

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第1部門第1区分  
 【発行日】平成20年5月29日(2008.5.29)

【公表番号】特表2007-532135(P2007-532135A)  
 【公表日】平成19年11月15日(2007.11.15)  
 【年通号数】公開・登録公報2007-044  
 【出願番号】特願2007-508478(P2007-508478)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/02	Z N A
G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/50	Z
C 1 2 N 15/00	A
C 0 7 D 417/14	C S P
A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/00	
C 0 7 K 14/705	

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月11日(2008.4.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 以上の候補化合物を、哺乳動物における脂肪細胞または骨格筋細胞におけるグルコース取り込みのモジュレーターとして同定するための方法であって、該方法は、

( a ) 該 1 以上 の 候 補 化 合 物 を R U P 4 3 G P C R と 接 触 さ せ る 工 程 で あ っ て 、 該 レセプターは G タンパク質と共役し、該レセプターは、

( i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列；

( i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 ；

( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 で あ っ て 、 該 R U P 4 3 G タンパク質共役レセプターは配列番号 2 のアミノ酸 1 位のメチオニン残基を含まない、配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 ；

( i v ) ( i ) 、 ( i i ) または ( i i i ) のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 2 2 3 位のアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

( v ) 配列番号 3 のプライマーと配列番号 4 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( v i ) 配列番号 6 のアミノ酸配列；

( v i i ) 配列番号 7 のプライマーと配列番号 8 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列における 1 個または数個のアミノ酸の置換、欠失、もしくは付加によって配列番号 2 から誘導されたアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( i x ) ストリンジェントな条件下で配列番号 1 の相補体にハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( x ) 配列番号 2 に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；および

( x i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するヒト R U P 4 3 G P C R の対立遺伝子または哺乳動物オルソログの、アミノ酸配列；

から選択される G P R 1 3 1 アミノ酸配列を含む、工程；ならびに

( b ) 該レセプターの機能性が阻害または刺激されるか否かを決定する工程；を包含し、該レセプターの機能性の阻害または刺激は、該候補化合物が哺乳動物における脂肪細胞または骨格筋細胞におけるグルコース取り込みのモジュレーターであることを示す、方法。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法であって、レセプターの機能性の上昇は、前記候補化合物が哺乳動物における脂肪細胞または骨格筋細胞におけるグルコース取り込みを増加させる化合物であることを示す、方法

**【請求項 3】**

1 以上 の 候 補 化 合 物 を 哺 乳 動 物 に お け る 血 中 グ ル コ ー ス 濃 度 の モ ジ ュ レ ー タ ー と 同 定 す る た め の 方 法 で あ っ て 、

( a ) 該 1 以上 の 候 補 化 合 物 を R U P 4 3 G P C R と 接 触 さ せ る 工 程 で あ っ て 、 該 レセプターは G タンパク質と共役し、該レセプターは、

( i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列；

( i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 ；

( i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 で あ っ て 、 該 R U P 4 3 G タンパク質共役レセプターは配列番号 2 のアミノ酸 1 位のメチオニン残基を含まない、配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 ；

( i v ) ( i ) 、 ( i i ) または ( i i i ) のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 2 2 3 位のアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

( v ) 配列番号 3 のプライマーと配列番号 4 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( v i ) 配列番号 6 のアミノ酸配列；

( v i i ) 配列番号 7 のプライマーと配列番号 8 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( v i i i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列における 1 個または数個のアミノ酸の置換、欠失、もしくは付加によって配列番号 2 から誘導されたアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( i x ) ストリンジェントな条件下で配列番号 1 の相補体にハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( x ) 配列番号 2 に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；および

( x i ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するヒト R U P 4 3 G P C R の対立遺伝子または哺乳動物オルソログの、アミノ酸配列；

