれ、その炭素数は、好ましくは1~35である。該有機スルホン酸または有機リン酸において、その炭素数は好ましくは1~35である。

30

【 0 0 7 3 】

該アシル基は、好ましくはC1-C35アシル基、例えばC1-C20アシル基、例えばC1-C15アシル基、例えばC6-C15アシル基、例えばC6-C12アシル基、例えばC8-C12アシル基から選ばれる。

【 0 0 7 4 】

より好ましくは該アシル基は、C7アシル基、C8アシル基、C9アシル基、C10アシル基、C11アシル基、およびC12アシル基の群から選ばれる。該アシル基は、オクタン酸(好ましくはカプリル酸)、デカン酸(好ましくはカプリン酸)、またはドデカン酸(好ましくはラウリン酸)、およびそのモノエンまたはポリエン脂肪酸から形成されてよい。

40

【 0 0 7 5 】

ある態様において、該アシル基は、C8アシル基、およびC10アシル基の群から選ばれる。該アシル基は、オクタン酸(好ましくはカプリル酸)またはデカン酸(好ましくはカプリン酸)から形成されてよい。

【 0 0 7 6 】

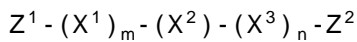
別の態様において、該アシル基は、C7アシル基、C9アシル基、およびC11アシル基の群、例えばC9アシル基およびC11アシル基の群から選ばれる。

新規アンカー基により特徴づけられたGHS-R1Aリガンド

【 0 0 7 7 】

50

本発明の第1の局面は、改良されたアンカー基を含む新規GHS-R1Aリガンドに関する。すなわち、本発明の第1の局面は、式I：



で示されるGHS-R1Aリガンドに関する

[式中、 Z^1 は所望により存在する保護基である；

各 X^1 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

X^2 は、アンカー基、例えば脂質基であり、該アンカー基は、好ましくは、以下から選ばれる基で修飾された、天然および合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸である：

- a) グリセロリン脂質
- b) ステロール部分
- c) スフィンゴ脂質部分
- d) セラミドまたはその類似体
- e) イソプレノイドピロリン酸
- f) グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー
- g) ホスファチジルセリンまたはその類似体；または、

X^2 は、好ましくは以下から選ばれうる：

- h) デセン酸(LまたはD型)
- i) Trp(5-NH₂)(LまたはD型)
- j) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)
- k) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)
- l) 7-オクテン酸(LまたはD型)
- m) 8-ノネン酸(LまたはD型)
- n) Ala-3-cp(LまたはD型)
- o) Ala-3-cb(LまたはD型)
- p) Phe-4-Me(LまたはD型)
- q) Phe-4-Et(LまたはD型)
- r) Phe-4-iPr(LまたはD型)
- s) Phe-4-Ph(LまたはD型)
- t) Beta-MeTrp(LまたはD型)
- u) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)
- v) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)
- w) ベンゾTrp(LまたはD型)
- x) 7-アザTrp(LまたはD型)；

各 X^3 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

Z^2 は所望により存在する保護基である；

mは0または1～10の範囲の整数である；

nは0または1～35の範囲の整数である；

ここで、mおよびnは同時に0ではあり得ない。]

【 0 0 7 8 】

したがって、該GHS-R1Aリガンドには、本発明にしたがってアンカー基で修飾された天然の28aaヒトグレリン(そのアミノ酸を配列番号1に示す)、および本発明にしたがってアンカー基で修飾された天然の27aaヒトグレリン(そのアミノ酸を配列番号2に示す)を含む。

【 0 0 7 9 】

本発明のGHS-R 1aリガンドは、ジアステレオマーの形およびそのラセミ形および分割されエナンチオマー的に純粋な形であってよい。本発明のGHS-R 1aリガンドは、D-アミノ酸、L-アミノ酸、-アミノ酸、-アミノ酸、天然アミノ酸、および合成アミノ酸など、またはその組み合わせを含みうる。好ましくは、本発明のGHS-R1Aリガンド中に存在するアミノ酸はL-エナンチオマーまたはD-エナンチオマーである。

【 0 0 8 0 】

X^2 アミノ酸のN末端のアミノ酸の数は、好ましくは1~9の範囲内である。したがって、mは、好ましくは1~9、例えば1~8、例えば1-7、例えば1-6、例えば1-5、例えば1-4、例えば1-3、例えば1-2の範囲の整数、例えば2である。

【0081】

より好ましくは、 X^2 アミノ酸のN末端のアミノ酸の数は低く、例えば1~3、例えば1~2である。最も好ましくは、2個のアミノ酸が修飾アミノ酸のN末端に位置している。

【0082】

好ましい態様において、 $(X^1)_m$ は、該配列のN末端部分にGly残基を有する。したがって、好ましい態様において、 $(X^1)_m$ は、以下から選ばれる：

Gly、Gly-Ser、Gly-Cys、Gly-Lys、Gly-Asp、Gly-Glu、Gly-Arg、Gly-His、Gly-Asn、Gly-Gln、Gly-Thr、およびGly-Tyr。

10

【0083】

より好ましくは $(X^1)_m$ はGly-Ser、およびGly-Cys、最も好ましくはGly-Serから選ばれる。

【0084】

好ましくは、 X^2 は、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれ、例えば X^2 は修飾Serである。

【0085】

換言すれば、好ましい態様において、該GHS-R1Aリガンドは以下の化合物から選ばれる：

式II Z^1 -Gly- $(X^1)_m$ -1- (X^2) - $(X^3)_n$ - Z^2 、

式III Z^1 -Gly-Ser- (X^2) - $(X^3)_n$ - Z^2 、および

式IV Z^1 -Gly- (X^2) - $(X^3)_n$ - Z^2 。

【0086】

また、より好ましくは該GHS-R1Aリガンドは式IIIを有する。

X^2 の好ましい態様

【0087】

好ましい態様において、 X^2 は、以下：

a) グリセロリン脂質

b) ステロール部分

c) スフィンゴ脂質部分

d) セラミドまたはその類似体

e) イソプレノイドピロリン酸

f) グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー

g) ホスファチジルセリンまたはその類似体

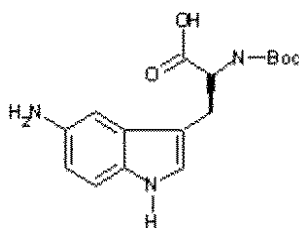
から選ばれる基で修飾された、天然および合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸であるアンカー基であるか；または

X^2 は以下から選ばれる：

h) デセン酸(LまたはD型)；

i) Trp(5-NH₂)(LまたはD型)；(以下にある好ましい構造を示す)

【化5】



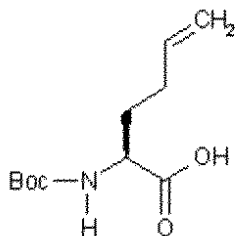
j) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

20

30

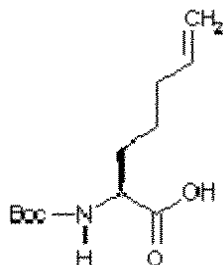
40

【化 6】



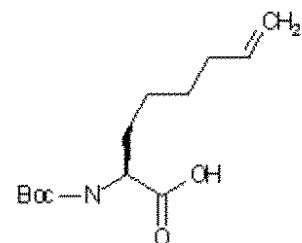
k) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

【化 7】



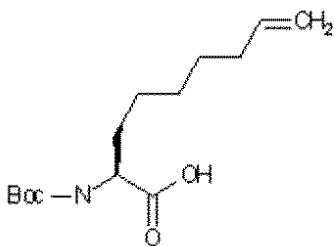
l) 7-オクテン酸(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

【化 8】



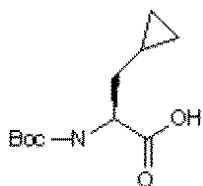
m) 8-ノネン酸(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

【化 9】



n) Ala-3-cp(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

【化 10】



o) Ala-3-cb(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

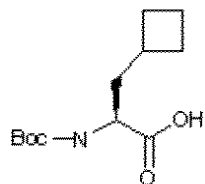
10

20

30

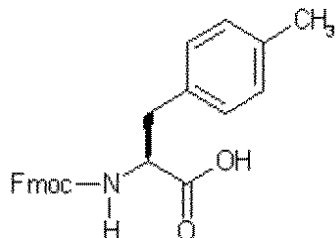
40

【化 1 1】



p) Phe-4-Me(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

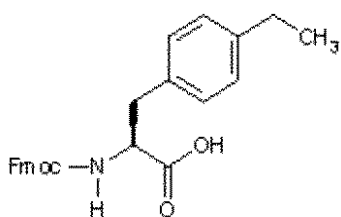
【化 1 2】



10

q) Phe-4-Et(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

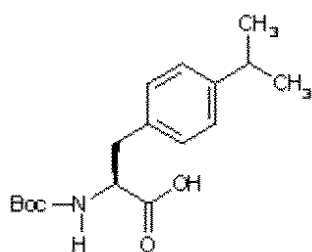
【化 1 3】



20

r) Phe-4-iPr(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

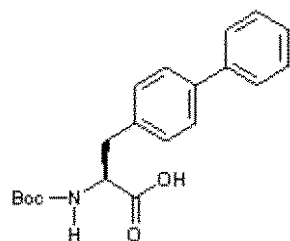
【化 1 4】



30

s) Phe-4-Ph(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

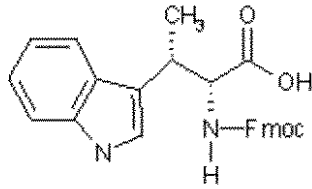
【化 1 5】



40

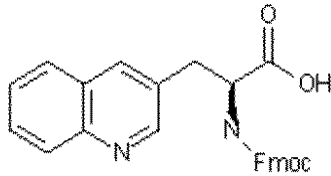
t) Beta-MeTrp(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

【化 1 6】



u) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

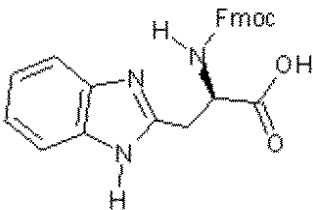
【化 1 7】



10

v) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

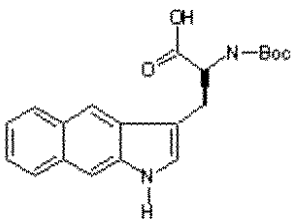
【化 1 8】



20

w) ベンゾTrp(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す)

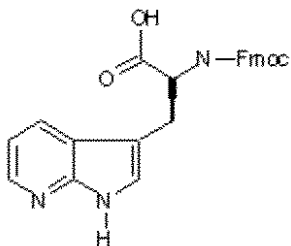
【化 1 9】



30

x) 7-アザTrp(LまたはD型)(以下にある好ましい構造を示す);

【化 2 0】



40

。

【 0 0 8 8 】

ある好ましい態様において、X²は以下：

- a) グリセロリン脂質
- b) ステロール部分
- c) スフィンゴ脂質部分
- d) セラミドまたはその類似体
- e) イソプレノイドピロリン酸
- f) グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー
- g) ホスファチジルセリンまたはその類似体

50

から選ばれる、
例えば以下：

- a) + f) + g)
- b) + c) + d)
- a) + f)
- e) + f)
- a) + g)

の群の1から選ばれる

基で修飾された、天然および合成アミノ酸から選ばれるあらゆるアミノ酸である。

【 0 0 8 9 】

10

別の好ましい態様において、 X^2 は以下：

- h) デセン酸(LまたはD型)
- i) Trp(5-NH₂)(LまたはD型)
- j) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)
- k) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)
- l) 7-オクテン酸(LまたはD型)
- m) 8-ノネン酸(LまたはD型)
- n) Ala-3-cp(LまたはD型)
- o) Ala-3-cb(LまたはD型)
- p) Phe-4-Me(LまたはD型)
- q) Phe-4-Et(LまたはD型)
- r) Phe-4-iPr(LまたはD型)
- s) Phe-4-Ph(LまたはD型)
- t) Beta-MeTrp(LまたはD型)
- u) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)
- v) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)
- w) ベンゾTrp(LまたはD型)
- x) 7-アザTrp(LまたはD型)、

20

例えば、以下の群の1：

- i) + j) + k) + l) + m);
- n) + o) + p) + q) + r) + s) + t) + u) + v) + w) + x);
- h) + j) + k) + l) + m);
- j) + k) + l) + m);
- p) + q) + r) + s);
- n) + o) + u) + v);
- t) + w) + x)

30

から選ばれる。

【 0 0 9 0 】

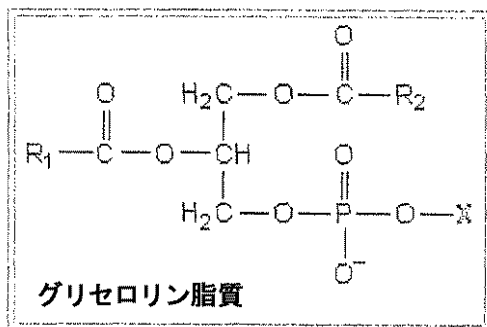
ある好ましい態様において、 X^2 基は、デセン酸またはその変異体である。より好ましくは、本発明の化合物は配列番号6の配列を有する。

40

【 0 0 9 1 】

別の好ましい態様において、該アンカー基は、グリセロリン脂質で修飾されたアミノ酸であり、好ましくは以下に示す基本構造を有する(ここで、R1およびR2は、飽和および/または不飽和炭化水素鎖(好ましくはC1-C30)を表し、Xはアミノ酸部分である。):

【化 2 1】



10

【 0 0 9 2 】

別の好ましい態様において、該アンカー基は、ステロール部分で修飾されたアミノ酸であり、該ステロールは、好ましくは以下：コレステロール、スティグマステロール、エルゴステロール、アンドロステロール、およびラノステロールの1またはそれ以上から選ばれ、より好ましくはコレステロールである。具体的態様において、本発明のGHS-R 1aリガンドは、配列番号13の配列を有する。

【 0 0 9 3 】

別の好ましい態様において、該アンカー基は、スフィンゴ脂質部分で修飾されたアミノ酸である。好ましくは、該スフィンゴ脂質は、例えば以下の構造の1つを有する脂質スフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシンの誘導体を含む：

スフィンゴシン： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}=\text{CH}-\text{HCOH}-\text{HCNH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

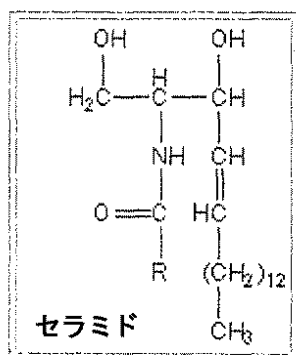
ジヒドロスフィンゴシン： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{HCOH}-\text{HCNH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 。

【 0 0 9 4 】

別の好ましい態様において、該アンカー基は、セラミドまたはその類似体で修飾されたアミノ酸である。好ましくは、セラミドの該セラミド類似体は、以下に示す基本構造を有する(ここで、Rは1またはそれ以上の飽和および/または不飽和炭化水素鎖(好ましくはC1-C30)を表す。)。

【 0 0 9 5 】

【化 2 2】



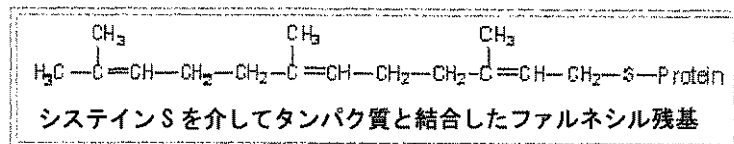
40

【 0 0 9 6 】

別の好ましい態様において、該アンカー基はイソプレノイドで修飾されたアミノ酸である。ある好ましいイソプレノイドは、以下の構造で示されるようなファルネシル(farnesyl)残基である。

【 0 0 9 7 】

【化 2 3】



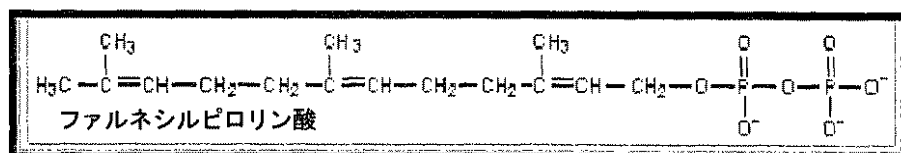
【0098】

別の好ましい態様において、該アンカー基は、イソプレノイドピロリン酸で修飾されたアミノ酸である。好ましくは、該イソプレノイドピロリン酸は、以下に示す構造を有する

10

【0099】

【化 2 4】



【0100】

20

別の好ましい態様において、該アンカー基は、グリコシル-ホスファチジルイノシトール(GPI)アンカーで修飾されたアミノ酸である。該アンカー基は、種々の既知のGH分泌促進物質より改善された細胞膜への固定をもたらすと予期される。好ましくは、該GPIアンカーは、グルコサミンおよびマンノースを介してホスホリルエタノールアミン残基と結合した、すなわち、そのアミノ基によりタンパク質のC末端アミノ酸と結合しているホスファチジルイノシトール部分を含む。

【0101】

別の好ましい態様において、該アンカー基は、例えば2個のアンカー部分からなるホスファチジルセリンのような2以上のアンカー部分からなり得る。すなわち、ある好ましい態様において、該アンカー基は、ホスファチジルセリンまたはその類似体で修飾されたアミノ酸である。より好ましくは、本発明のGHS-R1Aリガンドは配列番号5の配列を有する。

30

【0102】

X²が、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれること、例えばX²が修飾Serであることが好ましい。

【0103】

具体的には、X²は、修飾Ser、Cys、Asp、Lys、Trp、Phe、Ile、およびLeuの群から選ばれる。より好ましくは、X²は、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれ、最も好ましくはX²は修飾Serである。

【0104】

さらに、(X¹)_m-(X²)は、好ましくはGly-Xaa-Ser*またはGly-Xaa-Cys*(ここで、Xaaはあらゆるアミノ酸である。)であり、より好ましくは(X¹)_m-(X²)はGly-Ser-Ser*またはGly-Ser-Cys*である(ここで、*は、アミノ酸残基が修飾されてアンカー基を形成することを示す。)

40

【0105】

本発明のある態様において、該アンカーは、直接ペプチド鎖に組み込まれる(例えば、ホスファチジルセリンがアンカー基を構成する場合のように)。別の態様において、該GHS-R1a リガンドは、アシル化または該リガンドのアミノ酸骨格と該リンカー基を結合するのに適した別の化学反応により該リガンドのアミノ酸残基とアンカー基を結合することにより製造される。

(X³)_nの好ましい態様

50

【 0 1 0 6 】

(X³)_nは、好ましくはヒトグレリンのようなグレリンの断片である配列を含む。

【 0 1 0 7 】

ある態様において、GHS-R1Aリガンドの長さは、ヒトグレリンの長さ、すなわち、27または28アミノ酸と実質的に同様である。したがって、nは、好ましくは1-25、例えば1-24、例えば1-15、例えば1-10、または例えば10-25、例えば10-24、例えば15-25、例えば15-24の範囲の整数である。

