

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4734411号
(P4734411)

(45) 発行日 平成23年7月27日 (2011.7.27)

(24) 登録日 平成23年4月28日 (2011.4.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 14/435 (2006.01)

C O 7 K 14/435 Z N A

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 20 (全 58 頁)

(21) 出願番号 特願2008-520417 (P2008-520417)
 (86) (22) 出願日 平成18年7月10日 (2006.7.10)
 (65) 公表番号 特表2009-500427 (P2009-500427A)
 (43) 公表日 平成21年1月8日 (2009.1.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/026586
 (87) 国際公開番号 W02007/008704
 (87) 国際公開日 平成19年1月18日 (2007.1.18)
 審査請求日 平成20年3月27日 (2008.3.27)
 (31) 優先権主張番号 60/697,779
 (32) 優先日 平成17年7月8日 (2005.7.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/748,850
 (32) 優先日 平成17年12月9日 (2005.12.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 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
 I P S E N P H A R M A 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 100089705
 弁理士 社本 一夫

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メラノコルチン受容体リガンド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂である、メラノコルチン 4 選択的受容体アゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂である、メラノコルチン 4 選択的受容体アゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩の治療有効量と医薬的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 3】

一般炎症、炎症性腸疾患、脳炎症、敗血症、及び敗血症ショックからなる群より選択される急性又は慢性の炎症性疾患又は医学的状态を治療することに有用な請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

慢性関節リウマチ、痛風関節炎、及び多発性硬化症からなる群より選択される、自己免疫成分を伴う疾患又は医学的状态を治療することに有用な請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

肥満、摂食障害、及びプレダー・ウィリィ症候群からなる群より選択される、体重増加を伴う代謝性の疾患又は医学的状态を治療することに有用な請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

10

20

肥満または摂食障害を治療する、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

食物摂取を減少させること、体重を減少させること、または食物摂取を減少させることと体重を減少させることに有用な請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

皮膚癌及び癌悪液質からなる群より選択される新生物の疾患又は医学的状态を治療すること、子宮内膜症、子宮出血、性機能不全、勃起不全、及び女性の性的応答低下からなる群より選択される生殖系又は性的な医学的状态を治療すること、臓器移植拒絶、虚血及び再灌流損傷、創傷及び脊髄損傷、並びに、化学療法、放射線療法、一過性又は永続性の固定及び透析からなる群より選択される医学的手技による体重損失からなる群より選択される、生物体への処置又は発作より生じる疾患又は医学的状态を治療すること、出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性ショック、心臓血管系障害、及び心性悪液質からなる群より選択される心臓血管系の疾患又は医学的状态を治療すること、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、及び喘息からなる群より選択される肺の疾患又は医学的状态を治療すること、免疫寛容亢進及びアレルギーからなる群より選択される疾患又は医学的状态を治療すること、乾癬、皮膚色素沈着喪失、座瘡、及びケロイド形成からなる群より選択される皮膚科の疾患又は医学的状态を治療すること、不安症、うつ病、記憶機能不全、及びニューロパシー疼痛からなる群より選択される、行動又は中枢神経系又はニューロンの疾患又は医学的状态を治療すること、腎性悪液質及びナトリウム排泄増加からなる群より選択される腎臓の疾患又は医学的状态を治療すること、卵巣重量、胎盤発育、プロラクチン分泌、FSH分泌、子宮内胎児成長、分娩、精子発生、チロキシン放出、アルドステロン合成及び放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、脂質分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習及び行動、疼痛知覚、神経保護、及び神経成長を変調させること、または骨代謝、骨形成、及び骨成長を変調させること、に有用な請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

アルコール消費を阻害することに、アルコール消費を抑制することに、アルコール中毒を治療することに、又はアルコール乱用を治療することに有用な請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

治療を必要とする被験者において、アルコール消費を阻害することに、アルコール消費を抑制することに、アルコール中毒を治療することに、又はアルコール乱用を治療することに有用な医薬の製造のための、式：Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂である、メラノコルチン 4 選択的受容体アゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 11】

必要とする被験者において、メラノコルチン受容体からアゴニスト作用を引き出すための、式：Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂である、メラノコルチン 4 選択的受容体アゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

一般炎症、炎症性腸疾患、脳炎症、敗血症、及び敗血症ショックからなる群より選択される急性又は慢性の炎症性疾患又は医学的状态を治療するための、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

慢性関節リウマチ、痛風関節炎、及び多発性硬化症からなる群より選択される、自己免疫成分を伴う疾患又は医学的状态を治療するための請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

肥満、摂食障害、及びブレーダー・ウィリィ症候群からなる群より選択される、体重増加を伴う代謝性の疾患又は医学的状态を治療することに有用な請求項 11 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

肥満又は摂食障害を治療する、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又は食物摂取を減少させることと体重を減少させることに有用な請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 17】

メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、皮膚癌及び癌悪液質からなる群より選択される新生物の疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、子宮内膜症、子宮出血、性機能不全、勃起不全、及び女性の性的応答低下からなる群より選択される生殖系又は性的な医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、臓器移植拒絶、虚血及び再灌流損傷、創傷及び脊髄損傷、並びに、化学療法、放射線療法、一過性又は持続性の固定及び透析からなる群より選択される医学的手技による体重損失からなる群より選択される、生物体への処置又は発作より生じる疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性ショック、心臓血管系障害、及び心性悪液質からなる群より選択される心臓血管系の疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、及び喘息からなる群より選択される肺の疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、免疫寛容亢進及びアレルギーからなる群より選択される疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、乾癬、皮膚色素沈着喪失、座瘡、及びケロイド形成からなる群より選択される皮膚科の疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、不安症、うつ病、記憶機能不全、及びニューロパシー疼痛からなる群より選択される、行動又は中枢神経系又はニューロンの疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、腎性悪液質及びナトリウム排泄増加からなる群より選択される腎臓の疾患又は医学的状态を治療するため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、卵巣重量、胎盤発育、プロラクチン分泌、FSH分泌、子宮内胎児成長、分娩、精子発生、チロキシン放出、アルドステロン合成及び放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、皮脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習及び行動、疼痛知覚、神経保護、及び神経成長を変調させるため；メラノコルチン受容体からアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を誘発することによって、骨代謝、骨形成、及び骨成長を変調させるための請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 18】

アルコール消費を阻害することに、アルコール消費を抑制することに、アルコール中毒を治療することに、又はアルコール乱用を治療するための請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 19】

式： $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ である、メラノコルチン 4 選択的受容体アゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩の治療有効量の、一般炎症、炎症性腸疾患、脳炎症、敗血症、敗血症ショック、慢性関節リウマチ、痛風関節炎、多発性硬化症、体重増加を伴う代謝性の疾患又は医学的状态、肥満、摂食障害、ブレード・ウィリィ症候群、体重損失を伴う代謝性の疾患又は医学的状态、食欲不振、過食症、AIDS 消耗、悪液質、癌悪液質、虚弱高齢者の消耗、皮膚癌、子宮内膜症、子宮出血、性機能不全、勃起不全、女性の性的応答低下、臓器移植拒絶、虚血及び再灌流損傷、創傷及び脊髄損傷、化学療法、放射線療法、一過性又は持続性の固定及び透析からなる群より選択される医学的手技による体重損失、出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性シ

10

20

30

40

50

ック、心臓血管系障害、心性悪液質、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、免疫寛容亢進、アレルギー、乾癬、皮膚色素沈着喪失、座瘡、ケロイド形成、不安症、うつ病、記憶機能不全、ニューロパシー疼痛、腎性悪液質、及びナトリウム排泄増加からなる群より選択される疾患又は医学的狀態を治療するのに有用な医薬品の製造への使用。

【請求項 20】

式： $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$ である、メラノコルチン 4 選択的受容体アゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩の治療有効量の、卵巣重量、胎盤発育、プロラクチン分泌、FSH 分泌、子宮内胎児成長、分娩、精子発生、チロキシン放出、アルドステロン合成及び放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、

10

脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習及び行動、疼痛知覚、神経保護、神経成長、骨代謝、骨形成、及び骨成長を変調させるのに有用な医薬品の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、メラノコルチン受容体 (MC-R) の 1 以上のリガンドであるペプチド、その医薬的に許容される塩へ、そのようなペプチドを使用して哺乳動物を治療する方法へ、そして前記ペプチドを含んでなる有用な医薬組成物へ向けられる。

【0002】

メラノコルチンは、プロホルモンのプロオピオメラノコルチン (POMC; 131 アミノ酸の長さ) の翻訳後プロセッシングにより生成される調節ペプチドのファミリーである。POMC は、3 つのクラスのホルモン；メラノコルチン、副腎皮質刺激ホルモン、及び様々なエンドルフィン (例、リボトロピン) へプロセッシングされる (Cone, et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-317, (1996); Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 31:342-363, (1993))。

20

【0003】

メラノコルチンは、脳、副腎、皮膚、精巣、脾臓、腎臓、卵巣、肺、甲状腺、肝臓、結腸、小腸、及び膵臓が含まれる、多種多様な正常ヒト組織に見出されてきた (Tatro, J. B. et al., Endocrinol. 121:1900-1907 (1987); Mountjoy, K. G. et al., Science 257:1248-1251 (1992); Chhajlani, V. et al., FEBS Lett. 309:417-420 (1992); Gantz, I. et al. J. Biol. Chem. 268:8246-8250 (1993) and Gantz, I. et al., J. Biol. Chem. 268:15174-15179 (1993))。

30

【0004】

メラノコルチンペプチドは、行動及び記憶の制御、神経栄養及び下熱の特性に影響を及ぼすこと、並びに免疫系の変調に影響を及ぼすことが含まれる、多種多様な生理活性を明示することが示されてきた。副腎皮質機能 (副腎皮質刺激ホルモン、ACTH) とメラノサイト (メラノサイト刺激ホルモン、MSH) に対するよく知られた効果とは別に、メラノコルチンはまた、心臓血管系、痛覚消失、体温調節、並びに、プロラクチン、黄体形成ホルモン、及び生体アミンが含まれる他の神経液性因子の放出を制御することが示されてきた (De Wied, D. et al., Methods Achiev. Exp. Pathol. 15:167-199 (1991); De Wied, D. et al., Physiol. Rev. 62:977-1059 (1982); Guber, K.A. et al., Am. J. Physiol. 257:R681-R694 (1989); Walker J.M. et al., Science 210:1247-1249 (1980); Murphy, M. T. et al., Science 221:192-193 (1983); Ellerkmann, E. et al., Endocrinol. 130:133-138 (1992) and Versteeg, D. H. G. et al., Life Sci. 38:835-840 (1986))。

40

【0005】

メラノコルチンの結合部位は、涙腺及び顎下腺、膵臓、脂肪、膀胱、十二指腸、脾臓、脳、及び生殖腺組織、並びに悪性メラノーマ腫瘍が含まれる多くの異なる組織種に分布していることも示されてきた。今日まで、5 種のメラノコルチン受容体 (MC-R) が特性決定されている。これらには、メラノサイト特異的受容体 (MC1-R)、副腎皮質特異

50

的 A C T H 受容体 (M C 2 - R)、メラノコルチン - 3 (M C 3 - R)、メラノコルチン - 4 (M C 4 - R)、及びメラノコルチン - 5 受容体 (M C 5 - R) が含まれる。このメラノコルチン受容体のすべてが、メラノサイト刺激ホルモン (M S H) のペプチドホルモンクラスへ反応する (Cone, R. D. et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 680:342-363 (1993) ; Cone, R. D. et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-318 (1996))。

【 0 0 0 6 】

当該技術分野においてメラノサイト刺激ホルモン受容体 (M S H - R)、メラノトロピン受容体、又はメラノコルチン - 1 受容体として知られている M C 1 - R は、G タンパク質共役型受容体のファミリーに属する、3 1 5 アミノ酸の膜貫通タンパク質である。M C 1 - R は、M S H と A C T H の両方の受容体である。M C 1 - R の活性は、アデニル酸シクラーゼを活性化する G タンパク質により仲介される。M C 1 - R 受容体は、メラノサイトと副腎皮質組織、並びに、副腎、白血球、胚、リンパ節、卵巣、精巣、下垂体、胎盤、脾臓、及び子宮のような様々な他の組織に見出されている。副腎皮質刺激ホルモン受容体 (A C T H - R) としても知られる M C 2 - R は、メラノサイトと副腎皮質組織に見出される 2 9 7 アミノ酸の膜貫通タンパク質である。M C 2 - R は、A C T H の副腎皮質刺激効果に仲介する。ヒトにおいて、M C 3 - R は、脳組織に見出される 3 6 0 アミノ酸のタンパク質であり、マウス及びラットにおいて、M C R - 3 は、3 2 3 アミノ酸のタンパク質である。M C 4 - R は、脳だけでなく胎盤及び腸の組織でも発現される、3 3 2 アミノ酸の膜貫通タンパク質である。M C 5 - R は、副腎、胃、肺、及び脾臓において発現されて、脳ではごく低いレベルである、3 2 5 アミノ酸の膜貫通タンパク質である。M C 5 - R はまた、副腎皮質の 3 つの層において、優勢にはアルドステロン産生帯の糸球体細胞において発現される。

【 0 0 0 7 】

しかしながら、この 5 つの既知のメラノコルチン受容体は、その機能が異なる。例えば、M C 1 - R は、M C 1 - R の強力なアゴニストである - M S H へ応答して色素沈着を調節する G - タンパク質共役受容体である。M C 1 - R 受容体のアゴニズム (agonism) はメラノサイトの刺激を生じ、それがユーメラニンを引き起こして、皮膚の癌のリスクを高める。M C 1 - R のアゴニズムには、神経系への効果もあり得る。M C 2 - R 活性の刺激は、副腎組織の癌を生じる場合がある。最近の薬理学的証拠により、中枢の M C 4 - R 受容体は、メラノコルチンのアゴニスト及びアンタゴニストについてそれぞれ報告されている食欲減退効果及び食欲増進効果の主要メディエーターであることが確認されている。M C 3 - R 及び M C 5 - R のアゴニズムの効果についてはまだ知られていない。

