

(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2016-503402

(P2016-503402A)

(43) 公表日 平成28年2月4日(2016.2.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/64 (2006.01)	C07K 7/64 ZNA	4B063
C07K 14/655 (2006.01)	C07K 14/655	4C084
C12Q 1/02 (2006.01)	C12Q 1/02	4C085
A61K 38/00 (2006.01)	A61K 37/02	4H045
A61K 49/00 (2006.01)	A61K 49/00 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-540759 (P2015-540759)
 (86) (22) 出願日 平成25年10月31日 (2013.10.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年6月30日 (2015.6.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/067651
 (87) 国際公開番号 W02014/070965
 (87) 国際公開日 平成26年5月8日 (2014.5.8)
 (31) 優先権主張番号 61/721, 449
 (32) 優先日 平成24年11月1日 (2012.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509120469
 イプセン ファルマ ソシエテ パール
 アクション サンプリフィエ
 IPSEN PHARMA S. A. S.
 フランス, エフ-92100 ブローニュ
 ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
 65
 65 Quai Georges Gor
 se, F-92100 Boulogne
 Billancourt FRANCE
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ソマトスタチン類似体及びそのダイマー

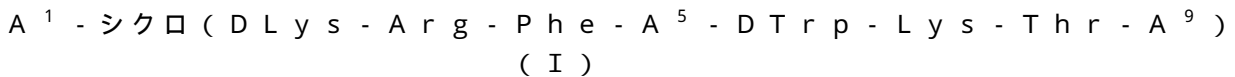
(57) 【要約】

本発明は、新規なソマトスタチン類似体、そのダイマー、及び各種の疾病を治療するための同一物を使用する方法に関する。更にソマトトロピン放出阻害因子 (SRIF) としても知られる天然に存在するソマトスタチン (SST) は、身体の至る所の多くの細胞及び器官 10 において、多種多様な生物学的効果を有する。これらは、正常な内分泌腺、胃腸管系、免疫系及び神経系細胞、並びにある種の腫瘍 (Patel, Y. C., Frontiers in Neuroendocrinology, 20(3): 157-198 (1999); Froidevaux, et al., Biopolymers, 66(3): 161-83 (2002)) によって産生される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式I：



[式中：

A¹は、D T y r、T y r、D L y s、L y s、D 2 N a l、2 N a l、D 1 N a l、1 N a l、又は非存在であり；

A⁵は、P h e、2 P a l、3 P a l、又は4 P a lであり；そして

A⁹は、P h e、2 F P h e、3 F P h e、4 F P h e、3, 4 F P h e、3, 5 F P h e、2, 3, 4, 5, 6 F P h e、又はT y rである；]
 によるソマトスタチン類似体；又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項2】

前記化合物が：

シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)

；

シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)

；

シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ；

D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ；

D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ；

T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ；

T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ；

D 2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

D 2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

D 2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ；

D 2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ；

2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ；

2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ；

2 N a l - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r -

4 F P h e) ;
 D 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;
 D 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;
 D 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ;
 D 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ;
 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;
 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;
 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ;
 1 N a l - シク口 (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ; 又は
 D T y r - シク口 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

である、請求項 1 に記載のソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。 20

【請求項 3】

以下の式 I a :

A¹ - B - シク口 (D L y s - A r g - P h e - A⁵ - D T r p - L y s - T h r - A⁹)

(I a)

[式中 :

A¹ は、D T y r、T y r、D L y s、L y s、D 2 N a l、2 N a l、D 1 N a l、1 N a l、又は非存在であり ;

B は、偽ペプチド結合であり ;

A⁵ は、P h e、2 P a l、3 P a l、又は 4 P a l であり ; そして

A⁹ は、P h e、2 F P h e、3 F P h e、4 F P h e、3, 4 F P h e、3, 5 F P h e、2, 3, 4, 5, 6 F P h e、又は T y r である ;]

によるソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 4】

前記偽ペプチド結合が、プサイ (C H₂ N R) であり、ここにおいて、R は、H、(C₁₋₁₀) アルキル、置換された (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロアルキル、置換された (C₁₋₁₀) ヘテロアルキル、(C₂₋₁₀) アルケニル、置換された (C₂₋₁₀) アルケニル、(C₂₋₁₀) アルキニル、置換された (C₂₋₁₀) アルキニル、アリール、アルキルアリール、置換されたアルキルアリール、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、(C₂₋₁₀) アシル、又は置換された (C₂₋₁₀) アシルである、請求項 3 に記載の化合物 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 5】

前記偽ペプチド結合が、プサイ (C H₂ N H) である、請求項 4 に記載の化合物 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 6】

前記化合物が :

D T y r - プサイ (C H₂ N H) - シク口 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

D T y r - プサイ (C H₂ N H) - シク口 (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

D Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

D Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4FPhe) ;

Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

10

Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4FPhe) ;

D 2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

D 2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

D 2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

D 2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4FPhe) ;

20

2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

2Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4FPhe) ;

D 1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

30

D 1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

D 1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

D 1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4FPhe) ;

1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe) ;

40

1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

1Na1 - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4FPhe) ; 又は

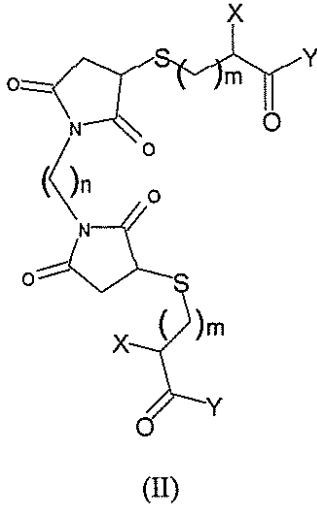
Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Tyr) ;

である、請求項5に記載のソマトスタチン類似体；又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項7】

以下の式II：

【化 1】



10

[式中 :

n は、1 - 10 であり ;

m は、1 - 6 であり ;

X は、H、H₂N、又は Ac - HN であり ; そして

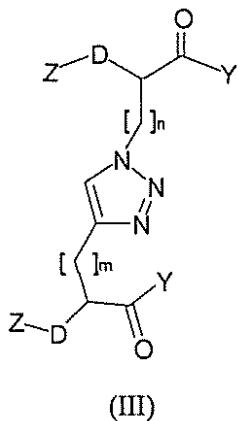
Y は、それぞれの出現に対して独立に、式 I 又は式 I a によるソマトスタチン類似体である ;]

によるソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 8】

以下の式 I I I :

【化 2】



30

[式中 :

Z は、それぞれの出現に対して独立に、H 又は CH₃ - (CH₂)_s - C(O) - であり ;

40

D は、それぞれの出現に対して独立に、NH 又は非存在であり ;

s は、0 - 17 であり ;

それぞれの m 及び n は、それぞれの出現に対して独立に、0 - 6 であり ; そして

Y は、それぞれの出現に対して独立に、式 I 又は式 I a によるソマトスタチン類似体である ;]

によるソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 9】

前記化合物が :

1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン

50

- 3 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Tyr)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Phe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Tyr)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Phe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Phe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Tyr)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Phe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Phe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Tyr)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4Pal - DTrp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - DTyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール;

10

20

30

40

50

- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 F Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D Tyr - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 F Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 F Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 F Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 F Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na l - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 F Phe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール ;
- 1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na l - ブサイ (CH₂NH) - シクロ (DLy

s - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 FPhe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 2 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 FPhe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 FPhe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 FPhe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - Phe)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - 4 Pal - D Trp - Lys - Thr - Tyr)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

; 又は

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D 1 Na 1 - プサイ (CH₂ NH) - シクロ (D Lys - Arg - Phe - Phe - D Trp - Lys - Thr - 4 FPhe)] , 4 - [(プロ

10

20

30

40

50

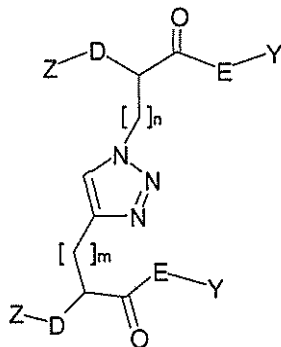
ロパン - 3 - オイル) - D 1 N a l - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

である、請求項 8 に記載のソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 10】

以下の式 III a :

【化 3】



(IIIa)

10

[式中 :

20

Z は、それぞれの出現に対して独立に、H 又は C H ₃ - (C H ₂) _s - C (O) - であり ;

D は、それぞれの出現に対して独立に、N H 又は非存在であり ;

E は、それぞれの出現に対して独立に、(A e p a) _m、(D o c) _n、- [C (O) - (C H ₂) _p - C (O)] _m -、(A e p a) _m - (D o c) _n、(D o c) _n - (A e p a) _m、- [C (O) - (C H ₂) _p - C (O)] _m - (A e p a) _m - (D o c) _n、- [C (O) - (C H ₂) _p - C (O)] _m - (D o c) _n - (A e p a) _m、又は非存在であり ;

s は、0 - 17 であり ;

それぞれの m 及び n は、それぞれの出現に対して独立に、0 - 6 であり ;

30

p は、2 - 5 であり ; そして

Y は、それぞれの出現に対して独立に、式 I 又は式 I a によるソマトスタチン類似体である ;]

によるソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 11】

前記化合物が :

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

40

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - A

50

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 2 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] , 4
 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - D 2 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク□
 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] - 1 ,
 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 2 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] ,
 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - D 2 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

10

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g -
 P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オ
 イル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r
 p - L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g -
 P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オ
 イル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p -
 L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g -
 P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] , 4 - [(プロパン - 3 - オ
 イル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r
 p - L y s - T h r - T y r)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

20

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g -
 P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 -
 オイル) - A e p a - D 1 N a l - シク□ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r
 p - L y s - T h r - 4 F P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4
 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク□
 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] - 1 ,
 2 , 3 - トリアゾール ;

30

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 -
 [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク□ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 ,
 3 - トリアゾール ;

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] , 4
 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク□
 (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r)] - 1 ,
 2 , 3 - トリアゾール ;

40

1 - [(エタン - 2 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] ,
 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - A e p a - D 1 N a l - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール ; 又は

1 - [(エタン - 2 - オイル) - D o c - D o c - T y r - ブサイ (C H ₂ N H) - シ
 ク□ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - T y r)] , 4
 - [(プロパン - 3 - オイル) - D o c - D o c - T y r - ブサイ (C H ₂ N H) - シク
 □ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - T y r)] - 1 ,

50

2, 3 - トリアゾール ;

である、請求項 10 に記載のソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 12】

A¹ が、R が C_{1 - 10} アルキルである、RC(O) でアシル化されている、請求項 1 及び 3 - 5 のいずれか 1 項に記載のソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 13】

A¹ が、アセチル化されている、請求項 12 に記載のソマトスタチン類似体 ; 又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 14】

有効な量の請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩、及び医薬的に受容可能な担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物であって、ここにおいて、前記有効な量が、ソマトスタチン受容体アゴニスト効果を、それを必要とする患者において誘発するために有効な量である、前記組成物。

【請求項 15】

有効な量の請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載のソマトスタチン類似体、又は医薬的に受容可能なその塩をヒト又は他の動物に投与することを含んでなる、ヒト又は他の動物の一つ又はそれより多いヒトソマトスタチンサブタイプ受容体を結合する方法であって、ここにおいて、前記有効な量が、ソマトスタチン受容体アゴニスト効果を、それを必要とする患者において誘発するために有効な量である、前記方法。

【請求項 16】

有効な量の請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載のソマトスタチン類似体、又は医薬的に受容可能なその塩をヒト又は他の動物に投与することを含んでなる、それを必要とするヒト又は他の動物におけるソマトスタチンアゴニスト反応を誘発する方法であって、ここにおいて、前記有効な量が、ソマトスタチン受容体アゴニスト効果を、それを必要とする患者において誘発するために有効な量である、前記方法。

【請求項 17】

有効な量の請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載のソマトスタチン類似体、又は医薬的に受容可能なその塩を、それを必要とするヒト又は他の動物の疾病又は症状を治療する、前記哺乳動物に投与することを含んでなる方法であって、