【 0 1 0 8 】

最も好ましくは、本発明のアンカー基を組み込むために修飾されるGHS-R1Aリガンドには、天然の28aaヒトグレリン(そのアミノ酸が配列番号1で示される)、および天然の27aaヒトグレリン(そのアミノ酸が配列番号2で示される)が含まれる。

10

【 0 1 0 9 】

別の態様において、(X³)_nは、ヒトグレリンのようなグレリンのあらゆる断片から選ばれてよく、したがって(X³)_nは以下に示す配列またはその相同体から選ばれてよい：

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
Lys Leu Gln Pro Arg (配列番号35)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
Lys Leu Gln Pro (配列番号36)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
Lys Leu Gln (配列番号37)

20

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
Lys Leu (配列番号38)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
Lys (配列番号39)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
(配列番号40)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro(配列
番号 41)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro (配列番
号42)

30

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys (配列番号43)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys(配列番号44)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser (配列番号45)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys Glu (配列番号46)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys(配列番号47)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg (配列番号48)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln (配列番号49)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln (配列番号50)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val (配列番号51)

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg (配列番号52)

40

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln (配列番号30)

Phe Leu Ser Pro Glu His (配列番号31)

Phe Leu Ser Pro Glu (配列番号32)

Phe Leu Ser Pro(配列番号33)

Phe Leu Ser (配列番号34)

Phe Leu

Phe ;

または以下から選ばれる

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
Lys Leu Gln Pro Arg (配列番号82)

50

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro (配列番号83)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln (配列番号84)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu (配列番号85)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys (配列番号86)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala (配列番号87)		10
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro(配 列番号88)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro (配列番 号89)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys (配列番号90)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys (配列番号91)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu Ser (配列番号92)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys Glu (配列番号93)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg Lys (配列番号94)		20
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln Arg (配列番号95)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln Gln (配列番号96)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val Gln (配列番号97)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Val (配列番号98)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys (配列番号99) ;		
または以下から選ばれる :		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg (配列番号100)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al a Lys Leu Gln Pro (配列番号101)		30
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al a Lys Leu Gln (配列番号102)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al a Lys Leu (配列番号103)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al a Lys (配列番号104)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al a (配列番号105)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro (配 列番号106)		40
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro (配列 番号107)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys (配列番号1 08)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys (配列番号109)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser (配列番号110)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys Glu (配列番号111)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg Lys (配列番号112)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln Arg (配列番号113)		
Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln Gln (配列番号114)		50

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala Gln (配列番号115)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Ala (配列番号116) ;
 または以下から選ばれる
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala
 Lys Leu Gln Pro Arg (配列番号117)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al
 a Lys Leu Gln Pro (配列番号118)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al
 a Lys Leu Gln (配列番号119)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al 10
 a Lys Leu (配列番号120)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al
 a Lys (配列番号121)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro Al
 a (配列番号122)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro Pro (配
 列番号 123)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys Pro (配列
 番号124)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys Lys (配列番号1 20
 25)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser Lys (配列番号 126)

 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu Ser (配列番号127)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys Glu (配列番号128)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys (配列番号129)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg (配列番号130)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln (配列番号131)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln (配列番号132)
 Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala (配列番号52)。 30

【 0 1 1 0 】

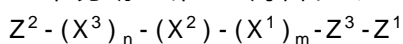
別の態様において、 $(X^3)_n$ は、以下の配列から選ばれる配列からなるかまたはそれを含む：

Phe Leu Ser Pro Glu His Gln (配列番号30)
 Phe Leu Ser Pro Glu His (配列番号31)
 Phe Leu Ser Pro Glu (配列番号32)
 Phe Leu Ser Pro (配列番号33)
 Phe Leu Ser (配列番号34)
 Phe Leu
 Phe。 40

少なくとも1のD-アミノ酸を含む新規GHS-R1Aリガンド

【 0 1 1 1 】

本発明の第2の局面において、式I'：



で示される構造を有するGHS-R1Aリガンドまたはその医薬的に許容される塩が提供される

[式中、 Z^1 は所望により存在する保護基である；

各 X^1 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である；

X^2 は、アンカー基、好ましくは大きな基で修飾された天然および合成アミノ酸から選ばれるアンカー基、より好ましくは修飾D-アミノ酸である；

各 X^3 は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる； 50

ただし、少なくとも1の(X^3)がD-アミノ酸である；
 Z^2 は所望により存在する保護基である；
 Z^3 は、所望により存在するリンカーまたはC末端基である；
 m は0または1～3の範囲の整数である；
 n は0または1～35の範囲の整数である；
 ここで、 n と m は同時に0であることはない。】。

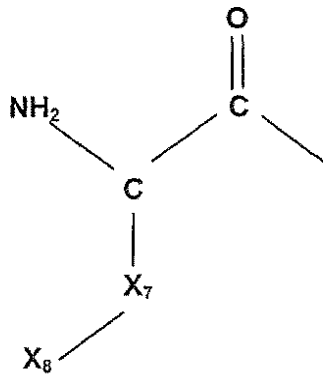
【0 1 1 2】

Z^2 が、以下からなる群から選ばれることが好ましい：

- a) Alaまたは
- b) X^1 -Alaまたは
- c) GABAまたは
- d) X^1 -GABAまたは
- e) X^1 -アミノペンタノイルまたは
- f) ヒドロキシ酢酸(HAA)または
- g) X^1 -HAAまたは
- h) 以下に示す式Bの化合物：

10

【化25】



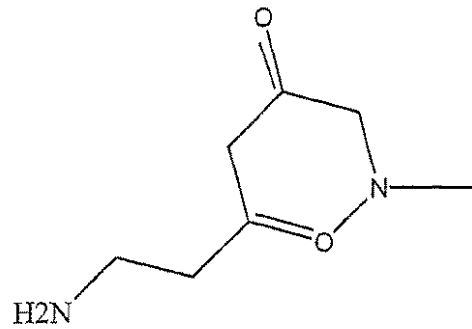
20

- i) 以下に示す式i)の化合物：
- j) 以下に示す式j)の化合物：

30

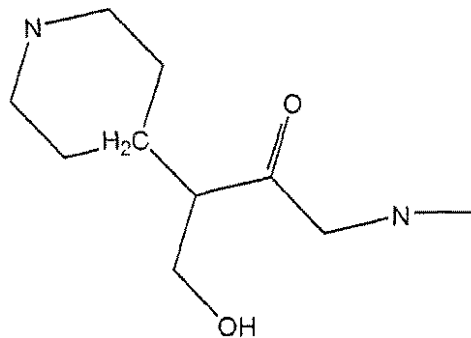
【化 2 6】

i)



10

j)



20

[式中、X7は、1-8化学結合の長さのスペーサーである；

X8は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である；

mは2である；

より好ましくは、Z²は化合物b) ~ h) から選ばれる。]。

30

【 0 1 1 3 】

好ましい態様において、X²は、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれ、例えばX²は修飾Serである。

【 0 1 1 4 】

X²アミノ酸のN末端のアミノ酸の数は、好ましくは1~9の範囲内である。したがって、mは、好ましくは1-9、例えば1-8、例えば1-7、例えば1-6、例えば1-5、例えば1-4、例えば1-3、例えば1-2の範囲の整数、例えば2である。

【 0 1 1 5 】

より好ましくは、X²アミノ酸のN末端のアミノ酸の数は、少なく、例えば1~3、例えば1~2である。最も好ましくは2アミノ酸は、修飾アミノ酸のN末端に位置する。

40

【 0 1 1 6 】

好ましい態様において、(X¹)_mは、該配列のN末端部分にGLy残基を有する。したがって、好ましい態様において、(X¹)_mは、以下の配列から選ばれる：

Gly、Gly-Ser、Gly-Cys、Gly-Lys、Gly-Asp、Gly-Glu、Gly-Arg、Gly-His、Gly-Asn、Gly-Gln、Gly-Thr、およびGly-Tyr。

【 0 1 1 7 】

より好ましくは、(X¹)_mは、Gly-SerおよびGly-Cysから、最も好ましくはGly-Serから選ばれる。

【 0 1 1 8 】

好ましくは、X²は、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれ、例えばX²は修

50

【 0 1 1 9 】

【 0 1 2 0 】

式(11) : $Z^2 - (X^3)_n - (X^2) - (X^1)_{m-1} - Gly - Z^1$ 、および

式III' : $Z^2 - (X^3)_n - (X^2) - D - Ser - Gly - Z^1$ 、および

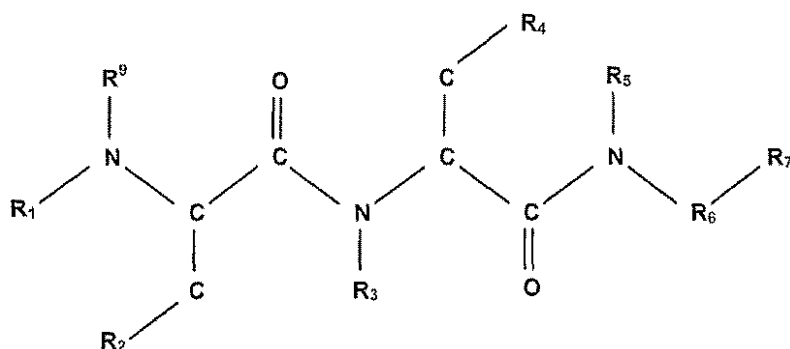
$$\text{式 IV'} : Z^2 - (X^3)_n - (X^2) - G | y - Z^1$$
$$\text{式V'} : Z^2 - (X^3)_n - D - \text{Ser} - Z^3 - Z^1。$$

【 0 1 2 1 】

【 0 1 2 2 】

好ましい態様において、本発明のGHS-R 1aリガンドは、式VI'：

【化 2 7】



R₂は芳香族部分である；

R_3 はHまたは CH_3 である；

R₅ は、HまたはCH₃である；

R₆ は、1-8化学結合、好ましくは4-5化学結合の長さのスペーサーである；

R^9 は好ましくは H である。]。

【 0 1 2 3 】

【 0 1 2 4 】

ある好ましい態様において、 $(X^3)_0$ は、以下に示す1またはそれ以上の配列から選ばれる

配列を含む：

D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号53)

D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号54)

D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号55)

D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号56)

D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号57)

D-Leu D-Phe

D-Phe。

【 0 1 2 5 】

nは、好ましくは1～25、例えば1～24、例えば1～15、例えば1～10、例えば10～25、例えば10～24、例えば15～25、例えば15～24の範囲の整数である。

10

【 0 1 2 6 】

他の好ましい態様において、 $(X^3)_n$ は、以下に示す1またはそれ以上から選ばれる：

D-Arg D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys
D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号58)

D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg
D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe(配列番号59)

D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln
D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号60)

20

D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln
D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号61)

D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val
D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号62)

D-Arg D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys
D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号63)

D-Pro D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg
D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号64)

D-Gln D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln
D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号65)

30

D-Leu D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln
D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号66)

D-Lys D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val
D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号67)

D-Ala D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg
D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号68)

D-Pro D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln
D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号69)

D-Pro D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His
D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号70)

40

D-Lys D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu
D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号71)

D-Lys D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro
D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号72)

D-Ser D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser
D-Leu D-Phe (配列番号73)

D-Glu D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu
D-Phe (配列番号74)

D-Lys D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe

50

(配列番号75)

D-Arg D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号76)

D-Gln D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号77)

D-Gln D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号78)

D-Val D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号79)

D-Arg D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号80)

D-Gln D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号53)

D-His D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号54)

D-Glu D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号55)

D-Pro D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号56)

D-Ser D-Leu D-Phe (配列番号57)

D-Leu D-Phe

D-Phe。

10

【0127】

本発明のこの第2の局面に適したアンカー基には、本発明のある態様において、上記「アンカー基」の項に記載したあらゆる基がある。本明細書に記載の局面に用いるさらに好ましいアンカー基には、「X²の好ましい態様」の見出しを付した上記の項に記載のあらゆるアンカー基が含まれる。

20

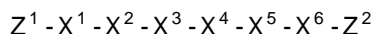
【0128】

好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号4の配列を有する。別の好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号10の配列を有する。

モチーフAを含むGHS-R1Aリガンド

【0129】

本発明の第3の局面において、式I'：



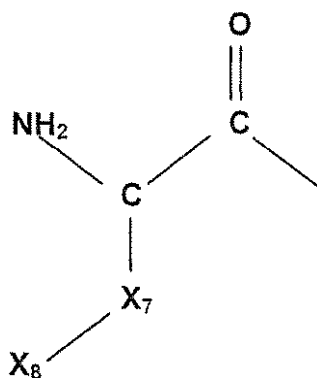
で示される構造を有するGHS-R1Aリガンドまたはその医薬的に許容される塩を提供する

[式中、Z¹は所望により存在する保護基である；

X¹は、モチーフA：

30

【化28】



40

で示される構造を有するアミノ酸である；

X²、X³、およびX⁵は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれる芳香族アミノ酸である；

X⁴は、所望により存在する、天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である；

X⁶は、所望により存在し、以下からなる群から選ばれる：

- a) アルコール
- b) エーテル
- c) 炭化水素
- d) ヒドラジン

50

e) ペプチド

f) ペプチド模倣部分；

X_7 は、1-8化学結合の長さ、例えば3-6結合の長さ、または好ましくは4-5化学結合の長さを有するスペーサーである；

X_8 は、水素結合ドナーである；および

Z^2 は所望により存在する保護基である；

ただし、 X^1 - X^5 の少なくとも1はD-アミノ酸であり、例えば少なくとも2がD-アミノ酸である。]。ある好ましい態様において、 X^1 - X^5 の2つがD-アミノ酸である。別の好ましい態様において、 X^1 - X^5 の3つがD-アミノ酸である。別の好ましい態様において、 X^1 - X^5 の4つがD-アミノ酸である。別の好ましい態様において、 X^1 - X^5 の5つがD-アミノ酸である。

10

【0 1 3 0】

好ましい態様において、 X^1 はリジン、例えばD-リジンである。

【0 1 3 1】

好ましくはさらに、 X^2 、 X^3 、および X^5 は独立して以下：

(a) フェニルアラニン

(b) トリプトファン

(c) チロシン

(d) ナブチルアラニン

(e) メチルトリプトファン

(f) アミノイソブチル酸

20

からなる群から選ばれ；

例えば、以下：

(a) +(b)；

(b) +(e)；

(c) +(f)；

(d) +(e)。

の群の1から選ばれる。

【0 1 3 2】

別の好ましい態様において、 X^2 は、フェニルアラニン、例えばL-フェニルアラニンである。

30

【0 1 3 3】

別の好ましい態様において、 X^2 は、ナブチルアラニンである。

【0 1 3 4】

別の好ましい態様において、 X^3 は、トリプトファン、例えばD-トリプトファンである。

【0 1 3 5】

別の好ましい態様において、 X^3 は、ナブチルアラニンである。

【0 1 3 6】

別の好ましい態様において、 X^5 は、ナブチルアラニンである。

【0 1 3 7】

別の好ましい態様において、 X^5 は、トリプトファン、例えばL-トリプトファンである。

40

【0 1 3 8】

別の好ましい態様において、 X^5 は、2-メチルトリプトファンである。

【0 1 3 9】

別の好ましい態様において、 X^5 は、アミノイソブチル酸である。

【0 1 4 0】

別の好ましい態様において、 X^6 は、アラニン、例えばD-アラニンである。

【0 1 4 1】

別の好ましい態様において、 X^6 は、ヒスチジン、例えばD-ヒスチジンである。

【0 1 4 2】

別の好ましい態様において、 X^6 は、His-Ala、例えばD-His-D-Alaである。

50

【 0 1 4 3 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、親水性アミノ酸である。好ましくは、該親水性アミノ酸は以下：

- (a) アルギニン
 - (b) アスパラギン
 - (c) アスパラギン酸
 - (d) グルタミン酸
 - (e) リジン
 - (f) トレオニン
 - (g) セリン
 - (h) グルタミン；
- からなる群から選ばれ；

10

例えば、以下：

- (a)+(b)+(c)+(d)、または
- (e)+(f)+(g)+(h)

からなる群の1から選ばれる。

別の好ましい態様において、 X^4 は、アルギニン、例えばD-アラニンである。

【 0 1 4 4 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる非極性アミノ酸である：

20

- (a) アラニン
- (b) グリシン
- (c) メチオニン
- (d) トリプトファン
- (e) チロシン
- (f) フェニルアラニン。

【 0 1 4 5 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、疎水性脂肪族アミノ酸である。好ましくは、該疎水性アミノ酸は、以下からなる群から選ばれる：

30

- (a) イソロイシン
- (b) ロイシン
- (c) メチオニン
- (d) フェニルアラニン
- (e) プロリン
- (f) トリプトファン
- (g) バリン
- (h) ノルロイシン
- (i) ホモロイシン
- (j) ホモイソロイシン
- (k) ナブチルアラニン
- (l) シクロヘキシアラニン。

40

【 0 1 4 6 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる塩基性アミノ酸である：

- アルギニン
- ヒスチジン
- リジン。

【 0 1 4 7 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、ヒスチジン、例えばD-ヒスチジンである。

【 0 1 4 8 】

50

別の好ましい態様において、 X^4 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる中性アミノ酸である：

- (a) アスパラギン
- (b) グルタミン
- (c) トレオニン
- (d) セリン
- (e) チロシン。

【 0 1 4 9 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる酸性アミノ酸である：

- アスパラギン酸
- グルタミン酸。

【 0 1 5 0 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、チオール基を含むアミノ酸、例えばシステインである。

【 0 1 5 1 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる極性アミノ酸である：

- (a) アスパラギン
- (b) グルタミン
- (c) トレオニン
- (d) セリン。

【 0 1 5 2 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる芳香族アミノ酸である：

- (a) フェニルアラニン
- (b) トリプトファン
- (c) チロシン
- (d) ナブチルアラニン。

【 0 1 5 3 】

別の好ましい態様において、 X^4 は、ヒドロキシアミノ酸、例えばセリンまたはトレオニンである。

【 0 1 5 4 】

ある好ましい態様において、好ましくは、 X^6 は、例えば以下からなる群から選ばれるアルコールである：

メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、グリセロール、およびフェノール。

【 0 1 5 5 】

別の好ましい態様において、 X^6 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる脂肪アルコールである：

- エルシルアルコール
- リシノリルアルコール
- アラキジルアルコール
- カプリルアルコール
- カプリックアルコール
- ベヘニルアルコール
- ラウリルアルコール(1-ドデカノール)
- ミリスチルアルコール(1-テトラデカノール)
- セチル(またはパルミチル)アルコール(1-ヘキサデカノール)
- ステアリルアルコール(1-オクタデカノール)

10

20

30

40

50

イソステアリルアルコール

オレイルアルコール(シス-9-オクタデセン-1-オール)

リノレイルアルコール(9Z,12Z-オクタデカジエン-1-オール)

エライドリノレイルアルコール(9E,12E-オクタデカジエン-1-オール)

リノレニルアルコール(9Z,12Z,15Z-オクタデカトリエン-1-オール)

