

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504043

(P2005-504043A)

(43) 公表日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/06	C O 7 K 7/06	4 C O 6 9
A61K 31/495	A 6 1 K 31/495	4 C O 8 4
A61K 38/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A61K 45/00	A 6 1 P 9/00	4 H O 4 5
A61P 9/00	A 6 1 P 9/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 316 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-518577 (P2003-518577)	(71) 出願人	502050279 パラチン テクノロジーズ インク. アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8 5 4 O, プリンストン, カーネギー セン ター 1 O 3, スイート 2 O O
(86) (22) 出願日	平成14年8月12日 (2002.8.12)	(74) 代理人	100083932 弁理士 廣江 武典
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月9日 (2004.2.9)	(74) 代理人	100121429 弁理士 宇野 健一
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/025574	(72) 発明者	シャーマ, シュブ, ディー. アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8 5 1 2, クランバレー, ベティー ロード 6
(87) 国際公開番号	W02003/013571		
(87) 国際公開日	平成15年2月20日 (2003.2.20)		
(31) 優先権主張番号	60/311, 404		
(32) 優先日	平成13年8月10日 (2001.8.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 生物学的に活性な金属ペプチド類のペプチド模倣体類

(57) 【要約】

本発明は生物学的に活性な金属ペプチドのペプチド模倣体を誘導する方法に関する。このペプチド模倣体はその金属ペプチドの相当する鋳型空間上に重ね合わせることができる鋳型空間を定義する少なくとも1つの非ペプチド環状構造を含み、このペプチド模倣体はさらにアミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体を独立に含む少なくとも二つの要素を含み、それらの要素はその金属ペプチドの相当する要素に似た鋳型空間を定義し占める。本発明はさらに、5、6および8員環および5-5および5-6縮環型二環式構造のメラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体類を含む鋳型空間複素環環状構造を有するペプチド模倣体類に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の段階から成る、生物学的に活性な金属ペプチドのペプチド模倣体を誘導する方法：
(a) 金属ペプチドが金属イオンが配位する少なくとも1つのペプチド配列から成り、生物学的活性がその金属ペプチドの少なくとも2つの要素に関係し、それらの要素が独立にアミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体から成り、その金属イオンがそのペプチド配列中の少なくとも3つの原子と錯体を形成し、その少なくとも3つの原子がそのペプチド配列を構成する少なくとも2つのアミノ酸残基の部分であり、それによってそのような少なくとも3つの原子とその金属イオンは少なくとも1つの環から成る環状構造の1つの環を形成し、その環状構造のその少なくとも1つの環が、ある鑄型空間を定義するとき、生物学的に活性な金属ペプチドを選び、

10

(b) その生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造の少なくとも1つの環によって定義される鑄型空間上に重ね合わせることができる非ペプチド環状構造をモデル化し、

(c) 少なくとも2つの要素が独立に、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占めるとき、その非ペプチド環状構造に、アミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体からなる少なくとも2つの要素を加えることにより、あるペプチド模倣体を形成する。

【請求項2】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較する段階をさらに含む、請求項1の方法。

20

【請求項3】

金属イオンが四座配位子金属イオンであり、金属イオンがペプチド配列内の4つの原子に配位する、請求項1の方法。

【請求項4】

少なくとも4つの原子が N_3S_1 配位子から成る、請求項3の方法。

【請求項5】

少なくとも4つの原子が N_2S_2 配位子から成る、請求項3の方法。

【請求項6】

金属イオンが錯体を形成する生物学的に活性な金属ペプチドの少なくとも2つのアミノ酸残基の少なくとも1つのアミノ酸残基がL-またはD-3-メルカプトアミノ酸である、請求項1の方法。

30

【請求項7】

L-またはD-3-メルカプトアミノ酸が、L-またはD-システイン、L-またはD-ペニシラミン、3-メルカプトフェニルアラニン、またはこれらの同族体のどれかである、請求項6の方法。

【請求項8】

金属イオンが、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Y、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、In、Sn、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Po、At、Sm、EuまたはGdのうちの一つのイオンである、請求項1の方法。

【請求項9】

生物学的に活性な金属ペプチドが、目的の標的に結合する、請求項1の方法。

40

【請求項10】

目的の標的が、受容体、抗体、毒素、酵素、ホルモン、核酸、生物学的に有効な細胞内タンパク質領域または生物学的に有効な細胞外タンパク質領域である、請求項9の方法。

【請求項11】

金属ペプチドの鑄型が、生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造から成るすべての環より少ない環で定義される、請求項1の方法。

【請求項12】

生物学的に活性な金属ペプチドが、三環構造から成る、請求項1の方法。

【請求項13】

50

鋳型空間が、三環構造の1つの環で定義される、請求項12の方法。

【請求項14】

鋳型空間が、三環構造の2つの環で定義される、請求項12の方法。

【請求項15】

生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造が、5-5-5員、5-5-6員または6-5-5員環構造から成る、請求項1の方法。

【請求項16】

少なくとも2つの要素と、生物学的に活性な金属ペプチドの定義された鋳型空間が、薬理原子団の少なくとも一部分を定義する、請求項1の方法。

【請求項17】

生物学的に活性な金属ペプチドのアミノ酸残基またはアミノ酸側鎖部分に独立に由来する少なくとも二つの要素が、天然アミノ酸、合成アミノ酸、修飾アミノ酸、天然アミノ酸の側鎖、合成アミノ酸の側鎖、修飾アミノ酸の側鎖、天然、合成または修飾アミノ酸の側鎖の誘導体またはそれらのどれかの模倣物から成る、請求項1の方法。

10

【請求項18】

生物学的に活性な金属ペプチドの定義された鋳型空間が、少なくとも金属イオンの配位形状によって定義される、請求項1の方法。

【請求項19】

模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが、第三の化合物の生物学的活性との比較である、請求項2の方法。