から選択される G P R 1 3 1 アミノ酸配列を含む、工程；ならびに

( b ) 該レセプターの機能性が阻害または刺激されるか否かを決定する工程；を包含し、該レセプターの機能性の阻害または刺激は、該候補化合物が哺乳動物における血中グルコース濃度のモジュレーターであることを示す、方法。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法であって、レセプターの機能性の上昇は、前記候補化合物が哺乳動物における血中グルコース濃度を低下させる化合物であることを示す、方法。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 G P R 1 3 1 アミノ酸配列は、配列番号 2 のアミノ酸配列である、方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 G P R 1 3 1 アミノ酸配列は、配列番号 2 に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する G タンパク質共役レセプターの配列である、方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記接触させる工程は、組換え R U P 4 3 G P C R を含む宿主細胞または組換え R U P 4 3 G P C R を含む宿主細胞膜と接触させることを包含する、方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、前記宿主細胞は哺乳動物細胞である、方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、前記哺乳動物細胞は、2 9 3 細胞、2 9 3 T 細胞、C H O 細胞、M C B 3 9 0 1 細胞、または C O S - 7 細胞である、方法。

【請求項 1 0】

請求項 7 に記載の方法であって、前記宿主細胞は酵母細胞である、方法。

【請求項 1 1】

請求項 7 に記載の方法であって、前記宿主細胞はメラニン保有細胞である、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記候補化合物は胆汁酸ではない、方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記候補化合物は、

( a ) 糖尿病；

( b ) グルコース寛容減損；

( c ) インスリン抵抗性；および

( d ) 高インスリン血症；

から選択される代謝障害のための薬学的因子としてスクリーニングされる、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 2 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記接触させる工程は、前記 R U P 4 3 G P C R の既知アゴニストの存在下で行なわれる、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の方法であって、前記接触させる工程は、式 ( I I ) の化合物の存在下で行なわれる、方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 に記載の方法であって、前記接触させる工程は、

2 - { 1 - [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチル - ( 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - イル ) - アミド ;

2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 4 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン ;

または

2 - { 1 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチル - ( 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - イル ) - アミド ;

の存在下で行なわれる、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 2 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、該方法は、

前記レセプターの、アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、またはアンタゴニストを同定する工程 ;

を包含する、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の方法であって、該方法は、

前記アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、またはアンタゴニストを、薬剤として処方する工程 ;

をさらに包含する、方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 3 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、該方法は、

前記レセプターのアゴニストまたは部分アゴニストを同定する工程 ;

を包含する、方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の方法であって、該方法は、

前記アゴニストまたは部分アゴニストを、薬剤として処方する工程 ;

をさらに包含する、方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記決定する工程は、サイクリック A M P ( c A M P )、サイクリック G M P ( c G M P )、イノシトール三リン酸 ( I P <sub>3</sub> )、ジアシルグリセロール ( D A G ) および C a <sup>2+</sup> から選択されるセカンドメッセンジャーのレベルの測定を介する、方法。

【請求項 2 2】

c A M P の細胞内レベルが上昇する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 0 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記決定する工程は、c A M P を検出することを包含する、方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 0 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記決定する工程は、メラニン保有細胞アッセイの使用を介するか、または前記 R U P 4 3 G P C R を含む膜への G T P S 結合の測定を介する、方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 20 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、該方法は、

前記候補化合物により引き起こされる前記レセプターの調節を、前記レセプターを該レセプターの既知モジュレーターと接触させることにより引き起こされる該レセプターの第 2 の調節と比較する工程；  
をさらに包含する、方法。

【請求項 26】

RUP43 GPCR のモジュレーターを作製するためのプロセスであって、

(a) 請求項 1 ~ 25 のうちのいずれか 1 項に記載の方法を使用して該モジュレーターを同定する工程；および

(b) (a) において同定されたモジュレーターを合成する工程；  
を包含する、プロセス。

【請求項 27】

糖尿病、グルコース寛容減損、インスリン抵抗性、および高インスリン血症から選択される代謝障害についての薬学的因子として使用するための G タンパク質共役レセプターのアゴニストまたは部分アゴニストを同定するための方法であって、