エライドリノレニルアルコール(9E,12E,15-E-オクタデカトリエン-1-オール)。

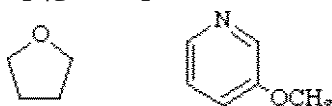
【0156】

別の好ましい態様において、 X^6 は、エタノール、グリセロール、およびフェノールから選ばれる。

【0157】

別の好ましい態様において、好ましくは、 X^6 は、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、

【化29】



からなる群から選ばれる。

【0158】

別の好ましい態様において、好ましくは、 X^6 は、好ましくは以下からなる群から選ばれる炭化水素である：

-芳香族炭化水素

-飽和炭化水素

-不飽和炭化水素、例えばアルケン、アルキン、またはジエン。

【0159】

別の好ましい態様において、好ましくは X^6 は1-4化学結合を有する飽和炭化水素である。

【0160】

別の好ましい態様において、好ましくは X^6 は、例えばヒドラジン、1,1-ジメチルヒドラジン、および1,2-ジメチルヒドラジンからなる群から選ばれるヒドロザイン(hydrozaine)である。

【0161】

別の好ましい態様において、好ましくは X^6 は、ペプチド、例えば1または2アミノ酸の長さを有する小ペプチドである。

【0162】

別の好ましい態様において、 X^6 は、エーテル、例えばジメチルエーテルまたはメチルエチルエーテルである。

【0163】

別の好ましい態様において、好ましくは X^6 は、ペプチド模倣物、例えば1または2アミノ酸の長さを有する小模倣物、例えばペプチドまたは還元ペプチド結合である。

【0164】

好ましい態様において、 X_8 は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である。他の好ましい態様において、 X_8 はNHまたはSHである。

【0165】

好ましい態様において、 X^1 - X^5 の少なくとも2つがD-アミノ酸である。ある好ましい態様において、 X^1 - X^5 の2つがD-アミノ酸である。別の好ましい態様において、 X^1 - X^5 の3つがD-アミノ酸である。別の好ましい態様において、 X^1 - X^5 の4つがD-アミノ酸である。別の好ましい態様において、 X^1 - X^5 の5つがD-アミノ酸である。

【0166】

ある好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号14からなる配列を有する。別の好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号15からなる配列を有する。別の好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号16か

10

20

30

40

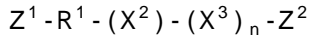
50

らなる配列を有する。別の好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号17からなる配列を有する。別の好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、配列番号18からなる配列を有する。

好ましいN末端修飾を有するGHS-R1Aリガンド

【0167】

本発明の第4の局面において、式I''' :

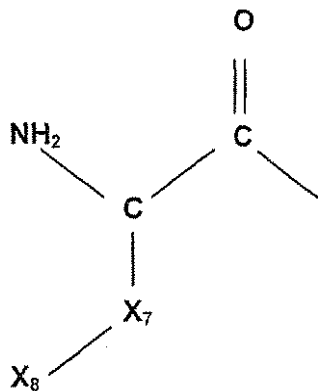


で示される構造を有するGHS-R1Aリガンド(またはその医薬的に許容される塩)を提供する
[式中、Z¹は所望により存在する保護基である；

R¹は、以下から選ばれる：

- a) Ala-または
- b) Ala-X¹-または
- c) GABA-または
- d) GABA-X¹-または
- e) アミノペンタノイル-X¹-または
- f) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- g) HAA-X¹-、または
- h) 以下に示す式Aで示される化合物：

【化30】

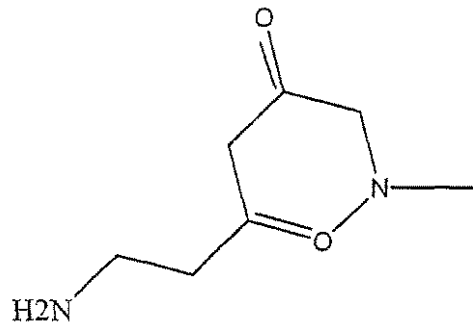


i) 以下に示す式i)で示される化合物：

j) 以下に示す式j)で示される化合物：

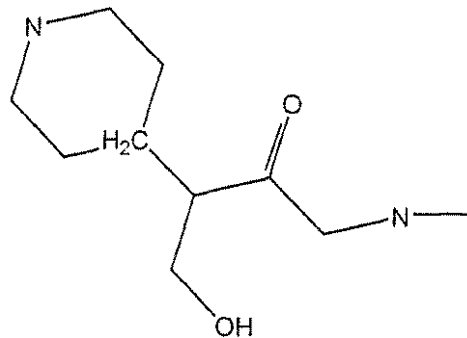
【化 3 1】

i)



10

j)



20

[式中、X7は、18化学結合の長さのスペーサーである；

X8は、水素結合ドナー、例えばアミンまたはヒドロキシル基である；

X¹は、天然および合成アミノ酸から選ばれる化合物である；

X²は、アンカー基、好ましくは、修飾されている天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸である； 30

各X³は、独立して天然および合成アミノ酸から選ばれるアミノ酸から選ばれる；

X³は、所望によりアンカー基であってよい；

Z²は、所望により存在する保護基である；

nは、0または1～35の範囲の整数である。]。

【 0 1 6 8 】

ある好ましい態様において、R1は上記式Aの化合物であり、X7は、好ましくは4-5化学結合の長さを有する。好ましい態様において、X8はNHまたはSH、より好ましくはアミンまたはヒドロキシル基である。

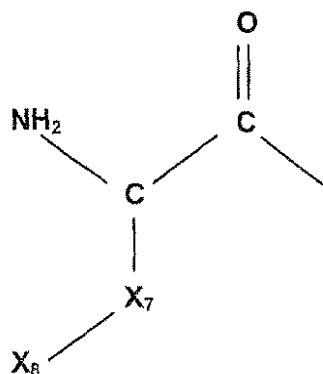
【 0 1 6 9 】

40

本発明の別の好ましい態様において、R1は以下から選ばれる：

- a) Ala-または
- b) Ala-X¹-または
- c) GABA-または
- d) GABA-X¹-または
- e) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- f) HAA-X¹-、または
- g) 以下に示す式Aの化合物：

【化 3 2】



10

または上記化合物(i)または(j)。

【 0 1 7 0】

本発明の別の好ましい態様において、 R^1 は以下から選ばれる：

- a) Ala-または
- b) Ala- X^1 -または
- c) GABA-または
- d) GABA- X^1 -または
- e) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- f) HAA- X^1 -。

20

【 0 1 7 1】

本発明の別の好ましい態様において、 R^1 は以下から選ばれる：

- a) Ala-または
- b) Ala- X^1 -または
- e) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- f) HAA- X^1 -。

【 0 1 7 2】

本発明の別の好ましい態様において、 R^1 は以下から選ばれる：

- c) GABA-または
- d) GABA- X^1 -または
- e) ヒドロキシ酢酸(HAA)-または
- f) HAA- X^1 -。

30

【 0 1 7 3】

ある好ましい態様において、 X^2 は、修飾Ser、修飾Cys、および修飾Lysの群から選ばれ、例えば、 X^2 は修飾Serである。

【 0 1 7 4】

別の好ましい態様において、 X^2 は以下から選ばれる：

- a) デセン酸(LまたはD型)
- b) 5-ヘキセン酸(LまたはD型)
- c) 6-ヘプテン酸(LまたはD型)
- d) 7-オクテン酸(LまたはD型)
- e) 8-ノネン酸(LまたはD型)
- f) Ala-3-cp(LまたはD型)
- g) Ala-3-cb(LまたはD型)
- h) Phe-4-Me(LまたはD型)
- i) Phe-4-Et(LまたはD型)
- j) Phe-4-iPr(LまたはD型)
- k) Phe-4-Ph(LまたはD型)
- l) Beta-MeTrp(LまたはD型)

40

50

- m) Ala[3-(3-キノリニル)](LまたはD型)
- n) Ala[3-(2-ベンズイミダゾイル)](LまたはD型)
- o) ベンゾTrp(LまたはD型)
- p) 7-アザTrp(LまたはD型)
- q) Trp(5-NH₂)(LまたはD型)。

【0175】

本発明の第4の局面に用いる他の好ましいアンカー基には、上記「アンカー基」および「X²の好ましい態様」の項に開示の全ての態様が含まれる。

【0176】

本発明の好ましい態様において、GHS-R1Aリガンドは以下の1またはそれ以上から選ばれる：

式II' : Z¹-Ala-(X²)-(X³)_n-Z²

式III' : Z¹-Ala-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式IV' : Z¹-GABA-(X²)-(X³)_n-Z²

式V' : Z¹-GABA-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式VII' : Z¹-アミノペンタノイル-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式VIII' : Z¹-HAA-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式IX' : Z¹-HAA-(X²)-(X³)_n-Z²

(ここで、Z¹およびZ²は所望により保護基である。)

【0177】

本発明の別の好ましい態様において、GHS-R1Aリガンドは以下の1またはそれ以上から選ばれる：

式II' : Z¹-Ala-(X²)-(X³)_n-Z²

式III' : Z¹-Ala-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式IV' : Z¹-GABA-(X²)-(X³)_n-Z²

式V' : Z¹-GABA-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式VIII' : Z¹-HAA-Ser-(X²)-(X³)_n-Z²

式IX' : Z¹-HAA-(X²)-(X³)_n-Z²

(ここで、Z¹およびZ²は所望により保護基である。)

【0178】

(X³)_nは、好ましくは上記「(X³)_nの好ましい態様」の項に記載のあらゆる(X³)_nの態様を含む。

【0179】

本発明のある好ましい態様において、該化合物は配列番号8を有する。別の好ましい態様において、該化合物は配列番号9を有する。別の好ましい態様において、該化合物は配列番号19を有する。

機能性

【0180】

本明細書の記載のGHS-R1Aリガンドは、上記のGHSのレセプター、すなわち、レセプターGHS-R 1aに活性である。該化合物は該レセプターと結合し、レセプター活性を刺激、部分的に刺激、または阻害することができる。さらに、該化合物は、グレリンの作用をブロックすることにより他のGHS-R1Aリガンド、例えばグレリンの活性をモジュレートする、すなわち、アゴニストの作用と拮抗することができよう。

【0181】

GHS-R1Aのアゴニストは、完全アゴニスト(すなわち、グレリンの活性と等しい、該レセプターおよび情報伝達カスケードを完全に刺激することができる)であるか、または部分アゴニスト(すなわち、該レセプターおよび情報伝達カスケードを部分的に刺激することができるのみのリガンド：下記のごとく測定した。)であってよい。そのような部分アゴニストは、完全アゴニスト、例えばグレリンの作用と完全にまたは部分的に拮抗することもできよう。

【 0 1 8 2 】

該レセプター活性は、異なる技術（例えば、該レセプターの細胞内コンホメーション、G - タンパク質のレセプター結合活性、および / または細胞内メッセンジャーのレベル変化における変化の検出）を用いて測定することができる。

【 0 1 8 3 】

リガンドがグレリンレセプターを活性化する能力の1つの簡単な測定は、そのEC50、すなわち、該化合物が該化合物を用いて得ることができる最大効果の半分まで該レセプターを活性化するときの用量を測定することである。該レセプターは、原発性細胞の培養物（例えば、下垂体細胞）上で内因性に発現するか、またはグレリンレセプターをコードするcDNAを形質移入した細胞上で非相同的に発現することができる。これらの細胞種類のいずれかから調製した膜を用いるホールセルアッセイは、アッセイの種類に応じて使用することができる。

【 0 1 8 4 】

レセプターは通常、Gqシグナル伝達経路と主に結合すると考えられるので、Gq / G11シグナル伝達経路内での活性をモニターするあらゆる適切なアッセイ、例えば以下のものを使用することができる：

1) Gq / G11の活性化を測定するアッセイ（これは、例えばGTPγS結合の測定によって実施し、ノイズ比に対するシグナルを増大するために、抗 - G - アルファ - qまたは - 11抗体の沈降と組み合わせる。このアッセイはまた、Gq / 11以外のG - タンパク質とのカップリングを検出することもできる）；

2) 該経路における第1の下流エフェクター分子の1つあるホスホリパーゼ(phospholipase) C (PLC) の活性を測定するアッセイ（これは、例えばPLCの産物の1つであるイノシトールリン酸の蓄積を測定することによる）；

3) 該シグナル伝達カスケードにおけるより下流は、細胞内貯蔵物からのカルシウム動員である；

4) 更により下流シグナル伝達分子（例えば、異なる種類のMAPキナーゼ（ERK1/2、p38、junKなど）、NF-κBトランスロケーション、およびGRE駆動(driven)遺伝子転写）もまた測定することができる；

5) 蛍光でタグしたアレスチンの活性化グレリンレセプターとの結合。

【 0 1 8 5 】

GHS-R1Aリガンドの機能を測定する際に使用する適切なプロトコールの例を、実施例3に示す。

【 0 1 8 6 】

1実施態様において、化合物のレセプターGHS - R 1 Aとの結合は、上記の本明細書中に記載するアッセイの使用によって測定することができる。

【 0 1 8 7 】

本発明の記載するGHS-R1Aリガンドは、28aaアシル化ヒトグレリンと比べて機能活性を少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%（これは、本明細書中に上記するアッセイを用いて測定する）有することが好ましい。効力についてより大きいとは、より少ない量が結合阻害を達成するのに必要とされることを示す。

【 0 1 8 8 】

本発明の1実施態様において、該GHS-R1Aリガンドは、GHS - R 1 Aにおける効力(EC50)が500nMよりも低い。別の実施態様において、該化合物は、GHS - R 1 Aにおける効力(EC50)が100nMよりも低い、80nMよりも低い、60nMよりも低い、40nMよりも低い、20nMよりも低い、10nMよりも低い、5nMよりも低い、1nMよりも低い、0.5nMよりも低い、0.1nMよりも低い、0.05nMよりも低い、0.01nMよりも低い。

【 0 1 8 9 】

更なる実施態様において、GHS-R1Aリガンドの解離定数(Kd)は、500nM以下で

10

20

30

40

50

ある。更に別の実施態様において、リガンドの解離定数 (K_d) は、 100 nM 以下、 80 nM 以下、 60 nM 以下、 40 nM 以下、 20 nM 以下、 10 nM 以下、 5 nM 以下、 1 nM 以下、 0.5 nM 以下、 0.1 nM 以下、 0.05 nM 以下、 0.01 nM 以下である。

【0190】

結合アッセイは、異なる環境に存在する組み換え産生したレセプターポリペプチドを用いて実施することができる。該環境としては例えば、組み換え核酸もしくは天然核酸から発現するレセプターポリペプチドを含有する細胞エキス、または精製した細胞エキスを含み；そして、このものはまた例えば、組み換え方法によってまたは天然核酸（このものは、異なる環境中に導入される）から産生される、精製したGHSレセプターポリペプチドの使用を含む。

10

【0191】

組み換え発現したGHSレセプターの使用は、いくつかの利点（例えば、一定の細胞系中で該レセプターを発現し、その結果、該レセプター上で化合物に対する応答が他のレセプターでの応答とより容易に区別することができる能力）を与える。例えば、該レセプターは、セルライン（例えば、HEK 293、COS 7、およびCHO）（このものは、発現ベクターによっては該レセプターを通常は発現しない）中で発現することができる。ここで、該発現ベクターなしで該同じセルラインは、コントロールとして作用することができる。

20

保護基

【0192】

本明細書に記載のあらゆるGHS-R1Aリガンドは、N-末端もしくはC-末端、またはその両方で保護基を含み得る。

【0193】

N-末端アミノ基と共有結合する保護基は、インビボ条件下でアミノ末端の反応性を低下する。アミノ保護基としては、 $-C1 \sim 10$ アルキル、 $-C1 \sim 10$ 置換アルキル、 $-C2 \sim 10$ アルケニル、 $-C2 \sim 10$ 置換アルケニル、アリール、 $-C1 \sim 6$ アルキルアリール、 $-C(O) - (CH_2) 1 \sim 6 - COOH$ 、 $-C(O) - C1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O) -$ アリール、 $-C(O) - O - C1 \sim 6$ アルキル、または $-C(O) - O -$ アリールを含む。該アミノ末端保護基は、アセチル、プロピル、スクシニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、またはt-ブチルオキシカルボニルであることが好ましい。

30

【0194】

C-末端カルボキシ基と共有結合する保護基は、インビボ下でカルボキシ末端の反応性を低下する。該カルボキシ末端保護基は、最後のアミノ酸のカルボキシ基と結合することが好ましい。カルボキシ末端保護基としては、アミド、メチルアミド、およびエチルアミドを含む。

コンジュゲート

【0195】

本発明のGHS-R1Aリガンドは、コンジュゲート（すなわち、別の実体とコンジュゲートしたリガンドを含有する分子）の形態で供することができる。

40

【0196】

他の実体は、リガンドに対する改善された性質（例えば、安定性および半減期の改善などの観点で）を与えることができるいずれかの物質であり得る。

【0197】

本発明の別の実施態様において、1またはそれ以上のリガンドは、高分子とコンジュゲートする。該高分子は、典型的には分子量が約 $1 \sim 100\text{ kDa}$ （例えば、約 $3 \sim 20\text{ kDa}$ （例えば、 $5 \sim 10\text{ kDa}$ ））の範囲内である、いずれかの適切な高分子（例えば、天然または合成の高分子）であり得る。該高分子は、該GHS-R1Aリガンドに存在する反応性の基（例えば、アミン基またはチオール基）と結合する。

【0198】

50

適切な高分子の例としては、ポリアルキレンオキシド (P A O) (例えば、ポリアルキレングリコール (P A G) (例えば、直鎖または分枝のポリエチレングリコール (P E G) およびポリプロピレングリコール (P P G) を含む)、ポリビニルアルコール (P V A)、ポリ - カルボキシレート、ポリ - (ビニルピロリドン)、ポリエチレン - 共 - マレイン酸無水物、ポリスチレン - 共 - マレイン酸無水物、デキストラン (例えば、カルボキシメチル - デキストランを含有する) を含む。該高分子は P E G 分子、特に単官能 P E G (例えば、メトキシポリエチレングリコール (m P E G)) であることが好ましい。適当に活性化された P E G 分子は、Nektar Therapeutics Inc. (Huntsville Alabama、US) または Valentis、Inc. (Burlingame、CA U.S.A.) から入手可能である。あるいは、該高分子は、当該分野において知られる通常の方法 (例えば、WO 90/13540中に開示する方法) によって活性化することができる。活性化 P E G 高分子の具体例は、以下の直鎖の P E G を含む ; N H S - P E G (例えば、S P A - P E G、S S P A - P E G、S B A - P E G、S S - P E G、S S A - P E G、S C - P E G、S G - P E G、および S C M - P E G)、および N O R - P E G、B T C - P E G、E P O X - P E G、N C O - P E G、N P C - P E G、C D I - P E G、A L D - P E G、T R E S - P E G、V S - P E G、I O D O - P E G、M A L - P E G、および分枝 P E G (例えば、P E G 2 - N H S)、並びに米国特許第5,932,462号および第5,643,575号 (これらは共に、本明細書の一部を構成する) 中に開示されるもの。