20

【請求項20】

模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが、請求項9の目的の標的との結合性をスクリーニングすることから成る、請求項2の方法。

【請求項21】

スクリーニングが、目的の標的との結合性に関して、既知の結合パートナーとペプチド模倣体を競争させることから成る、請求項20の方法。

【請求項22】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが、機能測定から成る、請求項2の方法。

【請求項23】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが信号伝達可能な生物学的受容体から成り、比較がさらにペプチド模倣体が信号伝達を誘導するかどうかを判定することから成る、請求項2の方法。

30

【請求項24】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが信号伝達可能な生物学的受容体から成り、比較がさらにペプチド模倣体が結合パートナーの存在下で、信号伝達を誘導することが知られている目的の標的への信号伝達を阻害するかどうかを判定することから成る、請求項2の方法。

【請求項25】

生物学的に活性な金属ペプチドが作用物質である、請求項1の方法。

40

【請求項26】

生物学的に活性な金属ペプチドが拮抗物質である、請求項1の方法。

【請求項27】

生物学的に活性な金属ペプチドが1以上のメラノコルチン受容体に特異的である、請求項1の方法。

【請求項28】

生物学的に活性な金属ペプチドが1以上のアンジオテンシン受容体に特異的である、請求項1の方法。

【請求項29】

生物学的に活性な金属ペプチドが1以上のバソプレシン受容体に特異的である、請求項1の

50

方法。

【請求項 3 0】

生物学的に活性な金属ペプチドが1以上のオキシトシン受容体に特異的である、請求項1の方法。

【請求項 3 1】

非ペプチド環状構造が、5、6、7、または8員環、5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式環、または5-5-5、5-5-6または5-6-6縮環型三環式環である、請求項1の方法。

【請求項 3 2】

環状構造が二環または三環構造であり、その環状構造の少なくとも1つの環が生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造の少なくとも1つの環で定義される鑄型上に重ね合わせることができる、請求項31の方法。

【請求項 3 3】

二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよく、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、CH、NHまたはN；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、CH、NH、N、O、C=O、C=S、S、S=O、または SO_2 ；

R_5 が、H以外の要素；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

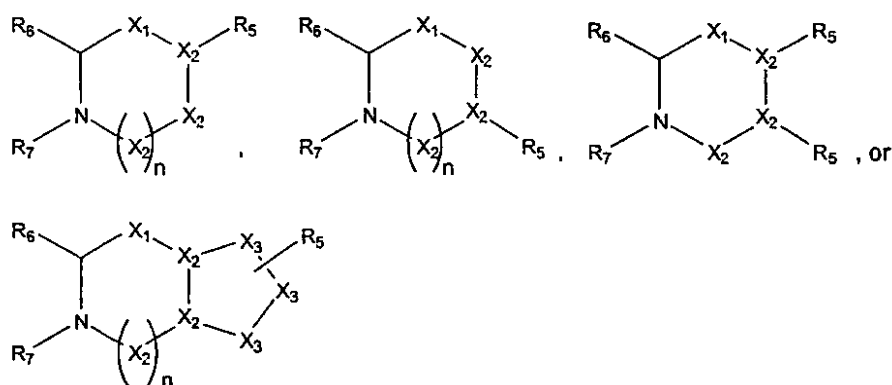
R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成し、

n が、0、1、2または3；そして

m が、0または1であるとき、

ペプチド模倣体が次式から成る、請求項1の方法：

【化 1】



【請求項 3 4】

請求項1の方法で作られるペプチド模倣体。

【請求項 3 5】

二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよく、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、CH、NHまたはN；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、CH、NH、N、O、C=O、C=S、S、S=O、または SO_2 ；

R_5 が、H以外の要素；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

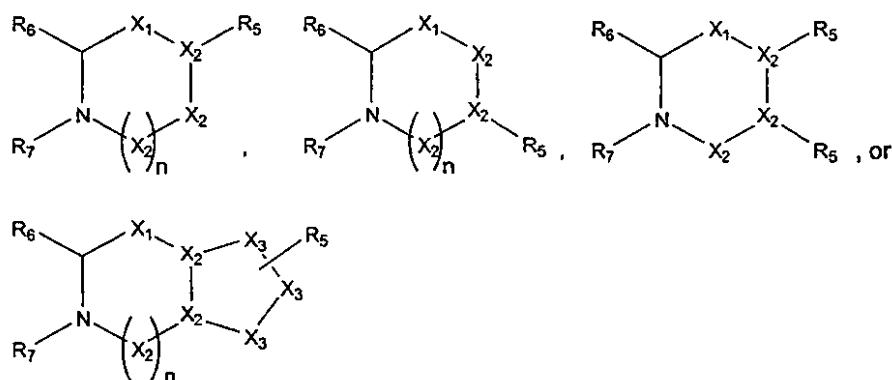
R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成し、

n が、0、1、2または3；そして

m が、0または1であるとき、

次式から成る請求項34のペプチド模倣体：

【化2】



10

20

【請求項36】

デスクリプタ空間がペプチド模倣体と同じ受容体に結合する金属ペプチドのアミノ酸側鎖部分またはその誘導体である相当する要素によって定義されるデスクリプタ空間に似たデスクリプタ空間を占めるとき、5、6、7、または8員環、5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式環、または5-5-5、5-5-6または5-6-6縮環型三環式環である環状構造を含む鑄型空間とその環状構造に共有結合でつながるアミノ酸側鎖部分またはその誘導体である要素を含む少なくとも2つのデスクリプタ空間から成るペプチド模倣体。

【請求項37】

二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよく、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、 CH 、 NH または N ；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、 CH 、 NH 、 N 、 O 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 S 、 $S=O$ 、または SO_2 ；