該方法は、該 G タンパク質共役レセプターを使用し、  
該 G タンパク質共役レセプターは、

(a) 配列番号 2 のアミノ酸配列；

(b) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 330 ；

(c) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 330 であって、該 RUP43 G タンパク質共役レセプターは配列番号 2 のアミノ酸 1 位のメチオニン残基を含まない、配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 330 ；

(d) (a)、(b) または (c) のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 23 位のアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

(e) 配列番号 3 のプライマーと配列番号 4 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(f) 配列番号 6 のアミノ酸配列；

(g) 配列番号 7 のプライマーと配列番号 8 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(h) 配列番号 2 のアミノ酸配列における 1 個または数個のアミノ酸の置換、欠失、もしくは付加によって配列番号 2 から誘導されたアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(i) ストリンジেন্টな条件下で配列番号 1 の相補体にハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

(j) 配列番号 2 に対して少なくとも 75 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；および

(k) 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するヒト RUP43 GPCR の対立遺伝子または哺乳動物オルソログの、アミノ酸配列；  
から選択されるアミノ酸配列を含む、方法。

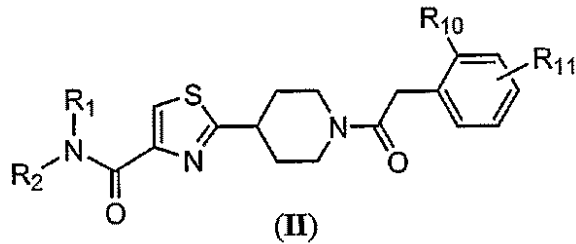
【請求項 28】

請求項 1 ~ 25 のうちのいずれか 1 項に記載の方法を使用して同定されたモジュレーター、あるいは請求項 27 に記載の方法を使用して同定されたアゴニストまたは部分アゴニスト。

【請求項 29】

式 (II)

## 【化 1】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

$R_1$  が H または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_2$  が 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - イル基であるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、それらが結合している窒素と一緒に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル基を形成し；そして

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、各々独立して、H またはハロゲンである、  
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 30】

2 - { 1 - [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } -  
チアゾール - 4 - カルボン酸メチル - ( 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2  
H - インダゾール - 3 - イル ) - アミド；

2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 4 - [ 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリ  
ン - 1 - カルボニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン；

または

2 - { 1 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル }  
- チアゾール - 4 - カルボン酸メチル - ( 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ -  
2 H - インダゾール - 3 - イル ) - アミド；

である、請求項 29 に記載の化合物。

## 【請求項 31】

薬学的組成物を調製するための方法であって、

請求項 29 または請求項 30 に記載の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアと混合す  
る工程；

を包含する、方法。

## 【請求項 32】

請求項 29 または請求項 30 に記載の化合物と、

薬学的に受容可能なキャリアと、

を含む、組成物。

## 【請求項 33】

ヒトまたは動物の身体を治療により処置するための方法において使用するための、哺乳動  
物 R U P 4 3 G P C R のアゴニスト。

## 【請求項 34】

治療によってヒトまたは動物の身体における血中グルコース濃度を低下させるための方法  
において使用するための、哺乳動物 R U P 4 3 G P C R のアゴニスト。

## 【請求項 35】

治療によってヒトまたは動物の身体における脂肪細胞もしくは骨格筋細胞におけるグルコ  
ース取り込みを増加させるための方法において使用するための、哺乳動物 R U P 4 3 G  
P C R のアゴニスト。

## 【請求項 36】

治療によってヒトまたは動物の身体における代謝障害を予防もしくは処置するための方法  
において使用するための、哺乳動物 R U P 4 3 G P C R のアゴニストであって、該代謝

障害は、

- ( a ) 糖尿病；
- ( b ) グルコース寛容減損；
- ( c ) インスリン抵抗性；および
- ( d ) 高インスリン血症；

から選択される、アゴニスト。

【請求項 37】

治療によってヒトまたは動物の身体における上昇した血中グルコース濃度の合併症を予防もしくは処置するための方法において使用するための、哺乳動物 R U P 4 3 G P C R のアゴニストであって、該合併症は、