前記疾病又は症状が：クッシング症候群、ゴナドトロピン産生腫瘍 (gonadotropinoma)、副甲状腺機能亢進、パジェット病、VIP 産生腫瘍、膵島細胞増殖症、高インスリン症、ガストリン産生腫瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、AIDS 及び他の症状に関連する分泌過剰性下痢、過敏性腸症候群、膵臓炎、クローン病、全身性硬化症、甲状腺癌、乾癬、低血圧症、パニック発作、強皮症 (scleroderma)、小腸閉塞症、胃食道逆流症、十二指腸胃逆流症、グレーブス病、多嚢胞性卵巣疾患、上部消化管出血、膵仮性嚢胞、膵性腹水、白血病、髄膜腫、癌性悪液質、末端巨大症、再狭窄、肝細胞腫、肺癌、黒色腫、固形腫瘍の加速された成長の阻害、体重減少、インスリン耐性の治療、X 症候群、膵細胞の生存の延長、線維症、高脂血症、高アマラーゼ血症 (hyperamylia)、高プロラクチン血症、プロラクチン産生腫瘍、糖尿病性神経障害、黄斑変性症、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、食後性門脈圧亢進症、及び門脈圧亢進症の合併症

からなる群から選択される、前記方法。

【請求項 18】

ヒト又は他の動物において、請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載のソマトスタチン類似体、又は医薬的に受容可能なその塩を前記哺乳動物に投与することを含んでなる、in vivo でソマトスタチン受容体を含有する細胞を画像化する方法。

【請求項 19】

請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載のソマトスタチン類似体、又は医薬的に受容可能なその塩をソマトスタチン受容体結合アッセイにおいて投与することを含んでなる、in

10

20

30

40

50

*in vitro*でソマトスタチン受容体を含む細胞を画像化する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[1]本発明は、新規なソマトスタチン類似体、そのダイマー、及び各種の疾病を治療するための同一物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

[2]更にソマトトロピン放出阻害因子(SRIF)としても知られる天然に存在するソマトスタチン(SST)は、身体の至る所の多くの細胞及び器官において、多種多様な生物学的効果を有する。これらは、正常な内分泌腺、胃腸管系、免疫系及び神経系細胞、並びにある種の腫瘍(Patel, Y. C., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20(3): 157-198 (1999); Froidevaux, et al., *Biopolymers*, 66(3): 161-83 (2002))によって産生される。ソマトスタチンの効果は、ホルモンの分泌、並びに細胞の増殖及び生存に対する幅広い阻害である。これらは、内分泌(例えば、成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、コレシストキニン、血管作用性小腸ペプチド及びセクレチン)並びに外分泌(例えば、胃酸、腸液及び膵臓酵素)の両方を阻害する(Patel, Y. C., (1999) op. cit.)。ソマトスタチンは、更に正常な及び腫瘍の細胞の両方の増殖を阻害する(Bousquet et al., *Chemotherapy*, 47(2): 30-39 (2001))。

10

20

【0003】

[3]ソマトスタチンの全ての本来の阻害性のこれらの生物学的効果は、その5個の異なったサブタイプが特徴付けられている(SSTR1-5)、一連のGタンパク質共役型受容体を経由して発揮される(Reubi, et al., *Cancer Res*, 47: 551-558 (1987); Reisine, et al., *Endocrine Review*, 16: 427-442 (1995); Patel, Y. C., (1999) op. cit.)。SSTR1-5は、内在性ソマトスタチンリガンドに対して類似の親和性を有するが、しかし各種の組織中で異なった分布を有する。

【0004】

30

[4]ソマトスタチン類似体は、神経内分泌腫瘍(NET)に関係するホルモン性症候群の制御のために最初開発された。近年、蓄積されたデータは、カルチノイド及び膵内分泌腫瘍を含む転移性の神経内分泌性悪性腫瘍を持つ患者における腫瘍の成長を安定化することが可能である抗増殖剤としてのその役割を支持している(Strosberg, et al., *World J Gastroenterol*, 26(24): 2963-2970 (2010))。

【0005】

[5]ソマトスタチン類似体の例は、例えば、WO02/10215; WO2007/144492; WO2010/037930; WO99/22735; 及びWO03/014158中に開示されている。

40

【0006】

[6]当業者にとって公知であるように、SRIF及びその類似体は、多くの多様な疾病及び/又は症状の治療において有用である。例示的な、しかし決して網羅的リストではないが、このような疾病及び/又は症状は、次を含むものである: クッシング症候群(Clark, R. V. et al., *Clin. Res.*, 38: 943A (1990)); ゴナドトロピン産生腫瘍(gonadotropinoma)(Ambrosi, B. et al., *Acta Endocr. (Copenh.)*, 122: 569-576 (1990)); 副甲状腺機能亢進(Miller, D. et al., *Canad. Med. Ass. J.* 145: 227-228 (1991)); パジェット病(Palmieri, G. M. A. et al., *J. of Bone and Mineral Re*

50

search, 7: S240 (1992)); VIP産生腫瘍 (Koberstein, B. et al., Gastroenterology 28: 295-301 (1990)); Christensen, C., Acta Chir. Scand., 155: 541-543 (1989)); 膵島細胞増殖症及び高インスリン症 (Laron, Z., Israel J. Med. Sci., 26: 1-2 (1990)); Wilson, D. C. et al., Med. Sci., 158: 31-32 (1989)); ガストリン産生腫瘍 (Bauer, F. E. et al., Europ. J. Pharmacol., 183: 55 (1990)); ゾリンジャー・エリソン症候群 (Mozell, E. et al., Surg. Gynec. Obstet., 170: 476-484 (1990)); AIDS及び他の症状に関連する分泌過剰性下痢 (Cello, J. P. et al., Gastroenterology, 98: A163 (1990)); ガストリン放出ペプチドレベルの上昇 (Alhindawi, R. et al., Can. J. Surg., 33: 139-142 (1990)); 化学療法に係る下痢 (Petrilli, N. et al., Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 10: 138 (1991)); 過敏性腸症候群 (O'Donnell, L. J. D. et al., Aliment. Pharmacol. Therap., 4: 177-181 (1990)); 膵臓炎 (Tulassay, Z. et al., Gastroenterology, 98: A238 (1990)); クローン病 (Fedorak, R. N. et al., Can. J. Gastroenterology, 3: 53-57, 1989)); 全身性硬化症 (Soudah, H. et al., Gastroenterology, 98: A129 (1990)); 甲状腺癌 (Modigliani, E. et al., Ann. Endocr., 50: 483-488 (1989)); 乾癬 (Camisa, C. et al., Cleveland Clinic J. Med., 57: 71-76 (1990)); 低血圧症 (Hoeldtke, R. D. et al., Arch. Phys. Med. Rehabil., 69: 895-898 (1988)); Kooner, J. S. et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 28: 735-736 (1989)); パニック発作 (Abelson, J. L. et al., Clin. Psychopharmacol., 10: 128-132 (1990)); 強皮症 (scleroderma) (Soudah, H. et al., Clin. Res., Vol. 39, p. 303A (1991)); 小腸閉塞症 (Nott, D. M. et al., Brit. J. Surg., 77: A691 (1990)); 胃食道逆流症 (Branch, M. S. et al., Gastroenterology, 100: A425 (1991)); 十二指腸胃逆流症 (Hasler, W. et al., Gastroenterology, 100: A448 (1991)); グレーブス病 (Chang, T. C. et al., Brit. Med. J., 304: 158 (1992)); 多嚢胞性卵巣疾患 (Prelevic, G. M. et al., Metabolism Clinical and Experimental, 41: 76-79 (1992)); 上部消化管出血 (Jenkins, S. A. et al., Gut, 33: 404-407 (1992)); Arrigoni, A. et al., American Journal of Gastroenterology, 87: 1311 (1992)); 膵仮性嚢胞及び腹水症 (Hartley, J. E. et al., J. Roy. Soc. Med., 85: 107-108 (1992)); 白血病 (Santini et al., 78: 429A (1991)); 髄膜腫 (Koper, J. W. et al., J. Clin. Endocr. Metab., 74: 543-547 (1992)); 及び癌性悪液質 (Bartlett, D. L. et al., Surg. Forum., 42: 14-16 (1991)).

【0007】

[7]更に、各種の研究は、先端肥大症；内分泌性膵腫瘍、例えばインスリノーマ及びグルカゴン産生腫瘍；異所性腫瘍、例えばガストリン産生腫瘍；及び血管作用性小腸ペプチド(VIP)産生性腫瘍を持つ患者における、ソマトスタチン及びその類似体の阻害効果

10

20

30

40

50

を証明している。Schally AV, Front Neuroendocrinol., 22: 248 - 91 (2001); Schally A.V., Cancer Res., 48: 6977 - 85 (1988)。

【0008】

【8】前述の観点から、疾病の阻害、予防、及び/又は治療において使用するための更なるソマトスタチン類似体に対する明確な必要性が残っている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際特許出願公開WO02/10215;

10

【特許文献2】WO2007/144492;

【特許文献3】WO2010/037930; WO99/22735;

【特許文献4】WO03/014158。

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Patel, Y.C., Frontiers in Neuroendocrinology, 20(3): 157 - 198 (1999);

【非特許文献2】Froidevaux, et al., Biopolymers, 66(3): 161 - 83 (2002);

【非特許文献3】Bousquet et al., Chemotherapy, 47(2): 30 - 39 (2001);

20

【非特許文献4】Reubi, et al., Cancer Res, 47: 551 - 558 (1987);

【非特許文献5】Reisine, et al., Endocrine Review, 16: 427 - 442 (1995);

【非特許文献6】Strosberg, et al., World J Gastroenterol, 26(24): 2963 - 2970 (2010);

【非特許文献7】Clark, R.V. et al., Clin. Res., 38: 943A (1990);

【非特許文献8】Ambrosi, B. et al., Acta Endocr. (Copenh.), 122: 569 - 576 (1990);

30

【非特許文献9】Miller, D. et al., Canad. Med. Ass. J. 145: 227 - 228 (1991);

【非特許文献10】Palmieri, G.M.A. et al., J. of Bone and Mineral Research, 7: S240 (1992);

【非特許文献11】Koberstein, B. et al., Gastroenterology 28: 295 - 301 (1990);

【非特許文献12】Christensen, C., Acta Chir. Scand., 155: 541 - 543 (1989);

【非特許文献13】Laron, Z., Israel J. Med. Sci., 26: 1 - 2 (1990);

40

【非特許文献14】Wilson, D.C. et al., Med. Sci., 158: 31 - 32 (1989);

【非特許文献15】Bauer, F.E. et al., Europ. J. Pharmacol., 183: 55 (1990);

【非特許文献16】Mozell, E. et al., Surg. Gynec. Obstet., 170: 476 - 484 (1990);

【非特許文献17】Cello, J.P. et al., Gastroenterology, 98: A163 (1990);

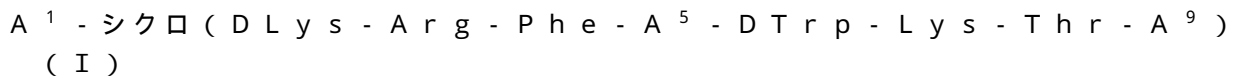
【非特許文献18】Alhindawi, R. et al., Can. J. Surg.,

50

- 33:139-142(1990);
- 【非特許文献19】Petrelli, N. et al., Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 10:138(1991);
- 【非特許文献20】O'Donnell, L. J. D. et al., Aliment. Pharmacol. Therap., 4:177-181(1990);
- 【非特許文献21】Tulassay, Z. et al., Gastroenterology, 98:A238(1990);
- 【非特許文献22】Fedorak, R. N. et al., Can. J. Gastroenterology, 3:53-57, 1989);
- 【非特許文献23】Soudah, H. et al., Gastroenterology 10
y, 98:A129(1990);
- 【非特許文献24】Modigliani, E. et al., Ann. Endocr., 50:483-488(1989);
- 【非特許文献25】Camisa, C. et al., Cleveland Clin. J. Med., 57:71-76(1990);
- 【非特許文献26】Hoeldtke, R. D. et al., Arch. Phys. Med. Rehabil., 69:895-898(1988);
- 【非特許文献27】Kooner, J. S. et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 28:735-736(1989);
- 【非特許文献28】Abelson, J. L. et al., Clin. Psychop 20
harmacol. 10:128-132(1990);
- 【非特許文献29】Soudah, H. et al., Clin. Res., Vol. 39, p. 303A(1991);
- 【非特許文献30】Nott, D. M. et al., Brit. J. Surg., 77: A691(1990);
- 【非特許文献31】Branch, M. S. et al., Gastroenterology, 100:A425(1991);
- 【非特許文献32】Hasler, W. et al., Gastroenterology, 100:A448(1991);
- 【非特許文献33】Chang, T. C. et al., Brit. Med. J., 30 30
4:158(1992);
- 【非特許文献34】Prelevic, G. M. et al., Metabolism Clinical and Experimental, 41:76-79(1992);
- 【非特許文献34】Jenkins, S. A. et al., Gut. 33:404-407(1992);
- 【非特許文献35】Arrigoni, A. et al., American Journal of Gastroenterology, 87:1311(1992);
- 【非特許文献36】Hartley, J. E. et al., J. Roy. Soc. Med., 85:107-108(1992);
- 【非特許文献37】Santini et al., 78:429A(1991); Koper, J. W. et al., J. Clin. Endocr. Metab., 74:543-547(1992);
- 【非特許文献38】Bartlett, D. L. et al., Surg. Forum., 42:14-16(1991);
- 【非特許文献39】Schally AV, Front Neuroendocrinol., 22:248-91(2001);
- 【非特許文献40】Schally A. V., Cancer Res., 48:6977-85(1988)。
- 【発明の概要】 50