R_5 が、 H 以外の要素；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成し、

n が、0、1、2または3；そして

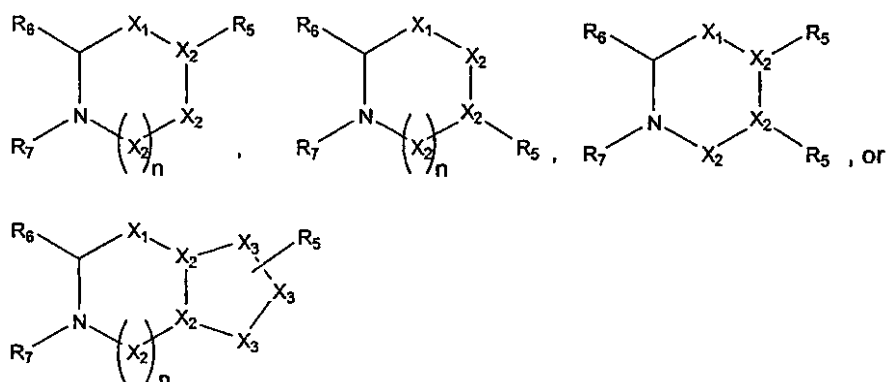
m が、0または1であるとき、

次式から成る請求項36のペプチド模倣体：

30

40

【化 3】



10

【請求項 38】

X_1 および X_2 がアミノ酸側鎖またはその誘導体から成り、 X_3 は環状構造から成るとき、構造 $X_1-X_2-X_3$ から成るペプチド模倣体。

【請求項 39】

X_2 が、5、6、7、または8員環、5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式環、または5-5-5、5-5-6または5-6-6縮環型三環式環である、請求項38のペプチド模倣体。

20

【請求項 40】

X_1 と X_3 の選択および X_2 から見た X_1 と X_3 の向きが生物学的に活性な金属ペプチドに由来する、請求項38のペプチド模倣体。

【請求項 41】

二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよく、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、 CH 、 NH または N ；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、 CH 、 NH 、 N 、 O 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 S 、 $S=O$ 、または SO_2 ；

30

R_5 が、 H 以外の要素 ；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体 ；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体 ；

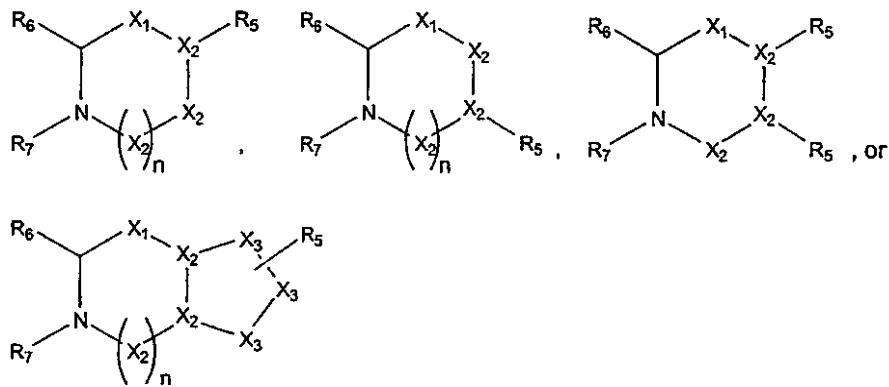
R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成し、

n が、0、1、2または3；そして

m が、0または1であるとき、

次式のペプチド模倣体：

【化 4】



10

【請求項 4 2】

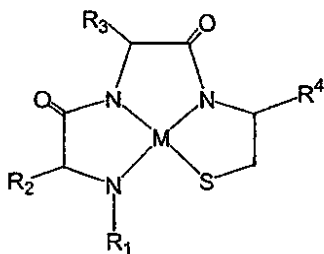
ペプチド模倣体が生物学的に活性な金属ペプチドに由来する請求項41のペプチド模倣体。

【請求項 4 3】

R₁が1以上のアミノ酸残基またはその誘導体または末端基またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体、R₂がアミノ酸側鎖部分またはその誘導体、R₃がH以外の部分、R₄が末端基部分、1以上のアミノ酸残基、またはその誘導体、または末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体、Mが金属イオンであるとき、生物学的に活性な金属ペプチドが次式である請求項42のペプチド模倣体。

20

【化 5】



30

【請求項 4 4】

R₇がR₁に似たデスクリプタ空間を占め、少なくともR₆がR₅に似たデスクリプタ空間を占めるかR₅がR₃に似たデスクリプタ空間を占める、請求項43のペプチド模倣体。

【請求項 4 5】

R₇がR₁の機能的または構造的同族体で、少なくともR₆がR₂の機能的または構造的同族体であるかR₅がR₃の機能的または構造的同族体である、請求項43のペプチド模倣体。

【請求項 4 6】

1以上のメラノコルチン受容体に特異的な請求項41のペプチド模倣体。

40

【請求項 4 7】

1以上のバソプレシン受容体に特異的な請求項41のペプチド模倣体。

【請求項 4 8】

1以上のオキシトシン受容体に特異的な請求項41のペプチド模倣体。

【請求項 4 9】

1以上のメラノコルチン受容体に特異的な請求項41のペプチド模倣体。

【請求項 5 0】

作用物質である請求項46, 47, 48または49のペプチド模倣体。

【請求項 5 1】

拮抗物質である請求項46, 47, 48または49のペプチド模倣体。

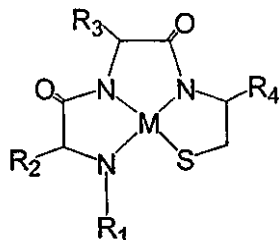
50

【請求項 5 2】

以下の段階から成る、生物学的に活性な金属ペプチドのペプチド模倣体を誘導する方法：

(a) R_1 が少なくとも1つの天然または非天然のL-またはD-アミノ酸残基または末端または保護基、 R_2 および R_3 がアミノ酸側鎖部分またはその誘導体から独立に選ばれた同じまたは異なる基、 R_4 が末端または保護基または1以上の天然または非天然のL-またはD-アミノ酸残基、 M が金属イオンであるとき、ある鑄型空間を定義する環状構造を有する次式の生物学的に活性な金属ペプチドを選び、