- ( a ) 症候群 X；
- ( b ) アテローム性動脈硬化症；
- ( c ) アテローム性疾患；
- ( d ) 心臓病；
- ( e ) 高血圧症；
- ( f ) 発作；
- ( g ) ニューロパシー；
- ( h ) 網膜症；
- ( i ) 腎症；および
- ( j ) 末梢脈管疾患；

から選択される、アゴニスト。

【請求項 38】

前記哺乳動物から得られた脂肪細胞または骨格筋細胞におけるグルコース取り込みを刺激する化合物である、請求項 33 ~ 37 のうちのいずれか 1 項に記載のアゴニスト。

【請求項 39】

部分アゴニストである、請求項 33 ~ 38 のうちのいずれか 1 項に記載のアゴニスト。

【請求項 40】

請求項 33 ~ 39 のうちのいずれか 1 項に記載のアゴニストであって、該アゴニストは、請求項 29 もしくは請求項 30 に記載の化合物；請求項 19 ~ 25 のうちのいずれか 1 項に記載の方法を使用して同定されたアゴニスト；または

請求項 27 に記載の方法を使用して同定されたアゴニスト；

である、アゴニスト。

【請求項 41】

請求項 33 ~ 40 のうちのいずれか 1 項に記載のアゴニストであって、前記哺乳動物 R U P 4 3 G P C R はヒト R U P 4 3 G P C R である、アゴニスト。

【請求項 42】

血中グルコース濃度を低下させるための医薬の製造における、哺乳動物 R U P 4 3 G P C R のアゴニストの使用。

【請求項 43】

脂肪細胞または骨格筋細胞におけるグルコースの取り込みを増加させるための医薬の製造における、哺乳動物 R U P 4 3 G P C R のアゴニストの使用。

【請求項 44】

代謝障害を予防または処置するための医薬の製造における、哺乳動物 R U P 4 3 G P C R のアゴニストの使用であって、該代謝障害は、

- ( a ) 糖尿病；
- ( b ) グルコース寛容減損；
- ( c ) インスリン抵抗性；および
- ( d ) 高インスリン血症；

から選択される、使用。

## 【請求項 45】

上昇した血中グルコース濃度の合併症を予防もしくは処置するための医薬の製造における、哺乳動物 RUP43 GPCR のアゴニストの使用であって、該合併症は、

- (a) 症候群 X ;
- (b) アテローム性動脈硬化症 ;
- (c) アテローム性疾患 ;
- (d) 心臓病 ;
- (e) 高血圧症 ;
- (f) 発作 ;
- (g) ニューロパシー ;
- (h) 網膜症 ;
- (i) 腎症 ; および
- (j) 末梢脈管疾患 ;

から選択される、使用。

## 【請求項 46】

請求項 42 ~ 45 のうちのいずれか 1 項に記載の使用であって、前記アゴニストは、前記哺乳動物から得られた脂肪細胞または骨格筋細胞におけるグルコース取り込みを刺激する化合物である、使用。

## 【請求項 47】

請求項 42 ~ 46 のうちのいずれか 1 項に記載の使用であって、前記アゴニストは部分アゴニストである、使用。

## 【請求項 48】

請求項 42 ~ 47 のうちのいずれか 1 項に記載の使用であって、前記アゴニストは、請求項 29 もしくは請求項 30 に記載の化合物 ;  
請求項 19 ~ 25 のうちのいずれか 1 項に記載の方法を使用して同定されたアゴニスト ; または  
請求項 27 に記載の方法を使用して同定されたアゴニスト ;  
である、使用。