10

【 0 1 9 9 】

該 P E G 化 (P E G y l a t i o n) (すなわち、該リガンドと該活性化高分子とのコンジュゲーション) は、確立された方法、例えば以下の文献 (これはまた、高分子の活性化に適した方法を記載する) 中に記載する方法に従って行なう。R. F. Taylorによる、(1991)、「Protein immobilisation. Fundamental and applications」、Marcel Dekker、N.Y.; S. S. Wongによる、(1992)、「Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking」、CRC Press、Boca Raton; G. T. Hermansonらによる、(1993)、「Immobilized Affinity Ligand Techniques」、Academic Press、N.Y.。

20

【 0 2 0 0 】

本発明によれば、該高分子を1またはそれ以上のGHS-R1Aリガンドとリンカーによって結合することも予期される。適切なリンカーは、当業者によってよく知られる。好ましい例は、塩化シアヌル酸である (Abuchowskiらによる、(1977)、J. Biol. Chem.、252、3578-3581 ; 米国特許第4,179,337号 ; Shaferらによる、(1986)、J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.、24、375-378)。

30

【 0 2 0 1 】

更に別の実施態様において、該GHS-R1Aリガンドは、オリゴ糖類分子 (例えば、デキストラン、グリカン、トランスフェリンなど) とコンジュゲートする。該コンジュゲートは、確立された技術 (例えば、Neose Technologies、Inc. (Horsham、PA.) から入手可能な技術) に従って達成することができる。

【 0 2 0 2 】

更に別の実施態様において、該GHS-R1Aリガンドは、I g G 分子の F c 領域 (典型的には、融合タンパク質の形態)、またはヒト血清アルブミンとコンジュゲートする。

40

【 0 2 0 3 】

あるいは、コンジュゲートの形態で該GHS-R1Aリガンドを供するために、該GHS-R1Aリガンドは、適切な反応性基を含むように修飾することができ、それにより修飾されるGHS-R1Aリガンドは、インビボで (個体に投与後に)、血液成分上の利用可能な反応性の官能基との共有結合によって、コンジュゲートを生成することができる。本発明はまた、該修飾されたGHS-R1Aリガンド、それらの使用方法にも関する。また、本発明は、上記の修飾された分泌促進物質と血液成分との間でインビボで生成するコンジュゲートに関する。本実施態様に従って得られるコンジュゲートは、対応する非修飾GHS-R1Aリガンドと比較してインビボ半減期を増大すると予期される。

【 0 2 0 4 】

50

この実施態様に従って、該GHS-R1Aリガンドは、化学的な反応性基（反応性の実体）で修飾する。該反応性の実体は、例えば様々な活性カルボキシル基（特に、エステル）（ここで、該ヒドロキシル部分は生理学的に許容し得る）から選ばれ得る。該基は、N - ヒドロキシスクシンイミド（NH S）、N - ヒドロキシ - スクシンイミド（スルホ - NH S）、マレイミド - ベンゾイル - スクシンイミド（M B S）、ガンマ - マレイミド - ブチリルオキシスクシンイミドエステル（G M B S）およびマレイミドプロピオン酸（M P A）からなる群から選ばれ得る。この実体の基にとっての実際の標的は、血液成分上の1級アミンである。活性実体の別の基は、マレイミド含有基（例えば、M P A）およびガンマ - マレイミド - ブチリルアミド（G M B A）によって構築される。該基は、血液成分上に存在するチオール基と反応する。該修飾GHS-R1Aリガンドが反応するように設計された血液成分は、利用可能な標的基（例えば、アミン基またはチオール基）を有するいずれかの血液成分であり得、このものは、インビボで該修飾GHS-R1Aリガンドと結合するための担体として適当であり、その結果、その循環性の半減期を延長する。該血液成分の例としては、血清アルブミンおよびI g Gである。

【0205】

上記の通り、修飾されたGHS-R1Aリガンドと血液成分との共有結合は、該修飾されたGHS-R1Aリガンドを本明細書に記載の方法により患者に直接的に投与することによってインビボで達成し得る。

製造方法

【0206】

本発明は、本明細書に記載のGHS-R1Aリガンドの製造方法にも関する。GHS-R1Aリガンドは、当該分野においてよく知られる技術を用いて製造することができる。例えば、GHS-R1Aリガンドのポリペプチド領域は、化学的にまたは生化学的に合成しまたは修飾することができる。ポリペプチドの化学的な合成の技術は、当該分野においてよく知られる（例えば、Vincent in Peptide and Protein Drug Delivery, New York, N. Y., Dekker, 1990を参照）。細胞中への核酸の導入および核酸の発現に関与する生化学合成についての技術は例えば、Ausubelによる、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley, 1987-1998、およびSambrookらによる、in Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989中に提示されている。本発明のGHS-R1Aリガンドを製造するのに用いるのに適した方法の他の例は、WO03084983(「Process for producing a modified peptide」、Daiichi Suntory Pharma co. Ltd)、WO0107475(「Novel peptides」、Kangawa Kenji)およびWO0192292(「Novel peptides」、Merck & Co. Inc.)。タンパク質の合成およびタンパク質の化学修飾技術も、当該分野で、例えば「Techniques in Protein Modification」、Roger L. Lundblad(CRC-Press)；「Chemical Approaches to the Synthesis of peptides and Proteins」、Paul Lloyd-Williams et al.(CRC-Press)；「Chemical Reagents for Protein Modification」、Roger L. Lundblad(CRC Press)からよく知られており、さらに、本発明のリガンドを修飾するための有機基は、当業者がよく理解している有機合成方法、例えば「Side Reactions in Organic Synthesis: A Guide to Successful Synthesis Design」、Florencio Zaragoza Doerwald(John Wiley and Sons)；「Modern Methods of Organic Synthesis」、第2版(Cambridge Texts in Chemistry and Biochemistry)、W. Carruthers；「Lipid Modifications of Proteins」、Methods in Enzymology, Volume 250、Elsevier Scienceを用いて合成してよい。

医薬組成物

【0207】

本発明のGHS-R1Aリガンドまたはその塩は未処理(生(き))の化学品として投与することが可能であるが、医薬組成物の形態で供することが好ましい。従って、1態様において、本発明は本発明のGHS-R1Aリガンド(またはその医薬的に許容される塩)を含有する医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、好ましくは医薬的に許容される担体、ピークル、および/または賦形剤を含む。該担体、ピークルおよび/または賦形剤は、GHS-R1Aリガンドまたはその塩と適合性であるべきである。好ましい態様において、該医薬組成物は本発

明に従ってヒトに投与した時に免疫性ではない。

【0208】

組成物、担体、希釈剤、および試薬に言及して本明細書で用いる用語「医薬的に許容される」、「生理学的に耐容性の」、およびその文法的変化は、互換性に用いられ、該物質が、悪心、目まい、胃の不調などの望ましくない生理学的効果を生じることなくヒトに投与することができる。

【0209】

その中に溶解または分散した活性成分を含む医薬組成物の製造法は当該分野でよく知られている。典型的には、そのような組成物は水性または非水性の液体溶液剤またはサスペンション剤などの無菌注射可能物として製造されるが、使用前に液体中の溶液またはサスペンションに適した固体形も製造することもできる。該製剤はエマルジョンにすることもできる。

10

【0210】

適切な医薬担体には、無菌水性溶液および種々の有機溶媒、および無菌固体希釈剤または充填剤が含まれる。固体担体の例には、ラクトース、石膏、ショ糖、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、カンテン、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはセルロースの低級アルキルエーテルがある。液体担体の例にはシロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン、または水がある。適切な賦形剤には、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど、またはその組み合わせがある。

20

【0211】

さらに、所望により、該組成物は、活性成分の効果を増強する少量の補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤などを含むことができる。好ましくは、該製剤はpHが3.5-8の範囲内、例えば4.5-7.5の範囲、例えば5.5-7の範囲、例えば6-7.5の範囲、最も好ましくは約7.3である。しかしながら、当業者が理解するように、pH範囲は、治療する個体と投与方法に応じて調整してよい。例えば、あるGHS-R1Aリガンドはより低いpHで容易に安定化させることができるので、本発明の別の好ましい態様において該製剤はpHが3.5-7の範囲内、例えば4-6、例えば5-6、例えば5.3-5.7、例えば5.5である。

【0212】

液体組成物は、水に加えて、水ではない液相を含むこともできる。そのようなさらなる液相の例には、グリセリン、植物油、例えば綿実油、有機エステル、例えばオレイン酸エチル、および水-油エマルジョンがある。

30

【0213】

本発明の医薬組成物は、その中にGHS-R1Aリガンドの医薬的に許容される塩を含むことができる。該塩はその治療的使用において許容されるものである。それにより、該塩がGHS-R1Aリガンドの生物活性を保持し、該塩が疾患の治療への適用および使用において悪影響や有害作用を持たないことを意味する。

【0214】

医薬的に許容される塩は標準的方法で製造される。GHS-R 1aリガンドが塩基である場合は、適切な溶媒中の過剰の有機酸または無機酸で処理する。GHS-R 1aリガンドが酸である場合は、適切な溶媒中の有機塩基または無機塩基で処理する。

40

【0215】

医薬的に許容される塩は、無機酸および有機酸の塩を含む酸付加塩であってよい。酸付加塩は、GHS-R1Aリガンドの遊離アミノ酸で形成される。適切な無機酸の典型的な例には、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、メタリン酸、リン酸、硫酸、および硝酸などが含まれる。適切な有機酸の典型的な例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン

50

酸、ステアリン酸、パルミチン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸などが含まれる。医薬的に許容される無機または有機酸付加塩のさらなる例には、J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2に記載の医薬的に許容される塩が含まれる(この内容は本明細書の一部を構成する。)。金属塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩であってよい。金属塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、およびマグネシウム塩などが含まれる。アンモニウムおよびアルキル化アンモニウム塩の例には、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ヒドロキシエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ブチルアンモニウム、およびテトラメチルアンモニウム塩などが含まれる。

10

【0216】

遊離カルボキシル基で形成される塩は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、または水酸化第2鉄のような無機塩基、ならびにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどのような有機塩基から誘導することができる。

【0217】

本発明のGHS-R1Aリガンドの医薬的に許容される酸付加塩の範囲内にはそのあらゆる水和物(水和物形)も含まれる。

【0218】

本発明の組成物は更に輸送分子を含有する。輸送分子は、該リガンドのアミノ酸骨格からアンカー基またはその部分の未熟な開裂を防ぐことによりアンカー基を含む本発明のGHS-R1Aリガンドの半減期を増大するために主に加えられる。輸送分子は、それを本発明のGHS-R1Aリガンド中に導入しまたは固定化する(anchor)ことによって作用する。

20

【0219】

当業者に知られているあらゆる適切な輸送分子を使用することができる。輸送分子の例は、コンジュゲートの項中に記載されている例が挙げられる。他の好ましい例は、リボソーム、ミセル、および/またはミクロスフェアが挙げられる。

【0220】

通常のリボソームは典型的に、リン脂質(天然または負に荷電)および/またはコレステロールから構成される。該リボソームは、水性コンパートメントで囲まれた脂質二重層に基づく小胞構造である。それらは、それらの生理化学的な性質(例えば、サイズ、脂質構成成分、界面電荷、並びにリン脂質二重層の数および流動度)が変わり得る。リボソーム生成のために最もよく用いられる脂質は、1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC)、1,2-ジステロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DMPE)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DPPE)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(モノナトリウム塩)(DMPA)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(モノナトリウム塩)(DPPA)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(モノナトリウム塩)(DOPA)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)](ナトリウム塩)(DMPG)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)](ナトリウム塩)(DPPG)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)](ナトリウム塩)(DOPG)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン](ナトリウム塩)(DMPS)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン](ナトリウム塩)(DPPS)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ

30

40

50

- 3 - [ホスホ - L - セリン] (ナトリウム塩) (DOPS)、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - (グルタリル) (ナトリウム塩)、並びに 1, 1', 2, 2' - テトラミリストイルカルジオリピン (アンモニウム塩) が挙げられる。リポソームの他の脂質またはモディファイヤーと組み合わせて DPPC から構成される製剤は、例えばコレステロールおよび / またはホスファチジルコリンと組み合わせることが好ましい。

【0221】

長時間循環するリポソームは、血管壁の浸透度が増大する身体部位で血管外遊出するそれらの能力を特徴とする。長時間循環するリポソームを製造する最も一般的な方法は、親水性の高分子ポリエチレングリコール (PEG) を該リポソームの外側の表面に共有結合させることである。好ましい脂質のいくつかは、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [メトキシ(ポリエチレングリコール) - 2000] (アンモニウム塩)、1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [メトキシ(ポリエチレングリコール) - 5000] (アンモニウム塩)、1, 2 - ジオレオイル - 3 - トリメチルアンモニウム - プロパン (クロリド塩) (DOTAP) を挙げられる。

【0222】

リポソームに利用可能な脂質は、Avanti、極性 lipids、Inc、Alabaster、ALによって供される。加えて、該リポソーム懸濁液は、保存時に遊離ラジカルおよび脂質 - 過酸化の損傷から脂質を保護する脂質 - 保護剤を含み得る。親油性の遊離ラジカルクエンチャー (例えば、アルファ - トコフェロールおよび水溶性の鉄特異的キレート因子) (例えば、フェリオキシアニン (ferrioxianine)) が好ましい。

【0223】

リポソームを製造するための様々な方法が利用可能であり、例えば、Szokaらによる、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467 (1980)、米国特許第4,235,871号、第4,501,728号、および第4,837,028号 (これらは全て本明細書の一部を構成する) 中に記載されている。1つの方法を、実施例5に記載する。別の方法は、不均一なサイズの多重膜ビークルを与える。この方法において、該ビークル生成の脂質は、適切な有機溶媒または溶媒系中に溶解し、そして真空下もしくは不活性ガス下で乾燥して、薄い脂質フィルムを得る。所望する場合には、該フィルムは適切な溶媒 (例えば、第3級ブタノール) 中に再溶解し、次いでこのものを凍結乾燥して、より均一な脂質混合物 (このものは、より容易に水和する粉末形の形態である) を得る。このフィルムを、標的薬剤および標的成分の水溶液で覆い、そして典型的には、攪拌しながら15 ~ 60分間水和する。得られた多重膜ビークルのサイズ分布は、該脂質をより激しい攪拌条件下で水和するかまたは可溶化洗浄剤 (例えば、デオキシコール酸) を加えることによって、より小さいサイズにシフトさせることができる。加えて、該リポソーム懸濁液としては、脂質保護剤 (これは、保存時の遊離ラジカルおよび脂質 - 過酸化の損傷から脂質を防止する) を含み得る。親油性の遊離ラジカルクエンチャー (例えば、アルファ - トコフェロール) および水溶性の鉄特異的なキレート因子 (例えば、フェリオキシアニン) が好ましい。

【0224】

ミセルは、水溶液中で界面活性剤 (疎水性部分および1個以上のイオン性またはそれ以外の強い親水性基を含む分子) によって生成する。固体の界面の濃度が増大するにつれて、空気 / 水またはガラス / 水の界面に吸着されるその単層は、密に (tightly) 充填され、その結果、更なる占有には、該2個の単層中にすでに存在する界面分子の過剰な圧力を必要とする。濃縮を超える溶解した界面活性剤の量の更なる増大は、ミセル中で凝縮するのに当量の新規な分子を生じる。このプロセスは、「臨界ミセル濃度」と呼ばれる特徴的な濃度で開始する。

【0225】

当該分野の当業者にとってよく知られる通常の界面活性剤は、本発明のミセルにおいて使用することができる。適切な界面活性剤としては、ラウリン酸 (laurate) ナトリウム、

10

20

30

40

50

オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オクタオキシエチレングリコールモノデシルエーテル、オクトキシノール 9、およびプルロニック (PLURONIC) F-127 (Wyandotte Chemicals Corp. 製) を含む。好ましい界面活性剤は、静脈内注射に適合し得る、非イオン性のポリオキシエチレン、およびポリオキシプロピレンの洗浄剤 (例えば、ツウィーン (TWEEN)-80、プルロニック F-68、n - オクチル - ベータ、- D - グルコピラノシド) などが挙げられる。加えて、リン脂質 (例えば、リボソームの産生における使用のために記載されているもの) はまた、ミセルの生成のために使用し得る。

【0226】

本発明の好ましい態様において、本発明組成物は、投与するまで別のコンパートメント中にある凍結乾燥物の GHS-R1A リガンドまたはその塩および溶媒を含む。別の態様において、該組成物は GHS-R1A リガンドまたはその塩の溶液である。両態様において、該溶媒は例えば本明細書に記載のあらゆる適切な溶媒であってよく、好ましくは該溶媒は生理食塩水である。

10

【0227】

本発明は、本発明の少なくとも 1 の GHS-R1A リガンドまたはその塩と医薬的に許容される担体を混合することを含む、本発明化合物を含む医薬または医薬組成物の製造方法にも関する。

【0228】

ある局面において、本発明は本発明の少なくとも 1 の GHS-R1A リガンドまたはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。好ましい態様において、該医薬組成物は本発明の少なくとも 2 の異なる GHS-R1A リガンドまたはその医薬的に許容される塩を含む。違いは、例えば異なるアンカー基を有する化合物であってよい。

20

【0229】

本発明のある態様において、該医薬組成物はさらにヒトグレリンまたはその類似体 (またはその各医薬的に許容される塩) を含む。

【0230】

別の好ましい態様において、該医薬組成物は、本発明の少なくとも 1 の GHS-R1A リガンドまたはその医薬的に許容される塩を、des アシル化グレリン様化合物またはその医薬的に許容される塩、例えば WO03051389 (Theratechnologies: 「Pharmaceutical compositions comprising unacylated ghrelin and therapeutical uses thereof」) に記載の des アシル化グレリン様化合物のいずれかと組み合わせて含む。

30

非経口投与のための組成物

【0231】

本発明の GHS-R1A リガンドまたはその塩は、非経口投与 (例えば、注射 (例えば、ボーラス注射または連続注入)) のために製剤化することができ、そしてアンプル、予め充填したシリンジ、小容量の注入剤、または多数回投与の容器 (保存剤を加える) 中の 1 回投与形態で供することができる。非経口投与用の医薬組成物には、油性または水性のビークル中の滅菌水性および非水性注射可能溶液剤、分散剤、サスペンション剤、またはエマルジョン剤、例えば水性ポリエチレングリコール中の溶液剤、および使用前に滅菌注射可能溶液剤または分散剤に再構成される滅菌粉末剤が含まれうる。

40

【0232】

該活性成分は、滅菌固体の無菌的な単離、または適切なビークル (例えば、滅菌性の発熱物質なしの水) を用いて使用前に構築するための溶液からの凍結乾燥、によって得られる粉末形態であり得る。水性液剤は必要ならば適当に緩衝化すべきであり、そして液体の希釈物は、最初に十分な量の生理食塩水またはグルコースを用いて等張性とする。該水性の液剤は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内の投与に特に適当である。使用する該滅菌水性媒質は全て、当該分野における当業者にとって知られる標準的な技術によって容易に入手可能である。

【0233】

GHS-R1A リガンドまたはその医薬的に許容し得る塩の溶液剤は、水または生理食塩水中

50

で製造することができ、場合により非毒性の界面活性剤と混合することができる。静脈内または動脈内投与のための組成物は、滅菌水性液剤（これはまた、緩衝剤、リボソーム、希釈剤、および他の適切な添加物をも含み得る）を含み得る。