【0011】

[9]本発明は、以下の式 I :



による新規な一連のソマトスタチン類似体、及び医薬的に受容可能なその塩を提供し、
式中：

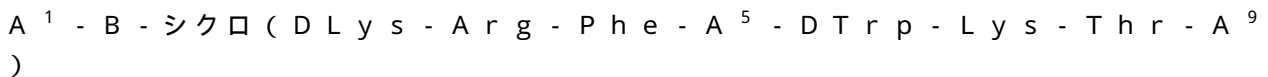
A^1 は、D T y r、T y r、D L y s、L y s、D 2 N a l、2 N a l、D 1 N a l、
1 N a l、又は非存在であり；

A^5 は、P h e、2 P a l、3 P a l、又は4 P a lであり；そして

A^9 は、P h e、2 F P h e、3 F P h e、4 F P h e、3, 4 F P h e、3, 5 F P h e、
2, 3, 4, 5, 6 F P h e、又はT y rである。 10

【0012】

[10]更に、本発明は、以下の式 I a :



による新規な一連のソマトスタチン類似体、及び医薬的に受容可能なその塩を提供し、
式中：

A^1 は、D T y r、T y r、D L y s、L y s、D 2 N a l、2 N a l、D 1 N a l、
1 N a l、又は非存在であり； 20

B は、偽ペプチド結合であり；

A^5 は、P h e、2 P a l、3 P a l又は4 P a lであり；そして

A^9 は、P h e、2 F P h e、3 F P h e、4 F P h e、3, 4 F P h e、3, 5 F P h e、
2, 3, 4, 5, 6 F P h e、又はT y rである。

【0013】

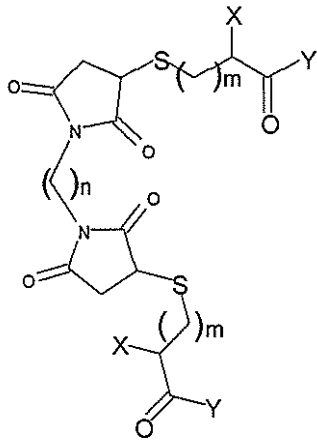
[11]本発明の好ましい態様によれば、式 I a による前記偽ペプチド結合は、本明細書中
で定義されるようなプサイ (C H₂ N R) であり、ここにおいて、R は、H、(C₁₋₁₀)
アルキル、置換された (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロアルキル、置
換された (C₁₋₁₀) ヘテロアルキル、(C₂₋₁₀) アルケニル、置換された (C₂₋₁₀)
アルケニル、(C₂₋₁₀) アルキニル、置換された (C₂₋₁₀) アルキニル
、アリール、アルキルアリール、置換されたアルキルアリール、アリールアルキル、置換
されたアリールアルキル、(C₂₋₁₀) アシル、又は置換された (C₂₋₁₀) アシル
である。 30

【0014】

[12]更に、本発明は、以下の式 I I :

【0015】

【化 1】



(II)

10

【0016】

による新規な一連の化合物、及び医薬的に受容可能なその塩を提供し、

式中：

n は、1 - 10 であり；

m は、1 - 6 であり；

X は、H、H₂N、又は Ac - HN であり；そして

Y は、それぞれの出現に対して独立に、式 I 又は式 I a によるソマトスタチン類似体である。

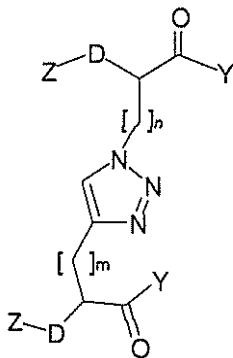
20

【0017】

[13]更に、本発明は、以下の式 III：

【0018】

【化 2】



(III)

30

【0019】

による新規な一連の化合物、及び医薬的に受容可能なその塩を提供し、

式中：

Z、それぞれの出現に対して独立に、H 又は CH₃ - (CH₂)_s - C(O) - であり；

；

D は、それぞれの出現に対して独立に、NH 又は非存在であり；

s は、0 - 17 であり；

それぞれの m 及び n は、それぞれの出現に対して独立に、0 - 6 であり；そして

Y は、それぞれの出現に対して独立に、式 I 又は式 I a によるソマトスタチン類似体である。

40

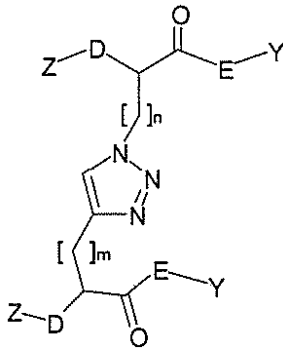
【0020】

50

[14]更に、本発明は、以下の式 I I I a :

【 0 0 2 1 】

【 化 3 】



(IIIa)

10

【 0 0 2 2 】

による新規な一連の化合物、及び医薬的に受容可能なその塩を提供し、

式中：

Z、それぞれの出現に対して独立に、H又は $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_s - \text{C}(\text{O}) -$ であり

；

Dは、それぞれの出現に対して独立に、NH又は非存在であり；

Eは、それぞれの出現に対して独立に、 $(\text{Aepa})_m$ 、 $(\text{Doc})_n$ 、 $-[\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_p - \text{C}(\text{O})]_m -$ 、 $(\text{Aepa})_m - (\text{Doc})_n$ 、 $(\text{Doc})_n - (\text{Aepa})_m$ 、 $-[\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_p - \text{C}(\text{O})]_m - (\text{Aepa})_m - (\text{Doc})_n$ 、 $-[\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_p - \text{C}(\text{O})]_m - (\text{Doc})_n - (\text{Aepa})_m$ 、又は非存在であり；

sは0 - 17であり；

それぞれのm及びnは、それぞれの出現に対して独立に、0 - 6であり；

pは、2 - 5であり；そして

Yは、それぞれの出現に対して独立に、式 I 又は式 I a によるソマトスタチン類似体である。

20

30

【 0 0 2 3 】

[15]本発明は、更に、本発明のソマトスタチン - ドーパミンキメラ化合物を含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 4 】

[16]本発明は、更に、特許請求される化合物及び医薬組成物の *in vitro* 並びに *in vivo* の使用を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 5 】

[17]定義

40

[18]ペプチドを定義するために使用される命名法は、N末端のアミノ基が左に現れ、そしてC末端のカルボキシル基が右に現れる、当技術において典型的に使用されるものである。アミノ酸が異性体の形態を有する場合、これは、他に明確に、例えばD - リシンに対して“DLys”と示されない限り、示されているアミノ酸のL型である。

【 0 0 2 6 】

[19]アミノ酸残基間の線は、他に定義されない限り、アミノ酸残基間のペプチド結合を表す。本明細書中で“プサイ”と命名されるギリシャ文字は、ペプチド結合（即ち、アミド結合）が、偽ペプチド結合（例えば、還元されたアミド結合）によって置換されたことを示すために、本明細書中で使用される。本明細書中で使用する場合、用語プサイの形式は、 $\text{X} - \text{プサイ}(\text{CH}_2\text{NR}) - \text{X}'$ であり、ここにおいて、Xは、そのカルボニル基

50

が CH_2 に改変されたアミノアシルラジカルであり、そしてここにおいて、 X' は、その
 - アミノ基が NR に改変されたアミノアシルラジカルであり、ここにおいて、 R は、例
 えば、 H 、 (C_{1-10}) アルキル又は (C_{2-10}) アシルである。

【0027】

[20] 本発明の幾つかの化合物は、少なくとも一つの不斉中心を有する。更なる不斉中心
 は、分子の各種の置換基の性質により、分子中に存在することができる。それぞれのこの
 ような不斉中心は、二つの光学異性体を産生するものであり、そしてこれは、分離された
 、純粋な又は部分的に精製された光学異性体、ラセミ混合物或いはそのジアステレオ異性
 混合物のような全てのこのような光学異性体が、本発明の範囲内に含まれることを意図し
 ている。

10

【0028】

[21] ソマトスタチン受容体のサブタイプの命名法は、IUPHARの推奨により、ここ
 において、SSTR-4は、Bruno等によって最初にクローン化された受容体を指し
 、そしてSSTR-5は、O'Carroll等によってクローン化された受容体を指す
 。

【0029】

[22] “アルキル”、例えば (C_{1-10}) アルキルによって、多数の炭素原子が、存在
 する場合、単結合によって連結される、一つ又はそれより多い炭素原子を含有する炭化水
 素基を意味する。アルキル炭化水素基は、直鎖であるか、又は一つ又はそれより多い分枝
 或いは環式基を含有することができる。

20

【0030】

[23] “置換されたアルキル”、例えば置換された (C_{1-10}) アルキルによって、炭
 化水素基の一つ又はそれより多い水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及
 びヨウ素）、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、1ないし5
 個のハロゲンで置換された (C_{1-2}) アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$
 、及び $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ からなる群から選択される一つ又はそれより多い置
 換基で置換されたアルキルを意味する。異なった態様において、1、2、3又は4個の置
 換基が存在する。 $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ の存在は、アルキル酸の産生をもたらす
 。 $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ を含有する、又はこれからなるアルキル酸の例は、2-
 ノルボルナン酢酸、tert-酪酸及び3-シクロペンチルプロピオン酸を含む。

30

【0031】

[24] “ヘテロアルキル”、例えば、 (C_{1-10}) ヘテロアルキルによって、炭化水素
 基中の一つ又はそれより多い炭素原子が、一つ又はそれより多い次の基：アミノ、アミド
 、 $-\text{O}-$ 、又はカルボニルで置換されたアルキルを意味する。異なった態様において、1
 又は2個の異種原子が存在する。

【0032】

[25] “置換されたヘテロアルキル”、例えば、置換された (C_{1-10}) ヘテロアルキ
 ルによって、炭化水素基の一つ又はそれより多い水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、
 塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NO}$
 $-\text{O}_2$ 、1ないし5個のハロゲンで置換された (C_{1-2}) アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}$
 $-\text{O}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、及び $(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{COOH}$ からなる群から選択される一つ又は
 それより多い置換基で置換されたヘテロアルキルを意味する。異なった態様において、1
 、2、3又は4個の置換基が存在する。

40

【0033】

[26] “アルケニル”、例えば (C_{2-10}) アルケニルによって、一つ又はそれより多
 い炭素-炭素二重結合が存在する二つ又はそれより多い炭素で構成された炭化水素基を意
 味する。アルケニル炭化水素基は、直鎖であるか、或いは一つ又はそれより多い分枝鎖若
 しくは環式基を含有することができる。

【0034】

[27] “置換されたアルケニル”、例えば置換された (C_{2-10}) アルケニルによって

50

、炭化水素基の一つ又はそれより多い水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、1ないし5個のハロゲンで置換された $-(C_{1-2})$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}-COOH$ からなる群から選択される一つ又はそれより多い置換基で置換されたアルケニルを意味する。異なった態様において、1、2、3又は4個の置換基が存在する。

【0035】

[28] “アルキニル”、例えば (C_{2-10}) アルキニルによって、一つ又はそれより多い炭素-炭素三重結合が存在する二つ又はそれより多い炭素で構成された炭化水素基を意味する。アルキニル炭化水素基は、直鎖であるか、或いは一つ又はそれより多い分枝鎖若しくは環式基を含有することができる。