【 0 0 0 8 】

メラノコルチン (M C - R) 受容体には、肥満や悪液質のような体重の障害を治療する新規治療薬の設計の標的として多大な関心がある。遺伝学と薬理学の 2 つの証拠により、中枢の M C 4 - R 受容体が主要な標的として注目されてきた (Giraud, S. Q. et al., Brain Res., 809:302-306 (1998); Farooqi, I. S. et al., NE J Med., 348:1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 44:141-157 (2002); MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 450:93-109 (2002); Kask, A. et al., NeuroReport, 10:707-711 (1999))。受容体選択的なアゴニスト及びアンタゴニストに関する現行の進歩は、メラノコルチン受容体活性化、特に M C 4 - R の治療ポテンシャルを裏付けるものである。

【 0 0 0 9 】

1 以上のメラノコルチン受容体を活性化するアゴニスト、アンタゴニスト、又は他のリガンド化合物は、その必要性があるか又はそのリスク状態にある被検者において多種多様な適応症を治療するのに有用であろうが、それには、一般炎症 (米国特許第 6,613,874 号; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004))、炎症性腸疾患 (米国特許第 6,713,487 号; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)) 脳炎症 (Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004))、敗血症 (米国特許第 6,613,874 号; 米国特許第 6,713,487 号; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)) 及び敗血症ショック (米国特許第 6,613,874 号; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)) のような

急性及び慢性の炎症性疾患；慢性関節リウマチ（米国特許第6,713,487号；Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)）、痛風関節炎（Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004), Getting, S. J. et al., Curr. Opin. Investig. Drugs, 2:1064-1069 (2001)）及び多発性硬化症（米国特許第6,713,487号）のような自己免疫成分を伴う疾患；肥満（米国特許第6,613,874号；米国特許第6,600,015号；Fehm, H. L. et al., J. Clin. Endo. & Metab., 86:1144-1148 (2001)；Hansen, M. J. et al., Brain Res., 1039:137-145 (2005)；Ye, Z. et al., Peptides, 26:2017-2025 (2005)；Farooqi, I. S. et al., NE J Med., 348:1085-1095 (2003)；MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 44:141-157 (2002)；MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 450:93-109 (2002)；Kask, A. et al., NeuroReport, 10:707-711 (1999)；Schwartz, M. W., J. Clin. Invest., 108:963-964 (2001), Gura, T., Science, 287:1738-1740 (2000), Raffin-Sanson, M. L., Eu. J. Endo., 144:207-208 (2001), Hamilton, B. S. et al., Obesity Res. 10:182-187 (2002)）、摂食障害（米国特許第6,720,324号；Fehm, H. L. et al., J. Clin. Endo. & Metab., 86:1144-1148 (2001)；Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005)）、及びブレード・ウィリィ症候群（GE, Y. et al., Brain Research, 957:42-45 (2002)）のような体重増加を伴う代謝性の疾患及び医学的状態；食欲不振（米国特許第6,613,874号；Wisse, B. R. et al., Endo., 142:3292-3301 (2001)）、過食症（米国特許第6,720,324号）、A I D S 消耗（Marsilje, T. H. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3721-3725 (2004)；Markison, S. et al., Endocrinology, 146:2766-2773 (2005)）、悪液質（米国特許第6,613,874号；Lechan, R. M. et al., Endo., 142:3288-3291 (2001)；Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005)）、癌悪液質（米国特許第6,639,123号）、及び虚弱高齢者の消耗（米国特許第6,639,123号）のような体重損失を伴う代謝性の疾患及び医学的状態；糖尿病（米国特許第6,713,487号）、及び糖尿病関連状態と網膜症のような糖尿病合併症（米国特許第6,525,019号）；皮膚癌（Sturm, R.A., Melanoma Res., 12:405-416 (2002)；Bastiens, M. T. et al., Am. J. Hum. Genet., 68:884-894 (2001)）及び前立腺癌（Luscombe, C. J. et al., British J. Cancer, 85:1504-1509 (2001)）のような新生物増殖（米国特許第6,713,487号）；子宮内膜症（米国特許第6,713,487号）と女性の子宮出血（米国特許第6,613,874号）、性機能障害（米国特許第6,720,324号；Van der Ploeg, L. H. T. et al., PNAS, 99:11381-11386 (2002), Molinoff, P. B. et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 994:96-102 (2003), Hopps, C. V. et al., BJU International, 92:534-538 (2003)）、勃起不全（（米国特許第6,613,874号；Diamond, L. E. et al., Urology, 65:755-759 (2005), Wessells, H. et al., Int. J. Impotence Res., 12:S74-S79 (2000), Andersson, K-E. et al., Int. J. Impotence Res., 14:S82-S92 (2002), Bertolini, A. et al. 「性行動：薬理学と生化学（Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry）」ラヴェン・プレス、ニューヨーク、p 247-257 (1975)；Wessells, H. et al., Neuroscience, 118:755-762 (2003), Wessells, H. et al., Urology, 56:641-646 (2000), Shadiack, A. M. et al., Society for Neuroscience Abstract, (2003)；Wessells, H. et al., J. Urology, 160:389-393 (1998), Rosen, R. C. et al., Int. J. Impotence Res., 16:135-142 (2004), Wessells, H. et al., Peptides, 26:1972-1977 (2005))及び、女性の性的応答低下（米国特許第6,713,487号；Fourcroy, J. L., Drugs, 63:1445-1457 (2003)）のような生殖系又は性的な医学的状態；臓器移植拒絶（米国特許第6,713,487号；Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)）、虚血及び再灌流損傷（Mioni, C. et al., Eu. J. Pharm., 477:227-234 (2003)；Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)）、脊髄損傷の治療と創傷治癒を速める治療（Sharma H. S. et al., Acta. Neurochir. Suppl., 86:399-405 (2003)；Sharma H.S., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1053: 407-421 (2005)；米国特許第6,525,019号）、並びに、化学療法、放射線療法、一過性又は永続性の固定（Harris, R. B. et al., Physiol. Behav., 73:599-608 (2001)）又は透析により引き起こされる体重損失のような生物体への処置又は発作より生じる疾患又は医学的状態；出血性ショック（Catania, A. et al

., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004))、心原性ショック (米国特許第6,613,874号)、血液量減少性ショック (米国特許第6,613,874号)、心臓血管系障害 (米国特許第6,613,874号)、及び心性悪液質 (Markison, S. et al., Endocrinology, 146:2766-2773 (2005)) のような心臓血管系の疾患又は状態; 急性呼吸窮迫症候群 (米国特許第6,350,430号; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004))、慢性閉塞性肺疾患 (米国特許第6,713,487号)、喘息 (米国特許第6,713,487号)、及び肺線維症のような肺の疾患又は医学的状态; 免疫寛容を高めること (Luger, T. A. et al., Pathobiology, 67:318-321 (1999)) とある種のアレルギー (米国特許第6,713,487号) 又は臓器移植拒絶 (米国特許第6,713,487号; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)) に関連するような免疫系への攻撃と戦うこと; 乾癬 (米国特許第6,713,487号)、皮膚色素沈着喪失 (米国特許第6,713,487号; Ye, Z. et al., Peptides, 26:2017-2025 (2005))、座瘡 (Hatta, N. et al., J. Invest. Dermatol., 116:564-570 (2001); Bohm, M. et al., J. Invest. Dermatol., 118:533-539 (2002))、ケロイド形成 (米国特許第6,525,019)、及び皮膚癌 (Sturm, R.A., Melanoma Res., 12:405-416 (2002); Bastiens, M. T. et al., Am. J. Hum. Genet., 68:884-894 (2001))) のような皮膚科の疾患及び状態の治療; 不安症 (米国特許第6,720,324号; Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005))、うつ病 (Chaki, S. et al., Peptides, 26:1952-1964 (2005), Bednarek, M. A. et al., Expert Opinion Ther. Patents, 14:327-336 (2004); 米国特許第6,720,324号)、記憶及び記憶機能不全 (米国特許第6,613,874号; Voisey, J. et al., Curr. Drug Targets, 4:586-597 (2003)) のような行動、中枢神経系、又はニューロンの状態及び障害、疼痛知覚を変調させること (米国特許第6,613,874号; Bertolini, A. et al., J. Endocrinol. Invest., 4:241-251 (1981); Vrinten, D. et al., J. Neuroscience, 20:8131-8137 (2000))、及びニューロパシー疼痛を治療すること (Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005)); アルコール消費、アルコール乱用、及び / 又はアルコール中毒に関連した状態及び疾患 (W005/060985; Navarro, M. et al., Alcohol Clin. Exp. Res., 29:949-957 (2005)); 及び、腎性悪液質 (Markison, S. et al., Endocrinology, 146:2766-2773 (2005)) 又はナトリウム排泄増加 (米国特許第6,613,874号) の治療のような腎臓の状態又は疾患が含まれる。

【 0 0 1 0 】

1 以上のメラノコルチン受容体を活性化するリガンド化合物は、その必要な被検者において、チロキシン放出 (米国特許第6,613,874号)、アルドステロンの合成及び放出 (米国特許第6,613,874号)、体温 (米国特許第6,613,874号)、血圧 (米国特許第6,613,874号)、心拍数 (米国特許第6,613,874号)、血管緊張 (米国特許第6,613,874号)、脳血流 (米国特許第6,613,874号)、血糖値 (米国特許第6,613,874号)、骨代謝、骨形成又は成長 (Dumont, L. M. et al., Peptides, 26:1929-1935 (2005))、卵巣重量 (米国特許第6,613,874号)、胎盤発育 (米国特許第6,613,874号)、プロラクチン及び F S H 分泌 (米国特許第6,613,874号)、子宮内胎児成長 (米国特許第6,613,874号)、分娩 (米国特許第6,613,874号)、精子発生 (米国特許第6,613,874号)、皮脂及びフェロモンの分泌 (米国特許第6,613,874号)、神経保護 (米国特許第6,639,123号)、及び神経成長 (米国特許第6,613,874号)、並びに動機付け (米国特許第6,613,874号)、学習 (米国特許第6,613,874号)、及び他の行動 (米国特許第6,613,874号) を変調させることが含まれる多種多様な正常化又はホメオスタシス活動を変調させることに有用であろう。

【 0 0 1 1 】

故に、メラノコルチン受容体に対してネイティブなメラノコルチン受容体リガンドより高い安定性及び選択性を明示する、メラノコルチン受容体のリガンドを提供することが本発明の目的である。

【 0 0 1 2 】

発明の要約

1 つの側面において、本発明は、式 (I) : $(R^2 R^3) - A^1 - c (A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1$

[式中：

A¹ は、Acc、HN - (CH₂)_m - C(O)、L 若しくは D - アミノ酸であるか又は欠失し；

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

A³ は、Gly、Ala、-Ala、Gaba、Aib、D - アミノ酸であるか又は欠失し；

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

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

10

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

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

A⁸ は、Gly、D - Ala、Acc、Ala、-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN - (CH₂)_s - C(O) であるか又は欠失し；

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

20

A¹⁰ は、Acc、HN - (CH₂)_t - C(O)、L 若しくは D - アミノ酸であるか又は欠失し；

R¹ は、-OH 又は -NH₂ であり；

R² と R³ は、それぞれの出現につき独立して、H、(C₁ - C₃₀) アルキル、(C₁ - C₃₀) ヘテロアルキル、(C₁ - C₃₀) アシル、(C₂ - C₃₀) アルケニル、(C₂ - C₃₀) アルキニル、アリール(C₁ - C₃₀) アルキル、アリール(C₁ - C₃₀) アシル、置換(C₁ - C₃₀) アルキル、置換(C₁ - C₃₀) ヘテロアルキル、置換(C₁ - C₃₀) アシル、置換(C₂ - C₃₀) アルケニル、置換(C₂ - C₃₀) アルキニル、置換アリール(C₁ - C₃₀) アルキル、及び置換アリール(C₁ - C₃₀) アシルであり；

30

R⁴ と R⁵ は、それぞれの出現につき独立して、H、(C₁ - C₄₀) アルキル、(C₁ - C₄₀) ヘテロアルキル、(C₁ - C₄₀) アシル、(C₂ - C₄₀) アルケニル、(C₂ - C₄₀) アルキニル、アリール(C₁ - C₄₀) アルキル、アリール(C₁ - C₄₀) アシル、置換(C₁ - C₄₀) アルキル、置換(C₁ - C₄₀) ヘテロアルキル、置換(C₁ - C₄₀) アシル、置換(C₂ - C₄₀) アルケニル、置換(C₂ - C₄₀) アルキニル、置換アリール(C₁ - C₄₀) アルキル、置換アリール(C₁ - C₄₀) アシル、(C₁ - C₄₀) アルキルスルホニル、又は -C(NH) - NH₂ であり；

m は、それぞれの出現につき独立して、1、2、3、4、5、6 又は 7 であり；

n は、それぞれの出現につき独立して、1、2、3、4 又は 5 であり；

s は、それぞれの出現につき独立して、1、2、3、4、5、6 又は 7 であり；

40

t は、それぞれの出現につき独立して、1、2、3、4、5、6 又は 7 であり；そして X¹、X²、X³、X⁴、及び X⁵ は、それぞれ、それぞれの出現につき独立して、H、F、Cl、Br、I、(C₁ - C₁₀) アルキル、置換(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₂ - C₁₀) アルケニル、置換(C₂ - C₁₀) アルケニル、(C₂ - C₁₀) アルキニル、置換(C₂ - C₁₀) アルキニル、アリール、置換アリール、OH、NH₂、NO₂、又は CN である；