【0234】

非経口使用用の油性または非水性の担体、希釈剤、溶媒またはピークルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、動物油、合成油、または植物油、および注射可能な有機エステルを含み、そして処方(formulatory)剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤または懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤を含み得る。それらの組成物において有用な油の具体例は、ピーナッツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ワセリン油、および鉱油を含む。非経口組成物において使用するのに適した脂肪酸は、オレイン酸、ステアリン酸、およびイソステアリン酸を含む。適切な有機エステルには、脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルが含まれる。

10

【0235】

非経口組成物において使用するのに適したせっけんは、脂肪アルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミンの塩を含み；そして、適切な界面活性剤は（a）カチオン性界面活性剤（例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、およびアルキルピリジニウムハライド）；（b）アニオン性界面活性剤（例えば、アルキル、アリアル、およびオレフィンのスルホネート；アルキル、オレフィン、エーテル、およびモノグリセリドのスルフェートおよびスルホスクシネート）；（c）非イオン性界面活性剤（例えば、脂肪アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリオキシエチレンポリプロピレン共重合体）；（d）両性界面活性剤（例えば、アルキル-、ベータ-、アミノプロピオネート、および2-アルキル-イミダゾリン第4級アンモニウム塩）；および（e）それらの混合物を含む。

20

【0236】

該非経口組成物は、典型的に溶液中の活性成分の重量比約0.5～約25%を含む。保存剤および緩衝化剤を使用することができる。注射の部位での刺激作用を最小としたりは排除するために、それらの組成物は、親水性-親油性のバランス（HLB）が約12～約17を有する1個以上の非イオン性界面活性剤を含み得る。それらの組成物中での界面活性剤の量は典型的には、約5～約15重量%の範囲である。適切な界面活性剤は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）、およびエチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量の付加物（このものは、プロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって得られる）を含む。該非経口組成物は、1回投与または複数回投与の密封容器（例えば、アンプルおよびバイアル）中で供することができ、そして、使用直前に注射のために滅菌液体賦形剤（例えば水）を添加するだけでよい凍結乾燥条件下で保存することができる。即座の注射液剤およびサスペンション剤は、上記の種類の滅菌粉末剤、顆粒剤および錠剤から製造することができる。

30

【0237】

注射または注入に適した医薬剤形は、リボソーム中でのカプセル化によって投与するのに適合した活性成分を含有する、滅菌水性の溶液剤または分散剤を含み得る。すべての場合に、最終的な剤形は、製造および保存の条件下で無菌であり、液体であり、且つ安定でなければいけない。

40

【0238】

滅菌注射可能な溶液剤は、適切な溶媒中の必要な量の該化合物またはその医薬的に許容し得る塩を、上記の種々の他の成分と混合し、必要に応じて過滅菌することによって製造する。

経口投与のための組成物

【0239】

経口投与後の個体において生物学的に活性なままであることができるこれらのGHS-R1Aリガンドの種類（例えば短鎖ペプチド）は、広範囲な経口投与剤形で製剤化し得る。該医

50

薬組成物および剤形は、活性成分として本発明の化合物もしくはその医薬的に許容し得る塩、またはそれらの結晶形態を含み得る。該医薬的に許容し得る担体は、個体または液体のいずれかであり得る。固体形態の製剤は、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散可能な顆粒剤を含む。固体の担体は、希釈剤、芳香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、湿潤剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化物質として作用し得る１個以上の物質であり得る。

【 0 2 4 0 】

該組成物は、本発明の化合物の重量比が約 0 . 5 % ~ 約 7 5 % であって、残りは適切な医薬的な賦形剤から構成されることが好ましい。経口投与の場合には、該賦形剤は、医薬的なグレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サツ

10

【 0 2 4 1 】

粉末剤の場合には、該担体は、細かく分割された固体（このものは、細かく分割された活性成分との混合物である）である。錠剤の場合には、該活性成分は、必要な結合能力を有する担体と適切な比率で混合し、そして所望する型およびサイズに成型する。該粉末剤および錠剤は、１ ~ 約 7 0 % の活性化化合物を含有することが好ましい。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、ペクチン、デキストリン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどを挙げられる。用語「製造」は、担体としてカプセル化物質を含む該活性化化合物の組成物を含むことを意図し、担体を含むか含まない活性化化合物が担体に取り囲まれ、それと一緒にカプセル剤を提供する。同様に、カシェ剤およびローゼンジー剤を含む。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、およびローゼンジー剤は、経口投与に適した固体形態であり得る。

20

【 0 2 4 2 】

本発明の滴剤は、滅菌または非滅菌の水性または油性の溶液剤またはサスペンション剤を含むことがあり、該活性成分を適切な水溶液中に溶解することによって製造することができる。このものは、場合により殺菌剤および／または殺真菌剤、および／またはいずれかの他の適切な保存剤を含み、そして場合により界面活性剤を含む。次いで、得られる溶液をろ過によって清浄化し、適切な容器に移し、次いでこのものを封し、そして 9 8 ~ 1 0 0 で 3 0 分間に保かまたはオートクレーブすることによって滅菌することができる。別法として、該溶液をろ過によって滅菌し、そして無菌的に該容器に移すことができる。該滴剤中での含有に適した殺菌剤および殺真菌剤の例は、硝酸または酢酸のフェニル水銀 (phenyl mercuric) (0 . 0 0 2 %)、塩化ベンザルコニウム (0 . 0 1 %)、および酢酸クロルヘキシジン (0 . 0 1 %) を挙げられる。油状溶液剤の製造に適した溶媒は、グリセロール、希アルコール、およびプロピレングリコールを含む。

30

【 0 2 4 3 】

経口投与に適した他の形態には、練り歯みがき剤 (toothpaste)、ゲル歯みがき剤 (gel dentrifice)、チューインガムが含まれる。乳剤は、水性プロピレングリコール溶液中の溶液剤として製造することができ、あるいは乳化剤（例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアカシア）を含み得る。水性溶液剤は、活性成分を水中に溶解し、そして適切な着色剤、芳香剤、安定化剤および増粘剤を加えることによって製造することができる。水性サスペンション剤は、細かく分割した活性成分を、水中で、粘性物質（例えば、天然または合成のガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）および他のよく知られる懸濁化剤と一緒に分散することによって、製造することができる。固体形態の製剤は、溶液剤、サスペンション剤、乳剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含み、そしてこのものは、活性成分に加えて、着色剤、芳香剤、安定化剤、緩衝剤、人工および天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含み得る。

40

局所投与のための組成物

【 0 2 4 4 】

50

本発明の化合物はまた、局所的に運搬することができる。局所投与のための領域は皮膚表面を含む。皮膚および粘膜組織による局所投与のための組成物は、刺激作用の徴候（例えば、膨潤または発赤）を生じてはいけない。

【0245】

本明細書に記載の化合物は経皮的に投与することができる。経皮投与には、典型的には薬剤を患者の全身循環内に経皮的に通過させるための薬剤の送達が含まれる。該皮膚部位には薬剤を経皮的に投与するための解剖学的領域が含まれ、前腕、腹部、胸、背中、臀部、乳様突起領域(mastoidal area)などが含まれる。

【0246】

本発明の化合物は、表皮への局所投与のために、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤またはローション剤、または経皮パッチとして製剤化することができる。軟膏剤およびクリーム剤は例えば、水性または油性の基材を用いて、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を加えて、製剤化することができる。ローション剤は、水性または油性の基材を用いて製剤化することができ、そしてこのものはまた通常、1個以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤または着色剤を含有する。口腔中での局所投与に適した組成物は、芳香基材（通常、スクロース、およびアカシアまたはトラガカント）中に活性薬剤を含有するローゼンジー剤；不活性基材（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中に活性成分を含有するトローチ錠；および、適切な液体担体中に活性成分を含有する洗口剤を含む。

エアロゾル、鼻内、または吸入送達用の組成物

【0247】

本発明化合物は鼻内投与を含む呼吸器に投与するために製剤化してよい。

【0248】

本発明の化合物は、鼻腔投与のために製剤化し得る。該溶液剤またはサスペンション剤は、通常の手法（例えば、ドロPPER、ピペット、またはスプレーを使用する）によって鼻腔に直接的に適用する。該組成物は、1回または多数回投与の形態で供し得る。後者のドロPPERまたはピペットの場合には、このものは、適切な予め決めた容量の該溶液剤またはサスペンション剤を患者に投与することによって達成し得る。スプレーの場合には、このものは、定量噴霧用(atomizing)スプレーポンプによって達成し得る。鼻内投与に適した製剤はEP 1 466 610に記載されている。

【0249】

吸入のための本発明化合物は、当業者に知られた方法を用いてエアロゾル、乾燥粉末に製造するか、または好ましくはそのような送達のための用具(例えば、Aradigm、Alkermes、またはNektarから市販されている)中、例えば微小滴にソルボライズ(solubilize)することができる。

【0250】

エアロゾルによって投与する組成物は、例えば生理食塩水中の溶液剤として製造することができ、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増大するための吸収促進剤を使用して、フルオロカーボンを使用して、および/または他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して製造することができる。

坐剤としての投与のための組成物

【0251】

本発明の化合物は、坐剤として投与するためにも製剤化し得る。低融点ワックス（例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物）を最初に融解し、そして該活性成分を、例えば攪拌によって均一に分散する。次いで、該溶融した均一な混合物を、通常のサイズの型中にそそぎ、冷却し、そして固化する。

【0252】

該活性化合物は、坐剤（例えば、本発明の化合物の約0.5%～約50%を含有する）中に製剤化し、ポリエチレングリコール（PEG）担体（PEG 1000 [96%] およびPEG 4000 [4%]）中に配分(dispose)する。

他のタイプの送達用の組成物

【0253】

インプラントのような本発明化合物の他のタイプの送達も予期される。

投与

【0254】

本発明の様々な化合物および方法のための適切な投薬計画は、当該分野においてよく知られる因子を考慮して決定することが好ましく、該因子としては投与される被験者の種類、年齢、性別、および該被験者の医学的な病気；投与の経路；該被験者の腎臓および肝臓の機能；所望する効果；並びに、使用する化合物を含む。

【0255】

毒性なしで効力を生じる範囲内の薬剤濃度を達成する際の最適な正確さは、標的部位への薬剤の利用可能性の動力学に基づく投薬計画を必要とする。これは、薬剤の分布、平衡、および排出の検討考察を含む。

【0256】

本発明は、好ましくは、食物摂取の増加が必要な患者、例えば虚弱な高齢の術後患者、例えば癌、心臓病などで引き起こされた悪液質の一部として食欲がない患者に、生理的食前状態にできるだけ似ているように、通常食前状態でグレリンにより達成される食欲を調節するグレリンレセプターに対する十分な追加の刺激入力をもたらすGHS-R1Aリガンドの投与方法に関する。

【0257】

本発明に従って使用する化合物の典型的な投与量(投与経路に関わらず)は、体重1kg当たりのグレリン10ng~10mgと等価な濃度である。用量レベルは、該化合物の活性および薬物動態プロファイル、すなわち、アシル化グレリンと比較した固有のin vitro活性、および該化合物の投与後に患者に観察される血漿曲線に基づく。選択した用量は、得られる活性曲線下面積がグレリン活性曲線下面積と等価であることを保証するよう投与する。

本明細書中の濃度および量は、グレリン(該グレリンは28aaアシル化ヒトグレリンである)の量の当量で示す。活性曲線は、上記の「機能性」の標題の項目中に記載する方法を用いて測定した化合物の固有の活性を乗じた血漿濃度曲線として定義する。

【0258】

好ましい実施態様において、該薬剤は、体重1kg当たり0.1μg~1mgのグレリン(例えば、体重1kg当たり0.5μg~0.5mgのグレリン、体重1kg当たり1.0μg~0.1mgのグレリン、体重1kg当たり1.0μg~50μgのグレリン、体重1kg当たり1.0μg~10μgのグレリン)と等価な濃度で投与する。

【0259】

用いる投与経路は、該リガンドの非分解性の生理活性形態が該循環中での優位な形態であって、これにより、GHS-R1Aレセプターに到達し、これらを刺激するであろうことを保証しなければならない。従って、該薬剤の最大の効果を得るために、1日に1~3回投与することが好ましく、各投与は、食事の45分以内(例えば、食事の30分以内、食事の25分以内、食事の20分以内、食事の15分以内、食事の10分以内、食事の5分以内)である。該薬剤は、各主な食事の前に投与することがより好ましく、例えば、1日に3回投与する。この投与計画は本明細書に記載のすべての投与経路に適用できる。

【0260】

本発明の化合物は、あらゆる適切な形、例えば1またはそれ以上の以下の投与形：経口、経鼻、非経口(皮下、静脈内、および筋肉内を含む)、局所、パッカル、舌下、経皮、吸入、無針、または坐剤の形で投与してよい。

皮下投与

【0261】

いずれかの非経口的な投与形態は、グレリンレセプター(これは、通常、食前の状況において末梢的に産生されるグレリンにとっての標的である)が、該システムの脱感作を生

10

20

30

40

50

じることなく、強く且つ適切な食欲の刺激を確かなものとするのに十分なレベルのGHS-R1Aリガンドまたはその塩の生理活性形態に曝露させることが本発明の一部であり得ることを保証する。しかしながら、おそらく処置する個体が長期間（例えば、数週間または数ヶ月間）、処置を受けなければいけないことを考えると、投与形態は本明細書に十分に適合することが好ましい。

【0262】

従って、本発明のGHS-R1Aリガンドまたはその塩を、生理活性形態（例えば、アシル化形態またはアンカー含有形）の十分なレベルが時間内に、例えば次の食事前に該レセプターに達するのを可能とするのに十分な量で皮下投与することが好ましい。皮下経路により投与する用量と頻度は上記の通りである。

10

ボラス投与

【0263】

その上、分子薬理学的な観点から、グレリンレセプターは通常、天然の作動性リガンドであるグレリンの濃縮物中で短時間のサージに曝露されることを見出したことは重要である。該GHS-R1aは、あるレセプターのクラス、いわゆるGタンパク質結合レセプターまたは7TMレセプター（これは、作動薬への連続的な曝露時に、脱感作し、内部移行し、そして下方調節されるであろう）に属する。これらの機構（これは、総シグナル形質導入システムに固有である）は、阻害性タンパク質（例えば、アレスチン）（これは、シグナル形質導入分子（例えば、Gタンパク質）の結合を立体的に遮断する）のレセプターリン酸化（これはそれ自身、該作動薬に対するレセプターの結合力を低下する）結合などのプロセスに関与する。脱感作プロセスを媒介する作動薬の別の部は、レセプター内部移行（すなわち、作動薬と結合することができる細胞表面からのレセプターの生理学的な除去）、並びにレセプターの下方調節（すなわち、レセプターの産生/発現の低下）である。レセプター内部移行は、レセプターの作動薬への短時間の曝露後に再感作プロセスによって起こり得て、ここで、該レセプターは脱リン酸化され、そして再び使用する細胞表面にリサイクルされる。理論に縛られるわけではないが、長時間の刺激の場合には（これは、例えば該作動薬の長時間の連続的な注入の間に起こるであろう）、レセプター下方調節プロセスは、標的細胞をそのシグナル形質導入システムにおいてこの状況に調節することを保証すると考えられている。

20

【0264】

本発明は、最大の応答を得、例えば脱感作の機構を避けるために、患者へのGHS-R1Aリガンドの最適な投与のための方法を提供する。

30

【0265】

従って、本発明は1態様において、ボラス（各主食前のボラスが好ましい）でのGHS-R1Aリガンドの投与に関する。当該分野における長時間の投与プロセスに対比して、ボラス投与は、食欲の刺激だけではなく、食物の摂取の刺激、体重増加の刺激、または体重維持をもたらすことが分かった。

【0266】

理論に縛られるわけではないが、GHS-R1Aリガンドの適切な用量の食前の皮下注射、静脈内注射、または短時間の注入は、食欲を誘発するGHS-R1Aレセプターの強い刺激が該患者の運動性などの制限を最小限にして得られることを保証すると考えられる。従って、例えば、臀部骨折を有する患者は、術後の状況下で、食前期間および必要ならば食中に処置することができるが、自由に動きまわり、重要な術後の理学療法投薬計画に参加するだろう。

40

【0267】

ボラス投与は、癌悪液質のような悪液質に罹患した個体の体重、脂肪量、および/または食欲の増加に特に関連がある。

【0268】

ある態様において、該医薬は食前に、0.3 μ g ~ 600mgグレリンと等価な量のGHS-R1Aリガンドまたはその塩を含むボラスとして適切な投与経路で投与される。より好ましくは、

50

該医薬は、食前に、 $2.0\mu\text{g} \sim 200\text{mg}$ グレリン、例えば $5.0\mu\text{g} \sim 100\text{mg}$ グレリン、例えば $10\mu\text{g} \sim 50\text{mg}$ グレリン、例えば $10\mu\text{g} \sim 5\text{mg}$ グレリン、例えば $10\mu\text{g} \sim 1.0\text{mg}$ グレリンと等価な量のGHS-R1Aリガンドまたはその塩を含むボラスとして投与される。本発明のある好ましい態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重または $2 \times 10\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と等価な量のボラスとして投与される。的確な量は、例えば本発明組成物のバイオアベイラビリティに依存し、バイオアベイラビリティが高いと用量は低くなる。

適 応

【0269】

この項を含む本願を通して、GHS-R1Aリガンドが特定の適応に有用と記載されている時は、用語GHS-R1Aリガンドは、所望により本明細書に記載の医薬組成物の形の、GHS-R1Aリガンド、およびその塩、水和物またはあらゆる他の誘導体などを含むと理解される。

10

【0270】

本発明は、必要とする個体を治療するための医薬の製造における本発明の1またはそれ以上のGHS-R1Aリガンドの使用に関する。好ましくは、該個体は本発明のGHS-R1Aリガンドで治療可能な病的状態に罹患するか、罹患するリスクがある。本発明は、該個体に本発明の1またはそれ以上のGHS-R1Aリガンドを投与することを含む必要とする個体の治療方法にも関する。

【0271】

すなわち、本発明のGHS-R1Aリガンドを用い、該治療からの利益を受けることができるあらゆる個体を治療することができよう。ある好ましい態様において、本発明の1またはそれ以上のGHS-R1Aリガンドを以下のあらゆるものに用いる。

20

【0272】

本発明のある局面において、GHS-R1AリガンドはGHS-R1Aアゴニストである。

【0273】

該GHS-R1Aアゴニストは、下記病状および下記疾患の1またはそれ以上の治療または予防に用いることができよう。

【0274】

ある態様において、GHS-R1Aリガンドを悪液質/栄養失調の予防および治療や患者の代謝恒常性の維持に用いてよい。

【0275】

用語：悪液質は、ギリシア語で「悪い(bad)」に対するカコス(kakos)、および「疾患(condition)」に対するヘキス(hexis)に由来する。悪液質、すなわち消耗は、人々のエネルギー、幸福感、生活の質を奪い、他者への依存度を増大させる、いくつかの重症疾患の最も苦しみそしてひどい症状の1つである。