10

【0036】

[29] “置換されたアルキニル”、例えば置換された (C_{2-10}) アルキニルによって、炭化水素基の一つ又はそれより多い水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、1ないし5個のハロゲンで置換された $-(C_{1-2})$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}-COOH$ からなる群から選択される一つ又はそれより多い置換基で置換されたアルキニルを意味する。異なった態様において、1、2、3又は4個の置換基が存在する。

20

【0037】

[30] “アリール”によって、二つまでの共役又は縮合環系を含有する、共役したパイ電子系を有する少なくとも一つの環を持つ、所望により置換されていてもよい芳香族基を意味する。アリールは、炭素環式アリール、複素環式アリール及びビアリール基を含む。好ましくは、アリールは、5又は6員の環である。複素環式アリールのために好ましい原子は、一つ又はそれより多い硫黄、酸素、及び/又は窒素である。アリールの例は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インドール、及びキノリン、2-イミダゾール、並びに9-アントラセンを含む。アリールの置換基は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、1ないし5個のハロゲンで置換された $-(C_{1-2})$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}-COOH$ からなる群から選択される。異なった態様において、アリールは、0、1、2、3又は4個の置換基を含有する。

30

【0038】

[31] “アシル”、例えば (C_{2-10}) アシルによって、 $X'-R''-C(O)-$ を意味し、ここで、 R'' は、アルキル、置換されたアルキル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、アルキルアリール、又は置換されたアルキルアリールであり、そして X' は、H又は非存在である。

【0039】

[32] “アリールアルキル”又は“アルキルアリール”によって、“アリール”に接続した“アルキル”を意味する。

40

【0040】

[33] “ソマトスタチン受容体アゴニスト”によって、ソマトスタチン受容体に対して高い結合親和性（例えば、 100 nM より小さい、又は好ましくは 10 nM より小さい、或いは更に好ましくは 1 nM より小さい K_i ）を有する（例えば、以下に記載される受容体結合アッセイによって定義されるような）異なったサブタイプ：例えば、 $SSTR1$ 、 $SSTR2$ 、 $SSTR3$ 、 $SSTR4$ 、及び $SSTR5$ のいずれかのような化合物を意味し、そして例えば、 $cAMP$ 細胞内産生の障害のためのアッセイにおいて、ソマトスタチン様効果を誘発する。

【0041】

[34] “ソマトスタチン選択的アゴニスト”によって、いずれもの他のソマトスタチン受

50

容体サブタイプに対するより、一つのソマトスタチン受容体サブタイプに対する高い結合親和性（例えば、低い K_i ）及び/又は効力（例えば、低い EC_{50} ）を有する、例えば、ソマトスタチンSSTR2選択的アゴニストのようなソマトスタチン受容体アゴニストを意味する。

【0042】

[35]水素原子は、有機分子構造中の水素原子の存在及び位置は当業者によって理解され、そして既知であるために、有機構造図に必ずしも示されるとは限らず（例えば、 CH_3 基を表す描かれた線の末端のような）、又は幾つかの構造図中で選択的にのみ示すことができる。同様に、炭素原子は、構造図中の炭素原子の存在及び位置は当業者にとって既知であり、そして理解されているために、必ずしも“C”と具体的に略記されるとは限らない。

10

【0043】

[36]一つ又はそれより多い指名された要素又は工程を“含んでなる”と本明細書中で記載される組成或いは方法は、開放的であり、指名された要素又は工程は、必須であるが、しかし他の要素又は工程を、組成或いは方法の範囲内に加えることができることを意味する。冗長さを回避するために、一つ又はそれより多い指名された要素又は工程を“含んでなる”（又は“それを含んでなる”）と説明されたいずれもの組成或いは方法が、更に、対応する、同じ指名された要素又は工程“から本質的になる”（“本質的に...からなる”）更に制約的な組成或いは方法を説明し、その組成或いは方法が、指名された本質的要素又は工程を含み、そして更に、組成或いは方法の基本的及び新規な特徴に実質的に影響しない更なる要素又は工程を含むこともできることを意味することも更に理解されることである。一つ又はそれより多い指名された要素又は工程を“含んでなる”又はそれ“から本質的になる”と本明細書中に説明されたいずれもの組成或いは方法が、更に、対応する、更に制約的な、そしていずれもの他の指名されない要素又は工程を除外する、指名された要素又は工程“からなる”（又は“それからなる”）閉鎖的な組成或いは方法を説明することも更に理解されることである。本明細書中に開示されるいずれもの組成或いは方法において、いずれもの指名された本質的な要素又は工程の既知の或いは開示された均等物は、その要素又は工程と置換えることができる。“からなる群から選択される”要素又は工程が、それに続くリスト中の一つ又はそれより多い要素又は工程を、いずれもの二つ又はそれより多い記載された要素又は工程の組合せを含み指すことも更に理解されることである。

20

30

【0044】

[37]本明細書中に記載されるソマトスタチン類似体化合物の治療的使用の文脈において、用語“治療”、“治療する”、又は“治療すること”は、患者の疾病状態を矯正又は軽減する、例えば神経内分泌腫瘍の成長又は増殖を抑止又は阻害すること及び/又は神経内分泌疾患及び他の症状の徴候の軽減のために計算された、又は意図された化合物のいずれもの使用を指すものである。従って、個人の治療は、神経内分泌腫瘍又は神経内分泌疾患の可能性のある存在を示すいずれもの診断後に行うことができる。

【0045】

[38]他の用語の意味は、有機化学、薬理学、及び生理学の分野を含む当業者によって理解されるような文脈によって理解されるものである。

40

【0046】

[39]略語

[40]通常のアミノ酸の略語は、IUPAC-IUBの推奨による。式I及びIa、並びに表Iに記載された化学名において、アミノ酸に対する以下の略語が使用される：リシンに対して“Lys”；アルギニンに対して“Arg”；フェニルアラニンに対して“Phe”；トリプトファンに対して“Trp”；トレオニンに対して“Thr”；-（2-ピリジニル）アラニンに対して“2Pal”；-（3-ピリジニル）アラニンに対して“3Pal”；-（4-ピリジニル）アラニンに対して“4Pal”；チロシンに対して“Tyr”；-（1-ナフチル）アラニンに対して“1Nal”；-（2-ナフチ

50

ル) アラニンに対して “ 2 N a l ” ; 及びフェニル環の指定されたそれぞれの位置でフッ素化されたフェニルアラニンに対して “ 2 F P h e 、 3 F P h e 、 4 F P h e 、 3 , 4 F P h e 、 3 , 5 F P h e 、 又は 2 , 3 , 4 , 5 , 6 F P h e ” 。

【 0 0 4 7 】

[41] 本明細書中で使用される幾つかの略語が以下に定義される :

[42] “ A c ” によって、アセチルを意味する。

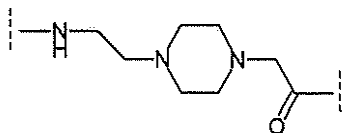
【 0 0 4 8 】

[43] “ A e p a ” によって、以下の構造 :

【 0 0 4 9 】

【 化 4 】

10



【 0 0 5 0 】

によって表される 4 - (2 - アミノエチル) - 1 - カルボキシメチル - ピペラジンを意味する。

【 0 0 5 1 】

[44] “ B o c ” によって、tert - ブチルオキシカルボニルを意味する。

20

【 0 0 5 2 】

[45] “ B S A ” によって、ウシ血清アルブミンを意味する。

【 0 0 5 3 】

[46] “ D C M ” によって、ジクロロメタンを意味する。

【 0 0 5 4 】

[47] “ D I E A ” によって、ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

【 0 0 5 5 】

[48] “ D M F ” によって、ジメチルホルムアミドを意味する。

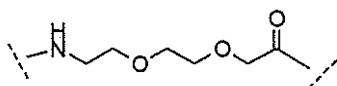
【 0 0 5 6 】

[49] “ D o c ” によって、以下の構造 :

30

【 0 0 5 7 】

【 化 5 】



【 0 0 5 8 】

によって表される 8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸を意味する。

【 0 0 5 9 】

[50] “ D T T ” によって、ジチオトレイトールを意味する。

【 0 0 6 0 】

[51] “ E D T A ” によって、エチレンジアミン四酢酸を意味する。

40

【 0 0 6 1 】

[52] “ E G T A ” によって、エチレングリコール四酢酸を意味する。

【 0 0 6 2 】

[53] “ E S I - M S ” によって、エレクトロスプレーイオン化質量分析を意味する。

【 0 0 6 3 】

[54] “ F m o c ” によって、フルオレニルメチルオキシカルボニルを意味する。

【 0 0 6 4 】

[55] “ H C T U ” によって、(ヘキサフルオロリン酸 2 - (6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルアンモニウム) を意味する。

50

【0065】

[56] “H O B t” によって、1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾールを意味する。

【0066】

[57] “M t t” によって、4 - メチルトリチルを意味する。

【0067】

[58] “P b f” によって、2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチルジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホニルを意味する。

【0068】

[59] “P y A O P” によって、(ヘキサフルオロリン酸 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム)を意味する。

10

【0069】

[60] “t B u” によって、tert - ブチルを意味する。

【0070】

[61] “T I S” によって、トリイソプロピルシランを意味する。

【0071】

[62] “T r t” によって、トリチルを意味する。

【0072】

[63] “T F A” によって、トリフルオロ酢酸を意味する。

【0073】

[64] 発明の態様

20

[65] 式 I、I a、I I、I I I、及び I I I a の化合物において、A¹ は、D T y r、T y r、D L y s、L y s、D 2 N a l、2 N a l、D 1 N a l、1 N a l、又は非存在である。幾つかの態様において、A¹ は、D T y r、T y r、D L y s、L y s、又は非存在である。幾つかの態様において、A¹ は、T y r、L y s、又は非存在である。幾つかの態様において、A¹ は、T y r 又は L y s である。幾つかの態様において、A¹ は、T y r 又は非存在である。幾つかの態様において、A¹ は、L y s 又は非存在である。ある特定の態様において、A¹ は、非存在である。ある他の特定の態様において、A¹ は、T y r である。

【0074】

[66] 式 I I、I a、I I、I I I、及び I I I a の化合物において、A⁵ は、P h e、2 P a l、3 P a l、又は 4 P a l である。幾つかの態様において、A⁵ は、P h e 又は 4 P a l である。ある特定の態様において、A⁵ は、4 P a l である。

30

【0075】

[67] 式 I、I a、I I、I I I、及び I I I a の化合物において、A⁹ は、P h e、2 F P h e、3 F P h e、4 F P h e、3, 4 F P h e、3, 5 F P h e、2, 3, 4, 5, 6 F P h e、又は T y r である。幾つかの態様において、A⁹ は、P h e、4 F P h e、又は T y r である。ある特定の態様において、A⁹ は、T y r である。

【0076】

[68] 式 I、I a、I I、I I I、及び I I I a の化合物の幾つかの態様において、A¹ は、R C (O) でアシル化され、ここにおいて、R は、C₁₋₁₀ アルキルである。幾つかの態様において、A¹ は、アセチル化されている。