但し：

(I) . R⁴ が、(C₁ - C₄₀) アシル、アリール(C₁ - C₄₀) アシル、置換(C₁ - C₄₀) アシル、置換アリール(C₁ - C₄₀) アシル、(C₁ - C₄₀) アルキルスルホニル又は -C(NH) - NH₂ であるとき、R⁵ は、H、(C₁ - C₄₀) アル

50

キル、(C₁ - C₄₀)ヘテロアルキル、(C₂ - C₄₀)アルケニル、(C₂ - C₄₀)アルキニル、アリール(C₁ - C₄₀)アルキル、置換(C₁ - C₄₀)アルキル、置換(C₁ - C₄₀)ヘテロアルキル、置換(C₂ - C₄₀)アルケニル、置換(C₂ - C₄₀)アルキニル、又は置換アリール(C₁ - C₄₀)アルキルである；

(II)．R²が、(C₁ - C₃₀)アシル、アリール(C₁ - C₃₀)アシル、置換(C₁ - C₃₀)アシル、又は置換アリール(C₁ - C₃₀)アシルであるとき、R³は、H、(C₁ - C₃₀)アルキル、(C₁ - C₃₀)ヘテロアルキル、(C₂ - C₃₀)アルケニル、(C₂ - C₃₀)アルキニル、アリール(C₁ - C₃₀)アルキル、置換(C₁ - C₃₀)アルキル、置換(C₁ - C₃₀)ヘテロアルキル、置換(C₂ - C₃₀)アルケニル、置換(C₂ - C₃₀)アルキニル、又は置換アリール(C₁ - C₃₀)アルキルである；

(III)．A³又はA⁸の一方又は両方が、前記化合物に存在しなければならない；

(IV)．A²が、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen又はD-Penであるとき、A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen又はD-Penである；

(V)．A²がAsp又はGluであるとき、A⁹は、Dab、Dap、Orn又はLysである；

(VI)．A⁸がAla又はGlyであるとき、A¹は、Nleでない；そして

(VII)．A¹が欠失しているとき、R²とR³がともにHであってはならない]による化合物、又はその医薬的に許容される塩へ向けられる。

【0013】

直前の式の化合物の好ましい群は：

A¹が、A6c、Gaba、Nle、Met、Phe、D-Phe、D-2-Nal、hPhe、Chg、D-Chg、Cha、hCha、hPro、hLeu、Nip、-hMet又はOicであり；

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

A³は、Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、-Ala、Gaba、Aibであるか又は欠失し；

A⁴は、Hisであり；

A⁵は、D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal又はD-(Et)Tyrであり；

A⁶は、Arg又はhArgであり；

A⁷は、Trp、Bip、D-Trp、1-Nal又は2-Nalであり；

A⁸は、A6c、Ala、-Ala、Gaba、Apn、又はAhxであり；

A⁹は、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen又はLysであり；そして

A¹⁰は、Thrであるか又は欠失している化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【0014】

直前の化合物の群の好ましい化合物の群は、R²とR³が、それぞれ独立して、H、アシル、n-プロパノイル又はn-ブタノイルである化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【0015】

式(I)のより好ましい化合物は、

A¹が、Acc、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、-hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Valであるか又は欠失し；

A²は、Cys、D-Cys、Pen又はAspであり；

A³ は、G l y、A l a、 - A l a、G a b a、A i b、D - A l a、D - A b u、
D - C h a、D - I l e、D - L e u、D - T l e、D - V a lであるか又は欠失し；

A⁴ は、H i s又は3 - P a lであり；

A⁵ は、D - P h e、D - 2 - N a l又はD - (E t) T y rであり；

A⁶ は、A r g又はh A r gであり；

A⁷ は、T r p、1 - N a l、2 - N a l、B a l、B i p又はD - T r pであり；

A⁸ は、G l y、D - A l a、A c c、A l a、 - A l a、G a b a、A p n、A h
x、A h aであるか又は欠失し；

A⁹ は、C y s、D - C y s、P e n又はL y sであり；そして

A¹⁰ は、T h rであるか又は欠失し；

10

ここで、A³ 又はA⁸ の少なくとも1つは欠失しているが、両方は欠失していない；式
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 1 6 】

直前の化合物の群の中でより好ましい化合物は、式：

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

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

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

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

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

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

20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50

Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
n-ブタノイル-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	10
Ac-s-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-b-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	20
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-b-Ala-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂ ;	30
n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	40
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D(Et)Tyr-hArg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂ ;	50

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ ;	10
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;	20
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp- -Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-b-Ala-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;2	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;	30
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-OH;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;	
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;	
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	40
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-b-Ala-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;	50

Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH; 又は
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 1 7 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; 又は
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;
 の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

10

【 0 0 1 8 】

式 (I) のより好ましい化合物は、

A¹ が、A r g、D - A r g、C h a、h C h a、C h g、D - C h g、I l e、L e u、2 - N a l、N l e、P h e、D - P h e、h P h e、V a l であるか又は欠失し；

A² は、C y s、P e n 又は A s p であり；

A³ は、D - A l a、D - A b u、D - C h a、D - I l e、D - L e u、D - T l e、
 D - V a l であるか又は欠失し；

20

A⁴ は、H i s 又は 3 - P a l であり；

A⁵ は、D - P h e、D - 2 - N a l 又は D - (E t) T y r であり；

A⁶ は、A r g 又は h A r g であり；

A⁷ は、T r p、2 - N a l、B a l、B i p 又は D - T r p であり；

A⁸ は、G l y、A l a、b - A l a、G a b a、A p n、A h x であるか又は欠失し；

A⁹ は、C y s、D - C y s、P e n 又は L y s であり；

A¹⁰ は、T h r であるか又は欠失し；

R² と R³ のそれぞれは、H 又はアシルからなる群より独立して選択される、式の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

30

【 0 0 1 9 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-b-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;

40

50

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-b-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
 Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-b-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; 又は
 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 0 】

式 (I) のより好ましい化合物は、

10

20

30

40

50

A¹ が、A r g、D - A r g、h A r g 又は D - h A r g である、式の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 1 】

直前の化合物の群のより好ましい化合物は、

A² が、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n、A s p 又は G l u であり；

A³ は、G l y、A l a、D - A l a、D - G l u、b - A l a、G a b a、A i b であるか又は欠失し；

A⁴ は、H i s であり；

A⁵ は、D - P h e、D - 1 - N a l、D - 2 - N a l、D - T r p、D - B a l 又は D - (E t) T y r であり； 10

A⁶ は、A r g 又は h A r g であり；

A⁷ は、T r p、B i p、D - T r p、1 - N a l 又は 2 - N a l であり；

A⁸ は、A 6 c、A l a、- A l a、G a b a、A p n 又は A h x であり；

A⁹ は、C y s、D - C y s、h C y s、D - h C y s、P e n、D - P e n 又は L y s であり；

A¹⁰ は、T h r であるか又は欠失している、式の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 2 】

直前の化合物の群のより好ましい化合物は、R² と R³ が、それぞれ独立して、H、アシル、n - プロパノイル又は n - ブタノイルである化合物、又はその医薬的に許容される塩である。 20

【 0 0 2 3 】

直前の化合物の群のより好ましい化合物は、

A² が、C y s 又は A s p であり；

A³ は、D - A l a であるか又は欠失し；

A⁴ は、H i s であり；

A⁵ は、D - P h e 又は D - 2 - N a l であり；

A⁶ は、A r g であり；

A⁷ は、T r p であり； 30

A⁸ は、A l a、G a b a であるか又は欠失し；

A⁹ は、C y s、P e n 又は L y s であり；

A¹⁰ は、欠失している、式の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 4 】

直前の化合物の群のより好ましい化合物は、R² と R³ が、それぞれ独立して、H 又はアシルである化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

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

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

Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂； 40

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

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

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

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

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

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

の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 5 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂； 50

Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;又は
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 6 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 7 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

10

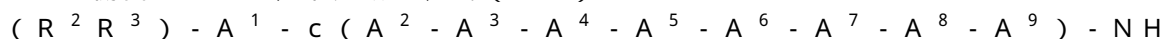
【 0 0 2 8 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 2 9 】

1つの側面において、本発明は、式(II)：



2

[式中：

20

A¹は、Nleであるか又は欠失し；

A²は、Cys又はAspであり；

A³は、Glu又はD-Alaであり；

A⁴は、Hisであり；

A⁵は、D-Pheであり；

A⁶は、Argであり；

A⁷は、Trp、2-Nal又はBalであり；

A⁸は、Gly、Ala、D-Ala、-Ala、Gaba又はApnであり；

A⁹は、Cys又はLysであり；

R²及びR³のそれぞれは、H又は(C₁-C₆)アシルからなる群より独立して選択される；

30

但し：

(I)．R²が(C₁-C₆)アシルであるとき、R³は、Hであり；そして

(II)．A²がCysであるとき、A⁹は、Cysである]による化合物、又はその医薬的に許容される塩へ向けられる。

【 0 0 3 0 】

直前の化合物の群の中でより好ましいのは、式：

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

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

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

40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

50

の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【0031】

式(I)又は式(II)の別のより好ましい化合物は、本開示の「実施例」の節において本明細書の以下に具体的に列挙するそれぞれの化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【0032】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量と医薬的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0033】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる医薬組成物を提供し、ここで前記化合物は、選択的メラノコルチン-4受容体アゴニストである。

【0034】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる医薬組成物を提供し、ここで前記化合物は、ヒトメラノコルチン-1受容体、ヒトメラノコルチン-3受容体、及びヒトメラノコルチン-5受容体に対するよりヒトメラノコルチン-4受容体に対して少なくとも15倍より選択的な EC_{50} を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン4受容体アゴニストである。

【0035】

なお別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる医薬組成物を提供し、ここで前記化合物は、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも17倍より選択的な EC_{50} 、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも90倍より選択的な EC_{50} 、ヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも200倍より選択的な EC_{50} 、又はヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも3000倍より選択的な EC_{50} を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン4受容体アゴニストである。

【0036】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、一般炎症、炎症性腸疾患、脳炎症、敗血症、及び敗血症ショックのような急性又は慢性の炎症性疾患又は医学的狀態を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0037】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、慢性関節リウマチ、痛風関節炎、及び多発性硬化症のような、自己免疫成分を伴う疾患又は医学的狀態を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0038】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、肥満、摂食障害、及びブレーダー・ウィリィ症候群のような、体重増加を伴う代謝性の疾患又は医学的狀態を治療することに有用な医薬組成物を提供する。さらなる側面において、治療する疾患又は状態は、肥満である。なおさらなる側面において、治療する疾患又は状態は、摂食障害である。

【0039】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食物摂取を減少させることに、体重を減少させることに、又はそれらの組合せに有用な医薬組成物を提供する。好ましい態様において、本発明は、上記に定義される式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せに有用である医薬組成物を提供し、ここで有効成分は、以下の化合物：Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂、又はAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂の1以上である。なお別の好ましい態様において、本発明は、上記に定義される式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せに有用である医薬組成物を提供し、ここで有効成分は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂である。なお別の好ましい態様において、本発明は、上記に定義される式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せに有用である医薬組成物を提供し、ここで有効成分は、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂である。なお別の好ましい態様において、本発明は、上記に定義される式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せに有用である医薬組成物を提供し、ここで有効成分は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂である。

【0040】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、体重を損なわずに食欲を減少させることに有用である医薬組成物を提供する。なお別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、体重を増加させながら食物消費を減少させることに有用な医薬組成物を提供する。

【0041】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食欲不振、過食症、AIDS消耗、悪液質、癌悪液質、及び虚弱高齢者の消耗のような、体重損失を伴う代謝性の疾患又は医学的狀態を治療することに有用な医薬組成物を提供する。さらなる側面において、治療する疾患又は状態は、食欲不振である。さらなる側面において、治療する疾患又は状態は、過食症である。さらなる側面において、治療する疾患又は状態は、AIDS消耗又は虚弱高齢者の消耗である。さらなる側面において、治療する疾患又は状態は、悪液質又は癌悪液質である。

【0042】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、皮膚癌及び癌悪液質のような新生物の疾患又は医学的狀態を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0043】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せに有用な医薬組成物を提供する。

でなる、子宮内膜症、子宮出血、性機能不全、勃起不全、及び女性の性的応答低下のような生殖系又は性的な医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0044】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、臓器移植拒絶、虚血及び再灌流損傷、創傷及び脊髄損傷、並びに、化学療法、放射線療法、一過性又は永続性の固定及び透析からなる群より選択される医学的手技による体重損失のような、生物体への処置又は発作より生じる疾患又は医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0045】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性ショック、心臓血管系障害、及び心性悪液質のような心臓血管系の疾患又は医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0046】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、及び喘息のような肺の疾患又は医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0047】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、免疫寛容を高めてアレルギーを治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0048】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、乾癬、皮膚色素沈着喪失、座瘡、及びケロイド形成のような皮膚科の疾患又は医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0049】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、不安症、うつ病、記憶機能不全、及びニューロパシー疼痛のような、行動又は中枢神経系又はニューロンの疾患又は医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0050】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、腎性悪液質及びナトリウム排泄増加のような腎臓の疾患又は医学的状态を治療することに有用な医薬組成物を提供する。

【0051】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、卵巣重量、胎盤発育、プロラクチン分泌、FSH分泌、子宮内胎児成長、分娩、精子発生、チロキシン放出、アルドステロン合成及び放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、皮脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習及び行動、疼痛知覚、神経保護、及び神経成長を変調させることに有用な医薬組成物を提供する。