30

【0276】

悪液質の第1の徴候は、脂肪組織だけではなく、筋肉組織および骨さえもの体重の低下である。この非脂肪組織はまた、「除脂肪体重」としても知られる。加えて、食欲(摂食障害)、脱力感(無力症)、およびヘモグロビンレベルの低下(貧血症)が存在する。

【0277】

悪液質の処置は、単により多くを摂食するという問題ではない。ヒトが食べることを欲する場合でさえも、彼もしくは彼女が食べることを試みる場合でさえも、人々が胃管によってもしくは静脈内で栄養素を与えられる場合でさえも、該疾患は通常は軽減されない。

40

【0278】

最近の研究は、病気は現在、支配をうけている疾患の存在に対する身体の反応の部分とみなすと示している。最近の研究はまた、ある場合には、腫瘍そのものが悪液質を誘発する物質を産生するとも示す。

【0279】

すなわち、ある局面において、本発明は以下のための医薬を製造するための本明細書に記載のGHS-R1Aリガンドの使用に関する：

a) 食欲の刺激、および/または

50

- b) 食物摂取の刺激、および/または
- c) 体重増加の刺激、および/または
- d) 体脂肪量の増加、および/または
- e) 除脂肪体重の増加。

【 0 2 8 0 】

具体的には、GHS-R1Aリガンドは、下記に罹患した個体の悪液質または栄養失調の予防および治療に用いることができよう：

- 癌
- エイズ(AIDS)
- 心不全
- 例えば、COPD、肺線維症、嚢胞性線維症、または -1-抗トリプシン欠乏による肺機能不全
- 例えば糸球体腎炎、尿細管間質性腎症、遺伝性腎症(例えば、多発性嚢胞腎)、高血圧症、糖尿病、血管疾患、閉塞性尿路疾患による腎不全
- 例えば、ウイルス性肝炎、中毒性肝炎、線維症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、遺伝性肝疾患による肝不全
- 自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、全身性エリテマトーデス
- 重症慢性疾患、例えば結核
- 胃切除を受けた患者
- 臓器移植患者
- 大外科手術からの回復患者
- 外傷、例えば特に外科的介入を必要とする外傷からの回復患者
- 未熟児および在胎期間に対して体重が小さい児(children born small for gestational age)。

10

20

【 0 2 8 1 】

本発明のGHS-R1Aリガンドは悪液質状態を防止するために予防的に投与することも好ましい。すなわち、悪液質および栄養失調の治療に加えて、本発明のGHS-R1Aリガンドは以下から生じる異化状態のような異化状態の予防または治療に有用かもしれない：

- 重症疾患
- 重症感染症、例えば敗血症
- 重症の火傷
- 大きな外傷
- 大外科手術、例えば消化器外科手術、心臓胸部外科手術、移植
- 異化剤、例えばグルココルチコイドによる治療。

30

【 0 2 8 2 】

例えば食欲および/または体重および/または栄養状態の改善により生じるような生活の質(QOL)に対するGHS-R1Aリガンドの効能により、本発明のGHS-R1Aリガンドは、高齢者の虚弱の予防と治療に適している。

【 0 2 8 3 】

別の態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、心不全の予防または治療に有用である。具体的には、心不全は、虚血性心疾患、心筋症、高血圧、弁機能不全、または肺疾患、例えば慢性気管支炎、肺性高血圧、肺気腫による心不全、または遺伝的欠陥による心不全によるものであってよい。

40

【 0 2 8 4 】

さらに、本発明のGHS-R1Aリガンドは、組織性虚血の予防または治療に有用である。例えば、虚血は、例えば冠動脈疾患による心臓虚血、または血栓塞栓症による脳虚血であってよい。

【 0 2 8 5 】

さらに、本発明のGHS-R1Aリガンドは、骨および軟骨関連疾患の予防および/または治療に適している。具体的には、GHS-R1Aリガンドは骨粗鬆症の予防または治療に有用である

50

。

【0286】

また、本発明のGHS-R1Aリガンドは大骨折後の骨折の治癒および回復を促進することにより骨折の治療に適している。

【0287】

本発明のGHS-R1Aリガンドは、胃の運動性と胃内容排出の増加により治療される個体の栄養状態も改善する。したがって、本発明のGHS-R1Aリガンドは、例えば糖尿病患者、腎不全患者、肝不全患者、特発性胃不全麻痺患者、重症患者、麻酔を受けた患者、および外科手術を受けた患者のような胃内容排出の遅延/胃不全麻痺の治療または予防に有用でありうる。

10

【0288】

さらにGHS-R1Aリガンドは術後イレウスの予防および治療に有用でありうる。

【0289】

さらなる態様において、GHS-R1Aリガンドは、炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患の予防および治療に有用である。

【0290】

さらなる態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、悪性疾患、例えば乳癌や甲状腺癌の治療に有用である。

【0291】

さらなる態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、甲状腺機能亢進症の治療に有用であり、本発明のGHS-R1Aリガンドは甲状腺機能亢進状態から甲状腺機能正常状態に転換した個体の体重増加を防ぐのに用いてよい。

20

【0292】

本発明のGHS-R1Aリガンドは、睡眠障害の治療にも有用であり、GHS-R1Aリガンドは睡眠障害の治療に用いてよい。

【0293】

さらに別の態様において、本発明は、リポジストロフィ症候群を治療し、またはリポジストロフィ症候群を予防または治療するための医薬を製造するためのGHS-R1Aリガンドの使用に関する。リポジストロフィ症候群は、脂肪組織の貯蔵の一部または全身性の損失を特徴とする希な障害の異種群を含む。ある患者は美容上の問題だけかもしれないが、他の患者は重症の代謝的合併症、例えば異常脂質血症、肝臓脂肪症、および重症のインスリン抵抗性を有することがある。これら障害は、遺伝性(家族性または遺伝性リポジストロフィ)であるか、または種々のタイプの疾患または薬剤に二次的に生じうる(後天性リポジストロフィ)。

30

【0294】

本発明の別の局面において、GHS-R1Aリガンドは、GHS-R1Aアンタゴニスト、GHS-R1A逆アゴニスト、またはGHS-R1A部分アゴニストである。あらゆるそのような化合物を用いてグレリンの1またはそれ以上の作用を阻害することができる。そのような阻害は、多くの疾患、症候群、および状態、例えば食物摂取の相対的増加と関連するかそれに起因する病状を治療するのに有用かもしれない。

40

【0295】

本発明のGHS-R1Aアンタゴニスト、GHS-R1A逆アゴニスト、またはGHS-R1A部分アゴニストは、肥満の予防と治療、例えば体重の減少および体重維持に特に適している。さらに、これら化合物は、摂食障害、例えば過食症、夜間摂食、または渴望の治療に有用かもしれない。

【0296】

GHS-R1アンタゴニストおよび部分アンタゴニストは、糖尿病の予防および/または治療に用いてもよい。

組み合わせ処置

【0297】

50

本発明の更なる態様において、本発明の化合物は、更なる生理学的に活性な物質、治療学的方法、または生理学的に活性な物質と組み合わせて投与することができる。用語：別の物質および/または治療学的方法との「組み合わせ」とは、本明細書中、該別の物質および/または治療学的方法をそうして処置する個体に、GHS-R1Aリガンドを用いる個体の処置の前、その間（同時を含む）、および/またはその後、投与することを意味する。本明細書中に記載する組み合わせ処置の全ての場合に、該組み合わせは、キット・イン・パートシステム(kit-in-part systems)の形態であり得て、ここで、該組み合わせる活性物質は、同時の、連続的な、または別個の投与のために使用し得る。全ての場合に、本明細書中に記載する薬剤のいずれかが、医薬的に有効な量で投与（すなわち、該薬剤もしくは医薬組成物の各活性成分の総量を伴う投与、または意義ある患者の利益を示すのに十分である方法）されることが好ましい。

10

【0298】

以下の項目において、本発明の好ましい実施態様における組み合わせ治療は、以下の通りに分類される：

1) 全ての活性成分が食欲・調節薬剤であるかまたは悪液質を処置するのに有用な他の方法である組み合わせ；

2) GHS-R1Aリガンドを用いて処置する疾患または病気の原因となるかまたは関連する疾患に対して活性な成分または治療法と、GHS-R1Aリガンドとの組み合わせ；

3) 分泌促進物質（例えば、グレリンまたはGHS-R1Aリガンド）を用いて処置する疾患または病気に関連する症状に対する活性成分または治療法と、GHS-R1Aリガンドとの組み合わせ。

20

【0299】

当然に、上記の群の組み合わせもまた、本発明の範囲である。

全ての活性成分が、食欲・制御薬剤であるか、あるいは他の方法では悪液質および/またはリポジストロフィを処置するのに有用である、組み合わせ

【0300】

本発明のGHS-R1Aリガンドは、他の食欲・制御薬剤（例えば、1種類以上の成長ホルモン分泌促進物質、例えば、GHS-R1Aリガンドまたはグレリン自体）を含む）と組み合わせて投与し得る。別の分泌促進物質化合物との組み合わせ投与に適した他の分泌促進物質は、本明細書中に記載するあらゆるGHS-R1Aリガンドである。本発明の1つの好ましい実施態様において、野生型グレリン（ヒト野生型グレリンが最も好ましい）は、1またはそれ以上の本発明のGHS-R1Aリガンドと組み合わせて投与する：この組み合わせは、該リガンドがグレリンレセプターに及ぼす効果を増大しおよび/または延長すると認識される。本発明の別の好ましい実施態様において、野生型グレリンでないGHS-R1Aリガンドは、本発明のGHS-R1Aリガンドと組み合わせて投与する：この組み合わせは、該リガンドがGHS-R1Aレセプターに及ぼす影響を増大しおよび/または延長すると認識される。同様な様式で、いくつかの異なるGHS-R1Aリガンド（本発明の少なくとも1種類のGHS-R1Aリガンドを含む）を個体に投与し、グレリンレセプターに及ぼす効力を増大し得る（例えば、異なる種類のリガンドの2倍以上、3倍以上、4倍以上、5倍以上、6倍以上、7倍以上、8倍以上）。本発明に記載するGHS-R1Aリガンドはまた、医薬的に有効な量の成長ホルモン（hGHを含む）と組み合わせて投与し得る。

30

40

【0301】

本発明の1つの好ましい実施態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、IGF-1、IGFBP-3、またはALS（IGF-1が好ましい）と組み合わせて投与し得る。この組み合わせ処置における理論的根拠は、悪液質個体において低いことが知られる、IGF-1、IGFBP-3、および/またはALSのレベルを増大することである。

【0302】

本発明の更なる実施態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、食欲を刺激することが知られる化合物（例えば、メラノコルチンレセプター拮抗薬）、ニューロペプチドYレセプター作動薬（例えば、ニューロペプチドYレセプターの個々のサブタイプにとって選

50

拮的な作動薬を含む)、レプチンもしくはレプチンレセプター作動薬、カンナビノイド(例えば、マリファナおよびマリファナ誘導体を含む)、抗精神病薬(特に、非定型抗精神病薬(例えば、セルチンドール(sertindole)、スルピリド、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン、アミスルプリド(Amisulpride)、ジブラシドン、およびオランザピン)と組み合わせて投与し得る。

GHS-R1Aリガンドと、GHS-R1Aリガンドを用いて処置する疾患または病気の原因となるかまたは関連する疾患に対して活性である成分または療法、との組み合わせ

【0303】

特に癌性悪液質に関して、本発明のGHS-R1Aリガンドの投与は、いずれかの抗癌治療(例えば、抗悪性腫瘍薬の化学療法、放射線療法、および外科的な処置を含む)と組み合わせて使用し得る。特に、そのものは、化学療法および放射線療法と組み合わせて使用する。従って、1実施態様において、本発明は有効な量の放射線療法および有効な量の本発明のGHS-R1Aリガンドを投与することを含む癌の処置方法に関する。GHS-R1Aリガンドを用いる処置は、放射線療法処置の開始前に開始し得る。該類似体は、(例えば放射線療法中に)連続的に投与するか、または周期的に(例えば、放射線療法を用いる期間の間に)投与し得る。

【0304】

別の実施態様において、本発明は癌の処置方法に関し、有効な量の抗悪性腫瘍薬化学療法および有効な量の本発明のGHS-R1Aリガンドを投与することを含む。GHS-R1Aリガンドを用いる処置は、化学療法の処置の開始前に開始し得る。そのものは、化学療法の間に連続的に投与し得て、あるいはそのものは、一定の間隔で(例えば、化学療法を用いる期間の間)投与し得る。

【0305】

更に、該組み合わせ処置は、GHS-R1Aリガンドと抗悪性腫瘍薬化学療法との同時処方であり得る。

【0306】

本発明のGHS-R1Aリガンドはまた、医薬的に有効な量の糖質コルチコイドステロイドおよび運動促進性処置、並びに癌治療において使用される他の処置と組み合わせても投与し得る。従って、別の好ましい実施態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、医薬的に有効な量の以下のもののうちの1つと組み合わせて投与する：

プロゲステロン薬剤(例えば、メガストロール(megastrol))、および/または、シプロヘプタジン(および/または、他の5-HTレセプター拮抗薬)、および/または、

分枝アミノ酸、および/または、

オキサンドラリン(oxandralin)、および/または、

抗-TNF-アルファ剤(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、またはアダリムマブ)、および/または、

テストステロン、および/または、

「カクテル」(免疫栄養、抗酸化剤およびCOX-2インヒビターを含有する)、および/または、

カンナビノイド、および/または、

エイコサペンタエン酸、および/または、

メラトニン、および/または、

サリドマイド、および/または、

2 アドレナリン作動性薬剤(悪液質(例えば、癌性悪液質)の処置において最も好ましい)。

【0307】

更に別の実施態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドは、抗炎症性化合物(N該(例えば、インドメタシン、COX1インヒビターもしくはCOX2インヒビター)が好ましい)、および/または抗-TNF-アルファ化合物(例えば、インフリキシマブ、エタ

ネルセプト、またはアダリムマブ)と組み合わせて投与する。別の組み合わせは、エリスロポエチン/EPOと一緒にあり得る。別の組み合わせは、アンジオテンシンII降下剤(ビトル(Vitor))と一緒にあり得る。別の組み合わせは、選択的なアンドロゲンレセプターモジュレーターと一緒にあり得る。別の組み合わせは、レニン-アンジオテンシン系の作動薬、オピオイドレセプター作動薬、またはペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターガンマ作動薬の1つ以上と一緒にあり得る。

【0308】

リポジストロフィの処置に関して、本発明は別の実施態様において、本発明のGHS-R1Aリガンドを、リポジストロフィ処置(例えば、脂肪異常栄養症候群を処置するのに適した本明細書中に記載する処置または化合物の1つ以上)と組み合わせて投与する、処置に関する。

10

【0309】

従って、本発明の方法において、本発明のGHS-R1Aリガンドと組み合わせて投与し得る他の生理学的に活性な物質は、以下のものを含む：

a) レプチン(レプチンは、リポジストロフィに関係する代謝異常における正の効果を有することが分かった。この処置は、レプチンの低血漿中レベルを患っている患者および正常なレベルを有する患者の両方に利点を有することが分かった)；

b) ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター(PPAR-)作動薬(PPAR-はいくつかの研究において、脂肪細胞代謝および代謝異常症候群にとって重要であることが実証されており、そしてPPAR-作動薬はリポジストロフィの症状を低下するであろうと提案されている)；

20

c) レニン-アンジオテンシン系の作動薬(HAARTを用いる処置は、T-細胞中のACEの活性を増大することが分かり、このことは、該レニン-アンジオテンシン系がHAART誘発性リポジストロフィを改善し得ることを意味する)；

d) オピオイドレセプター拮抗薬(オピオイドレセプター拮抗薬(例えば、ナロキソンおよびナルトレキソン)は、プロテアーゼインヒビター処置からリポジストロフィの最初の症状の発生までの時間を延長することが分かった)；

e) デス-アシルグレリン(例えば、デス-アシルグレリンと組み合わせたグレリンは、インスリン耐性を低下することが分かり、このことは、リポジストロフィ症候群の重要な特徴である)；

30

f) アディポネクチン、並びにインスリン耐性およびインスリン耐性が病態生理学的な機構である疾患の治療および/または予防のための他の化合物を含有する抗糖尿病処置；

g) rhGHを用いる処置は、「野牛肩」、躯幹の脂肪の大きさの低下を引き起こし、そして少数の患者における除脂肪体重を増大することが報告されている。しかしながら、脂肪の減少および脂質異常症は改善されず、そして血中グルコースのコントロールが悪化した。hGHを用いて処置する症候群の例は、HIV、AIDS、および癌を含む。理論に縛られるわけではないが、本発明のリガンドを用いる処置は、hGHを用いて処置する患者における体脂肪を維持しおよび/または増大し、その結果、hGHによって引き起こされるリポジストロフィを有効に相殺し、または少なくとも低下する、と考えられる。従って、1つの好ましい実施態様において、本発明は、本発明のリガンドを成長ホルモンと組み合わせた使用(HIV、AIDS、および/または癌性悪液質を患っている個体が好ましい)に関する。リガンドを用いる該処置は、個体が成長ホルモンを用いる処置を受ける前、および/またはその間、および/またはその後であり得る。該成長ホルモンは、hGHであることが好ましい；

40

h) 本明細書に記載する異なる分泌促進物質の組み合わせを用いる処置。

GHS-R1Aリガンドと、該GHS-R1Aリガンドを用いて処置される疾患または病気と関連する症状に対する活性成分または治療、との組み合わせ。

【0310】

本発明は更に、該組み合わせにおける1つの成分を悪液質を患っている個体において経験し得る症状または病気を処置するために使用する、組み合わせ処置に関する。従って、

50

GHS-R1Aリガンドの投与に関する使用および組み合わせ処置はまた、1つ以上の以下のものの組み合わせにおける処置に関与し得る。

【0311】

a) 臨床的なうつ病の予防、および/または軽減、および/または治療(ここで、該組み合わせ処置は更に、該抗うつ薬、もしくはその該プロドラッグ、またはそれらの該抗うつ薬もしくは該プロドラッグの医薬的に許容し得る塩を投与することを含む)。上記の組み合わせ処置の場合には、該抗うつ薬は、ノルエピネフリン再取り込みインヒビター(NERI)、選択的セロトニン再取り込みインヒビター(SSRI)、モノアミン酸化酵素インヒビター(MAO)、NERI/SSRIの組み合わせ、または非定型抗うつ薬、該抗うつ薬のプロドラッグ、またはその抗うつ薬もしくは該プロドラッグの医薬的に許容し得る塩であることが好ましい。

10

【0312】

1つの好ましい抗うつ薬は、選択的セロトニン再取り込みインヒビター(SSRI)、もしくはそのプロドラッグ、または該SSRIもしくは該プロドラッグの医薬的に許容し得る塩である。該SSRIは、シタロプラム、エスシタロプラム、フェモキセチン(femoxetine)、フルオキセチン、フルボキサミン、インダルピン(indalpine)、インデロキサジン、ミルナシبران、パロキセチン、セルトラリン、シブトラミン、ジメルジン、もしくは該SSRIのプロドラッグ、または該SSRIもしくは該プロドラッグの医薬的に許容し得る塩であることが好ましい。上記のうち、シタロプラムおよびエスシタロプラム、それらのプロドラッグもしくは医薬的に許容し得る塩は、本発明に記載する組み合わせ処置の実施態様において好ましい。