40

【0077】

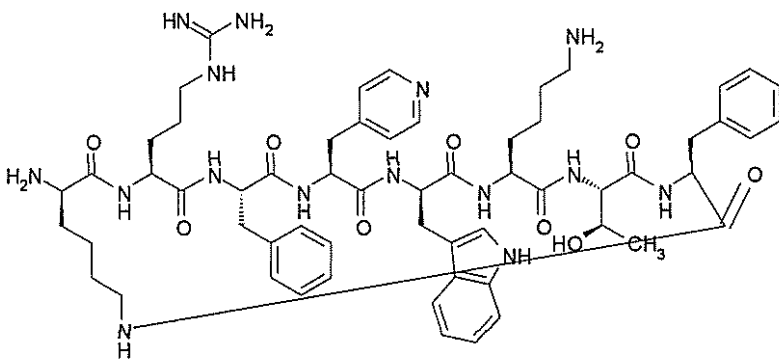
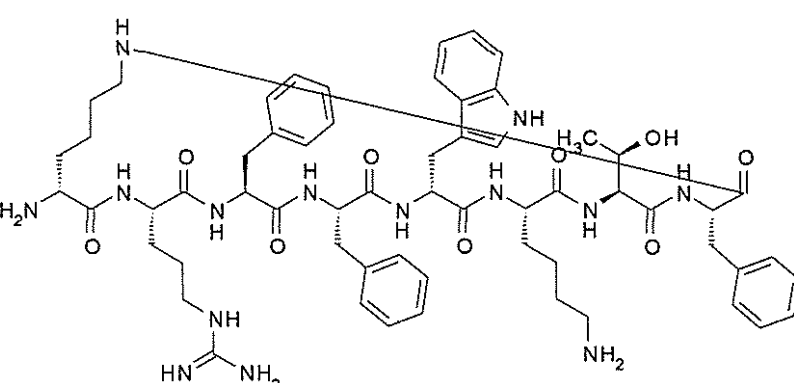
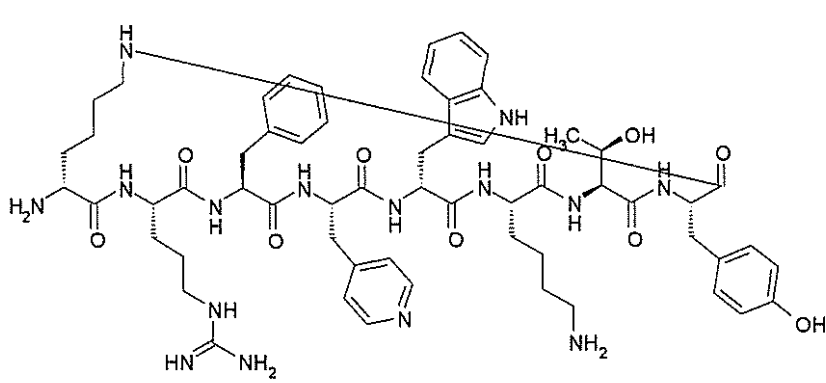
[69] 本発明による厳選された化合物を、表 I に提供する。

【0078】

[70] 表 I

【0079】

【表 1 - 1】

化合物 番号	化学名 ; 対応する構造的表現
1	シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); 
2	シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); 
3	シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr); 

10

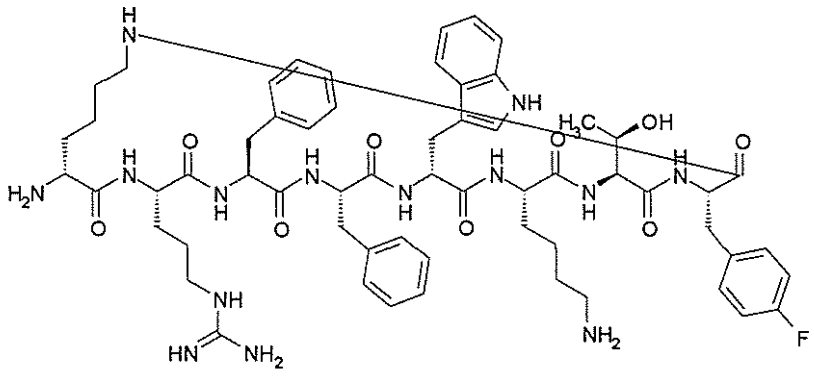
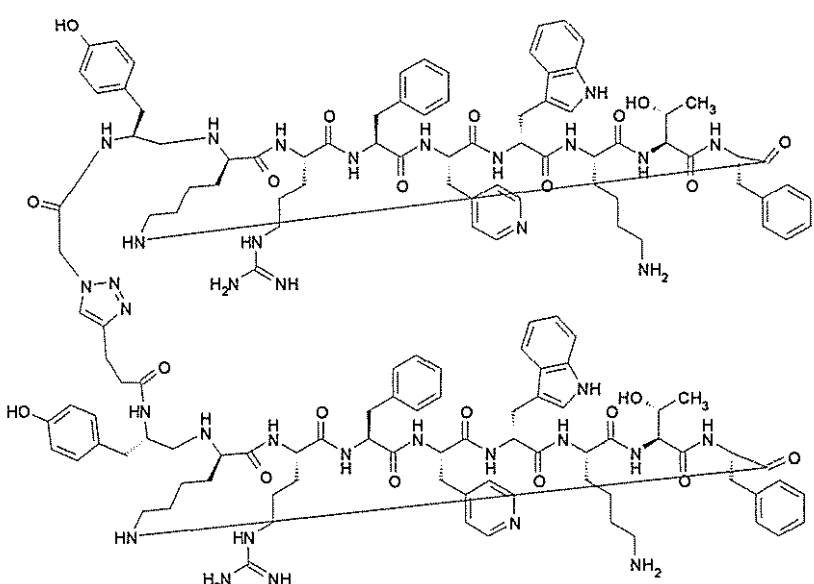
20

30

40

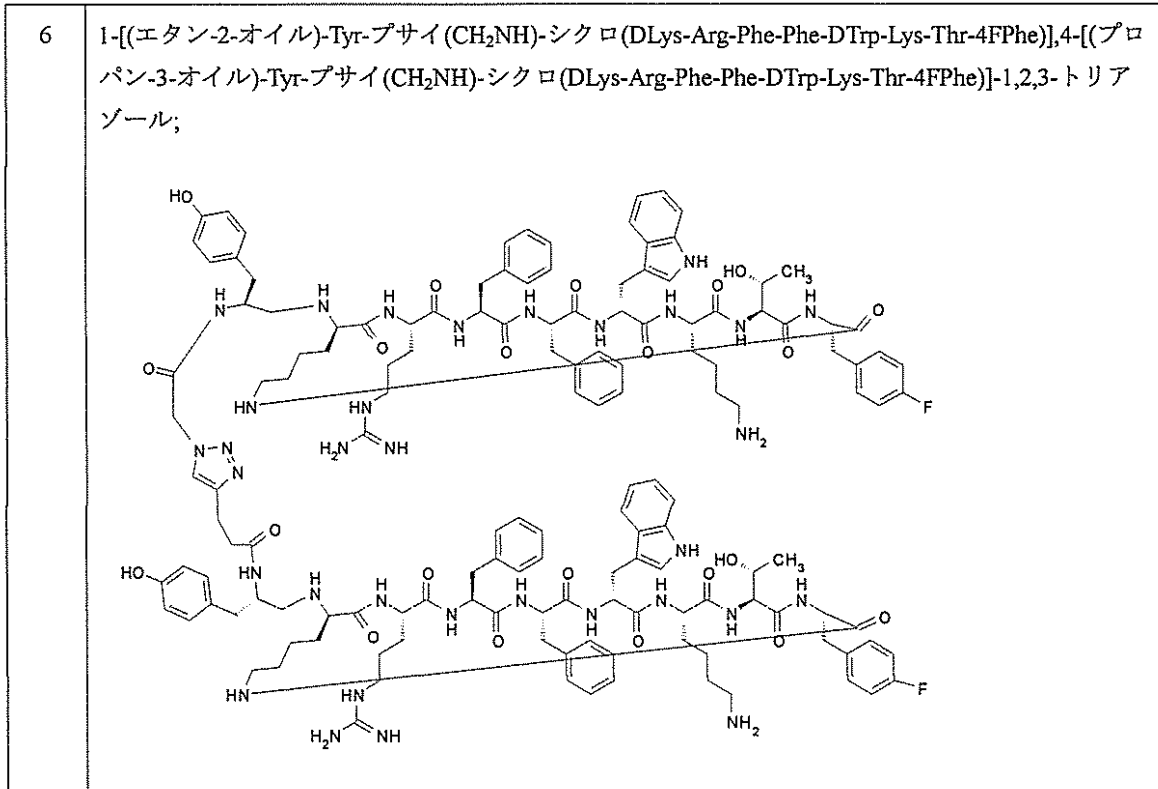
【 0 0 8 0 】

【表 1 - 2】

4	<p>シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe);</p> 	10
5	<p>1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール;</p> 	20 30

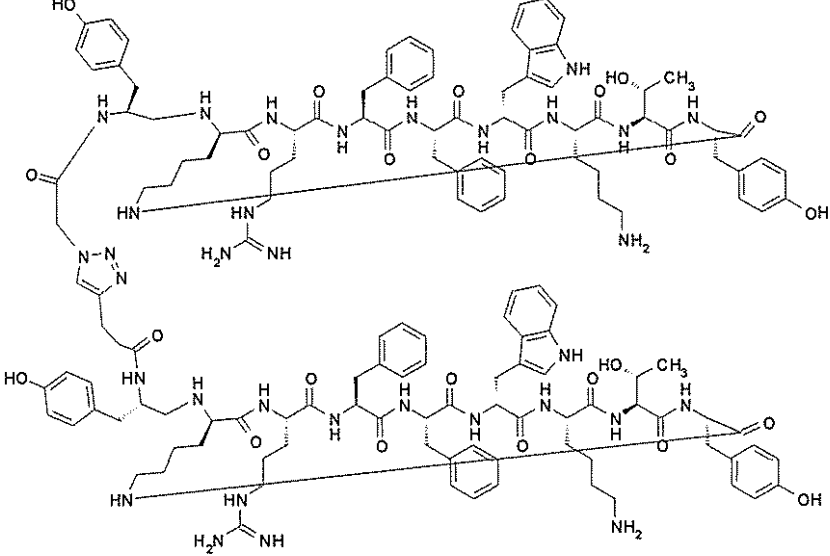
【 0 0 8 1 】

【表 1 - 3】



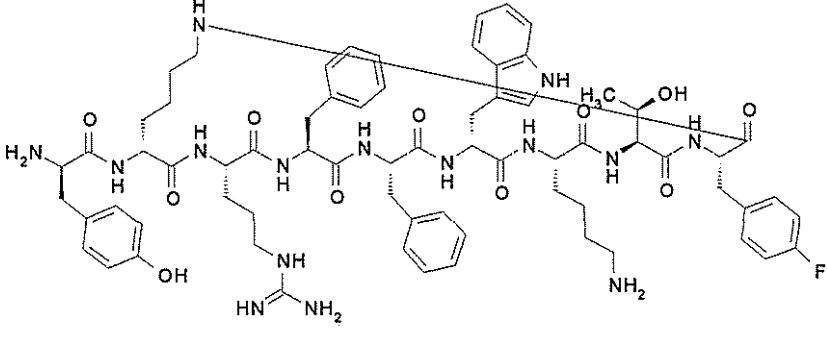
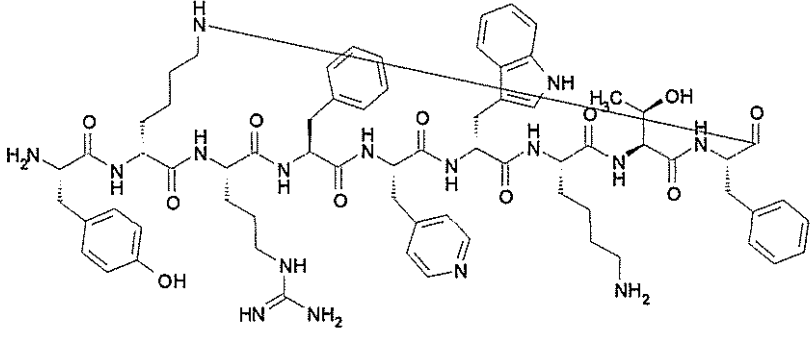
【 0 0 8 2 】

【表 1 - 4】

7	<p>1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール;</p> 	10 20
8	<p>1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール</p>	
9	<p>1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール</p>	
10	<p>D⁺Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)</p>	30
11	<p>D⁺Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)</p>	

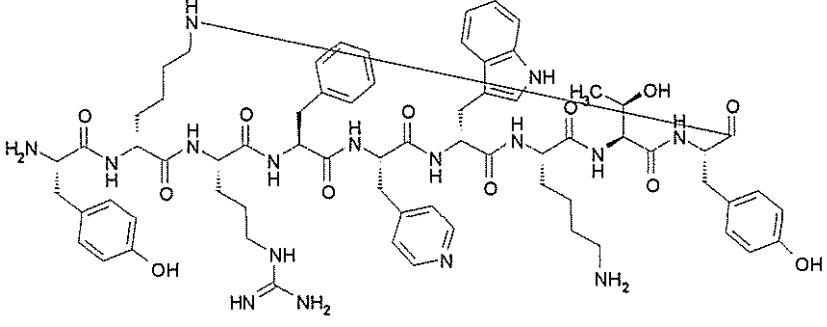
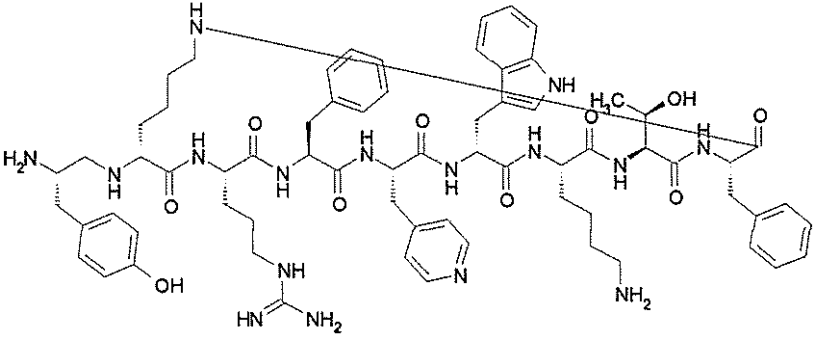
【 0 0 8 3 】