## 【請求項 49】

請求項 42 ~ 48 のうちのいずれか 1 項に記載の使用であって、前記哺乳動物 RUP43 GPCR はヒト RUP43 GPCR である、使用。

## 【請求項 50】

1 以上の候補化合物を、RUP43 GPCR に結合する化合物として同定するための方法であって、該レセプターは、

- (a) 配列番号 2 のアミノ酸配列 ;
- (b) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 330 ;
- (c) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 330 であって、該 RUP43 G タンパク質共役レセプターは配列番号 2 のアミノ酸 1 位のメチオニン残基を含まない、配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 330 ;
- (d) (a)、(b) または (c) のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 223 位のアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列 ;
- (e) 配列番号 3 のプライマーと配列番号 4 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列 ;
- (f) 配列番号 6 のアミノ酸配列 ;
- (g) 配列番号 7 のプライマーと配列番号 8 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列 ;
- (h) 配列番号 2 のアミノ酸配列における 1 個または数個のアミノ酸の置換、欠失、もしくは付加によって配列番号 2 から誘導されたアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役

レセプターのアミノ酸配列；

( i ) ストリンジェントな条件下で配列番号 1 の相補体にハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( j ) 配列番号 2 に対して少なくとも 75 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；および

( k ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するヒト R U P 4 3 G P C R の対立遺伝子または哺乳動物オルソログの、アミノ酸配列；

から選択される、G P R 1 3 1 アミノ酸配列を含み、

該方法は、

( a ' ) 該レセプターを、該候補化合物の存在下または非存在下において、該レセプターの検出可能に標識された既知リガンドと接触させる工程；および

( b ' ) 該レセプターに対する該標識された既知リガンドの結合が該候補化合物の存在下で阻害されるか否かを決定する工程；

を包含し、該阻害は、該候補化合物が該 R U P 4 3 G P C R に結合する化合物であることを示す、方法。

**【請求項 5 1】**

請求項 5 0 に記載の方法であって、前記接触させる工程は、組換え R U P 4 3 G P C R を含む宿主細胞または組換え R U P 4 3 G P C R を含む宿主細胞膜と接触させることを包含する、方法。

**【請求項 5 2】**

請求項 5 0 または請求項 5 1 に記載の方法であって、前記既知リガンドは請求項 2 9 または請求項 3 0 に記載の化合物である、方法。

**【請求項 5 3】**

R U P 4 3 G P C R に結合するリガンドを検出するための方法であって、該レセプターは、

( a ) 配列番号 2 のアミノ酸配列；

( b ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 ；

( c ) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 であって、該 R U P 4 3 G タンパク質共役レセプターは配列番号 2 のアミノ酸 1 位のメチオニン残基を含まない、配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 0 ；

( d ) ( a )、( b ) または ( c ) のアミノ酸配列であって、配列番号 2 のアミノ酸 2 2 3 位のアラニンがリジンで置換されている、アミノ酸配列；

( e ) 配列番号 3 のプライマーと配列番号 4 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( f ) 配列番号 6 のアミノ酸配列；

( g ) 配列番号 7 のプライマーと配列番号 8 のプライマーとを用いるヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) により増幅可能なポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( h ) 配列番号 2 のアミノ酸配列における 1 個または数個のアミノ酸の置換、欠失、もしくは付加によって配列番号 2 から誘導されたアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( i ) ストリンジェントな条件下で配列番号 1 の相補体にハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされる、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；

( j ) 配列番号 2 に対して少なくとも 75 % の同一性を有するアミノ酸配列を有する、G タンパク質共役レセプターのアミノ酸配列；および

( k ) 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するヒト R U P 4 3 G P C R の対立遺伝子または哺乳動物オルソログの、アミノ酸配列；

から選択される、G P R 1 3 1 アミノ酸配列を含み、

該方法は、

( a ' ) 試験リガンドを、該レセプターと該試験リガンドとの間の相互作用を許容する条件下で、該レセプターを発現する宿主細胞または該レセプターを発現する宿主細胞の膜と接触させる工程；および

( b ' ) 該レセプターに結合したリガンドを検出する工程を包含する、方法。

【請求項 5 4】

請求項 5 3 に記載の方法であって、前記接触させる工程は、組換え R U P 4 3 G P C R を含む宿主細胞または組換え R U P 4 3 G P C R を含む宿主細胞の膜と接触させることを包含する、方法。