20

【0313】

c) 精神疾患の予防、および/または軽減、および/または治療(ここで、組み合わせ処置は更に、抗精神病薬、そのプロドラッグ、または該抗精神病薬もしくは該プロドラッグの医薬的に許容し得る塩を投与することを含む)。本発明に従って組み合わせ処置において使用する好ましい抗精神病薬は、クロルプロマジン、ハロペリドール、クロザピン、ロキサピン、塩酸モリンドン、チオチキセン、オランザピン、ジブラシドン、塩酸ジブラシドン、プロクロルペラジン、ペルフェナジン、塩酸トリフロペラジン、およびリスペリドンを含む。

【0314】

d) 不安症の予防、および/または軽減、および/または治療(ここで、組み合わせ処置は更に、抗不安症薬、そのプロドラッグ、または該抗不安症薬もしくは該プロドラッグの医薬的に許容し得る塩を投与することを含む)。本発明に記載する組み合わせ処置において使用する好ましい抗不安症薬は、アルプラゾラム、クロナゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、塩酸クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、塩酸ブスピロン、塩酸ドキセピン、パモ酸ヒドロキシジン、およびクロナゼパムを含む。

30

医学的なパッケージング

【0315】

本発明の化合物は、単独でまたは医薬的に許容し得る担体もしくは賦形剤と組み合わせで、1回投与または複数回投与のいずれかで、投与し得る。該製剤は容易に、当該分野の当業者にとって知られる方法によって1回投与剤形で供し得る。

40

【0316】

本発明の1またはそれ以上の化合物はキットで提供することが好ましい。該キットは典型的に、投与のための剤形中に活性化合物を含む。剤形は十分な量の活性化合物を含み、その結果、所望する効果が、被験者に投与する場合に(1日以上期間にわたって、1日少なくとも1回の食事の前であることが好ましく、各主な食事の前(例えば、1日に3回)であることがより好ましい)得られ得る。

【0317】

従って、該医学的なパッケージングは、関連する投与投薬計画に対応する用量単位の量を含むことが好ましい。従って、1実施態様において、該医学的なパッケージングは、上

50

で定義する化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および医薬的に許容し得る担体、ビークル、および/または賦形剤を含有する医薬組成物を含み、ここで、該パッケージングは7~21個の用量単位またはその倍数(multiples)を有し、その結果、投与の1週間または投与の数週間の間、用量単位を有する。

【0318】

1実施態様において、該医学的なパッケージングは、1週間内に1日に1回投与するためのものであり、そして7個の用量単位を含み、別の実施態様においては、該医学的なパッケージングは、1日に2回投与するためのものであり、そして14個の用量単位を含む。更に別のより好ましい実施態様において、該医学的なパッケージングは、1日に3回投与するためのものであり、そして21個の用量単位を含む。

10

【0319】

該用量単位は上で定義するとおりであり、すなわち、用量単位は、GHS-R1Aリガンドまたはその塩を、0.3 μ g ~ 600 mgのグレリン、例えば2.0 μ g ~ 200 mgのグレリン、5.0 μ g ~ 100 mgのグレリン、10 μ g ~ 50 mgのグレリン、10 μ g ~ 5 mgのグレリン、10 μ g ~ 1.0 mgのグレリンと等価な量で含むことが好ましい。

【0320】

該医学的なパッケージングは、非経口(特に、皮下投与)に適したいずれかの形態であり得る。好ましい実施態様において、該パッケージングは、薬包(例えば、注射用ペン(injection pen)のための薬包)の形態であり、該注射用ペンは例えば、インスリン処置から知られる注射用ペンである。

20

【0321】

該医学的なパッケージングが1つ以上の用量単位を含む場合には、該医学的なパッケージングは、各投与を1用量単位にのみ調節する機構で供する。

【0322】

好ましくは、キットは、所望する効果を達成するための用量単位、および具体的な期間にわたって採取される剤形の量の使用を示す指示を含むことが好ましい。従って、1実施態様において、該医学的なパッケージングは、該医薬組成物を投与するための指示を含む。特に、該装置は、食間、または好ましくは食事のほぼ45分前(例えば、食事のほぼ30分前、食事のほぼ25分前、食事のほぼ20分前、食事のほぼ15分前、食事のほぼ10分前、食事のほぼ5分前)のいずれかでの該医薬組成物の投与に言及する指示を含み得る。

30

(図面の説明)

【0323】

図1: 本発明に用いる好ましい合成アミノ酸の例。

【0324】

図2: 本発明化合物で処置したラットの総体重増加(詳細は実施例6参照)。下の部分は結果を箱髭図で示す。箱は第一四分位数~第三四分位数にわたり、中央値に線を付す。髭は最高値と最低値を示す。

【0325】

図3: 本発明化合物で処置したラットの皮下脂肪体(fat pad)重量(詳細は実施例6参照)。グレリンおよびGTP-5(高用量)は、精巣上体脂肪蓄積の有意な増加をもたらした。グレリン、GTP-5(高用量)、およびGTP-6(両用量)は、皮下脂肪蓄積の有意な増加をもたらした。

40

【実施例】

【0326】

実施例 1

競合的結合アッセイ

トランスフェクトしたCOS-7細胞を、トランスフェクトした1日後に、放射性リガンドの5~8%の結合を目的として、密度 1×10^5 細胞/ウェルで培養プレートに移し

50

た。トランスフェクトの2日後に、競合的結合実験を、 ^{125}I -グレリン (Amersham、Little Chalfont、UK) の25 pMを用いて4で3時間行なった。結合アッセイを、50 mM ヘペス (Hepes) 緩衝液 (0.5 mL、pH 7.4、1 mM CaCl_2 、5 mM MgCl_2 および0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン、40 マイクログラム/mL バシトラシンを添加する) 中に行なった。非特異的な結合は、非標識化グレリンの1マイクロモルの存在下の結合として測定した。細胞を氷冷緩衝液 (0.5 mL) 中、および溶解緩衝液 (8 M 尿素、3 M 酢酸中の2% NP40) (0.5~1 mL) 中で2回洗浄し、そして該結合放射能を計数した。測定は、2組で行なった。初期の実験は、定常状態の結合はこれらの条件下で放射性リガンドを用いて達成されることを示した。

実施例2

ラット下垂体細胞アッセイ

【0327】

Sprague-Dawley雄アルビノラット(250~255グラム)を群ケージ(4~8匹/ケージ)に収容し、12時間光周期の部屋に置く。室温を19~24℃に保つ。培地はすべてGibcoから、トリプシンはWorthingtonから、BSA、DNアーゼ、 T^3 、およびデキサメサゾン Sigma (St Louis、USA) から得ることができる。ラットを断頭し、下垂体を解剖する。下垂体中葉 (neurointermediate lobe) を除去し、残る組織を速やかに氷冷分離緩衝液 (0.25% D-グルコース、2% 非必須アミノ酸、および1% BSA添加Gey培地、pH7.3) に入れる。組織を小片に切断し、3.8 mg/mL トリプシンおよび330 $\mu\text{g/mL}$ DNアーゼ添加分離緩衝液に移す。この混合物を95/5% O_2/CO_2 雰囲気中、37℃で35分間、70回転/分でインキュベーションする。次に、組織を上記緩衝液で3回洗浄する。次いで、標準パスツールピペットを用い、組織を吸引して単細胞とする。分散後、細胞をナイロンフィルター (160 μm) でろ過し、未消化組織を除去する。細胞浮遊液をトリプシン阻害剤 (0.75 mg/mL) 添加分離緩衝液で3回洗浄し、最後に培養液: 25mM HEPES、4mM グルタミン、0.075% 重炭酸ナトリウム、0.1% 非必須アミノ酸、2.5% FCS、3% ウマ血清、10% 新鮮ラット血清、1nM T^3 、および40 $\mu\text{g/L}$ デキサメサゾンを添加したDMEM (pH 7.3) に 2×10^5 細胞/mLの密度で再浮遊させる。細胞をマイクロタイタープレート (Nunc、Roskilde、Denmark)、200 μL /ウェルに播き、37℃および8% CO_2 で3日間培養する。

【0328】

培養期間後、細胞を刺激緩衝液 (1% BSA、0.25% D-グルコースおよび25mM HEPES添加HBS S、pH7.3) で2回洗浄し、次いで37℃および5% CO_2 で1時間ブレインキュベーションする。緩衝液を新しい刺激緩衝液 (37℃) に交換する。試験化合物溶液を加え、プレートを37℃および5% CO_2 で15分間インキュベーションする。培地をデカントし、放出されたGHを分析する。GHRHを用いるインキュベーションは、すべてヒトGHRH (1-29NH₂) を用いて行う。

GHアッセイ

【0329】

ラットGHは、 ^{125}I 標識ラットGH、ラットGHに対するウサギ抗体、およびウサギ抗体に対する抗体でコートしたシンチレーション近接アッセイ粒子 (SPA-particles、Amersham、Buckinghamshire、UK) を用いる社内開発競合ラジオイムノアッセイ (RIA) により測定する。検出限界は4ng/mL 血漿であり、アッセイ内およびアッセイ間の変動係数 (CV) はそれぞれ9.5% および6.2% である。

実施例3

GHS-1a レセプターの機能試験

【0330】

トランスフェクションおよび組織培養: COS-7細胞を、10%ウシ胎児血清、2mM グルタミン、および0.01 mg/mL ゲンタマイシン添加Dulbecco改良Eagle培地1885中で増殖させた。細胞を先に記載のごとくクロロキン添加リン酸カルシウム沈殿法を用いてトランスフェクトした (Holst et al. Mol. Pharm (1998); 53;1;p166-175、*「Steric hindrance mutagenesis versus alanine scan in mapping of ligand binding sites in the tachykinin N K1 receptor」*)。遺伝子投与実験では種々の量のDNAを用いた。最大信号を生じるcDNA (20

10

20

30

40

50

$\mu\text{g}/75\text{cm}^2$)の量を用量反応曲線に用いた。HEK-293細胞を10%ウシ胎児血清、2mM グルタミン、および0.01 mg/mlゲンタマイシン添加した高グルコース含有D-MEM、Dulbecco改良Eagle培地31966中で増殖させた。細胞をLipofectamine 2000(Life Technologies)でトランスフェクトした。

【0331】

ホスファチジルイノシトール代謝回転：トランスフェクションの1日後にCOS-7細胞を10%ウシ胎児血清、2mM グルタミン、および0.01 mg/mlゲンタマイシン/ウェル添加培地1mL中の5 μCi の $[\text{}^3\text{H}]$ -ミオイノシトール(Amersham、PT6-271)で24時間インキュベーションした。細胞を、140mM NaCl、5mM KCl、1mM MgSO_4 、1mM CaCl_2 、10mM グルコース、0.05%(w/v)ウシ血清添加した緩衝液20mM HEPES(pH7.4)で2回洗浄し、10mM LiCl添加0.5mL緩衝液で37 で30分間インキュベーションした。種々の濃度のペプチドで37 で45分間刺激した後、細胞を10%氷冷過塩素酸で抽出し、次いで氷上で30分間インキュベーションした。得られた上清をHEPES緩衝液中のKOHで中和し、生じた $[\text{}^3\text{H}]$ -イノシトールリン酸を記載したごとくBio-Rad AG 1-X8陰イオン交換樹脂で精製した。測定はデュプリケートで行った。

10

【0332】

CRE、SRE、およびNF- κ Bレセプターアッセイ：96ウェルプレートに播いたHEK293細胞(30000細胞/ウェル)を一過性にトランスフェクトした。CREレセプターアッセイの場合は、細胞をpFA2-CREBおよびpFR-Lucレセプタープラスミド(PathDetect CREB trans-Reporting System、Stratagene)またはSRE-Luc(PathDetect SRE Cis-Reporting System、Stratagene)および示した量のレセプターDNAの混合物でトランスフェクトした。トランスフェクション後、細胞を実験を通して低血清(2.5%)に維持し、細胞内情報伝達経路の各阻害剤で処理した。トランスフェクションの1日後に細胞をアッセイ容量100 μL の培地中の各リガンドで5時間処理した。細胞をPBSで2回洗浄し、100 μL ルシフェラーゼアッセイ試薬(LucLite、Packard)を加えてアッセイを終わらせた。ルミネッセンスをTopCounter(Top Count NXT(登録商標)、Packard)で5秒間測定した。ルミネッセンス値を相対光単位として(RLU)得る。

20

【0333】

MAPキナーゼアッセイ：COS7細胞(播く密度150,000細胞/ウェル)をアッセイプレート中でトランスフェクションした。トランスフェクションの2日後に示した濃度のリガンドをいかなる血清も含まないアッセイ培地に加え、37 で10分間インキュベーションした。培地を除去し、氷冷PBSで2回洗浄して反応を止めた。細胞を試料用緩衝液中で溶解し、Laemmli(「Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4」、Nature vol 227、p680-685)に従ってSDS/10% PAGEで分離した。タンパク質をニトロセルロース上に移し、マウスモノクローナル抗phospho(antiphospho)-ERK1/2抗体(Santa Cruz Biotechnology)の1:5000希釈を用いてWesternブロット分析を行った。総ERKタンパク質を抗ERK抗体(Santa Cruz Biotechnology)の1:10000希釈を用いて測定した。ブロットを抗マウスホースラディッシュパーオキシダーゼ・コンジュゲート第2抗体でプローブし、増強化学ルミネッセンス試薬(Amersham Bioscience、New Jersey、US)を用いて可視化し、濃度測定分析にて定量した。ERK1/2リン酸化をデータをphospho-ERK1/2の総ERK1/2に対する比で表現することによりタンパク質のローディングに従って正規化した。結果を非刺激mockトランスフェクト細胞において得られた値のパーセンテージで表した。

30

40

実施例4

ラットにおける皮下(s.c.)経路による2週効果試験の実例フォーマット

【0334】

目的	体重と総体脂肪量を効果的に増加し、食物摂取を増加させる1日 s. c. 用量の確立
種/系統	ラット (Sprague-Dawley、Cr1 CD(登録商標)(SD) IGS BR)
動物数	雄8匹/群
製剤	サスペンション/溶液(特定する)
処置群	第1群：コントロール(ビークル) 第2群：陽性コントロール(グレリン) 第3～5群：本明細書に記載の化合物の1つ(異なる3用量) 第6～8群：本明細書に記載の化合物の1つ(異なる3用量)
死亡率、 臨床徴候	2回/日
体重、 食物と水の摂取	最初と最後の2日間は毎日、その他は2回/週
血液生化学	投与前、および第7および14日： ー低密度リポタンパク質(LDL)および高密度リポタンパク質(HDL) ーリン脂質 ートリグリセリド ー総コレステロール
投与	皮下、1日2回(5mL/kg)
in vivo体組成評価	第7および14日：全身：体ミネラル含有量、除脂肪体重、脂肪含有量、および脂肪率%の評価(Discovery(登録商標)-A QDRシリーズ、デュアルエネルギーX線デンスitometer使用)
最終屠殺	試験終了時に動物を屠殺する。
脂肪体解剖	精巣上体、皮下、および腹膜後脂肪体の解剖と計量
肉眼検査	所望による
GLP	試験は特にQuality Assurance Unit(品質保証部門)の監査を受けない。

10

20

(このアッセイを用い、食物摂取を低下させ、試験期間中の体重増加を最小限にする能力を示すことによりグレリンアンタゴニストの効果を評価することもできる。)

30

実施例5

本発明に用いる医薬組成物を製造するのに適した処方例

【0335】

それぞれデパルミトイルDL- -ホスファチジルコリン(DPPC)およびホスファチジルコリンとコレステロール(PC/Chol)の混合物を含む異なる2タイプのリポソームを製造することができる。該リポソームは、クロロホルムに脂質を溶解および混合することにより製造することができる。次に、クロロホルムを回転蒸発により一夜除去し、得られる脂質フィルムを最初にエタノール(99,9%)でストリップし、次いで回転蒸発器中に一夜放置する。次に、多層リポソームをHEPES緩衝液(10mM HEPES、50mM KCl、1mM NaN₃、pH=5,5)で少なくとも1時間水和して形成する。水和温度は51 であつた(リン脂質の温度は10 以上)。次に、該リポソームをチップソニケーターを用いて1時間、10分毎に30秒間ソニケーションする。約100nmの単層リポソームを100nmポリカーボネートフィルタを通して押し出すことにより多層リポソームから製造し、Zetasizer 4(Malvern、UK)を用いる動的光散乱(DLS)によりサイズ測定を行う。T_mは、示差走査熱量計(DSC; MicroCal(登録商標) Incorporated)により測定する。本発明のリガンドは、個体に60 μg/500 μLの用量で製剤を投与する約2時間前に加える。Intralipid(イントラリピッド)30%は、Danish University Hospital Copenhagen(Rigshospitalet)の地元の薬局から購入してよい。1000 mLに、精製ダイズ油300 g、精製卵リン脂質12 g、グリセロール無水物16.7g、注射用水(適宜加えて1000mLとする)を含む。水酸化ナトリウムでpH約7.5に調整する。

40

実施例6

50

皮下グレリン、GTP-5、およびGTP-6の長期効果を評価する前臨床試験

試験計画

【0336】

48(Sprague-Dawley(SD) IGS BR)ラットを試験に用いた。動物を個々にケージに入れ、市販飼料のR34(Lactamin AB、Sweden)を与えた。動物に自由給水させた。全動物に対し実験開始前に少なくとも7日間の順化期間を与えた。動物を6群(n=8)に分け、以下のごとく1日2回皮下注射した：

第1群：コントロール(NaCl)

第2群：陽性コントロール、グレリン200 µg/kg体重/注射

第3群：GTP-5 50 µg/kg体重/注射

第4群：GTP-5 200 µg/kg体重/注射

第5群：GTP-6 50 µg/kg体重/注射

第6群：GTP-6 200 µg/kg体重/注射。

使用化合物の配列：

【0337】

GTP-5：27アミノ酸長、セリン-3側鎖上にオクタノイル(GABA=4-アミノ酪酸)
GABAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR (配列番号8)

GTP-6：28アミノ酸長、セリン-3側鎖上にオクタノイル基(bA=beta-アラニン)
bASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR (配列番号9)。

【0338】

動物の体重とその餌および水の量を毎日記録した。動物の一般健康状態の変化の徴候として食物摂取、活動性、および毛の質の変化を1日2回検査した。

【0339】

投与前、第7および14日に、動物をイソフルランで麻酔し、血液を眼窩静脈層から採取した。血液を臨床化学的(ASAT、ALAT、ビリルビン、アルブミン、クレアチニン、LD、GGT、カリウム、ナトリウム、グルコース、IgF-1、インスリン、およびレプチン)および血液学的(白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板、およびヘマトクリット)に分析した。血液採取後、動物を屠殺し、精巣上体、皮下、および腹膜後脂肪体を切除し、計量した。

結果

【0340】

動物はすべて試験中に体重が増加した。グレリン群は生理食塩水群より有意に体重が増加した。さらにGTP-5(高および低用量)群およびGTP-6(高および低用量)群はすべて生理食塩水より高い体重増加を示した(表1)。

表1. 動物の総体重増加(g)。平均±S. D.