【化 6】



10

(b) 二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよく、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、CH、NHまたはN；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、CH、NH、N、O、C=O、C=S、S、S=O、または SO_2 ；

R_5 が、H以外の要素；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成し、

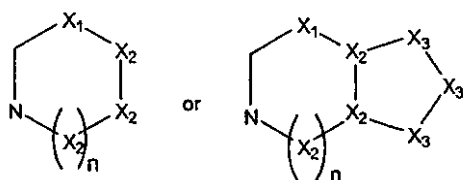
n が、0、1、2または3；そして

m が、0または1であるとき、

その生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造の少なくとも1つの環によって定義される鑄型空間に重ね合わせることができる次式の非ペプチド環状構造を提供し、

30

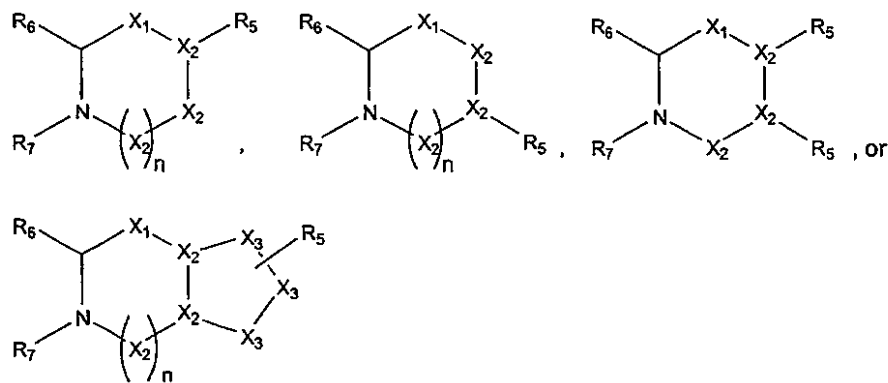
【化 7】



(c) R_5 がH以外の部分、 R_6 がアミノ酸側鎖部分またはその誘導体、 R_7 が1以上のアミノ酸残基またはその誘導体または末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体、 R_7 が R_1 に似たデスクリプタ空間を占め、少なくとも R_6 が R_2 に似たデスクリプタ空間を占めるか R_5 が R_3 に似たデスクリプタ空間を占めるとき、その非ペプチド環状構造に、少なくとも3つの要素 R_5 、 R_6 、および R_7 を加え、それによって次式の一つのペプチド模倣体を得る。

40

【化 8】



10

【請求項 5 3】

R_7 が R_1 の機能的または構造的な同族体で、少なくとも R_6 が R_2 の機能的または構造的な同族体であるか R_5 が R_3 の機能的または構造的な同族体である、請求項52の方法。

【請求項 5 4】

さらにペプチド模倣体の生物学的活性を、生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較する段階から成る請求項52の方法。

20

【請求項 5 5】

金属イオンが、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Y、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、In、Sn、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Po、At、Sm、EuまたはGdのうちの一つのイオンである、請求項52の方法。

【請求項 5 6】

生物学的に活性な金属ペプチドが目的の標的に結合する請求項52の方法。

【請求項 5 7】

目的の標的が受容体、抗体、毒素、酵素、ホルモン、核酸、生物学的に有効な細胞内タンパク質領域または生物学的に有効な細胞外タンパク質領域である請求項56の方法。

【請求項 5 8】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが請求項57の目的の標的との結合性に関してスクリーニングすることから成る請求項54の方法。

30

【請求項 5 9】

スクリーニングが目的の標的との結合性に関して、既知の結合パートナーとペプチド模倣体を競争させることから成る請求項58の方法。

【請求項 6 0】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが機能測定から成る請求項54の方法。

【請求項 6 1】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが信号を伝達できる生物学的受容体から成り、比較することがさらにペプチド模倣体が信号の伝達を誘導するかどうかを判定することから成る請求項54の方法。

40

【請求項 6 2】

ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドのそれと比較することが信号を伝達できる生物学的受容体から成り、比較することがさらにペプチド模倣体が信号の伝達を誘導することが知られている目的の標的への結合パートナーの存在下で信号の伝達を阻害するかどうかを判定することから成る請求項54の方法。

【請求項 6 3】

ペプチド模倣体が1以上のメラノコルチン受容体、アンジオテンシン受容体、バソプレシ

50

ン受容体、オキシトシン受容体に特異的である請求項52の方法。

【請求項 6 4】

二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよく、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、 CH 、 NH または N ；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、 CH 、 NH 、 N 、 O 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 S 、 $S=O$ 、または SO_2 ；

R_5 が、 H 以外の要素 ；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体 ；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体 ；

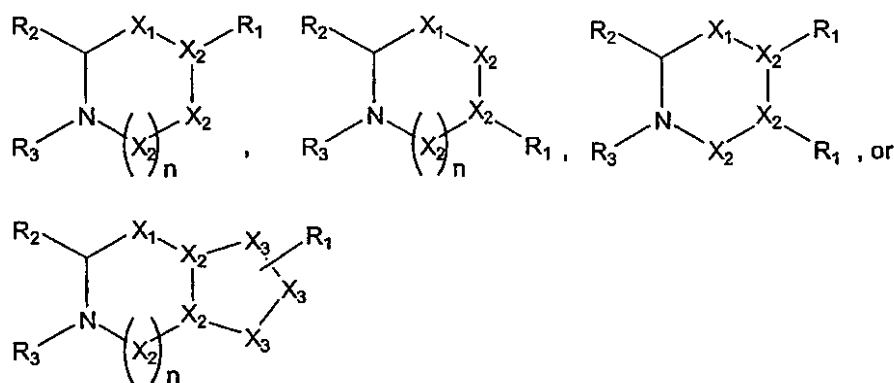
R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成し、

n が、0、1、2または3；そして

m が、0または1であるとき、

次式のメラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体。

【化 9】



20

30

【請求項 6 5】

R_4 が、Phe、Phe(2-Cl)、Phe(4-Cl)、Phe(2,4-diCl)、Phe(3,4-diCl)、Phe(4-NO₂)、Phe(4-Me)、Phe(4-Phenyl)、HPhe、Pgl、Trp、Nal 1、Nal 2、Bip、Dip、Bpa、Ser(Bzl)、Lys(Z)、Lyz(Z-2' Br)、Lyz(Bz)、Thr(Bzl)、Cys(Bzl)、Tyr(BzlCl₂)、pF-Phe、Phe(4-Br)、Phe(4-CF₃)、Phe(3,4-diF)、Phe(4-I)またはPhe(3,4-di-OMe)のL-またはD-体である請求項64のペプチド模倣体。