【0052】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含ん

10

20

30

40

50

でなる、骨代謝、骨形成、及び骨成長を変調させることに有用な医薬組成物を提供する。

【0053】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んでなる、アルコール消費を阻害することに、アルコール消費を抑制することに、アルコール中毒を治療することに、又はアルコール乱用を治療することに有用な医薬組成物を提供する。さらなる側面において、アルコール消費を阻害することに、アルコール消費を抑制することに、アルコール中毒を治療することに、又はアルコール乱用を治療することに有用な組成物の化合物は、選択的メラノコルチン4受容体アゴニストである。なおさらなる側面において、アルコール消費を阻害することに有用な組成物の化合物は、ヒトメラノコルチン-1受容体、ヒトメラノコルチン-3受容体、及びヒトメラノコルチン-5受容体に対するよりヒトメラノコルチン-4受容体に対して少なくとも15倍より選択的なEC₅₀を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン4受容体アゴニスト、又はその医薬的に許容される塩である。なお別の側面において、アルコール消費を阻害することに有用な組成物の化合物は、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも17倍より選択的なEC₅₀、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも90倍より選択的なEC₅₀、ヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも200倍より選択的なEC₅₀、又はヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも3000倍より選択的なEC₅₀を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン4受容体アゴニスト、又はその医薬的に許容される塩である。

【0054】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)のメラノコルチン4受容体アゴニスト、又はその医薬的に許容される塩の治療有効量の、そのような治療に必要な被検者においてアルコール消費を阻害することに、アルコール消費を抑制することに、アルコール中毒を治療することに、又はアルコール乱用を治療することに有用な医薬組成物の製造への使用を提供する。

【0055】

なお別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量をその必要な被検者へ投与することを含む、前記被検者においてメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発する方法を提供する。

【0056】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量をその必要な被検者へ投与することを含む、前記被検者においてメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発する方法を提供し、ここで前記化合物は、選択的メラノコルチン4受容体アゴニストである。

【0057】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量をその必要な被検者へ投与することを含む、前記被検者においてメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発する方法を提供し、ここで前記化合物は、ヒトメラノコルチン1受容体、ヒトメラノコルチン3受容体、及びヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも15倍より選択的なEC₅₀を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン4受容体アゴニストである。

【0058】

なお別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)又は式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量をその必要な被検者へ投与することを含む、前記被検者においてメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発する

方法を提供し、ここで前記化合物は、ヒトメラノコルチン 3 受容体に対するよりヒトメラノコルチン 4 受容体に対して少なくとも 17 倍より選択的な EC_{50} 、ヒトメラノコルチン 3 受容体に対するよりヒトメラノコルチン 4 受容体に対して少なくとも 90 倍より選択的な EC_{50} 、ヒトメラノコルチン 5 受容体に対するよりヒトメラノコルチン 4 受容体に対して少なくとも 200 倍より選択的な EC_{50} 、又はヒトメラノコルチン 5 受容体に対するよりヒトメラノコルチン 4 受容体に対して少なくとも 3000 倍より選択的な EC_{50} を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン 4 受容体アゴニストである。

【0059】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、一般炎症、炎症性腸疾患、脳炎症、敗血症、及び敗血症ショックのような、急性又は慢性の炎症性疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。

10

【0060】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、慢性関節リウマチ、痛風関節炎、及び多発性硬化症のような、自己免疫成分を伴う疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。

【0061】

20

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、肥満、摂食障害、及びプレージャー・ウィリイ症候群のような、体重増加を伴う代謝性の疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。上記方法のさらなる側面において、治療する疾患又は状態は、肥満である。上記方法のなおさらなる側面において、治療する疾患又は状態は、摂食障害である。

【0062】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せの方法を提供する。好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せの方法を提供し、ここで前記化合物は、Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp--Ala-D-Cys)-Thr-NH₂、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂、又はAc-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂である。別の好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せの方法を提供し、ここで前記化合物は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂である。別の好ましい態様において、本発明は、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を

30

40

50

誘発することによって、食物摂取を減少させること、体重を減少させること、又はそれらの組合せの方法を提供し、ここで前記化合物は、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂である。

【 0 0 6 3 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによって、体重を損なわずに食欲を減少させる方法を提供する。別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによって、体重を増加させながら食物消費を減少させる方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、食欲不振、過食症、AIDS 消耗、悪液質、癌悪液質、及び虚弱高齢者の消耗のような、体重損失を伴う代謝性の疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。さらなる側面において、上記の方法は、食欲不振を治療するために使用する。さらなる側面において、上記の方法は、過食症を治療するために使用する。さらなる側面において、上記の方法は、AIDS 消耗又は虚弱高齢者の消耗を治療するために使用する。さらなる側面において、上記の方法は、悪液質又は癌悪液質を治療するために使用する。

【 0 0 6 5 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、皮膚癌及び癌悪液質のような新生物の疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。

【 0 0 6 6 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、子宮内膜症、子宮出血、性機能不全、勃起不全、及び女性の性的応答低下のような生殖系又は性的な医学的状态を治療する方法を提供する。

【 0 0 6 7 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、臓器移植拒絶、虚血及び再灌流損傷、創傷及び脊髄損傷、並びに、化学療法、放射線療法、一過性又は永続性の固定及び透析からなる群より選択される医学的手技による体重損失のような、生物体への処置又は発作より生じる疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。

【 0 0 6 8 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性ショック、心臓血管系障害、及び心性悪液質のような心臓血管系の疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、急性呼吸窮迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、及び喘息のような肺の疾患又は医学的状态を治療する方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、免疫寛容を高めるか又はアレルギーを治療する方法を提供する。

【0071】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、乾癬、皮膚色素沈着喪失、座瘡、及びケロイド形成のような皮膚科の疾患又は医学的狀態を治療する方法を提供する。

【0072】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、不安症、うつ病、記憶機能不全、及びニューロパシー疼痛のような、行動又は中枢神経系又はニューロンの疾患又は医学的狀態を治療する方法を提供する。

【0073】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、腎性悪液質及びナトリウム排泄増加のような腎臓の疾患又は医学的狀態を治療する方法を提供する。

【0074】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、卵巣重量、胎盤発育、プロラクチン分泌、FSH分泌、子宮内胎児成長、分娩、精子発生、チロキシン放出、アルドステロン合成及び放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、皮脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習及び行動、疼痛知覚、神経保護、及び神経成長のような正常化又はホメオスタシス活動を変調させる方法を提供する。

【0075】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、骨代謝、骨形成、及び骨成長のような正常化又はホメオスタシス活動を変調させる方法を提供する。

【0076】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することによりメラノコルチン受容体よりアゴニスト又はアンタゴニスト効果を誘発することによって、アルコール消費を阻害すること、アルコール消費を抑制すること、アルコール中毒を治療すること、又はアルコール乱用を治療することの方法を提供する。上記方法のさらなる側面において、化合物は、選択的メラノコルチン4受容体アゴニストである。直前の方法のなおさらなる側面において、アルコール消費を阻害することに有用な組成物の化合物は、ヒトメラノコルチン-1受容体、ヒトメラノコルチン3受容体、及びヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも15倍より選択的な EC_{50} を特徴とする機能活性のある選択的メラノコルチン4受容体アゴニスト、又はその医薬的に許容される塩である。上記の方法のなお別の側面において、アルコール消費を阻害することに有用な組成物の化合物は、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも17倍より選択的な EC_{50} 、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも90倍より選択的な EC_{50} 、ヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも200倍より選択的な EC_{50} 、又はヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコ

10

20

30

40

50

ルチン 4 受容体に対して少なくとも 3000 倍より選択的な EC_{50} を特徴とする機能活性のある選択的メラノルチン 4 受容体アゴニスト、又はその医薬的に許容される塩である。

【0077】

さらなる側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) によるメラノルチン 4 受容体アゴニスト又はアンタゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩の治療有効量の、一般炎症、炎症性腸疾患、脳炎症、敗血症、及び敗血症ショックのような急性又は慢性の炎症性疾患；慢性関節リウマチ、痛風関節炎、及び多発性硬化症のような、自己免疫成分を伴う疾患；肥満、摂食障害、及びプレージャー・ウィリィ症候群のような、体重増加を伴う代謝性の疾患及び医学的状態；食欲不振、過食症、AIDS 消耗、悪液質、癌悪液質、及び虚弱高齢者の消耗のような、体重損失を伴う代謝性の疾患及び医学的状態；糖尿病、糖尿病関連状態、及び網膜症のような糖尿病合併症；皮膚癌及び前立腺癌のような新生物増殖；子宮内膜症と女性の子宮出血、性機能障害、勃起不全、及び、女性の性的応答低下のような生殖系又は性的な医学的状態；臓器移植拒絶、虚血及び再灌流損傷、脊髄損傷の治療と創傷、並びに、化学療法、放射線療法、一過性又は永続性の固定又は透析により引き起こされる体重損失；出血性ショック、心原性ショック、血液量減少性ショック、心臓血管系障害、及び心性悪液質のような心臓血管系の疾患又は状態；急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息、及び肺線維症のような肺の疾患又は状態；免疫寛容を高めることと、ある種のアレルギー又は臓器移植拒絶に関連するような免疫系への攻撃と戦うこと；乾癬、皮膚色素沈着喪失、座瘡、ケロイド形成、及び皮膚癌のような皮膚科の疾患及び状態；不安症、うつ病、記憶機能不全、及びニューロパシー疼痛のような行動、中枢神経系、又はニューロンの障害；及び、腎性悪液質又はナトリウム排泄増加の治療のような腎臓の状態又は疾患からなる群より選択される疾患及び/又は医学的状態を治療するのに有用な医薬品の製造への使用を提供する。

【0078】

さらなる側面において、本発明は、上記に定義される式 (I) 又は式 (II) によるメラノルチン 4 受容体アゴニスト又はアンタゴニスト化合物、又はその医薬的に許容される塩の治療有効量の、卵巣重量、胎盤発育、プロラクチン分泌、FSH 分泌、子宮内胎児成長、分娩、精子発生、チロキシン放出、アルドステロン合成及び放出、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、皮脂分泌、フェロモン分泌、動機付け、学習及び行動、疼痛知覚、神経保護、神経成長、骨代謝、骨形成、及び骨成長のような正常化又はホメオスタシス活動を変調させるのに有用な医薬品の製造への使用を提供する。

【0079】

メラノルチン受容体を利用する、正常な生理学的プロセスと病態生理プロセスの両方に対処する治療介入も考慮されると理解されよう。

本発明の追加の目的、利点、及び特徴は、以下の説明と付帯の特許請求項より、付帯の図面を参照して、明らかになるう。

【0080】

式 (I) 又は (II) の化合物は、メラノルチン受容体 (MC1-R、MC2-R、MC3-R、MC4-R、及び MC5-R) の少なくとも 1 つに対するリガンドであり、その選択物について、リガンドとして作用するその能力を下記に記載する *in vitro* アッセイで試験した。

【0081】

発明の詳細な説明

ペプチドを定義するために使用する命名法は、当該技術分野で典型的に使用されているものであり、ここでは、N 末端のアミノ基が左に現れて、C 末端のカルボキシル基が右に現れる。アミノ酸が異性体の諸型を有する場合、他に明確に示さなければ、表すのはアミノ酸の L 型である。他に定義しなければ、本明細書に使用するすべての技術及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。また、本明細書において言及するすべての出版物、特許出願、特許、及び他の参考文献は

、参照により本明細書に組み込まれる。

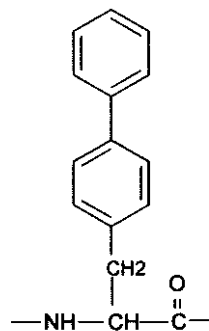
【 0 0 8 2 】

命名法と略語

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 1】

記号	意味
A b u	α -アミノ酪酸
A c	アシル基
A c c	1-アミノ-1-シクロ(C ₃ -C ₉)アルキルカルボン酸
A 3 c	1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸
A 4 c	1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸
A 5 c	1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸
A 6 c	1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸
A h a	7-アミノヘプタン酸
A h x	6-アミノヘキサン酸
A i b	α -アミノイソ酪酸
A l a 又は A	アラニン
β -A l a	β -アラニン
A p n	5-アミノペンタン酸(HN-(CH ₂) ₄ -C(=O))
A r g 又は R	アルギニン
h A r g	ホモアルギニン
A s n 又は N	アスパラギン
A s p 又は D	アスパラギン酸
B a l	3-ベンゾチエニルアラニン
B i p	構造：



により表される 4,4' -ビフェニルアラニン

B p a	4-ベンゾイルフェニルアラニン
4 - B r - P h e	4-ブロモフェニルアラニン
C h a	β -シクロヘキシルアラニン
h C h a	ホモシクロヘキシルアラニン
C h g	シクロヘキシルグリシン
C y s 又は C	システイン
h C y s	ホモシステイン

【 0 0 8 4 】

10

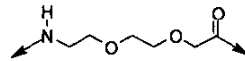
20

30

40

【表 1 - 2】

D a b	2,4-ジアミノ酪酸
D a p	2,3-ジアミノプロピオン酸
D i p	β , β -ジフェニルアラニン
D o c	構造:



の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸

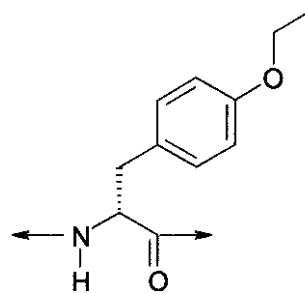
2-F u a	β -(2-フリル)-アラニン	10
G a b a	4-アミノ酪酸	
G l n又はQ	グルタミン	
G l u又はE	グルタミン酸	
G l y又はG	グリシン	
H i s又はH	ヒスチジン	
3-H y p	trans-3-ヒドロキシ-L-プロリン、即ち (2S, 3S) -3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	20
4-H y p	4-ヒドロキシプロリン、即ち (2S, 4R) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	
I l e又はI	イソロイシン	
L e u又はL	ロイシン	
h L e u	ホモロイシン	
L y s又はK	リジン	
M e t又はM	メチオニン	
β -h M e t	β -ホモメチオニン	
1-N a l	β -(1-ナフチル)アラニン	
2-N a l	β -(2-ナフチル)アラニン	
N i p	ニペコチン酸	30
N l c	ノルロイシン	
O i c	オクタヒドロインドール-2-カルボン酸	
O r n	オルニチン	
2-P a l	β -(2-ピリジイル)アラニン	
3-P a l	β -(3-ピリジイル)アラニン	40
4-P a l	β -(4-ピリジイル)アラニン	
P e n	ペニシラミン	
P h e又はF	フェニルアラニン	
h P h e	ホモフェニルアラニン	
P r o又はP	プロリン	40
h P r o	ホモプロリン	

【 0 0 8 5 】

【表 1 - 3】

S e r 又は S	セリン
T l e	tert-ロイシン
T a z	β -(4-チアゾイル)アラニン
2-Th i	β -(2-チエニル)アラニン
3-Th i	β -(3-チエニル)アラニン
T h r 又は T	トレオニン
T r p 又は W	トリプトファン
T y r 又は Y	チロシン
D-(E t) T y r は:	

10



20

の構造を有する。

V a l 又は V バリン

【 0 0 8 6 】

本明細書に使用するいくつかの他の略語は、以下の通りである：

【 0 0 8 7 】

【表 2】

B o c : tert-ブチルオキシカルボニル

B z l : ベンジル

DCM : ジクロロメタン

D I C : N,N-ジイソプロピルカルボジイミド

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン

D m a b : 4-[N-(1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリジン)-3-メチルブチル)-アミノ]ベン
ジル

D M A P : 4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DMF : ジメチルホルムアミド

DNP : 2,4-ジニトロフェニル

F m : フルオレニルメチル

F m o c : フルオレニルメチルオキシカルボニル

F o r : ホルミル

H B T U : 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリ
ン酸塩

c H e x : シクロヘキシル

H O A T : 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロ
リン酸塩

H O B t : 1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール

M B H A : 4-メチルベンズヒドリルアミン

M m t : 4-メトキシトリチル

NMP : N-メチルピロリドン

O- t B u : オキシ-tert-ブチル

P b f : 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

P y B r o P : プロモ-tris-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロリン酸塩

t B u : tert-ブチル

T I S : トリイソプロピルシラン

T O S : トシル

T r t : トリチル

T F A : トリフルオロ酢酸

T F F H : テトラメチルフルオロホロアミジニウム・ヘキサフルオロリン酸塩

Z : ベンジルオキシカルボニル

【0088】

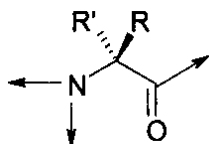
他に示さなければ、N末端アミノ酸を例外として、本開示におけるアミノ酸のすべての略語(例、A l a)は、 $-NH-C(R)(R')-CO-$ の構造を表し、ここでRとR'は、それぞれ独立して、水素又はアミノ酸の側鎖(例、A l aでは、 $R=CH_3$ で、 $R'=H$)であるか、又はRとR'は、結合して環系を形成してよい。

【0089】

N末端アミノ酸では、略語は：

【0090】

【化1】



【0091】

10

20

30

40

50

の構造を表す。

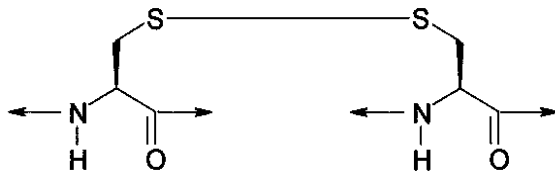
例えば、Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - NH₂ 中の表記：「NH₂」は、このペプチドのC末端がアミド化されていることを示す。Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys)、又あるいは、Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - Trp - Cys) - OHは、C末端が遊離酸であることを示す。

【0092】

「 - c (Cys - Cys) - 」又は「 - シクロ (Cys - Cys) - 」は、構造：

【0093】

【化2】



【0094】

を示す。

「 - c (Cys - Pen) - 」又は「 - シクロ (Cys - Pen) - 」は、構造：

【0095】

【化3】



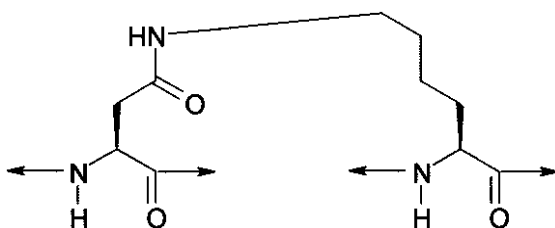
【0096】

を示す。

「 - c (Asp - Lys) - 」又は「 - シクロ (Asp - Lys) - 」は、構造：

【0097】

【化4】



【0098】

を示す。

「アシル」は、R'' - C (O) - (ここでR''は、H、アルキル、置換アルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、アルキルアリール、又は置換アルキルアリールである)を意味して、特別な態様の一般式において「Ac」として示される。

【0099】

「アルキル」は、1以上の炭素原子を含有する炭化水素基を意味し、ここで多数の炭素原子は、存在するならば、単結合により結合している。アルキル炭化水素基は、直鎖であっても、1以上の分岐又は環式基を含有してもよい。

【0100】

「ヒドロキシアルキル」は、炭化水素基の1以上の水素原子が1以上のヒドロキシ残基で置換されている、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、等のようなアルキル基を意味す

10

20

30

40

50

る。

【0101】

「置換アルキル」は、炭化水素基の1以上の水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、及び $-C_{1-20}$ アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置き換わっているアルキルを意味し、ここで前記 $-C_{1-20}$ アルキルは、それぞれの出現につき独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。異なる態様では、1、2、3又は4の置換基が存在する。 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ の存在は、アルキル酸の生成をもたらす。 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ を含有するか又はそれからなるアルキル酸の非限定的な例には、2-ノルボルナン酢酸、tert-酪酸、3-シクロペンチルプロピオン酸、等が含まれる。

10

【0102】

用語「ハロ」には、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードが含まれる。

「ヘテロアルキル」は、炭化水素基中の炭素原子の1以上が以下の基の1以上で置き換わっているアルキルを意味する：アミノ、アミド、 $-O-$ 、 $-S-$ 又はカルボニル。異なる態様では、1又は2のヘテロ原子が存在する。

【0103】

「置換ヘテロアルキル」は、炭化水素基の1以上の水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、及び $-C_{1-20}$ アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置き換わっているヘテロアルキルを意味し、ここで前記 $-C_{1-20}$ アルキルは、それぞれの出現につき独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。異なる態様では、1、2、3又は4の置換基が存在する。

20

【0104】

「アルケニル」は、1以上の炭素-炭素二重結合が存在する2以上の炭素からなる炭化水素基を意味する。アルケニル炭化水素基は、直鎖であっても、1以上の分岐鎖又は環式基を含有してもよい。

【0105】

「置換アルケニル」は、1以上の水素原子が、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、及び $-C_{1-20}$ アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置き換わっているアルケニルを意味し、ここで前記 $-C_{1-20}$ アルキルは、それぞれの出現につき独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。異なる態様では、1、2、3又は4の置換基が存在する。

30

【0106】

「アリール」は、共役電子系を有する少なくとも1つの環がある、3つまでの共役又は縮合環系を含有する、置換されていてもよい芳香族基を意味する。アリールには、炭素環式アリール、複素環式アリール、及びビアリール基が含まれる。好ましくは、アリールは、5若しくは6員環である。複素環式アリールに好ましい原子は、1以上のイオウ、酸素、及びノ又は窒素である。アリールの非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インドール、キノリン、2-イミダゾール、9-アントラセン、等が含まれる。アリール置換基は、 $-C_{1-20}$ アルキル、 $-C_{1-20}$ アルコキシ、ハロゲン（即ち、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲンで置換される $-C_{1-20}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ からなる群より選択される。異なる態様では、アリールは、0、1、2、3、又は4の置換基を含有する。

40

【0107】

50

「アルキルアリール」は、「アリール」へ結合した「アルキル」を意味する。

用語「(C₁ - C₁₂)炭化水素部分」には、アルキル、アルケニル、及びアルキニルが含まれ、アルケニル及びアルキニルの場合は、C₂ - C₁₂が存在する。

【0108】

本明細書に使用するように、用語「正常化する」機能又は活性は、生物体の正常な身体機能又はホメオスタシスに関与するとみなしてよい種類の機能を意味する。そのような機能には、限定されないが、体温、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流、血糖値、等に影響を及ぼす活動及び機能が含まれる。

【0109】

本明細書に使用するように、特別なメラノコルチン受容体に「選択的」であるとみなされる化合物は、あるメラノコルチン受容体に対して、他のあらゆるメラノコルチン受容体に比較して、少なくとも約2倍、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約17倍、少なくとも約90倍、少なくとも約200倍、少なくとも約3000倍、又は少なくとも約10000倍、又はさらに大きいEC₅₀を特徴とする機能活性のある化合物のことである。例えば、本発明の選択的メラノコルチン4受容体アゴニストは、ヒトメラノコルチン1受容体、ヒトメラノコルチン3受容体、及びヒトメラノコルチン5受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも約15倍より選択的なEC₅₀を特徴とする機能活性を明示する。また例えば、本発明の選択的メラノコルチン4受容体アゴニストは、ヒトメラノコルチン3受容体に対するよりヒトメラノコルチン4受容体に対して少なくとも17倍より選択的なEC₅₀を特徴とする機能活性を明示する。

【0110】

合成

本発明のペプチドは、標準固相ペプチド合成によって製造することができる。例えば、Stewart, J. M., et al., 「固相合成 (Solid Phase Synthesis)」 (Pierce Chemical Co., 第2版、1984)を参照のこと。上記一般式の置換基：R²及びR³は、当該技術分野で知られた標準法によって、N末端アミノ酸の遊離 (free) アミンへ付加してよい。例えば、還元アルキル化を使用して、アルキル基、例えば(C₁ - C₃₀)アルキルを付加してよい。ヒドロキシアルキル基、例えば(C₁ - C₃₀)ヒドロキシアルキルも、還元アルキル化を使用して付加してよく、ここで遊離ヒドロキシル基は、t-ブチルエステルで保護する。アシル基、例えば、COE¹は、遊離酸、例えばE¹COOHをN末端アミノ酸の遊離アミンへカップリングさせることによって付加してよい(遊離酸とジイソプロピルカルボジイミドの両方の3モル当量と処理済の樹脂を塩化メチレンにおいて1時間混合することによって)。遊離酸が遊離ヒドロキシル基を含有する、例えば、p-ヒドロキシフェニルプロピオン酸であれば、カップリングは、さらに3モル当量のHOBtとともに実施すべきである。

【0111】

R¹が-NH₂であるとき、ペプチドの合成は、Fmoc-アミノ酸よりはじめて、これをRink Amide MBHA樹脂へカップリングする。R¹が-OHであれば、ペプチドの合成は、Fmoc-アミノ酸よりはじめて、これをWang樹脂へカップリングする。

【0112】

A6c及び/又はA1bを含有する本発明のペプチドの合成において、カップリング時間は、これらの残基とその直後にある残基について2時間である。

以下の実施例は、本発明のペプチドを作製するための合成法を記載して、該方法は、当業者によく知られている。他の方法も当業者に知られている。実施例は、例示の目的で提供するのであって、本発明の範囲をいかなるやり方でも制限するものではない。

【0113】

実施例

実施例1：Ac - Nle - c (Cys - D - Ala - His - D - Phe - Arg - T

rp - Cys) - NH₂

表題ペプチドは、フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 化学を使用して、Advanced ChemTechモデル396 (登録商標) 多重ペプチド合成機 (ケンタッキー州ルイスビル、40228) で合成した。Rink Amide 4 - メチルベンジルヒドリルアミン (MBHA) 樹脂 (Novabiochem (登録商標)、カリフォルニア州サンディエゴ) を 0.58 ミリモル / g の置換で使用した。使用した Fmoc アミノ酸 (Novabiochem (登録商標)、カリフォルニア州、及び Chem-Impex (登録商標)、イリノイ州) は、Fmoc - Nle - OH、Fmoc - Cys (Trt) - OH、Fmoc - D - Ala - OH、Fmoc - His (Trt) - OH、Fmoc - D - Phe - OH、Fmoc - Arg (Pbf) - OH、及び Fmoc - Trp (Boc) - OH であった。合成は、0.035 ミリモルスケールで行った。Fmoc 基は、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中 25 % ピペリジンで 30 分間の処理により外した。各カップリング工程において、Fmoc アミノ酸 (10 当量、0.35 ミリモル)、N, N - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (10 当量、0.35 ミリモル)、及び 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール (HOBt) (10 当量、0.35 ミリモル) を DMF (1.4 mL) において使用した。DMF で洗浄後、DMF (1.26 mL) 中の Fmoc - アミノ酸 (10 当量、0.35 ミリモル)、2 - (1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 2, 3 - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩 (HBTU) (8 当量、0.28 ミリモル)、HOBt (10 当量、0.35 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (20 当量、0.7 ミリモル) を用いて、二重カップリングを実施した。ACT 396 (登録商標) 多重ペプチド合成機を、以下の反応サイクルを実施するようにプログラムした：(1) DMF での洗浄、(2) DMF 中 25 % ピペリジン、30 分間で Fmoc 保護基を外すこと、(3) DMF での洗浄、(4) DIC 及び HOBt の存在下に 1 時間、Fmoc アミノ酸とのカップリング、(5) DMF での洗浄、(6) HBTU、HOBt、及び DIEA の存在下に 1 時間、工程 4 と同じ Fmoc アミノ酸との二重カップリング。表題ペプチドの配列に従って、樹脂を連続的にカップリングさせた。ペプチド鎖を組み立てて、最後の Fmoc - 保護基を外した後で、DMF とジクロロメタン (DCM) を使用することによって、樹脂を完全に洗浄した。