【請求項 5 5】

( a ) 候補化合物を、配列番号 2 に対して少なくとも 7 5 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む G タンパク質共役レセプターと接触させる工程であって、該 G タンパク質共役レセプターは、細胞上または単離された細胞膜上に存在する、工程；

( b ) 該化合物が該 G タンパク質共役レセプターを阻害または刺激する能力を決定する工程；および

( c ) 該化合物がグルコース代謝を調節するか否かを決定する工程；を包含する、方法。

【請求項 5 6】

前記候補化合物を、哺乳動物におけるグルコース取り込みのモジュレーターとして同定するための、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記候補化合物を、哺乳動物における血中グルコース濃度のモジュレーターとして同定するための、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

候補化合物を、高血糖症、糖尿病、グルコース寛容減損、インスリン抵抗性、および高インスリン血症から選択される代謝障害を予防もしくは処置するための薬学的因子としてスクリーニングするための、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 9】

候補化合物を、症候群 X、アテローム性動脈硬化症、アテローム性疾患、心臓病、高血圧症、発作、ニューロパシー、網膜症、腎症、および末梢脈管疾患から選択される上昇した血中グルコース濃度の合併症を予防もしくは処置するための薬学的因子としてスクリーニングするための、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記 G タンパク質共役レセプターのアゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、またはアンタゴニストを同定するための、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の方法であって、該方法は、

前記アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、またはアンタゴニストを、薬剤として処方する工程；

をさらに包含する、方法。

【請求項 6 2】

請求項 5 5 ~ 6 1 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記細胞は、哺乳動物宿主細胞、酵母宿主細胞、またはメラニン保有細胞宿主細胞である、方法。

【請求項 6 3】

請求項 5 5 ~ 6 2 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 G タンパク質共役レセプターは配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、方法。

【請求項 6 4】

請求項 5 5 ~ 6 3 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 G タンパク質共役レセプターは組換え体である、方法。

【請求項 6 5】

配列番号 2 に対する少なくとも 75 % の同一性を有する G タンパク質共役レセプターを阻害または刺激し得る化合物を作製するためのプロセスであって、

( a ) 請求項 5 5 ~ 6 4 のうちのいずれか 1 項に記載の方法を使用して該化合物を同定する工程 ; および

( b ) ( a ) において同定された化合物を合成する工程 ; を包含する、プロセス。

**【請求項 6 6】**

請求項 5 5 ~ 6 4 のうちのいずれか 1 項に記載の方法を使用して同定された場合に、配列番号 2 に対する少なくとも 75 % の同一性を有する G タンパク質共役レセプターを阻害または刺激し得る化合物。

**【請求項 6 7】**

薬学的組成物を調製するための方法であって、

請求項 2 9、3 0 および 6 6 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアと混合する工程 ;

を包含する、方法。

**【請求項 6 8】**

請求項 2 9、3 0、および 6 6 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物と、

薬学的に受容可能なキャリアと、

を含む、薬学的組成物。

**【請求項 6 9】**

グルコース取り込みを増加させるための、請求項 2 9、3 0、および 6 6 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 7 0】**

血中グルコース濃度を低下させるための、請求項 2 9、3 0、および 6 6 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 7 1】**

( a ) 試験リガンドを、配列番号 2 に対して少なくとも 75 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む G タンパク質共役レセプターと接触させる工程であって、該 G タンパク質共役レセプターは、細胞上または単離された細胞膜上に存在する、工程 ;

( b ) 該 G タンパク質共役レセプターに結合したリガンドを検出する工程 ; および

( c ) 該化合物がグルコース代謝を調節するか否かを決定する工程 ;

を包含する、方法。

**【請求項 7 2】**

試験リガンドを、高血糖症、糖尿病、グルコース寛容減損、インスリン抵抗性、および高インスリン血症から選択される代謝障害を予防もしくは処置するための薬学的因子としてスクリーニングするための、請求項 7 1 に記載の方法。

**【請求項 7 3】**

試験リガンドを、症候群 X、アテローム性動脈硬化症、アテローム性疾患、心臓病、高血圧症、発作、ニューロパシー、網膜症、腎症、および末梢脈管疾患から選択される上昇した血中グルコース濃度の合併症を予防もしくは処置するための薬学的因子としてスクリーニングするための、請求項 7 1 に記載の方法。