【表 1 - 5】

12	DTyr-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); 	10
13	DTyr-ブサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
14	DTyr-ブサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
15	DTyr-ブサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
16	DTyr-ブサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
17	Tyr-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); 	20
18	Tyr-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	30

【 0 0 8 4 】

【表 1 - 6】

19	Tyr-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr);		10
20	Tyr-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)		
21	Tyr-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe);		20
22	Tyr-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)		
23	Tyr-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)		
24	Tyr-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)		30
25	D2Nal-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)		
26	D2Nal-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)		
27	D2Nal-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)		
28	D2Nal-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)		
29	D2Nal-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)		
30	D2Nal-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)		
31	D2Nal-プサイ (CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)		40

【 0 0 8 5 】

【表 1 - 7】

32	D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
33	2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
34	2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
35	2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
36	2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
37	2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	10
38	2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
39	2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
40	2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
41	D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
42	D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
43	D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
44	D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	20
45	D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
46	D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
47	D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
48	D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
49	1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
50	1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	30
51	1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
52	1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
53	1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
54	1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
55	1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	
56	1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)	
57	1-[(エタン-2-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	40

【 0 0 8 6 】

【表 1 - 8】

58	1-[(エタン-2-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
59	1-[(エタン-2-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
60	1-[(エタン-2-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
61	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	10
62	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
63	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
64	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	20
65	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
66	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
67	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	30
68	1-[(エタン-2-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-DTyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
69	1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
70	1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	40

【 0 0 8 7 】

【表 1 - 9】

71	1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
72	1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
73	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
74	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	10
75	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
76	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
77	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	20
78	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
79	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
80	1-[(エタン-2-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	30
81	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
82	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
83	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	40

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 10】

84	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
85	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
86	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	10
87	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
88	1-[(エタン-2-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
89	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	20
90	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
91	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
92	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
93	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	30
94	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
95	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
96	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	40

【 0 0 8 9 】

【表 1 - 1 1】

97	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
98	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
99	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	10
100	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-DTyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
101	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
102	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	20
103	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
104	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
105	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	30
106	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
107	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
108	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-Tyr-ブサイ(CH ₂ NH)-シクロ (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	40

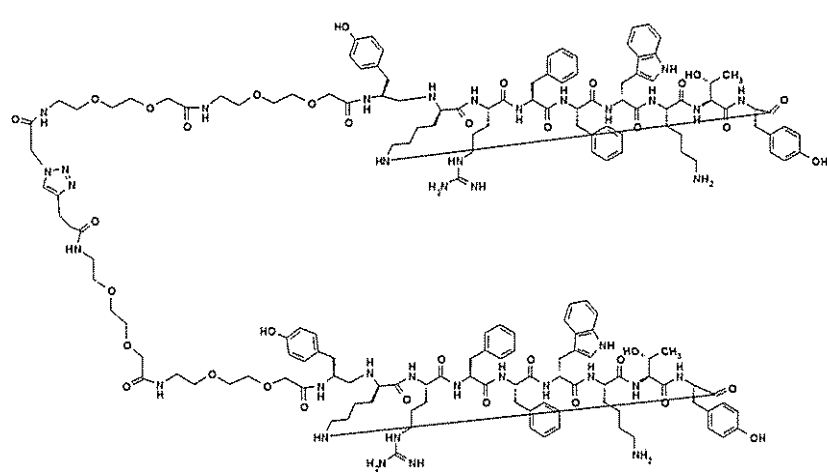
【 0 0 9 0 】

【表 1 - 1 2】

109	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
110	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
111	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
112	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	10
113	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
114	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
115	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	20
116	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D2Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
117	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
118	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	30
119	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
120	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	
121	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	40

【 0 0 9 1 】

【表 1 - 1 3】

122	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)]-1,2,3-トリアゾール	
123	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール	
124	1-[(エタン-2-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)],4-[(プロパン-3-オイル)-Aepa-D1Nal-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)]-1,2,3-トリアゾール	10
125	D Tyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)	
126	1-[(エタン-2-オイル)-Doc-Doc-Tyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr)],4-[(プロパン-3-オイル)-Doc-Doc-Tyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr)]-1,2,3-トリアゾール;	
		20 30
127	Tyr-プサイ(CH ₂ NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr)	

【 0 0 9 2】

[71]本発明のもう一つの態様による化合物は、表 I に記載された化合物のいずれかを含んでなる。

【 0 0 9 3】

[72]本発明の好ましい態様による化合物は、以下のリストから選択される化合物を含んでなる：

- 化合物 1 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ; 40
- 化合物 2 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;
- 化合物 3 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ;
- 化合物 4 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ;
- 化合物 5 : 1 - [(エ タ ン - 2 - オ イ ル) - T y r - プ サ イ (C H ₂ N H) - シ ク ロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 - [(プ ロ パ ン - 3 - オ イ ル) - T y r - プ サ イ (C H ₂ N H) - シ ク ロ (D L y s - A r g 50

- P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

化合物 6 : 1 - [(エタン - 2 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

化合物 7 : 1 - [(エタン - 2 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - T y r)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - T y r)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

化合物 1 2 5 : D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

化合物 1 0 : D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

化合物 1 1 : D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ;

化合物 1 2 : D T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ;

化合物 1 7 : T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

化合物 1 8 : T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

化合物 1 9 : T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ;

化合物 2 0 : T y r - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) ; 及び

化合物 2 1 : T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) 。

【 0 0 9 4 】

[73]本発明のもう一つの好ましい態様による化合物は、以下のリストから選択される化合物を含んでなる :

化合物 1 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

化合物 2 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - P h e) ;

化合物 3 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - T y r) ; 及び

化合物 4 : シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e) 。

【 0 0 9 5 】

[74]本発明のもう一つの好ましい態様による化合物は、以下のリストから選択される化合物を含んでなる :

化合物 5 : 1 - [(エタン - 2 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] , 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - 4 P a l - D T r p - L y s - T h r - P h e)] - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ;

化合物 6 : 1 - [(エタン - 2 - オイル) - T y r - プサイ (C H ₂ N H) - シクロ (D L y s - A r g - P h e - P h e - D T r p - L y s - T h r - 4 F P h e)] , 4 -

10

20

30

40

50

[(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール; 及び

化合物 7 : 1 - [(エタン - 2 - オイル) - Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Tyr)], 4 - [(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - Tyr)] - 1, 2, 3 - トリアゾール。

【0096】

[75]更に、本発明は、患者の疾病又は症状を治療する方法を提供し、前記方法は、治療的に有効な量の本明細書中に記載される化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記患者に投与することを含んでなり、ここにおいて、前記疾病又は疾患は、次のものからなるリストから選択される：クッシング症候群、ゴナドトロピン産生腫瘍、副甲状腺機能亢進、パジェット病、VIP産生腫瘍、膵島細胞増殖症、高インスリン症、ガストリン産生腫瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、AIDS及び他の症状に関連する分泌過剰性下痢、過敏性腸症候群、膵臓炎、クローン病、全身性硬化症、甲状腺癌、乾癬、低血圧症、パニック発作、強皮症 (scleroderma)、小腸閉塞症、胃食道逆流症、十二指腸胃逆流症、グレーブス病、多嚢胞性卵巣疾患、上部消化管出血、膵仮性嚢胞、膵性腹水、白血病、髄膜腫、癌性悪液質、末端巨大症、再狭窄、肝細胞腫、肺癌、黒色腫、固形腫瘍の加速された成長の阻害、体重減少、インスリン耐性の治療、X症候群、膵細胞の生存の延長、線維症、高脂血症、高アミラーゼ血症 (hyperamylinemia)、高プロラクチン血症、プロラクチン産生腫瘍、糖尿病性神経障害、黄斑変性症、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、食後性門脈圧亢進症、及び門脈圧亢進症の合併症。

10

20

【0097】

[76]更に、本発明は、患者の疾病又は症状を治療する方法を提供し、前記方法は、前記患者に、治療的に有効な量の本明細書中に記載される化合物、又は医薬的に受容可能なその塩を投与することを含んでなり、ここにおいて、前記疾病又は疾患は、次のものからなるリストから選択される：先端肥大症；内分泌性膵腫瘍、例えばインスリノーマ及びグルカゴン産生腫瘍；異所性腫瘍、例えばガストリン産生腫瘍；並びに血管作用性小腸ペプチド (VIP) 産生性腫瘍。

30

【0098】

[77]本発明の化合物が、他の活性成分、例えば、抗癌剤、抗生物質、抗体、抗細菌剤、鎮痛剤 (例えば、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、アセトアミノフェン、オピオイド、COX-2阻害剤)、免疫賦活性剤 (例えば、サイトカイン又は合成の免疫賦活性有機分子)、ホルモン (天然、合成、又は半合成)、中枢神経系 (CNS) 刺激物質、制吐剤、抗ヒスタミン剤、エリスロポエチン、補体を活性化する薬剤、鎮静剤、筋弛緩剤、麻酔剤、抗痙攣剤、抗鬱剤、統合失調症治療剤、GHアンタゴニスト、放射線療法、化学療法、及びこれらの組合せと日常的に混合されているものであることは考慮されている。

【0099】

[78]本発明の化合物は、一般的に、その医薬的に受容可能な酸付加塩、例えば、無機及び有機酸を使用して誘導される塩の形態で提供することができる。このような酸の例は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、D-酒石酸、L-酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸等である。更に、酸性官能基、例えばカルボキシを含有するある種の化合物は、対イオンをナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等から、並びに有機塩基から選択することができるその無機塩の形態で単離することができる。

40

【0100】

[79]医薬的に受容可能な塩は、約1当量の本発明の化合物を採取し、そしてこれを、約1当量又はそれより多い適当な所望する塩に対応する酸と接触させることによって形成することができる。得られた塩の仕上げ及び単離は、当業者にとって公知である。

【0101】

50

[80]本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内又は皮下注射、或いはインプラント）、鼻腔、膣、直腸、舌下或いは投与の局所経路によって投与することができ、そして医薬的に受容可能な担体と共に処方して、投与のそれぞれの経路のために適当な剤形で提供することができる。従って、本発明は、活性成分として、少なくとも一つの本発明の化合物を、医薬的に受容可能な担体と共に含んでなる医薬組成物を特徴とする。

【0102】

[81]経口投与のための適した固体の剤形は、カプセル、錠剤、丸薬、粉末及び顆粒を含む。このような固体の剤形において、活性化合物は、少なくとも一つの不活性な医薬的に受容可能な担体、例えばスクロース、ラクトース、又はデンプンと混合される。このような剤形は、更に通常の習慣として、このような不活性希釈剤の他の更なる物質、例えば潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムを含んでなることができる。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、剤形は、更に緩衝剤を含んでなることができる。錠剤及び丸薬は、更に腸溶性被覆を伴って調製することもできる。

10

【0103】

[82]経口投与のための液体剤形は、当技術において普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む、医薬的に受容可能な乳液、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシルを含む。このような不活性希釈剤に加えて、組成物は、更に、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化及び懸濁剤、並びに甘味、風味及び芳香剤を含むことができる。

【0104】

[83]非経口投与のための本発明による製剤は、滅菌の水性又は非水性溶液、懸濁液又は乳液を含む。非水性溶媒又はベヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油及びコーン油、ゼラチン、並びに注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルである。このような剤形は、更に、アジュバント、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含むこともできる。これらは、例えば、細菌捕捉フィルターを通す濾過、組成物への滅菌剤の組み込み、組成物の照射、又は組成物の加熱によって滅菌することができる。これらは、更に、使用の直前に滅菌水、又は幾つかの他の滅菌注射用媒体中に溶解することができる、滅菌固体組成物の形態で製造することもできる。