【0114】

表題ペプチドを切り離すために、樹脂を TFA、H₂O、及びトリイソプロピルシラン (TIS) (v/v/v : 90/6.2/3.8) の溶液 (1.5 mL) で、室温で 2 時間処理した。樹脂を濾過して除き、濾液を 30 mL のエーテルへ注いだ。沈殿を遠心分離により採取した。この粗生成物を水 (約 7 mL) に溶かして、2 N NH₄HCO₃ を加えることによって、この水溶液の pH を約 7.5 へ調整した。この溶液を室温で 72 時間、空気へ曝した。生じる粗生成物を、C₁₈ DYNAMAX - 100 (登録商標) A⁰ (Varian (登録商標)、カリフォルニア州ウォルナットクリーク) のカラム (4 x 43 cm) 付きの逆相分取用 HPLC システムで精製した。カラムは、85 % A : 15 % B ~ 30 % A : 70 % B (ここで A は、水中 0.1 % TFA であり、B は、アセトニトリル中 0.1 % TFA である) の線形勾配を使用して、ほぼ 1 時間にわたり溶出させた。分画を分析用 HPLC により検査して、純粋な生成物を含有する分画をプールして、凍結乾燥して乾固させて、10.3 mg (収率 27 %) の白い固形物を得た。HPLC を使用して純度を検定して、ほぼ 88 % であることを見出した。エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI - MS) の分析により、分子量を 1073.6 (1074.3 の計算分子量と一致) で得た。

【0115】

実施例 2 : Ac - Cha - c (Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Gab a - Lys) - NH₂

表題ペプチドは、加速 Boc - 化学固相ペプチド合成を行うように改良した Applied Biosystems (登録商標) (カリフォルニア州フォスターシティ) モデル

430Aペプチド合成機で合成した。Schnolzer, et al., Int. J. Peptide Protein Res., 40:180 (1992) を参照のこと。4-メチルベンズヒドリルアミン(MBHA)樹脂(Peninsula(登録商標)、カリフォルニア州ベルモント)を0.91ミリモル/gの置換で使用した。以下のBocアミノ酸(Novabiochem(登録商標)、カリフォルニア州サンディエゴとChem-Impex(登録商標)、イリノイ州ウッドール)を使用した: Boc-Cha-OH、Boc-Asp(OFm)-OH、Boc-His(DNP)-OH、Boc-D-Phe-OH、Boc-Arg(Tos)-OH、Boc-Trp(For)-OH、Boc-Gaba-OH、及びBoc-Lys(Fmoc)-OH。合成は、0.20ミリモルスケールで行った。Boc基は、100% TFAで2×1分の処理により外した。Bocアミノ酸(2.5ミリモル)を4mLのDMF中のHBTU(2.0ミリモル)及びDIEA(1.0mL)で予め活性化して、ペプチド-樹脂TFA塩を予め中和することなくカップリングさせた。カップリング時間は、5分であった。

【0116】

Boc-Asp(OFm)-His(DNP)-D-Phe-Arg(Tos)-Trp(For)-Gaba-Lys(Fmoc)-MBHAの組立ての最後に、ペプチド-樹脂をシェーカー上の反応容器へ移した。この樹脂をDMF中25%ピペリジンで2回、各セッションにつき15分間処理し、DMFで洗浄してから、DMF(2mL)中のプロモ-tris-ピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロリン酸塩(PyBrOP)(6当量、0.3ミリモル)、DIEA(1mL)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(24mg)とともに12時間振り混ぜた。DMFでの洗浄後、樹脂を100% TFAで2回、各処理につき2分間処理し、DMFとDCMで洗浄してから、減圧で乾燥させた。ペプチド-樹脂(0.05ミリモル)の1/4を、DMF中のHBTU(9当量、0.45ミリモル)及びDIEA(0.25mL)の存在下で10分間のBoc-Cha-OH(10当量、0.5ミリモル)との次のカップリングに使用した。それぞれほぼ2分間続く2回のセッションでの100% TFAでの脱保護化の後で、次いでペプチド-樹脂をDMFで洗浄した。最終のキャッピング工程は、この樹脂をDMF中の無水酢酸(40当量、2.0ミリモル)及びDIEA(20当量、1.0ミリモル)とともに1時間振り混ぜることによって行った。DMFでの洗浄後、樹脂を20%メルカプトエタノール/10% DIEAのDMF溶液で処理し(各処理は、ほぼ30分続く)、ヒスチジン側鎖上のDNP基を外した。トリプトファンの側鎖上のホルミル基は、15%エタノールアミン/15%水/70% DMFの溶液とともに2回振り混ぜる(各振り混ぜにつき30分間)ことによって外した。このペプチド-樹脂をDMFとDCMで洗浄して、減圧で乾燥させた。1mLのアニソールとジチオスレイトール(30mg)を含有する10mLのHFにおいてペプチド-樹脂を0で75分間攪拌することによって、最終の切断を行った。HFは、窒素のフローによって除去した。残渣をエーテル(6×10mL)で洗浄して、4N HOAc(6×10mL)で抽出した。

【0117】

この水性抽出物中のペプチド混合物を、逆相VYDAC(登録商標)C₁₈ カラム(Nest Group(登録商標)、マサチューセッツ州サウスバラ)を使用する逆相分取用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で精製した。カラムは、10mL/分の流速で、線形勾配(10%~50%の溶液B、40分にわたる)で溶出させた(溶液A=0.1% TFAを含有する水; 溶液B=0.1%のTFAを含有するアセトニトリル)。分画を採取して、分析用HPLCにより検査した。純粋な生成物を含有する分画を合わせて、凍結乾燥して乾固させた。5.1mgの白い固形物を入手した。収率は、8.9%であった。純度は、分析用HPLCに基づいて、94.5%であった。エレクトロスプレー質量分析計(MS(ES))S分析により、分子量を1148.5(1148.3の計算分子量と一致)で得た。

【0118】

本発明の他のペプチドは、上記に概ね開示した手順、及び/又は表1A及び1Bに図示

10

20

30

40

50

した化合物のような先行の実施例において具体的に開示した手順に類似した合成手順を使用して、当業者により製造することができる。

【 0 1 1 9 】

本発明の他のペプチドは、上記に概ね開示した手順、及び / 又は表 1 A 及び 1 B に図示した化合物のような先行の実施例において具体的に開示した手順に類似した合成手順を使用して、当業者により製造することができる。

【 0 1 2 0 】

以下の実施例は、上記に記載した適切な手順に従って作製することができる：

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- -Ala-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH ₂ ;	10
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-b-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	20
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-b-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	30
Ac-Nle-c(Cys-b-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-b-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂ ;	
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	40
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂ ;	50

n-ブタノイル-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-s-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; 10
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-b-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-b-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; 20
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 n-ブタノイル-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂; 30
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-b-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂; 40
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-b-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; 50

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

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; 及び
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH;

10

本発明の他のペプチドは、上記に概ね開示した手順、及び / 又は表 1 A 及び 1 B に図示した化合物のような先行の実施例において具体的に開示した手順に類似した合成手順を使用して、当業者により製造することができる。

20

【 0 1 2 1 】

表 1 A 及び 1 B : 選択した態様の分子量及び純度表 1 A

【 0 1 2 2 】

【表 3 - 1】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.2	96.4
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH ₂	1149.36	1149.05	96
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.8	98
D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167.38	1167.3	99
D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167.38	1167.5	93
D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181.41	1181.9	99
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102.35	1103	99
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123.32	1123.9	99
Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1121.31	1121.2	93
Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1193.37	1193.2	92.6
Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1149.36	1149.4	94.5
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109.3	1109.2	91.5
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.6	98.3
Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	91
Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	93
Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	80
Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	90
Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	93
Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	81
Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	92
Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	94
Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	91

【 0 1 2 3 】

【表 3 - 2】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	96
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	66
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.2	94
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.2	93
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	90
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	91
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	65
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.2	93
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	92
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	90
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088	95
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1147.35	1147.4	97.5
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1135.33	1135.1	99
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1163.39	1163.4	99
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1149.36	1149.2	99
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1107.28	1107	98.9
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1107.28	1107.4	99
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1123.32	1123.2	99
Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1163.39	1163.6	94
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1143.31	1143.3	96.9
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1143.31	1143.3	96.5
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1135.33	1135.4	99
n-Butyryl-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1177.41	1177.5	88.6

【 0 1 2 4 】

【表 3 - 3】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1157.34	1157.2	70
Ac-β-hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1141.36	1141.2	89
Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1081.24	1080.9	92.5
Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1135.33	1135.2	85
Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1149.36	1149.1	87
Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.4	98.6
Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1109.3	1109.2	93.8
Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1129.29	1129.2	81.9
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.3	97
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.3	82
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109.3	1109.1	99
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH ₂	1137.35	1137.4	98
Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123.32	1123.3	97.3
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102.35	1102	99
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088.32	1087.8	97
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116.38	1116.2	99
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1074.3	1073.8	99.9
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1074.3	1073.8	99.9
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1124.36	1123.6	96.1
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1135.38	1134.5	99.1
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1135.38	1134.6	94.8
n ブタノイル-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1113.37	1112.6	95.7
n ブタノイル-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102.35	1101.5	99.9

【表 3 - 4】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1085.32	1084.4	97.7
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1085.32	1084.5	96.6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	1091.35	1090.4	96.2
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1132.33	1131.5	99.9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1094.6	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	1141.41	1140.5	95.6
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102.35	1101.6	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1102.35	1101.6	99.9
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1130.4	1129.6	99.9
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181.41	1181.7	96.9
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1211.43	1211.7	97.1
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1204.44	1204.6	99
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1225.46	1225.7	97
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1218.47	1218.8	99
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1262.52	1263	99
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	1131.35	1131.2	96.8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1145.37	1145.3	96.4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145.37	1145.2	98.2
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1159.4	1159.2	95.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1173.43	1173.3	96.8
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1060.31	1060.3	98.5
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	1095.27	1094.7	96.2

【表 3 - 5】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	1112.32	1111.7	96.5
Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1090.25	1089.6	99.9
Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1101.27	1100.6	98.3
Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1032.22	1031.5	95.2
Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1043.24	1042.5	95.6
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1144.39	1144.6	95.3
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145.37	1144.6	97.3
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1158.41	1158.6	96.5
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	1103.33	1103	99.9
Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1087.6	99.9
Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102.35	1101.7	99.9
Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.7	99.9
Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.8	97.4
Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.5	96.5
Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1156.44	1155.6	96.4
Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.7	95
Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1116.38	1115.5	99.9
Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1144.43	1144	99.9
Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088.32	1088	96.7
Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1128.39	1128.4	95.8
Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	95
Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1122.34	1122	95.2
Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.6	95.4

【 0 1 2 7 】

【表 3 - 6】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1172.4	1172.2	95.2
Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1046.29	1046.4	97.6
Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1080.3	1080	95.8
Ac-Nle-c (Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1099.35	1099.6	96.6
Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	1075.28	1075.2	99.9
Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088.32	1088	95.8
Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	1183.4	1182.85	99.9
Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1145.33	1145	99.99
Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-βAla-Lys)-NH ₂	1145.33	1145	99.99
Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1138.38	1137.8	99.99
Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1166.44	1166	99
Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1207.4	1206.9	99
Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1199.42	1198.8	100
Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1117.3	1116.9	95.10
Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1117.33	1116.8	99.2
Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1145.38	1144.9	96.4
Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1159.41	1158.9	99.9
Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1159.41	1159.1	99
Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	1145.38	1145.1	99
Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1138.3	1138.0	98.0
Ac-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1138.3	1138.1	99.0

【 0 1 2 8 】

表 1 B

【 0 1 2 9 】

【表 4】

化合物	計算分子量	実験分子量	純度
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1167.39	1167.40	99.9

【0130】

実施例 3 : in vitro 試験

本発明の化合物について、以下の手順に従って、メラノコルチン受容体の 1 以上のリガンドとしての活性を試験することができて、試験した。当業者は、ここに記載するものに類似した手順を使用して、本発明の化合物のメラノコルチン受容体分子への結合活性を検定し得ることを理解されよう。

10

【0131】

放射リガンド結合アッセイ

in vitro 受容体結合アッセイに使用する細胞膜は、hMC-R 受容体サブタイプ 1、3、4 又は 5 を安定的に発現するトランスジェニック CHO-K1 細胞より入手した。望まれる hMC-R 受容体型を発現する CHO-K1 細胞を氷冷 50 mM Tris-HCl において pH 7.4 で音波処理 (Branson (登録商標) 設定 7, ほぼ 30 秒) してから、39,000 g、ほぼ 4 で 10 分間遠心分離させた。ペレットを同じ緩衝液に再懸濁させて、ほぼ 4 で 10 分間、50,000 g で遠心分離させた。細胞膜を含有する洗浄済みのペレットをほぼ -80 で保存した。