**【請求項 7 4】**

高血糖症、糖尿病、グルコース寛容減損、インスリン抵抗性、および高インスリン血症から選択される代謝障害を予防もしくは処置するための薬学的因子として候補化合物をスクリーニングするための、G タンパク質共役レセプターの使用であって、該 G タンパク質共役レセプターは、配列番号 2 に対して少なくとも 75 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、使用。

**【請求項 7 5】**

症候群 X、アテローム性動脈硬化症、アテローム性疾患、心臓病、高血圧症、発作、ニューロパシー、網膜症、腎症、および末梢脈管疾患から選択される上昇した血中グルコース

濃度の合併症を予防もしくは処置するための薬学的因子として候補化合物をスクリーニングするための、Gタンパク質共役レセプターの使用であって、該Gタンパク質共役レセプターは、配列番号2に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、使用。

【請求項76】

請求項74または請求項75に記載の使用であって、前記スクリーニングは前記Gタンパク質共役レセプターのアゴニストのスクリーニングである、使用。

【請求項77】

請求項74～76のうちのいずれか1項に記載の使用であって、前記スクリーニングは前記Gタンパク質共役レセプターの部分アゴニストのスクリーニングである、使用。

【請求項78】

請求項74～77のうちのいずれか1項に記載の使用であって、前記Gタンパク質共役レセプターは配列番号2のアミノ酸配列を含む、使用。

【請求項79】

配列番号2に対して少なくとも75%の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする組換え核酸を含む、単離された脂肪細胞または単離された骨格筋細胞。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0422

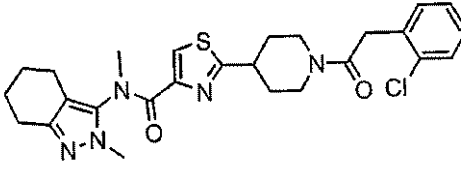
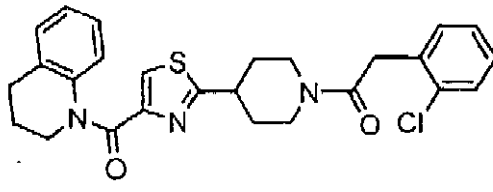
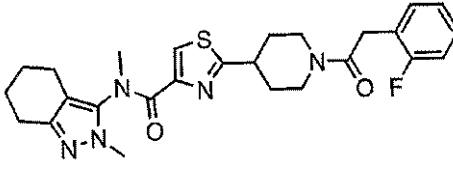
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0422】

【表 3】

表 1

化合物番号	構造	化学名
1		2-[1-[2-(2-クロロフェニル)-アセチル]-ピペリジン-4-イル]-チアゾール-4-カルボン酸メチル-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-アミド
2		2-(2-クロロフェニル)-1-[4-[4-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボニル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル]-エタノン
3		2-[1-[2-(2-フルオロフェニル)-アセチル]-ピペリジン-4-イル]-チアゾール-4-カルボン酸メチル-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-アミド

## ( G . 薬学的組成物 )

本発明は、処置（または予防）を必要とする個体に、治療有効量の本発明のモジュレーターを投与することによる処置（および予防）方法を提供する [ また、例えば PCT 出願番号 PCT/IB02/01461 (2002年8月29日に WO 02/066505 として公開) を参照のこと ; これらの各々の開示は、本明細書によってその全体が参考として援用される ]。好ましい局面において、上記モジュレーターは、アゴニストである、好ましい局面において、上記モジュレーターは、実質的に精製されている。上記個体は、好ましくは、動物であり ( 牝ウシ、ブタ、ウマ、ニワトリ、非ヒト霊長類、ネコ、イヌ、ウサギ、ラット、マウスなどのような動物が挙げられるが、これらに限定されない )、好ましくは、哺乳動物であり、最も好ましくは、ヒトである。