20

【0105】

[84]直腸又は膣投与のための組成物は、好ましくは、活性物質に加えて、賦形剤、例えばココアバター又は座薬用ワックスを含むことができる座薬である。

30

【0106】

[85]鼻腔又は舌下投与のための組成物は、更に、当技術において公知の標準的な賦形剤と共に調製される。

【0107】

[86]一般的に、本発明の組成物中の活性成分の有効な投与量は、変動することができる；然しながら、活性分の量が、適した剤形が得られるようなものであることが必要である。選択される投与量は、所望の治療効果、投与の経路、及び治療の期間に依存し、これらの全ては、当業者の知識の範囲内である。一般的に、毎日0.0001ないし100mg/kg体重間の投与量レベルが、ヒト及び他の動物、例えば哺乳動物に投与される。

40

【0108】

[87]好ましい投与量の範囲は、0.01から10.0mg/kg体重までである。このような投与量は、例えば、一回投与として又は多数回投与に分割して毎日投与することができる。

【0109】

[88]更に、本発明の化合物は、例えば以下の特許及び特許出願中に記載されている継続放出組成物中で投与することができる。米国特許第5,672,659号は、生理活性剤及びポリエステルを含んでなる継続放出組成物を教示している。米国特許第5,595,760号は、ゲル化可能な形態の生理活性剤を含んでなる継続放出組成物を教示している

50

。米国特許第5,821,221号は、生理活性剤及びキトサンを含んでなるポリマーの継続放出組成物を教示している。米国特許第5,916,883号は、生理活性剤及びシクロデキストリンを含んでなる継続放出組成物を教示している。前述の特許及び特許出願の教示は、本明細書中に参考文献として援用される。

【0110】

[89]即時又は継続放出組成物の使用は、標的とされる徴候の種類に依存する。急性又は超急性(over-acute)な疾患からなる徴候の場合、即時型による治療が延長放出組成物を持つものより好ましいものである。対照的に、予防的又は長期治療のために、延長放出組成物が一般的に好まれるものである。

【0111】

[90]ソマトスタチンアゴニストの合成

[91]ペプチドのソマトスタチンアゴニストを合成するための方法は、十分に文書化され、そして当業者の能力の範囲内である。例えば、ペプチドは、RinkアミドMBHA樹脂(4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシル-MBHA樹脂)上で、Fmoc化学の標準的な固相プロトコルを使用して合成することができる。

【0112】

[92]置換されたN末端を持つソマトスタチンアゴニストの合成は、例えば、PCT出願公開WO94/04752に記載されているプロトコルに従うことによって達成することができる。

【0113】

[93]ラクタム架橋を持つソマトスタチンアゴニストの合成は、PCT出願公開WO 03/014158中に記載されている。

【0114】

[94]ある種の希なアミノ酸は、次の販売業者から購入した：Fmoc-Doc-OH及びFmoc-Aepa-OHは、Chem-Impex Int'l Inc.(Wood Dale, Illinois, USA)から購入した。

【0115】

以下の実施例を、本発明の例示のために提供する。これらは、如何なる方法でも本発明を制約することを意味するものではない。

【実施例】

【0116】

[95] DTyr-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)(化合物12)のための合成法

[96]表題ペプチドを、Symphony(登録商標)合成装置(Protein Technologies, Inc., Tuscon, Arizona, USA)で、0.2ミリモル規模(それぞれ2x0.1mmolの反応容器)で、Fmoc-4FPhe-ClTrt樹脂(0.825mmole/g、122mg)から出発して調製した。樹脂を、DMF中で3x10分間膨潤した。脱保護をDMF中の20%ピペリジンを使用して行った。二重カップリングをカップリング剤として0.9当量のHCTUを使用して行った。次のアミノ酸を、合成装置のプロトコルに基づいて、連続して加えた：Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-DTrp(Boc)-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-DLys(Mtt)-OH、及びFmoc-DTyr(tBu)-OH。Fmoc-DTyr(tBu)-OHのカップリングの完結後、Fmocを、DMF中の20%ピペリジンを使用して除去した。樹脂を、(Boc)₂O(4当量)及びDIEA(2当量)のDMF溶液と2時間混合した。

【0117】

[97]DCMで洗浄した後、樹脂を、TFA/DCM(1/99)を含有する32mLの溶液(0.159mmol規模の樹脂に対して32mL)で処理し、次いで0.583m

10

20

30

40

50

LのTEA中に濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。この方法を、更に3回繰り返した。粗製の直鎖生成物を77.5 mLのDCM中に溶解し、これに2当量のPyAOP、2.5当量のHOBT及び16当量のDIEAを加えた。ラクタムの形成をHPLCによってモニターした。

【0118】

[98]上記の環化され保護された粗製の生成物を、TFA/TIS/H₂O/DTT(20 mL/1.26 mL/1.34 mL/1.25 g)の溶液で6時間処理し、そして150 mLの冷エーテル中に濾過した。遠心後、沈殿物は精製のための準備が整った。

【0119】

[99]粗製の生成物を水に溶解した。必要な場合、アセトニトリルを滴下により加えて、透明な溶液にした。これを、逆相分離用WatersのHPLC/MSによって、PhenomenexからのLuna C18カラム(100×21.2 mm、100、5 μm)を使用して精製した。ペプチドを、35分の10-30%のBの勾配でカラムから溶出し、ここで、Aは、水中の0.1%TFA、そしてBは、アセトニトリル中の0.1%TFAであった。画分をACQUITY UPLCTM(Waters Corporation; Milford, Massachusetts, USA)で点検し、純粋な生成物を含有する画分を混合し、そして乾燥状態まで凍結乾燥した。ESI-MS分析を使用して、ペプチドの分子量を決定した。これは、123.1 mg(0.2 mmol規模に基づいて98.8%収率)を発生した。生成物は均一であることが見いだされ、そして純度は、分析用HPLC分析に基づいて98.8%であった。ESI-MS分析は、1322.8の分子量を与えた(1322.5の計算された分子量に一致)。

10

20

【0120】

[100]Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)(化合物21)のための合成法

[101]表題ペプチドを、Symphony(登録商標)合成装置(Protein Technologies, Inc., Tuscon, Arizona, USA)で、0.2ミリモル規模(それぞれ2×0.1 mmolの反応容器)で、Fmoc-Phe-Cl Trt樹脂(0.4699 mmole/g、122 mg)から出発して調製した。樹脂を、DMF中で3×10分間膨潤した。脱保護を、DMF中の20%ピペリジンを使用して行った。二重カップリングを、カップリング剤として0.9当量のHCTUを使用して行った。次のアミノ酸を、合成装置のプロトコルに基づいて、連続して加えた：Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-DTrp(Boc)-OH、Fmoc-4Pal-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、及びFmoc-DLys(Mtt)-OH。それぞれのアミノ酸のサイクル後、樹脂をキャップし、そして洗浄した。ペプチドの構築の完結後、樹脂を、DMF中の20%ピペリジンで半時間処理して、Fmoc保護基を除去し、そして樹脂を、DMF、MeOH及びDCMで完全に洗浄した。1%のAcOHを含有する10 mLのDMF中の遊離NH₂を伴う樹脂を、Fmoc-Tyr(Bu)-ワインレブアミドの還元から発生した4当量のFmoc-Tyr(tBu)-CHOによる、LAH/THF及び2.5当量のNaBH₃CNを使用するアミノアルキル化に一晩かけた。DMF中の20%ピペリジンによるFmocの除去後、樹脂を、(Boc)₂O(4当量)及びDIEA(2当量)のDMF溶液と2時間混合した。

30

40

【0121】

[102]選択的開裂、ラクタム形成、包括的開裂及び精製は、化合物12の合成のために記載したものと同じであった。生成物は均一であることが見いだされ、そして純度は、分析用HPLC分析に基づいて97.5%であった。ESI-MS分析は、1291.8の分子量を与えた(1291.6の計算された分子量に一致)。

【0122】

[103] 1-[(エタン-2-オイル)-Tyr-プサイ(CH₂NH)-シクロ(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)], 4-[

50

(プロパン - 3 - オイル) - Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe)] - 1, 2, 3 - トリアゾール (化合物 6) のための合成法

[104]表題ペプチドは、Tyr - プサイ (CH₂NH) - シクロ (DLys - Arg - Phe - Phe - DTrp - Lys - Thr - 4FPhe) の 1, 2, 3 - トリアゾール環を經由するダイマーである。ペプチド構築及び Fmoc - Tyr (tBu) - CHO アミノアルキル化が完結 (competed) した (方法は先に記載したものと同一) 後、樹脂を、20% ピペリジン / DMF で 40 分間処理して、Fmoc 保護基を除去し、そして DMF、MeOH 及び DCM によって徹底的に洗浄した。次いでこれを二つの部分に分割し、ここにおいて、標準的カップリング条件下で、一つの部分は 2 - アジド酢酸とカップリングし、そして他の部分は 4 - ペンチン酸とカップリングした。それぞれの樹脂を、選択的開裂、ラクタム形成、包括的開裂及び精製にかけた。それぞれの純粋なペプチドを、アスコルビン酸及び酢酸銅 II を使用するクリック反応下で混合して、最終化合物を形成した。精製後、生成物は均一であることが見いだされ、そして純度は、分析用 HPLC 分析に基づいて 97.4% であった。ESI - MS 分析は、2780.8 の分子量を与えた (2780.3 の計算された分子量に一致)。

10

【0123】

[105] 厳選された本発明による化合物の物理的データは、表 I I にまとめてある。

【0124】

[106] 表 I I

20

【0125】

【表 2】

化合物 番号	分子量 (計算値)	分子量 (ESI-MS)	純度 (%; HPLC)
1	1142.4	1142.6	98.9
2	1141.4	1141.3	99.7
3	1158.4	1158.4	99.3
4	1159.4	1159.5	99.5
5	2746.3	2746.7	99.0
6	2780.3	2780.8	97.4
7	2776.3	2776.9	98.8
12	1322.5	1322.8	98.8
17	1305.5	1305.4	98.8
19	1321.5	1321.5	94.4
21	1291.6	1291.8	97.5
126	3356.9	3357.3	98.5

30

40

【0126】

[107] ソマトスタチン受容体放射性リガンド結合アッセイ

[108] ヒトのソマトスタチン受容体に対する試験化合物の親和性を、それぞれのソマトスタチン受容体サブタイプ、hSSTR1 - 5 で安定的に形質移入された CHO - K1 細胞中の放射性リガンド結合アッセイによって決定した。hSSTR1 (ジェンバンク寄託番号 NM_001049.1)、hSSTR2 (ジェンバンク寄託番号 XM_01269

50

7.1)、hSSTR3 (ジェンバンク寄託番号XM__009963.1)、hSSTR4 (ジェンバンク寄託番号NM__001052.1)及びhSSTR5 (ジェンバンク寄託番号XM__012565.1)のcDNAコード配列を、哺乳動物の発現ベクターpcDNA3.1 (Life Technologies)にサブクローンした。それぞれのソマトスタチン受容体を安定的に発現しているクローン細胞系を、CHO-K1細胞 (ATCC)への形質移入によって得て、そしてその後、0.8mg/mLのG418 (Life Technologies)を含有する培養培地で選択した。

【0127】

[109] In vitroの受容体結合アッセイのための膜を、次の方法によって得た。一つのソマトスタチン受容体を発現しているCHO-K1細胞を、10mMのTris-HCl、5mMのEDTA、3mMのEGTA、1mMのフッ化フェニルメチルスルホニル (sulphonyl)を伴う、pH7.6の氷冷の緩衝液中で、Polytron PT10-35GT (Kinematica)を18,000rpmで30秒間使用してホモジナイズし、そして500×gで10分間遠心した。細胞膜を含有する上清を、100,000×gで30分間遠心し、そしてペレットを、20mMのグリシン-グリシン、1mMのMgCl₂、250mMのスクロースを含有するpH7.2の緩衝液中に、-80における保存のために再懸濁した。

10

【0128】

[110] hSSTR1、2及び5アッセイに対して、膜及び各種の濃度の試験化合物を、96ウェルプレート中で、60分間25℃で、pH7.5の、50mMのHEPES中の0.05nMの[¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 (hSSTR1に対して; PerkinElmer Life Science)、0.05nMの[¹²⁵I-Tyr]-seglitide (hSSTR2に対して; PerkinElmer Life Science)又は0.05nMの[¹²⁵I-Tyr]-DPhe-シクロ (Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ (hSSTR5に対して; PerkinElmer Life Science)、0.2%のBSA、0.1mMのMgCl₂と共にインキュベートした。