20

【0132】

[¹²⁵I] (Tyr²) - (Nle⁴ - D - Phe⁷) - MSH ([¹²⁵I] - NDP - - MSH, Amersham Biosciences (登録商標)) 結合の競合阻害をポリプロピレン 96 ウェルプレートで行った。上記のように調製した細胞膜 (1 ~ 10 µg タンパク質 / ウェル) を、0.2% ウシ血清アルブミン (BSA)、5 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、及び 0.1 mg / mL バシトラシンを含有する 50 mM Tris-HCl において (pH 7.4 で)、増加濃度の試験化合物と 0.1 ~ 0.3 nM [¹²⁵I] - NDP - - MSH とともに、ほぼ 37 でほぼ 90 ~ 120 分間インキュベートした。Packard Filtermate (登録商標) ハーベスターを使用する、0.1% (w/v) ポリエチレンイミン (PEI) で予浸した GF/C ガラス繊維フィルタープレート (Unifilter (登録商標); Packard) に通す濾過によって、結合した [¹²⁵I] - NDP - - MSH リガンドを遊離 [¹²⁵I] - NDP - - MSH より分離した。フィルターをほぼ 0 ~ 4 の温度で、50 mM Tris-HCl (pH 7.4) で 3 回洗浄してから、Packard Topcount (登録商標) シンチレーションカウンターを使用して、放射活性を検定した。コンピュータ支援非線形回帰分析 (XLFIT; IDBS) により結合データを解析した。

30

【0133】

上記に考察したアッセイを使用して、好ましい態様の選択物を試験して、結合定数 (K_i, nM) を表 2 A、2 B、及び 2 C に報告する。

表 2 A、2 B 及び 2 C : 選択化合物の放射リガンド結合アッセイデータ

40

表 2 A

【0134】

【表 5】

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

10

【 0 1 3 5 】

表 2 B

【 0 1 3 6 】

20

【表 6 - 1】

化合物	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63.9	3.07	1657	37.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7.6	1800	1.4
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.05	9.3	1.1	2.9	0.0
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.07	4.1	0.85	8.8	0.1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.12	10	0.43	0.42	0.3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.05	1.3	0.47	0.2	0.1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.0996	9318	0.617	10.9	0.16
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	.0132	16.1	1.23	0.359	0.11
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.207	43.2	2.58	344	0.08
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.420	106	4.75	1260	0.09
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.0951	9.33	0.894	13.4	0.11
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0.999	300	11.1	431	0.09
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.106	11.8	1.49	110	0.07
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.0506	9.89	1.04	16.3	0.05
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.884	223	22.5	609	0.04
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.721	93.5	56.0	747	0.01
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.227	14.5	2.99	164	0.08
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.277	25.2	3.37	203	0.08
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.323	14.1	1.96	24.0	0.16
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34.1	118	17.0	5560	2.01

【 0 1 3 7 】

【表 6 - 2】

化合物	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29.1	22.8	3.84	2550	7.58
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.442	123	10.3	521	0.04
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	5.80	3370	583	1130	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.0567	31.4	14.7	9.27	0
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1.68	1260	172	1220	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.128	85.6	36.9	38.0	0
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0.352	149	3.01	339	0.12
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	3.93	876	48.0	4940	0.08
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.995	287	4.80	766	0.21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.848	184	3.76	956	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1.10	228	7.58	859	0.15
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0.659	98.9	2.55	4.19	0.26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4.12	445	50.6	4300	0.08
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	1710	47.7	694	2.33
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	2500	96.4	1460	2.72
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	5990	96.7	> 10000	2.06
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	4560	40.7	8810	3.24
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9.12	1130	22.1	2860	0.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1.00	227	5.55	496	0.18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.536	169	3.12	358	0.17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32.1	330	17.4	165	1.84

【 0 1 3 8 】

【表 6 - 3】

化合物	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10.6	41.1	7.69	54.9	1.38
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.0	104	10.1	40	1.29
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.28	38.5	9.0	12.5	0.48
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.60	6.82	4.13	5.57	0.39
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.0	85.8	11.2	40	1.07
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.353	2.08	1.41	0.857	0.25
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.537	86.1	5.89	2.56	0.09
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.744	178	3.51	2.69	0.21
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.216	17.4	0.995	0.486	0.22
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.107	9.11	0.884	0.354	0.12
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.148	13.9	1.06	0.423	0.14
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.254	18.5	2.13	0.714	0.12
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.256	29.9	1.98	0.864	0.13
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.560	39.2	2.94	2.73	0.19
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.186	15.2	4.93	0.537	0.04
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21.1	151	10.4	92.6	2.03
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30.7	152	15.6	114	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5.20	150	138	20.3	0.04
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4.89	290	21.3	11.1	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25.5	3.82	7.61	102	3.35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	32.5	5.85	2.53	94.6	12.85
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22.2	12.7	16.6	125	1.34

【 0 1 3 9 】

【表 6 - 4】

化合物	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.17	1.56	0.277	3.24	4.22
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.648	2.78	0.329	1.4	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.393	1.86	0.375	1.11	1.05
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.333	2.91	0.998	0.366	0.33
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.461	2.45	0.931	1.37	0.50
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.576	3.98	2.82	3.91	0.20

10

【 0 1 4 0 】

表 2 C

【 0 1 4 1 】

【表 7】

20

化合物	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.9	1.68	0.256	23.4	69.9

【 0 1 4 2 】

サイクリックAMPバイオアッセイ

細胞内サイクリックAMP(cAMP)レベルを電気化学発光(EL)アッセイ(Meso Scale Discovery(登録商標)、メリーランド州ゲイサースブルグ;以下、MSDと呼ぶ)により定量した。hMC受容体サブタイプを安定的に発現するCHO-K1細胞をRMP I 1640(登録商標)アッセイ緩衝液(RMPI 1640緩衝液は、0.5mMイソブチルメチルキサンチン(IBMx)、及び0.2%タンパク質カクテル(MSDブロッカーA)を含有する)に懸濁させた。hMC受容体サブタイプ1、3、4又は5を安定的に発現するトランスジェニックCHO-K1細胞を、組み込み炭素電極を含有して、抗cAMP抗体でコートした384ウェルMulti-Array(登録商標)プレート(MSD)において、ほぼ7,000細胞/ウェルの密度で分配した。増加濃度の試験化合物を加えて、この細胞をほぼ37℃でほぼ40分間インキュベートした。このインキュベーションに続いて、0.2%タンパク質カクテルと2.5nM TAGTMルテニウム標識化cAMP(MSD)を含有する溶解緩衝液(MgCl₂及びTriton X-100(登録商標)を含むHEPES緩衝化生理食塩水溶液、pH7.3)を加えて、この細胞を室温でほぼ90分間インキュベートした。二回目のインキュベーション期間の最後に、読み取り緩衝液(EL同時反応体とTriton X-100をpH7.8で含有するTris緩衝化溶液)を加えて、Sector Imager 6000リーダー(登録商標)(MSD)でのEL検出により、細胞溶解液中のcAMPレベルをすぐに定量した。コンピュータ支援非線形回帰分析(XLfit;IDBS)を使用してデータを解析して、EC₅₀値又はK_b値のいずれかとして報告した。

30

40

【 0 1 4 3 】

EC₅₀は、最大反応応答の50%(例えば、上記のアッセイを使用して定量されるcAMPの最大レベルの50%)を得るために必要とされるアゴニスト化合物の濃度を表す。K_b値は、アンタゴニストの効力を反映して、Schild分析により定量される。簡

50

潔に言えば、アゴニストの濃度 - 応答曲線を増加濃度のアンタゴニストの存在下に作成する。K_b値は、アゴニストの濃度 - 応答曲線の2倍シフトをもたらすアンタゴニストの濃度である。これは、S c h i l dプロットの直線をy軸上の0へ外挿することによって算出する。

【 0 1 4 4 】

上記に考察したアッセイを使用して、化合物の選択物を試験して、結果を表3 A、3 B、3 C、及び3 Dに報告する。

表3 A、3 B、3 C、及び3 D：選択化合物のc A M P バイオアッセイデータ

表3 A

【 0 1 4 5 】

10

【表8】

化合物	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R /MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.79	5.25	0.313	1630	18.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.17	5.6	0.397	1020	16.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26.5	10.5	0.493	2440	54.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8.43	32.4	0.959	2140	9.0
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4.23	8.09	0.719	23.2	6.0
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48.3	13.3	0.79	10000	61.0
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.48	5.76	0.078	297	19.0
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.39	2.89	0.055	467	25.0

20

ND = 定量せず

30

【 0 1 4 6 】

表3 B

【 0 1 4 7 】

【表 9】

化合物	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.4	0.33	0.078	420	31
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.35	1.1	0.11	0.37	3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.31	0.27	0.018	3.1	17
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.28	0.24	0.028	3.9	10
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.37	0.1	0.021	1.7	18
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.834	0.145	0.128	2.79	6.52
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.76	0.199	0.0492	1.73	15.45
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	3.26	0.189	0.0949	30.2	34.35
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.37	0.628	0.131	3.48	10.46
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	2.27	3.32	7.24	415	0.31
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	ND	1.89	0.531	ND	ND
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	14.3	2.03	0.183	2240	78.14
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.345	2.71	5376	2.38	0.06
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.685	81.8	86.9	31.8	0.01
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	0.931	3.22	1.65	>10000	0.56
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.24	0.465	0.0915	78.5	35.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.819	0.541	0.453	45.3	1.81

ND = 定量せず

【 0 1 4 8 】

表 3 C

【 0 1 4 9 】

10

20

30

40

【表 10】

化合物	EC50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC50 hMC5-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	12.4	38.8	11.8
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.619	2.98	0.109	0.189
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.913	0.536	0.346	0.489
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.231	18.4	0.782	0.153
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.581	10.8	0.967	0.126
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.413	9.32	0.824	0.307
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.27	3.02	0.442	0.736
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-l-Nal-Cys)-NH ₂	383	61.5	53.6	2842

10

【0150】

表 3 D

【0151】

【表 11】

化合物	EC50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC50 hMC5-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	193	5.72	1.58	1111

20

【0152】

実施例 4 : in vivo 試験

本発明の化合物について、以下の手順に従って、食物摂取及び / 又は体重に対する効果を試験することができて、試験した。当業者は、ここに記載するものに類似した手順を使用して、本発明の化合物の食物摂取及び / 又は体重に対する効果を検定し得ることを理解されよう。

30

【0153】

この in vivo 試験で試験した、メラノコルチン受容体を活性化するリガンド化合物は、以下の通りであった(表 4)。

表 4

【0154】

【表 12】

リガンドコード	構造
化合物 A	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂
化合物 B	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂
化合物 C	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂
化合物 D	D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂
化合物 E	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂
化合物 F	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂
化合物 G	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂

40

【0155】

50

急性摂食実験（絶食）

雄性スプリング・ドーリーラット（250 g）を個別ケージに収容して、12：12時間の明：暗条件下に維持した。ラットは、水は自由に入手可能である実験の開始に先立って、18時間絶食させた。時点0で、ラットに500又は100ナノモル/kgのいずれかの用量の選択化合物、又は担体を皮下（s.c.）注射して、食餌を与えた。注射後約1、2、3、4、5及び6時間で、それぞれの食餌消費量を測定した。本発明の選択化合物についてのデータを図1A及び1Bに報告する。

【0156】

急性摂食実験（非絶食）

雄性スプリング・ドーリーラット（250 g）を個別ケージに収容して、12：12時間の明：暗条件下に維持した。食餌と水は、実験を通して自由に入手可能である。時点0で、ラットに500又は100ナノモル/kgのいずれかの用量の化合物、又は担体を皮下（s.c.）注射する。注射後約1、2、3、4、5及び6時間で、それぞれの食餌消費量を測定する。

【0157】

慢性摂食実験

雄性スプリング・ドーリーラット（250 g）を個別ケージに収容して、12：12時間の明：暗条件下に維持して、食餌と水は、ともに自由に入手可能とした。ラットに様々な用量の化合物又は担体を1日3回（ほぼ、8時、12時、及び16時）、7日間s.c.注射した。それぞれの体重と食餌消費量を毎日測定した。本発明の選択化合物についてのデータを図2A及び2B、図3A及び3B、並びに図4A及び4Bに報告する。

【0158】

投与と使用

本発明のペプチドは、医薬的に許容される塩の形態で提供することができる。そのような塩の例には、限定されないが、有機酸（例、酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、又はパモ酸）、無機酸（例、塩酸、硫酸、又はリン酸）、及び高分子の酸（例、タンニン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、又はポリ乳酸-グリコール酸の共重合体）と形成されるものが含まれる。本発明のペプチドの塩を作製する典型的な方法は、当該技術分野でよく知られていて、塩交換の標準法により達成することができる。従って、本発明のペプチドのTFA塩（TFA塩は、TFA含有緩衝溶液で溶出させる分取用HPLCを使用することによるペプチドの精製より生じる）は、このペプチドを少量の0.25 N酢酸水溶液に溶かすことによって、酢酸塩のような別の塩へ変換することができる。生じる溶液を半分取用HPLCカラム（Zorbax（登録商標）、300 SB, C-8）へ適用する。このカラムを（1）0.1 N酢酸アンモニウム水溶液で0.5時間、（2）0.25 N酢酸水溶液で0.5時間、そして（3）4 ml/分の流速の線形勾配（30分にわたり20%～100%のB溶液）（A溶液は0.25 N酢酸水溶液であり；B溶液はアセトニトリル/水（80/20）中0.25 N酢酸である）で溶出させる。ペプチドを含有する分画を採取して、凍結乾燥して乾固させる。

【0159】

当業者によく知られているように、メラノコルチン受容体（MC-R）アゴニスト又はアンタゴニスト活性のあるペプチドの既知の使用と潜在的な使用は、多様で多岐にわたるので、アゴニスト効果を誘発させる目的で本発明の化合物を投与すると、メラノコルチンそのものと同じ効果及び使用を有することができる。