【請求項 6 6】

R_5 が、His、Ser(Bzl)、Tic、ヘプタノイル-Ser(Bzl)、ヘキサノイル-Ser(Bzl)、Hyp(bzl)、4-フェニルPro、5-フェニルPro、Tiq、Atc、Igl、Hyp(0-2-ナフチル)、Hyp(o-フェニル)、2-Aic、Idc、1-Aic、NH₂(CH₂)₆CO-、ベンジル、b-ホモSer(Bzl)、Ser(0-2-ナフチル)、Ser(0-フェニル)、Ser(0-4-Cl--フェニル)、Ser(0-2-Cl--フェニル)、Thr(Bzl)、Tic、ヘプタノイル-Thr(Bzl)、ヘキサノイル-Thr(Bzl)、b-ホモThr(Bzl)、Thr(0-2-ナフチル)、Thr(0-フェニル)、Thr(0-4-Cl-フェニル)またはThr(0-2-Cl-フェニル)のL-またはD-体である請求項64のペプチド模倣体。

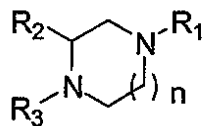
40

【請求項 6 7】

R_1 が、

次式の請求項64のペプチド模倣体：

【化14】

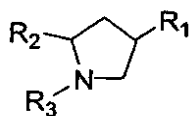


【請求項72】

10

次式の請求項64のペプチド模倣体：

【化15】

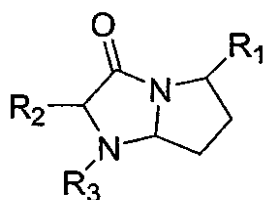


【請求項73】

20

次式のメラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体：

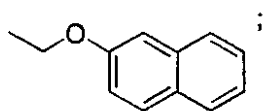
【化16】



ここでR₁が、

【化17】

30



R₂が、-(CH₂)₄NH₂または-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂；そして

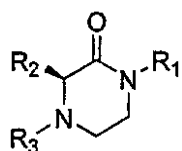
R₃には、R₅-R₄-が含まれ、ここでR₄はL-またはD-Phe、pF-Phe、Phe(4-Br)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-Cl)、Phe(2-Cl)、Phe(2,4-diCl)、Phe(3,4-diCl)、Phe(3,4-diF)、Phe(4-I)、Phe(3,4-OMe)、Phe(4-Me)またはPhe(4-NO₂)で、R₅は存在しないかL-またはD-His、Ser(Bzl)、Tic、ヘプタノイルSer(Bzl)、Hyp(Bzl)、4-フェニルPro、Tiq、Atc、Igl、Hyp(0-2-ナフチル)、Hyp(0-フェニル)、2-Aic、Idc、1-Aic、NH₂(CH₂)₆C-、ベンジル、b-ホモSer(Bzl)、Ser(0-2-ナフチル)、Ser(0-フェニル)、Ser(0-4-Cl-フェニル)またはSer(0-2-Cl-フェニル)である。

40

【請求項74】

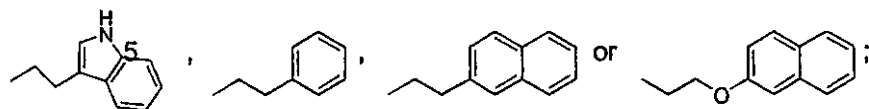
次式のメラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体：

【化 18】



ここで、 R_1 が

【化 19】

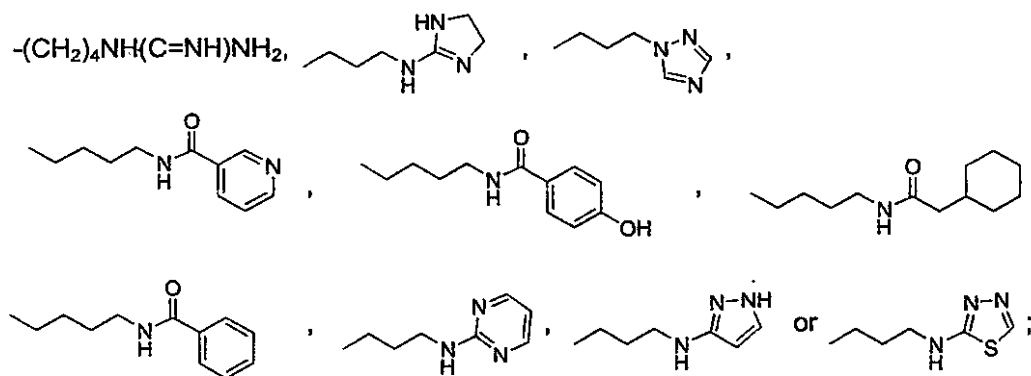


R_2 が、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCOOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHC(NH_2)=NH$ 、 $-(CH_2)_2NHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCOH$ 、 $-(CH_2)_4NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCONHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHSO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHMe$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHet$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr-i$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCONH_2$ 、