20

[111] hSSTR3及び4のアッセイに対して、膜及び各種の濃度の試験化合物を、96ウェルプレート中で、60分間25℃で、pH7.5の、50mMのHEPES中の0.05nMの[¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 (PerkinElmer Life Science)、0.2%のBSA、5mMのMgCl₂、200KIU/mLのトラジロール、0.02mg/mLのパシトラシン、及び0.02mg/mLのフッ化フェニルメチルスルホニル (sulphonyl)と共にインキュベートした。

30

【0129】

[112] インキュベーションを、96ウェルのセルハーベスター (Brandel)を使用するGF/Cガラスマイクロファイバーフィルタープレート (0.3%のポリエチレンイミン及び0.1%のBSAでプリウエット)を通す急速濾過によって終了した。プレートを、50mMのpH7.7のTris緩衝液を含有する1mL/ウェルの氷冷の緩衝液のアリコートで6回洗浄した。特異的な結合を、全放射性リガンド結合引く1000nMのSRIF-14の存在中の結合として定義した。

40

【0130】

[113] 本明細書中で先に記載したようなソマトスタチン受容体放射性リガンド結合アッセイの結果を、厳選された本発明による化合物に対して表IIIに提供する。

【0131】

[114] 表III

【0132】

【表 3】

化合物 番号	hSSTR1 Ki (nM) ± SEM	hSSTR2 Ki (nM) ± SEM	hSSTR3 Ki (nM) ± SEM	hSSTR4 Ki (nM) ± SEM	hSSTR5 Ki (nM) ± SEM
1	> 1000	0.47 ± 0.03	16.3 ± 7.1	76.3 ± 12.6	0.31 ± 0.1
2		2.01 ± 1.14			
3	> 1000	0.72 ± 0.28	21.6 ± 16.6	137.9 ± 5.3	0.32 ± 0.1
4	21.8 ± 4.7	1.54 ± 0.00	0.4 ± 0.3	18.4 ± 2.5	0.06 ± 0.0
5		0.08			
6		0.38			
7		0.17			
12		0.86 ± 0.26			
17		0.57 ± 0.14			
19		0.52 ± 0.00			
21	270.8 ± 160.1	0.02 ± 0.02	5.0	112.1 ± 18.6	0.32

10

20

30

40

50

【 0 1 3 3 】

[115]細胞内カルシウム動員アッセイ

[116] h S S T R 2 を活性化する本発明による厳選された化合物の能力を、F L I P R カルシウム 4 アッセイキット (M o l e c u l a r D e v i c e s) を使用する細胞内カルシウム動員アッセイによって決定した。

【 0 1 3 4 】

[117] h S S T R 2 を発現している細胞を、384 ウェルマイクロプレート中の組織培養培地中に入れ、そして 5 % C O ₂ を伴う湿潤雰囲気の中で 16 - 24 時間インキュベートした。培地を、ハンス緩衝食塩水、20 mM の H E P E S 、 2 . 5 m M のプロベネシド及びカルシウム 4 染料を含有する付加緩衝液によって置換え、そしてプレートを 37 °C で 60 分間インキュベートした。各種の濃度の試験化合物を、F l e x s t a t i o n I I I マイクロプレートリーダー (M o l e c u l a r D e v i c e s) を使用する 485 nm の励起及び 525 nm の発光による蛍光の測定中に細胞に適用した。

【 0 1 3 5 】

[118] 最大半量有効濃度 (E C ₅₀) を、S 字型用量 - 反応曲線に、G r a p h P a d P r i s m のバージョン 5 . 0 3 (G r a p h P a d S o f t w a r e , S a n D i e g o , C a l i f o r n i a , U S A) を使用してデータを適合させることによって計算した。% E _{m a x} 値は、S R I F - 1 4 の最大効果のパーセントの試験化合物の最大効果を表す。

【 0 1 3 6 】

[119] 本明細書中で先に記載したような細胞内カルシウム動員アッセイの結果を、本発明による厳選された化合物に対して、表 I V に提供する。

【 0 1 3 7 】

[120]表 I V

【 0 1 3 8 】

【表 4】

化合物番号	hSSTR2	
	EC ₅₀ (nM) ± SEM	%E _{max} ± SEM
1	9.1 ± 3.9	96.3 ± 5.5
2	17.1 ± 7.8	87.4 ± 6.1
3	31.8 ± 12.4	97.5 ± 4.2
4	28.4 ± 18.5	97.1 ± 0.6
5	3.3 ± 0.0	88.6 ± 1.1
6	74.6 ± 15.6	93.6 ± 4.1
7	28.5 ± 11.5	97.4 ± 1.2
12	28.8 ± 0.3	103.7 ± 1.0
17	62.0 ± 10.7	96.7 ± 9.0
19	55.5 ± 8.0	101.2 ± 2.5
21	4.4 ± 3.7	103.0 ± 0.2

10

20

【0139】

[121]その化学名及び対応する構造が表Vに提供される参照化合物番号Aを合成し、そしてhSSTR2を活性化するその能力を、同じFLIPRカルシウム4アッセイキット(Molecular Devices)を使用する細胞内カルシウム動員アッセイによって、そして本明細書中で先に記載したような試験化合物と同じ実験条件下で決定し、そしてその結果を表VIに提供する。

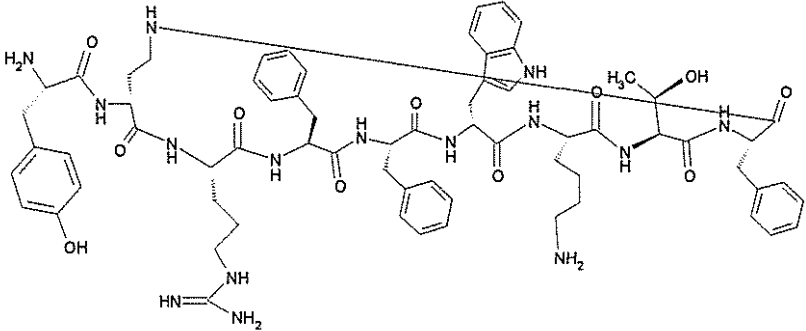
【0140】

[122]表V

30

【0141】

【表 5】

参照化合物番号	化学名；対応する構造
A	H-Tyr-シクロ(DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); 

40

【0142】

50

[123]表 V I

【 0 1 4 3 】

【 表 6 】

参照化合物 番号	hSSTR2	
	EC ₅₀ (nM) ± SEM	%E _{max} ± SEM
A	15.9 ± 3.1	64.1 ± 4.3

【 0 1 4 4 】

[124]表 V に記載したような化学名において、用語 “ D a b ” は、アミノ酸残基 2 , 4 - ジアミノ酪酸に対する略語である。

【 0 1 4 5 】

[125]表 I V 及び V I を参照して、本発明の化合物は、全て h S S T R 2 において活性を示し、そして参照化合物番号 A に対して遜色なく、E C ₅₀ 及び / 又は % E _{m a x} における統計的に有意な改善を示した。

【 0 1 4 6 】

[126]本明細書中に引用された全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の文書は、その全体が参考文献として援用される。不一致がある場合、定義を含む本明細書が支配するものである。更に、物質、方法、及び実施例は、例示のみであり、そして制約することを意図するものではない。

【 0 1 4 7 】

[127]開示された化合物及び本発明の別の態様に対する明白な変更は、前述の開示に照らして当業者にとって明白であるものである。全てのこのような明白な変種及び代替物は、本明細書中に記載される本発明の範囲内であると考えられるものである。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/067651
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/00 (2014.01) USPC - 514/21.8 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 38/00, 38/04; C07K5/06, 5/10, 7/06 (2014.01) USPC - 514/21.8, 21.9, 21.91 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 38/08; C07K 5/06, 7/06 (2014.02) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, PubMed, PubChem, STN, SureChem		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/139855 A2 (DONG et al) 19 November 2009 (19.11.2009) entire document	1-13
A	EP 1099707 A2 (DEAN) 16 May 2001 (16.05.2001) entire document	1-13
A	WO 2011/115871 A1 (DONG et al) 22 September 2011 (22.09.2011) entire document	1-13
A	US 2012/0010154 A1 (DONG et al) 12 January 2012 (12.01.2012) entire document	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 April 2014		Date of mailing of the international search report 30 APR 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSF: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/067651

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 14-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet(s)

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

1-13, restricted to compounds 1 and 3.
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/067651

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-13 are drawn to a somatostatin analog according to Formula I, Ia, II, III, IIIa, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a somatostatin analog according to Formula I, Ia, II, III, IIIa, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the somatostatin analog of Formula I is selected to be cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe). It is believed that claims 1-13 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe).

Applicant is invited to elect additional somatostatin analogs of Formula I and/or Formula Ia to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a somatostatin analog according to Formula I, Ia, II, III, IIIa, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the somatostatin analog of Formula I is selected to be cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe). Additional somatostatin analogs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

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

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the somatostatin analog of Formula I "cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr); cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); DTyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); DTyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr); DTyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); Tyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); Tyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); Tyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr); Tyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); D2Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); D2Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); D2Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); 2Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); 2Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); 2Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); D1Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); D1Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); D1Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); 1Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe); 1Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe); 1Nal-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-4FPhe); or DTyr-cyclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe)";

The Groups I+ share the technical features of a somatostatin analog according to Formula I, wherein: A1-cyclo(DLys-Arg-Phe-A5-DTrp-Lys-Thr-A9) A1 is DTyr, Tyr, DLys, Lys, D2Nal, 2Nal, D1Nal, 1Nal, or absent; A5 is Phe, 2Pal, 3Pal, or 4Pal; and A9 is Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe, or Tyr; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2009/139855 A2 to Dong et al. discloses a somatostatin analog (somatostatin analogues, Pg. 18, Ln.3) structurally homologous to Formula I (Tyr-cyclo(DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe), example 21, SEQ ID NO:21, Pg. 8; wherein DDab is D-2,4-diaminobutyric acid).

Further, EP 1099707 A2 to Dean et al. discloses a somatostatin analog (the invention relates to cyclic peptide derivatives and analogues of somatostatin, Para. [0001]) comprising a cyclized peptide comprising an amide bond formed via the ε-amino group on the side chain of a lysine and the carboxylic acid of the carboxy-terminus of the peptide (A4 is a lipophilic D-amino acid ... a cyclic peptide moiety, where the amino terminus of the A4 residue is covalently linked with the carboxyl terminus, Para. [0050]; a lysine residue in which the ε-amino group, rather than the typical α-amino group, is covalently linked to the carboxyl group of the adjacent amino acid to form a peptide bond, Para. [0068]).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the somatostatin analog of Dong et al. to include a lysine in place of the D-2,4-diaminobutyric acid (D-DBa), as lysine and D-2,4-diaminobutyric acid are structurally homologous structures, both comprising a free terminal amine to participate the cyclization reaction, where lysine and D-2,4-diaminobutyric acid differ by an ethyl (-CH₂-CH₂-) in the alkyl chain, such that homologous compounds differing regularly by the successive addition of the same chemical group, e.g., by -CH₂- groups, are generally of sufficiently close structural similarity that there is a presumed expectation that such compounds possess similar properties.

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 5/38	(2006.01)	A 6 1 P 5/38	
A 6 1 P 5/18	(2006.01)	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 5/48	(2006.01)	A 6 1 P 5/48	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14	

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

(74)代理人 100101373

弁理士 竹内 茂雄

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 ドン, ツェン・シン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 4 6 , ホリントン, フェアビュー・ストリート 6 6

(72)発明者 フェランディス, エリック

フランス国 7 8 4 7 0 サン・レミ・レ・シュヴルーズ, アヴェニュー・ギー・ドゥ・クベルタン
7 4

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA20 QQ08 QQ79 QR48 QR77 QS15 QS28 QS32 QS40
QX02

4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA09 BA17 BA28 CA59 DB11 MA16

MA17 MA22 MA23 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 ZA022
ZA062 ZA332 ZA362 ZA432 ZA511 ZA592 ZA662 ZA732 ZA752 ZA812
ZA892 ZA962 ZB262 ZB272 ZC062 ZC082 ZC212 ZC332 ZC352 ZC542
ZC552
4C085 HH01 HH11 JJ01 KB82 KB95 LL05 LL15 LL18 LL20
4H045 BA01 BA15 BA35 BA51 DA35 EA22 EA24 EA25 EA27 EA28
FA33