【0160】

従って、本発明には、その範囲内に、有効成分として、式（I）の化合物の少なくとも1つを医薬的に許容される担体とともに含んでなる医薬組成物が含まれる。

本発明の組成物中の有効成分の投与量は変動してよいが、有効成分の量は、好適な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、所望される治療効果、投与の経路、そして治療の期間に依存する。一般に、本発明の活性に有効な投与量は

10

20

30

40

50

、 $1 \times 10^{-7} \sim 200 \text{ mg / kg / 日}$ 、好ましくは $1 \times 10^{-4} \sim 100 \text{ mg / kg / 日}$ の範囲であり、これは、単回用量として投与しても、頻回用量へ分割してもよい。

【0161】

本発明の化合物は、経口、非経口（例、筋肉内、腹腔内、静脈内、又は皮下注射、又はインプラント）、経鼻、膣、直腸、舌下、又は局所の投与経路により投与してよく、それぞれの投与経路に適した剤形を提供するために医薬的に許容される担体とともに製剤化することができる。

【0162】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、ショ糖、乳糖、又はデンプンのような少なくとも1つの不活性な医薬的に許容される担体とともに活性化合物を混合する。そのような剤形は、通常の実践のように、そのような希釈剤以外の追加物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤も含んでよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでよい。さらに、錠剤と丸剤は、腸溶コーティング剤とともに製造してよい。

【0163】

経口投与用の液体剤形には、当該技術分野で通常使用される、水のような不活性希釈液を含有する、医薬的に許容される乳剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。そのような不活性希釈液以外に、組成物には、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、並びに甘味剤、芳香剤、発芳香剤のようなアジュバントが含まれることができる。

【0164】

本発明による非経口投与用の調製物には、無菌の水性又は非水性溶液剤、懸濁液剤、又は乳剤が含まれる。非水性溶媒又は担体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油又はとうもろこし油のような植物油、ゼラチン、及び、オレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルである。そのような剤形は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤のようなアジュバントも含有してよい。調製物は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、組成物中へ滅菌剤を取り込むことによって、組成物に照射することによって、又は組成物を加熱することによって滅菌してよい。調製物は、使用の直前に滅菌水や他の無菌の注射可能な媒体に溶かすことができる無菌の固形組成物の形態で製造してもよい。

【0165】

直腸又は膣投与用の組成物は、好ましくは、活性物質に加えて、ココア脂又は坐剤ワックスのような賦形剤を含有し得る坐剤である。

経鼻又は舌下投与用の組成物も、当該技術分野でよく知られた標準的な賦形剤とともに製造する。

【0166】

さらに、本発明の化合物は、以下の特許及び特許出願に記載されるような持続放出組成物において投与してよい。米国特許第5,672,659号は、生物活性剤及びポリエステルを含んでなる持続放出組成物を教示する。米国特許第5,595,760号は、生物活性剤をゲル化可能な形態で含んでなる持続放出組成物を教示する。米国特許第5,821,221号は、生物活性剤及びキトサンを含んでなる、高分子の持続放出組成物を教示する。米国特許第5,916,883号は、生物活性剤及びシクロデキストリンを含んでなる持続放出組成物を教示する。上記の特許及び出願の教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0167】

【図1A】 100 ナノモル / Kg の選択化合物の投与後6時間での絶食ラットの食物消費における担体からの平均差。

【図1B】 500 ナノモル / Kg の選択化合物の投与後6時間での絶食ラットの食物消費における担体からの平均差。

【図2A】様々な濃度の化合物Aを投与後のラットの平均食物摂取における担体からの累

10

20

30

40

50

積差。

【図 2 B】様々な濃度の化合物 A を投与後のラットにおける担体からの累積平均体重差。

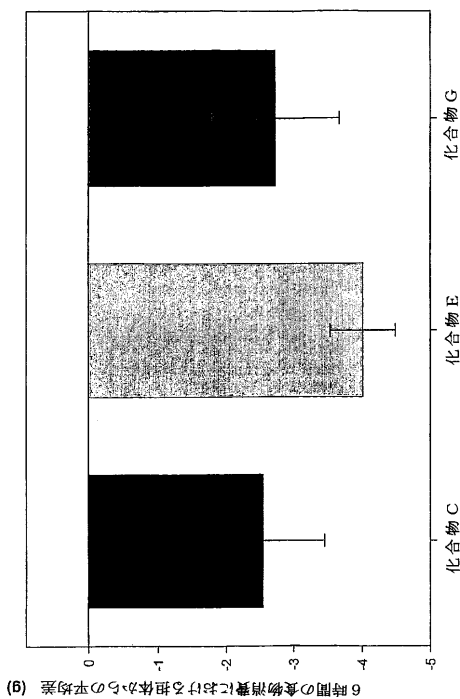
【図 3 A】選択化合物を投与後のラットの平均食物摂取における担体からの累積差。

【図 3 B】選択化合物を投与後のラットの担体からの累積平均体重差。

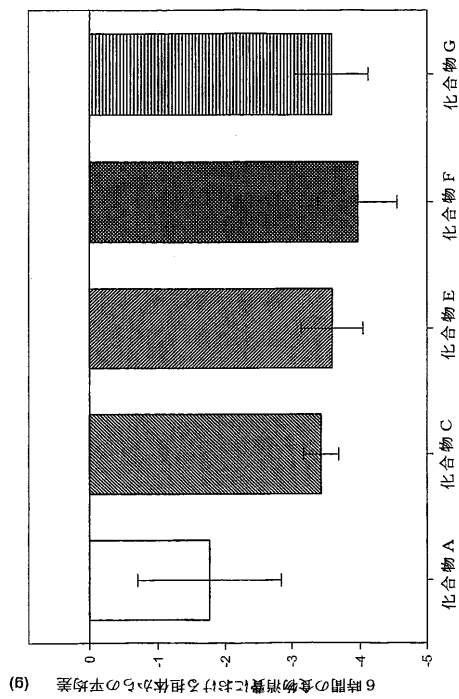
【図 4 A】選択化合物を投与後のラットの平均食物摂取における担体からの累積差。

【図 4 B】選択化合物を投与後のラットの担体からの累積平均体重差。

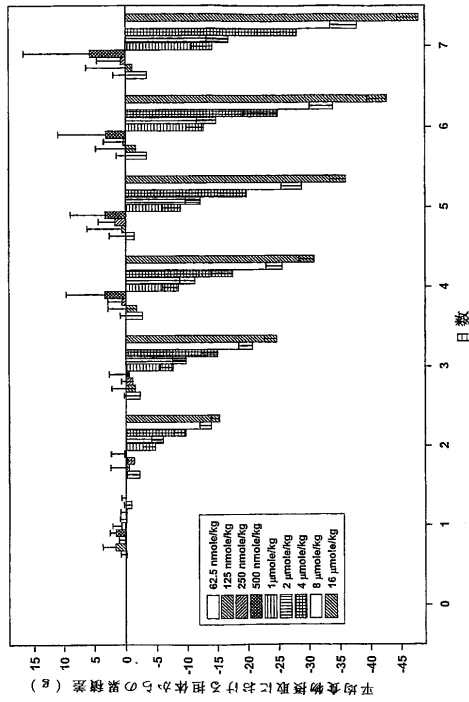
【図 1 A】



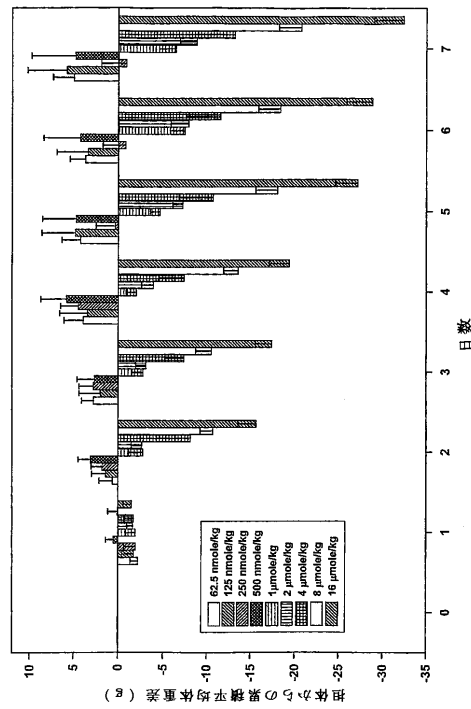
【図 1 B】



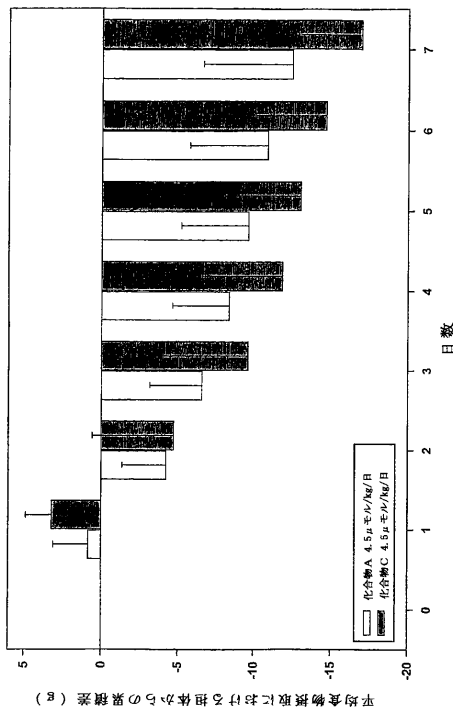
【図 2 A】



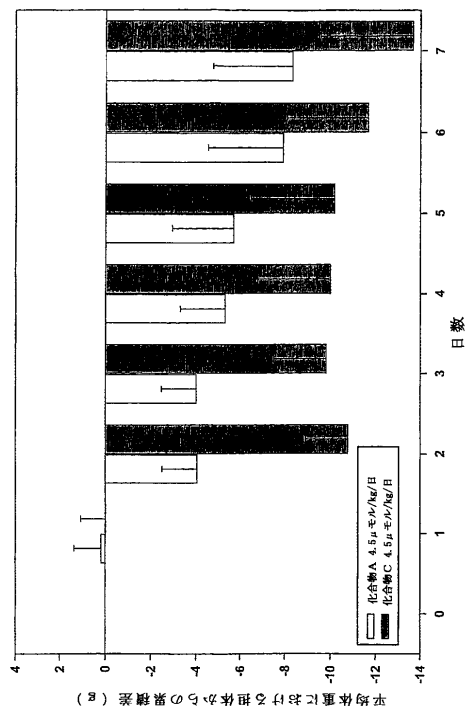
【図 2 B】



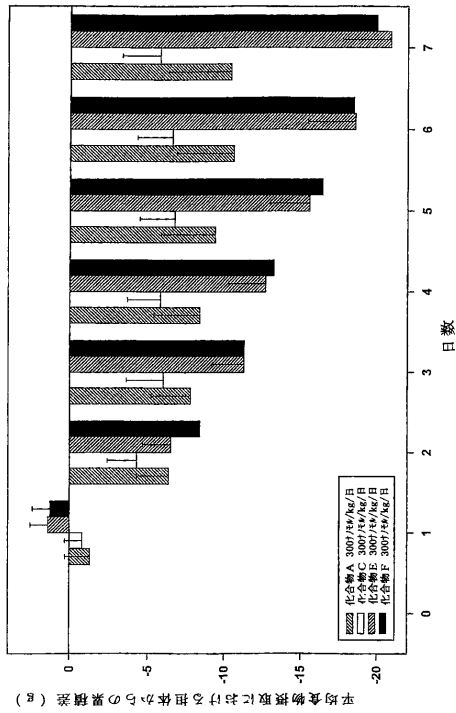
【図 3 A】



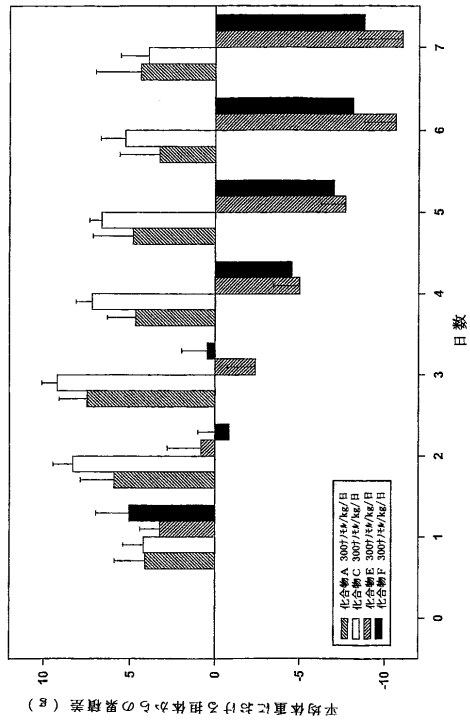
【図 3 B】



【図 4 A】



【図 4 B】



フロントページの続き

(74)代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ドン, ズェン・ズィン

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

(72)発明者 モロー, ジャック・ピエール

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 5 6 8 , アプトン, ウエストボロ・ロード 1 5 9

審査官 福澤 洋光

(56)参考文献 国際公開第 0 5 / 0 1 9 1 8 4 (WO , A 1)

国際公開第 0 5 / 0 1 9 2 1 2 (WO , A 1)

国際公開第 0 5 / 1 0 2 3 7 7 (WO , A 1)

国際公開第 0 5 / 0 0 0 3 3 9 (WO , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 1 2 0 0 2 (US , A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 0 3 3 5 7 (JP , A)

国際公開第 0 5 / 0 0 0 3 3 8 (WO , A 1)

Peptides 1998, Proceedings of the 25th European Peptide Symposium, 1 9 9 8 年, p.70-71

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07K1/00-19/00

CA/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS(STN)

JSTPlus(JDreamII)

UniProt/GeneSeq

PubMed