10

20

【化 20】



30

R_3 に R_5 - R_4 -が含まれ、 R_4 がL-またはD-Phe、pF-Phe、Phe(4-Br)、Phe(4- CF_3)、Phe(4-Cl)、Phe(2-Cl)、Phe(2,4-diCl)、Phe(3,4-diCl)、Phe(3,4-diF)、Phe(4-I)、Phe(3,4-OMe)、Phe(4-Me)またはPhe(4- NO_2)で、 R_5 は存在しないかL-またはD-His、Ser(Bzl)、Tic、ヘプタノイルSer(Bzl)、Hyp(Bzl)、4-フェニルPro、Tiq、Atc、Igl、Hyp(0-2-ナフチル)、Hyp(0-フェニル)、2-Aic、Idc、1-Aic、 $NH_2(CH_2)_6C-$ 、ベンジル、b-ホモSer(Bzl)、Ser(0-2-ナフチル)、Ser(0-フェニル)、Ser(0-4-Cl-フェニル)またはSer(0-2-Cl-フェニル)である。

40

【請求項 75】

目的の標的と結合するペプチド模倣体を誘導する、以下の段階から成る方法：

(a) n が少なくとも4であるとき、残基数 n の既知の一次構造を有し、目的の標的に結合する既知のアミノ酸配列を選び；

(b) 既知の一次構造中の連続する残基群の中から少なくとも二つの連続する残基を選び、その少なくとも二つの連続する残基の二つのカルボキシ末端に、金属イオン錯体形成のためのNおよびSの両方を提供する残基を挿入するか、または既知の一次構造中の連続する残基群の中から少なくとも三つの連続する残基を選び、その少なくとも三つの連続する残基

50

のいずれかの三つのカルボキシ末端を、金属イオン錯体形成のためのNおよびSの両方を提供する残基で置き換え、そのような各配列はライブラリー番号を構成し、各ライブラリー番号は少なくとも一つの残基または金属イオン錯体形成のためのNとSの両方を提供する残基の挿入またはそれによる置き換えの場所が異なるアミノ酸配列のライブラリーを設計し

;

(c) 設計したアミノ酸配列のそのライブラリーを構築し;

(d) 金属イオンが、そのペプチド配列中の少なくとも三つの原子と錯体を形成し、そのような、少なくとも三つの原子はペプチド配列を構成する少なくとも二つのアミノ酸残基の部分であり、それによってそのような少なくとも三つの原子とその金属イオンが、少なくとも一つの環から成る環状構造を形成し、その環状構造の少なくとも一つの環が、ある鑄型空間を定義するとき、設計したアミノ酸配列の各ライブラリー構成物を金属イオンと錯体形成させ、それによって金属ペプチドのライブラリーを形成し、

10

(e) 目的の標的への結合性に関して金属ペプチドの、そのライブラリーをスクリーニングし、

(f) 目的の標的への結合性を示す金属ペプチドを選び、

(g) 選んだ金属ペプチドの環状構造の少なくとも一つの環によって定義される鑄型空間上に重ね合わせることができる非ペプチド環状構造をモデル化し、そして

(h) その非ペプチド環状構造に、独立に、アミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体からなる少なくとも二つの要素を加えることによってペプチド模倣体を形成し、そのような少なくとも二つの要素は、その選ばれた金属ペプチドに相当する要素に似たデスク

20

【請求項76】

さらにペプチド模倣体の生物学的活性を、選んだ金属ペプチドのそれと比較することから成る、請求項75の方法。

【請求項77】

さらにペプチド模倣体の生物学的活性を、既知のアミノ酸配列のそれと比較することから成る、請求項75の方法。

【請求項78】

残基数nの既知の一次構造を有する既知のアミノ酸配列がペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質である請求項75の方法。

30

【請求項79】

金属イオンの配位のためにNとSの両方を提供する残基がアミノ酸配列のカルボキシル末端残基であり、設計したアミノ酸配列のライブラリーが少なくとも1つの構成物から成る請求項75の方法。

【請求項80】

金属イオンの配位のためにNとSの両方を提供する残基がアミノ酸配列のカルボキシル末端残基ではなく、設計したアミノ酸配列のライブラリーが少なくとも1つの構成物から成る請求項75の方法。

【請求項81】

金属イオンの配位のためにNとSの両方を提供する残基が既知の一次構造の連続する残基に隣接する連続する2つの残基の間に挿入され、設計したアミノ酸配列のライブラリーが少なくとも4つの残基を有する1つの構成物から成る請求項75の方法。

40

【請求項82】

金属イオンの配位のためにNとSの両方を提供する残基がL-またはD-メルカプトアミノ酸である請求項75の方法。

【請求項83】

L-またはD-メルカプトアミノ酸がL-またはD-システイン、L-またはD-ペニシラミン、3-メルカプトフェニルアラニン、またはそれらのどれかの同族体である請求項82の方法。

【請求項84】

金属イオンが、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Y、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、

50

Cd、In、Sn、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Po、At、Sm、EuまたはGdのうちの一つのイオンである、請求項75の方法。

【請求項85】

目的の標的が受容体、抗体、毒素、酵素、ホルモン、核酸、生物学的に有効な細胞内タンパク質領域または生物学的に有効な細胞外タンパク質領域である請求項75の方法。

【請求項86】

目的の標的との結合性をスクリーニングすることが目的の標的との結合性に関する既知の結合パートナーと金属ペプチドのライブラリーの構成物を競争させることから成る請求項75の方法。

【請求項87】

既知の結合パートナーが残基数nの既知の一次構造を有する既知のアミノ酸配列である請求項86の方法。

【請求項88】

金属イオンの配位のためにNとSの両方を提供する挿入された残基以外のアミノ酸配列のライブラリー中のいずれかのシステイン残基をフリーのスルフヒドリル基を含まない同族体で置換する請求項75の方法。

