

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年1月24日(2008.1.24)

【公表番号】特表2003-516417(P2003-516417A)

【公表日】平成15年5月13日(2003.5.13)

【出願番号】特願2001-543578(P2001-543578)

【国際特許分類】

**C 0 7 K 7/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 13/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 1 2 Q 1/02 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 K 7/04 Z N A

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年11月30日(2007.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の式で表されるペプチド：

Y1-R1-R2-R3-R4-R5-R6-R7-R8-Z1

上式において、

Y1は、ペプチドのN末端に結合し、プロトン、1～3残基のアミノ酸配列、またはカルバメート基、あるいはシクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、1～8個の炭素を含む短い直鎖状および分枝状のアルキル基のような疎水性部分から構成されるアシル基等の保護基からなる群より選択され；

R1は、Val、Ala、Ile、Gln、Leu、またはArgからなる群より選択され；

R2は、Ala、Ile、Phe、Arg、またはLeuからなる群より選択され；

R3は、Pro、Thr、Ser、Tyr、Leu、またはValからなる群より選択され；

R4は、Met、Ala、Gly、Ser、Val、またはIleからなる群より選択され；

R5は、Thr、Pro、Tyr、Leu、Gly、またはGlnからなる群より選択され；

R6は、Val、Cys、Ile、Gly、Glu、またはSerからなる群より選択され；

R7は、Pro、Val、Cys、Leu、Glu、またはAsnからなる群より選択され；

R8は、Ser、Leu、Thr、またはAlaからなる群より選択され；

R1～R8はヒトプロスタグランジンE2受容体サブタイプEP4の一次構造から選択される直鎖

状オクタペプチド配列であり；

Z1は、ペプチドのカルボキシ末端に結合し、プロトン、NH<sub>2</sub>、1～3残基のアミノ酸、同様にアリールアルキルアミン、ならびに1～8個の炭素を含む短い直鎖状および分枝状のアルキル基を有する脂肪族アミンからなる群より選択される。

【請求項2】 プロスタグランジンE2受容体サブタイプEP4の情報伝達の少なくとも一つの生化学的および生理学的結果を抑制する能力をもつ、請求項1記載のペプチド。

【請求項3】 以下の構造で表される化合物であって、

Y2-AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6-AA7-AA8-Z2

上式において；

Y2は、ペプチドのN末端に結合し、プロトン、1～3残基のアミノ酸配列、またはカルバメート基、あるいはシクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、1～8個の炭素を含む短い直鎖状および分枝状のアルキル基のような疎水性部分から構成されるアシル基等の保護基からなる群より選択され；

AA1は、残基なし、Ile、Leu、Phe、および疎水性側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA2は、残基なし、Leu、Ile、Phe、および疎水性側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA3は、残基なし、Ala、Ser、Thr、およびヒドロキシル基または水素結合形成基を含む側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA4は、Ser、Thr、およびヒドロキシル基または水素結合形成基を含む側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA5は、Ala、Tyr、Phe、ならびにベンゾイル基、フェノール基を含む側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA6は、Glu、Gln、Asp、Asn、および、荷電性基または水素結合受容基を含む側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA7は、残基なし、Ala、Cys、Ser、Thr、およびスルフヒドリル基、ヒドロキシル基を含む側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA8は、残基なし、Ile、Ala、Leu、Phe、ならびに疎水性側鎖を有する -アミノ酸からなる群より選択され；

AA1～AA8はヒトプロスタグランジンE2受容体サブタイプEP4の一次配列から選択される直鎖状オクタペプチドであり；

Z2は、ペプチドのカルボキシ末端に結合し、プロトン、NH<sub>2</sub>、1～3残基のアミノ酸、アリールアルキルアミン、ならびに1～8個の炭素を含む短い直鎖状および分枝状のアルキル基を有する脂肪族アミンからなる群より選択される。

【請求項4】 プロスタグランジンE2受容体サブタイプEP4の情報伝達の少なくとも一つの生化学的および生理学的結果を抑制する能力をもつ、請求項3記載の化合物。

【請求項5】 化合物が、

**IFTSYECL (配列番号:1) ; IFASYECL (配列番号:2); IFTSAECL (配列番号:3);**

**IFTSYEAL (配列番号:4); ILASYECL (配列番号:5); IFTSYDCL**

**(配列番号:6); (4-ビフェニルアラニン) TSYEAL (配列番号:7); (ジフェニル**

**アラニン) TSYEAL (配列番号:8); (ホモフェニルアラニン)**

**TSYEAL (配列番号:9)**

からなる群より選択される、請求項4の化合物。

【請求項6】 適切な薬学的担体と結合する、請求項3～5のいずれか一項記載の化合物を含む組成物。

【請求項7】 治療を必要とする患者の糸球体濾過および/または尿量を改善する、請求項3～5のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項8】 治療を必要とする患者に、請求項3～5のいずれか一項記載の治療的有

効量の化合物を投与する段階を含む、患者の糸球体濾過および/または尿量を改善する方法。

【請求項 9】 末期腎疾患または急性腎不全と診断された患者に、約 1  $\mu$ g ~ 約 1000 mg の用量範囲で末梢経路で投与される、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 10】 末期腎疾患または急性腎不全の患者の治療に用いる方法であって、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の治療的有効量の化合物を該患者に投与する段階を含む方法。

【請求項 11】 未熟児患者の動脈管 (DA) を閉鎖するための、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 12】 動脈管開存と診断された患者に、1  $\mu$ g ~ 1000 mg の用量範囲で末梢経路で投与される、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 13】 治療を必要とする未熟児患者に、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の治療有効量のアンタゴニストを投与する段階を含む、動脈管 (DA) を閉鎖する方法。

【請求項 14】 以下の段階を含むアッセイ法における、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用：

- a) 天然の受容体または組換え型の受容体を発現する細胞または組織を培養する段階；
- b) 培養細胞または組織を、該受容体の既知濃度のアゴニストの存在下または非存在下、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の任意の化合物量で処理する段階；
- c) 該受容体からの情報伝達の一つまたは複数の生化学的および生理学的な結果を測定する段階であって、該結果が、G タンパク質による GTP 結合および加水分解、環状アデノシンーリン酸の合成、細胞内カルシウムの変化、平滑筋の伸縮、細胞の増殖および/または分化、遺伝子発現の変化、または平滑筋の伸縮からなる群より選択される段階。

【請求項 15】 請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を含むアッセイキット。

【請求項 16】 患者の骨塩減少を予防するための治療を必要とする患者に治療有効量の化合物を投与する段階を含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 17】 骨粗鬆症または歯科疾患の症状があると診断された患者に約 1  $\mu$ g ~ 約 1000 mg の用量範囲で末梢経路で投与される、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 18】 請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の治療的有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与する段階を含む、患者の骨塩減少を治療する方法。

【請求項 19】 請求項 3 ~ 5 のいずれか一項記載の治療的有効量の化合物を患者に投与する段階を含む、患者の末期腎疾患または急性腎不全を治療する方法。