	体重増加(g)
第1群 生理食塩水	66,8 ± 14,4
第2群 グレリン	92,1 ± 9,0
第3群 GTP-5 50 µg	75,4 ± 14,3
第4群 GTP-5 200 µg	78,2 ± 16,3
第5群 GTP-6 50 µg	79,3 ± 10,0
第6群 GTP-6 200 µg	77,8 ± 10,2

【0341】

グレリン処置動物は、コントロール群に比べて累積食物摂取量がより高かった。さらに、GTP-5高用量群および両GTP-6群は、コントロール群より多く餌を食べる傾向があった(図2)。

【0342】

図2は、総体重増加を示す。下の部分は結果を箱髷図で示す。箱は第一四分位数～第三四分位数にわたり、中央値に線を付す。髷は最高値と最低値を示す。

【0343】

図3は、皮下脂肪体重量を示す。グレリンおよびGTP-5(高用量)は、精巣上体脂肪蓄積の有意な増加をもたらした。グレリン、GTP-5(高用量)、およびGTP-6(両用量)は、皮下脂肪蓄積の有意な増加をもたらした(図3)。

結論：

- ・グレリン(高用量)、GTP-5(高および低用量)、およびGTP-6(高および低用量)はすべて、体重増加と累積食物摂取量の増加に関連した。
- ・グレリン(高用量)、GTP-5(高用量)、およびGTP-6(高および低用量)は皮下脂肪蓄積の増加をもたらした。

実施例7

GHS-R1aアゴニストまたはアンタゴニストの効果を示す臨床試験

10

【0344】

本発明のGHS-R1aアゴニストまたはアンタゴニスト(好ましくは実施例5に従って製造)、または生理食塩水コントロール溶液をそれを必要とする患者に例えば皮下投与により投与する。好ましい用量は各食事前、例えば食事の20分前に投与する1.0mgグレリンと等価である。

【0345】

該化合物の効果は、例えば個体のBMIの変化を試験し、体脂肪量、食物摂取量を測定し、生活の質に関する質問表により示すことができる。

実施例8

GHS-R1Aアンタゴニストの試験

20

【0346】

本発明のある態様において、GHS-R1AリガンドはGHS-R1Aアンタゴニストである。そのようなアンタゴニズム(拮抗)を試験するため、本明細書に記載の、例えば実施例2または3に記載のアッセイを用いてよい。例えば実施例2または3に記載のアッセイの場合は、刺激中の拮抗作用を試験するため細胞を以下のいずれかのごとくインキュベーションする：

- (i)異なる量のGHS-R1Aアゴニスト、例えばグレリン、および1またはそれ以上の固定濃度の推定アンタゴニスト、または
- (ii)固定最大下量のGHS-R1Aアゴニストおよび異なる量の推定アンタゴニスト。

【0347】

拮抗はアッセイにおけるグレリンの反応を低下させる推定アンタゴニスト化合物の能力により検出することができる。

30

実施例9

過食障害(BED)の本発明のGHS-R1aアンタゴニストによる治療のための臨床プロトコール

【0348】

Diagnostic and Statistical Manual IV(DSM-IV、American Psychiatric Association刊)に従ってBEDの推奨診断基準/研究基準に適合する対象45人を試験に含める。A1の不連続期間は2時間であり、D項の頻度を決定する方法は過食が起きる日数を数える。

【0349】

試験は、二重盲検プラセボ対照法で行う。対象を3群(各n=15)、A群、B群、C群に分ける。対象に摂取した食物の種類と量および摂取した時間について日記をつけさせる。試験のこの初期は4週間(「馴らし期(Run-in Phase)」)であり、次いで下記のごとく3治療計画の1で対象の治療を開始する。試験期間を通して、患者に摂取した食物の種類と量および摂取した時間について日記をつけさせる。治療期間は4週間である(「治療期」)。

40

【0350】

投与：A群の対象は、1日3回(起きている時間を等分する)皮下プラセボ注射(NaCl)を受ける。B群の対象には、5 μ g/kg体重の本発明GHS-R1Aアンタゴニストを1日3回皮下注射し、C群の対象には、500 μ g/kg体重の本発明GHS-R1Aアンタゴニストを1日3回皮下注射する。

【0351】

対象の日記を治験担当医が調査し、過食回数を調べ、さらに摂取食物量/カロリー/過食

50

/回(EDE)を記録する。

【 0 3 5 2 】

過食障害(過食発現/発症)の頻度の減少は、各対象の4週間治療期間中の過食回数を馴らし期間中の過食障害の回数で割って計算して定義し、次いでB群とA群の結果、およびC群とA群の結果を統計的に比較する。

【 0 3 5 3 】

発症時に摂取した食物量の変化は、各対象の4週間治療期間中の過食発現中に摂取したカロリー数を馴らし期間中の過食障害発現中に摂取したカロリー数で割って計算し、次いでB群とA群の結果、およびC群とA群の結果を統計的に比較する。

(配列表)

【 0 3 5 4 】

(In all cases, polypeptides can be generated as artificial sequences using e.g. synthetic constructs.)

<110> Gastrotech ApS

<120> GHS-R1A ligands

<130> P976DK00

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

10

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Amino acid in position 3 is modified with a fatty acid

<400> 1

SEQ ID NO: 1:

Gly Ser Ser Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys

Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg

20

30

<210> 2

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Amino acid in position 3 is modified with a fatty acid

40

<400> 2

SEQ ID NO: 2

Gly Ser Ser Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Arg Lys Glu
Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg

<210> 3

<211> 28

<212> PRT

<213> Rattus rattus

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Amino acid in position 3 is modified with a fatty acid

<400> 3

SEQ ID NO: 3:

Gly Ser Ser Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Lys Ala Gln Gln Arg Lys
Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg

SEQ ID NO: 4: 28 amino acids long; octanoyl group on the serine-26 sidechain
(acylation)

dRdPdQdLdKdAdPdPdKdKdSdEdKdRdQdQdVdRdQdHdEdPdSdLdFdS(CO-
C7H15)dSG

SEQ ID NO: 5: 28 amino acids long, (PS=phosphatidyl serine)

GS(PS)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 6: 28 amino acids long, (Dec=decenoic acid)

GS(Dec)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 7: 30 amino acids long, octanoyl group on the serine-3 sidechain

GSS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPRGG

SEQ ID NO: 8: 27 amino acids long, octanoyl on the serine-3 sidechain (GABA=4-aminobutyric acid)

GABAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 9: 28 amino acids long, octanoyl group on serine-3 sidechain (bA=beta-alanine)

bASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

10

SEQ ID NO: 10: 5 amino acids long, octanoyl on d-serine-3 sidechain
dLdFdS(CO-C7 H15)dSG-NH2

SEQ ID NO: 11: 28 amino acids long, myristoyl on the serine-3 sidechain
GSS(CO-C13-H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 12: 28 amino acids long, farnesyl on the serine-3 sidechain
GSS(C15-H25)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

20

SEQ ID NO: 13: 28 amino acids long, cholesterol on the serine-3 sidechain
GSS(cholesterol)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 14: 7 amino acids long, (Nal=naphthyl-alanine)
D-Lys-Phe-D-Trp-D-Ala-(2')-Nal-D-His-D-Ala-NH2

30

SEQ ID NO: 15: 6 amino acids long, (Nal=naphthyl-alanine)
D-Lys-Nal-D-Trp-D-Ala-(2')-Nal-D-Ala-NH2

SEQ ID NO: 16: 6 amino acids long
D-Lys-Phe-D-Trp-D-Ala-Trp-D-His-NH2

SEQ ID NO: 17: 6 amino acids long
D-Lys-Phe-D-Trp-D-Ala-2-MeTrp-D-His-NH2

40

SEQ ID NO: 18: 5 amino acids long, (Nal= naphthyl-alanine, Aib=aminoisobutyric acid)

D-Lys-Phe-Nal-D-His-Aib-NH₂

SEQ ID NO: 19: 4 amino acids long, octanoyl on the serine-2 sidechain,
(HAA=hydroxy acetic acid)

HAA-SS(CO-C7 H15)FL-NH₂

SEQ ID NO: 20: 28 amino acid long, GABA: 4-aminobutyric acid, octanoyl on
serine-3 sidechain

10

GABASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 21: 27 amino acid long, bA: beta-alanine, octanoyl on serine-2
sidechain

bAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR

SEQ ID NO: 22: 28 amino acid long, GABA: 4-aminobutyric acid, octanoyl on
serine-2 sidechain

20

GABAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPRGABA

SEQ ID NO: 23: 29 amino acid long, bA: beta-alanine, octanoyl on serine-3
sidechain

bASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPRbA

SEQ ID NO: 24: 27 amino acid long, GABA: 4-aminobutyric acid, octanoyl on serine-
2 sidechain

30

GABAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR-NH₂

SEQ ID NO: 25: 28 amino acid long, bA: beta-alanine, octanoyl on serine-3
sidechain

bASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPR-NH₂

SEQ ID NO: 26: 27 amino acid long, GABA: 4-aminobutyric acid, octanoyl on serine-
2 sidechain, (CH₂-NH): reduced peptidebond

40

GABAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQP(CH₂-NH)R

SEQ ID NO: 27: 28 amino acid long, bA: beta-alanine, octanoyl on serine-3
sidechain, (CH₂-NH): reduced peptidebond
bASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQP(CH₂-NH)R

SEQ ID NO: 28: 27 amino acid long, GABA: 4-aminobutyric acid, octanoyl on serine-
2 sidechain
GABAS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPD

10

SEQ ID NO: 29: 28 amino acid long, bA: beta-alanine, octanoyl on serine-3
sidechain
bASS(CO-C7 H15)FLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPD

【 0 3 5 5 】

当業者は、配列番号4～29のような本明細書に記載のポリペプチド配列をホモローガスなペプチド配列に置換することができることを理解すべきである。例えば、本明細書に記載のものと少なくとも60%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば、本明細書に記載のものと少なくとも65%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも70%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも75%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも80%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも85%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも87%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも90%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも91%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも92%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも93%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも94%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも95%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも96%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも97%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも98%の配列同一性を有するポリペプチド配列、例えば本明細書に記載のものと少なくとも99%の配列同一性を有するポリペプチド配列で置換してよい。あらゆる場合において、本明細書に記載のアッセイのいずれかを用いて該ホモローガスなポリペプチドも望ましい生物活性(GHS-R1Aアゴニストまたはアンタゴニスト活性)を提供することを証明することができる。

20

30

【 図面の簡単な説明 】

40

【 0 3 5 6 】

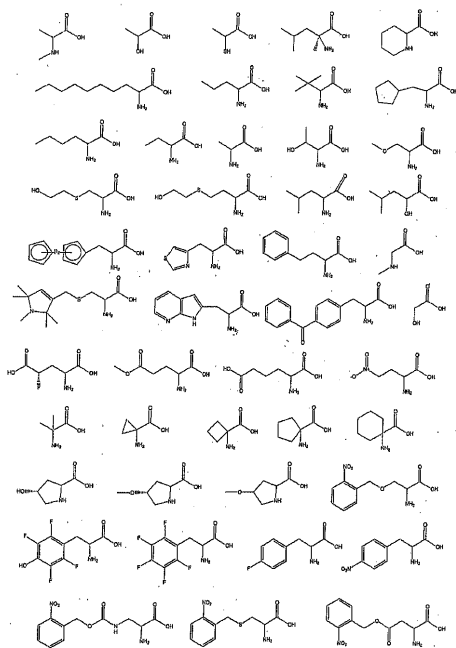
【 図 1 】 本発明に用いる好ましい合成アミノ酸の例を示す。

【 図 2 】 本発明化合物で処置したラットの総体重増加を示す。

【 図 3 】 本発明化合物で処置したラットの皮下脂肪体重量。

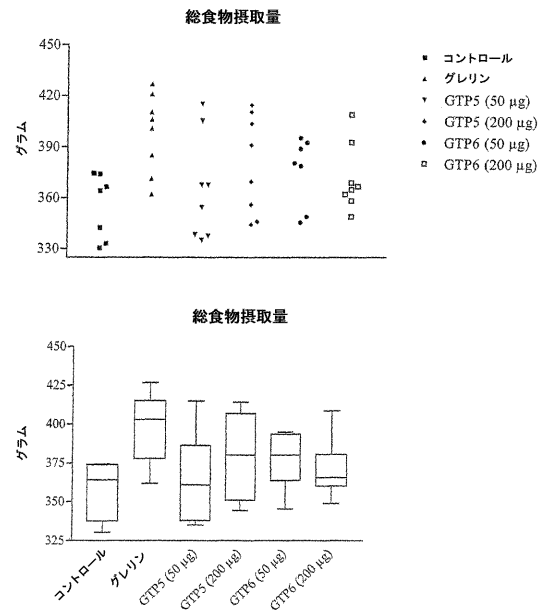
【 図 1 】

Fig. 1



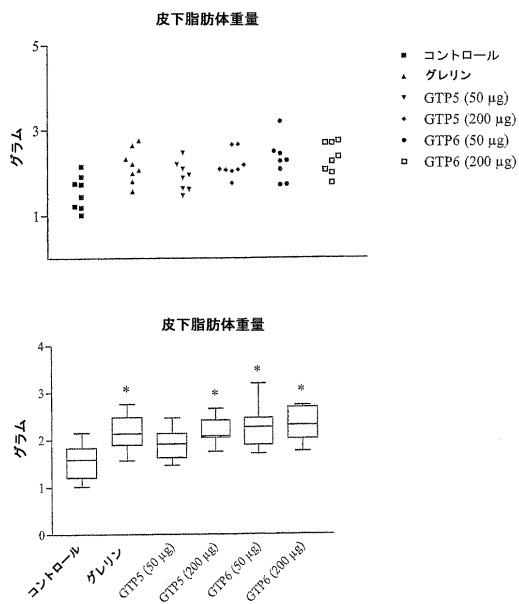
【 図 2 】

Figure 2. 総体重増加量



【 図 3 】

Figure 3. 皮下脂肪体重量



【配列表】

2008521840000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月31日(2007.7.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2008521840000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/DK2005/000763
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K14/60 C07K5/087 C07K5/103 C07K5/107 A61K38/04 A61K38/25		
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) C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/139348 A1 (SOMERS TODD C ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) the whole document	1,2,6-9, 112,113, 116-119, 123-132
Y	EP 1 197 496 A (KANGAWA, KENJI) 17 April 2002 (2002-04-17) cited in the application the whole document	1-17, 112-132
Y	WO 2004/032952 A (GASTROTECH PHARMA A/S; JANSSON, JOHN-OLOV) 22 April 2004 (2004-04-22) cited in the application the whole document	1-17, 123-132
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 August 2006		Date of mailing of the international search report 29/08/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Groenendijk, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/DK2005/000763

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FISCHER P M: "THE DESIGN, SYNTHESIS AND APPLICATION OF STEREOCHEMICAL AND DIRECTIONAL PEPTIDE ISOMERS: A CRITICAL REVIEW" CURRENT PROTEIN AND PEPTIDE SCIENCE, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 4, no. 5, October 2003 (2003-10), pages 339-356, XP001205190 ISSN: 1389-2037 the whole document	1-17, 112-132
Y	SPATOLA A F: "Peptide backbone modifications: a structure-activity analysis of peptides containing amide bond surrogates" 1983, CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY OF AMINO ACIDS, PEPTIDES, AND PROTEINS, PAGE(S) 267-357, XP002086355 see particularly pages 338-345	2,112, 113, 123-132
Y	WO 01/92292 A (MERCK & CO., INC; BEDNAREK, MARIA) 6 December 2001 (2001-12-06) Claims 1,2,15; Table I	115
Y	WO 2004/014415 A (SOCIETE DE CONSEIL DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONSSCIENTIFIQUES, S.A.S) 19 February 2004 (2004-02-19) See particularly claims 1-7,18-40	115
Y	WO 2004/096260 A (KANGAWA, KENJI; HOSODA, HIROSHI) 11 November 2004 (2004-11-11) See page 48, lines 9-10	115
E	-& EP 1 632 244 A (KANGAWA, KENJI) 8 March 2006 (2006-03-08) The whole document; see particularly page 22, lines 31-34	115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2005/000763**Box 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:

Although claim 132 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-17,112-122(all complete); 123-132(all partially)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/DK2005 /000763

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-17(complete); 123-132(partially)

Compounds as defined by the general formula I', their compositions and use.

2. claims: 18-42(complete); 123-132(partially)

Compounds as defined by the general formula I, their compositions and use.

3. claims: 43-111(complete); 123-132(partially)

Compounds as defined by the general formula I'', their compositions and use.

4. claims: 112-122(complete); 123-132(partially)

Compounds as defined by the general formula I''', their compositions and use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No
PCT/DK2005/000763

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003139348	A1	24-07-2003	NONE	
EP 1197496	A	17-04-2002	AU 784035 B2 AU 2006201580 A1 BR 0012688 A CA 2380058 A1 CN 1362968 A WO 0107475 A1 JP 3471780 B2	19-01-2006 18-05-2006 16-04-2002 01-02-2001 07-08-2002 01-02-2001 02-12-2003
WO 2004032952	A	22-04-2004	AT 324904 T AU 2003299710 A1 CN 1723035 A EP 1407779 A1 JP 2004277402 A	15-06-2006 04-05-2004 18-01-2006 14-04-2004 07-10-2004
WO 0192292	A	06-12-2001	CA 2411667 A1 EP 1353683 A2 JP 2004514651 T	06-12-2001 22-10-2003 20-05-2004
WO 2004014415	A	19-02-2004	AU 2003259062 A1 BR 0313273 A CA 2494300 A1 CN 1674927 A CZ 20041254 A3 EP 1542716 A1 JP 2005535707 T MX PA05000974 A	25-02-2004 05-07-2005 19-02-2004 28-09-2005 13-04-2005 22-06-2005 24-11-2005 16-05-2005
WO 2004096260	A	11-11-2004	AU 2004233705 A1 BR PI0409877 A CA 2523576 A1 EP 1632244 A1	11-11-2004 16-05-2006 11-11-2004 08-03-2006
EP 1632244	A	08-03-2006	AU 2004233705 A1 BR PI0409877 A CA 2523576 A1 WO 2004096260 A1	11-11-2004 16-05-2006 11-11-2004 11-11-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 0 7 K 7/08 (2006.01) C 0 7 K 7/08

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

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ハンス・テ・シャンビエ

デンマーク、デーコー - 2 8 4 0ホルテ、ポッペル・アレー 6 番

(72)発明者 ビルギッテ・ホルスト・ランゲ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、フレミング・ウェイ 1 6 番

(72)発明者 ペーター・ホルム・イエンセン

デンマーク、デーコー - 2 1 0 0 コペンハーゲン・エ、クラッセンスギャーゼ 1 1 番、3 チル・ヘイレ

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA03 BA08 BA09 BA17 BA18 BA19
 MA16 MA24 MA65 NA14 ZC04 ZC21
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA50 CA40 DA31 DA46 EA20 FA10