【請求項89】

システインをグリシン、アラニン、セリン、アミノイソ酪酸またはデヒドロアラニン残基で置換する請求項88の方法。

【請求項90】

システインをS-保護システインで置換する請求項88の方法。

【請求項91】

システインを分子量約150未満のアミノ酸の中性の模倣体で置換する請求項88の方法。

【請求項92】

アミノ酸配列のライブラリーをペプチド合成の化学的方法で構築する請求項75の方法。

【請求項93】

いずれかのライブラリー構成物中のNとSの両方を提供する残基のアミノ末端側に隣接する2つの残基中のいずれかのプロリンを金属イオン配位のためのNを提供する残基で置換する請求項75の方法。

【請求項94】

プロリンをグリシン、アラニン、セリン、アミノイソ酪酸またはデヒドロアラニン残基で置換する請求項93の方法。

【請求項95】

プロリンを分子量約150未満で金属イオン配位のためのNを提供するアミノ酸の中性の模倣体で置換する請求項93の方法。

【請求項96】

もしnが少なくとも約15であれば、その一次構造を少なくとも3つに分けた一次構造に分割し、分割された各一次構造が少なくとも2つの残基によって隣接する分割された各一次構造と重なり、その後、それぞれの二次の親ペプチドに関して段階(b)から(f)を実施する請求項75の方法。

【請求項97】

少なくとも2つの選んだ連続する残基の少なくとも1つの残基が既知の一次構造の一連の連続する残基中の相当する残基の同族体である請求項75の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、目的の標的に結合し、作用物質、拮抗物質またはそれらの混合物であるペプチド模倣体類、特に、1以上のメラノコルチン受容体類に特異的なペプチド模倣体類を含む生物学的に活性な金属ペプチド類に由来するペプチド模倣体類に関する。

関連出願への相互参照

10

20

30

40

50

本出願は、2001年8月10日に提出された、「生物学的に活性な金属ペプチド類に由来する受容体特異的ペプチド類」と題され且つ出典を明記することによりその開示内容を本願明細書に援用する米国仮出願番号60/311,404の出願の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

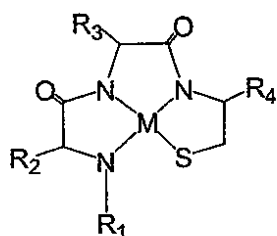
以下の議論は、著者（ら）による多数の出版物および出版年に言及していること、および最新の出版日から考えて、いくつかの出版物は、本発明の従来技術と考えるべきではない。そのような出版物の議論は、より完全な背景として与えられており、そのような出版物が、特許化可能性の決定過程に関して従来技術であると解釈すべきではない。

【0003】

金属ペプチド類 特異的金属ペプチド類および特異的金属ペプチド類を作り使用する方法は、2002年2月13日に提出された「性的不能の治療のためのメラノコルチン金属ペプチド類」と題する国際出願PCT/US02/04431号、2001年12月19日に提出された「ペプチド類およびタンパク質類の標的特異的折り畳み部位の同定」と題する国際出願PCT/US01/50075号、2000年6月14日に提出された「メラノコルチン金属ペプチド構造類、コンビナトリアル・ライブラリー類および応用」と題する国際出願PCT/US00/16396号、1999年12月14日に提出された「金属ペプチドのコンビナトリアル・ライブラリー類および応用」と題する国際出願PCT/US99/29743号、2000年2月22日に発行された「構造が決定された金属構造類および応用」と題する米国特許6,027,711号、2001年12月18日に発行された「構造が決定された環状金属構造物および応用」と題する米国特許6,331,285号、1999年4月6日に出版された「ペプチド-金属イオン医薬構造物類および応用」と題する米国特許5,891,418号の中に一般論として開示されており、それぞれの明細書は、本明細書に引用文献として記載されている。要するに、前記の特許および応用には、回転構造物の模倣体であり、目的の受容体に結合し、作用物質、拮抗物質、またはそれらの混合物である金属ペプチドの組成や金属ペプチド類を作り使う方法が記載されている。一つの単純化された具体化では、アミノ酸配列は、レニウム(Re)のような四座配位子金属に対する N_3S_1 配位子を提供する。トリペプチド金属イオン結合配列は、LまたはD配置をとるアミノ酸を含みうるが、さらに修飾されたまたは非天然の側鎖を有してもよい。これらの金属ペプチド類は、片方または両方の末端に、1以上のアミノ酸残基、模倣体または他の構造および末端または保護基を含みうる。このような金属ペプチドは、 R_1 および R_4 が同じまたは異なり、末端または保護基から独立に選ばれ、または1以上の天然または非天然のLまたはDアミノ酸残基であり； R_2 および R_3 が、同じまたは異なる、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体から独立に選ばれ；Mが、Reのような金属イオンであるとき、次のような一般構造を有する：

【0004】

【化1】



直鎖のペプチド類は回転の自由度が高く、既知の一次構造を有する小さなペプチドでさえ、理論的に可能な二次および三次構造は、おそらく数百万になることが知られている。一般に、環状ペプチド類はもっと束縛されており、少なくとも小さい環状ペプチド類は、理論的には、はるかに少ない二次および三次構造を有する。しかし、環状ペプチド類でさえ、そのようなペプチドに存在する実際の二次構造を正確に予測することは不可能であることが少なくない。対照的に、上記の金属ペプチド類は、よく記述された、制限された二次構造を有しており、金属イオン錯体形成に関わる残基が、その金属イオンの周りの回転構

造を形成する。金属イオンの配位球の一部を構成する原子は、その金属イオンの配位形状によって固定される。このことは、残基間のペプチド結合および側鎖の結合と関係して、少なくとも金属イオン錯体形成に関わる残基に関して、コンフォメーションが固定され予測可能な二次構造を作り出す。

【0005】

ペプチドおよびタンパク質の折り畳み 機能的に三次元構造として特徴付けることができるタンパク質類やペプチド類の生物学的に有効な構造の決定は、生物学、生化学および薬理学において難しい問題である。種々の方法のいずれかを使うことにより、有効なペプチド類またはタンパク質類の一次構造が確認されよう。すなわち、ペプチドまたはタンパク質を構成するアミノ酸残基の配列が既知であり、そのペプチドまたはタンパク質が、目的の標的分子または受容体に結合すること、目的の生物学的活性を介在すること、等の目的の生物学的効果を有することが知られている。しかし、配位子を形成し、それによって目的の生物学的効果を上昇させるペプチドまたはタンパク質の部分の三次元構造および配列の両方とも知られていない。

10

【0006】

高い回転自由度を有する各アミノ酸残基のアミノ基およびカルボキシル基の結合の大部分のために、ペプチド類およびタンパク質類は非常にフレキシブルである。また、各アミノ酸残基の側鎖のいくつかの結合もまた回転の自由度を有する。アミノ酸残基間の非結合性立体的相互作用は、ペプチドまたはタンパク質が、その自由度に従い、いくつかの安定な最小自由エネルギー配置になるように強制する。「二次構造」としても知られる局所的構造は、ペプチド類およびタンパク質類に共通である。これらの構造には、 α ヘリックス、 β 折れ曲がり、シート、拡張鎖、ループなどが含まれ、ペプチド類やタンパク質類の結合や受容体の特異性に、最もしばしば貢献する。

20

【0007】

実際の回転のアミノ酸残基内のねじれ角において、また分子内および分子間水素結合の型によって異なる、いくつかの型の α ヘリックスが知られている。2平面を持つねじれ角 ψ (C^{α} -C結合について) または ϕ (C^{α} -N結合について) または両方が異なる多数の既知の種々の β 折れ曲がりもまた存在する。

【0008】

X線結晶解析やNMRのような実験手法を用いて、場合によっては、ホモロジーモデリングのようなタンパク質構造決定方法を組み合わせた、構造に基づく薬理原子団の一般化が、本技術では知られている。しかし、この手法を使うためには、その薬理原子団を定義する受容体に特異的な配置にある配位子から適当なデータを得ることができなければならない。これは、多くの場合、実行可能ではない。

30

【0009】

本技術では、種々の回転構造の多数の模倣体が知られている。例えば、「タンパク質加工性因子相互作用の阻害剤を設計するための、構造に基づく方法」と題するのW000/68185は、あるタンパク質のらせん部分を模倣するペプチド模倣体類を開示している。「生物学的に活性なペプチド類またはタンパク質類の阻害剤としての β シート模倣体類およびその利用」という米国特許6,245,764号はある β シート模倣体、特にセリンプロテアーゼ阻害剤模倣体類を開示している。両方とも「逆ペプチド模倣体類およびそれらに関する方法」と題する同じ出願者による二つの公開特許出願、米国出願2002/0022620 A1および2002/0065416 A1は、それぞれ、細胞接着関連疾患でのおよび抗炎症剤としての使用のための特異的な化合物類を開示している。しかし、これらの特許や出願のどれも、金属ペプチド類のような特定の最初の化合物類に対するペプチド模倣体類の式や三次元配置を決定する方法を開示するものではない。

40

【0010】

メラノコルチン受容体類 正常なヒトのメラニン細胞や黒色腫細胞で発現するメラノコルチン-1受容体(MC1-R)、副腎の細胞で発現するACTH(アドレノコルチコトロピン)のためのメラノコルチン-2受容体(MC2-R)、視床下部、中脳および脳幹の細胞で主として発現

50

するメラノコルチン-3およびメラノコルチン-4受容体(MC3-RおよびMC4-R)、および広範囲の末梢組織で発現するメラノコルチン-5受容体(MC5-R)のようなメラノコルチン受容体の型や亜型のファミリーが同定されてきた。

【0011】

一般に、MC1-Rに特異的な化合物類は、放射線治療用または薬剤送達剤として、また、特に診断用放射性同位体で標識された時の診断用造影剤としての使用のような黒色腫の治療に役に立つと信じられている。MC3-R、MC4-RまたはMC5-Rに特異的な化合物類は、食物摂取や体重増加を抑えるための使用を含むエネルギー恒常性の調節に、体重増加支援することで拒食症の治療のため、肥満の治療のため、そして他の食物摂取や代謝関連目的での他の治療のために役に立つと信じられている。他のメラノコルチン受容体類のうちで、MC3-RとMC4-Rに特異的な化合物類は、男性の勃起不全を含む、性的不能の治療のための薬剤として使用できる。他のメラノコルチン受容体類のうちで、MC3-RとMC4-Rに特異的な化合物類は、血圧、脈拍や他の神経生理学的パラメータ類を調節するために使用できる。MCR-1作用物質のような、他のメラノコルチン受容体特異的化合物類は、メラニン生産を増やすためのタンニング剤として使用できる。MCR-1やMCR-3に特異的な化合物類は、炎症過程を調節するために使用できよう。

10

【0012】

離散メラノコルチン受容体類に非常に特異的な化合物類やメラノコルチン受容体類に特異的な作用物質や拮抗物質である化合物類に対してかなりの需要がある。メラノコルチン受容体に対する高親和性化合物類は、作用物質や拮抗物質として、メラノコルチン受容体類に関連する種々の生理学的応答を開発するために使用できる。また、メラノコルチン受容体類は種々のサイトカイン類の活性に影響を及ぼし、メラノコルチン受容体類に非常に高い親和性を有する化合物類はサイトカイン活性を調節するために使用できる。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

一つの具体例では、本発明は、生物学的に活性な金属ペプチド類のペプチド模倣体を誘導する方法を提供する。本方法の実施においては、生物学的に活性なある金属ペプチドが選ばれる。その金属ペプチドは、錯体を形成するある金属を有する少なくとも一つのペプチド配列を有し、その生物学的活性は、そのような金属ペプチドの少なくとも二つの要素に関係し、その少なくとも二つの要素は、独立に、アミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導體から成り、その金属イオンは、ペプチド配列の少なくとも三つの原子と錯体を形成し、その少なくとも三つの原子は、ペプチド配列から成る少なくとも二つのアミノ酸残基から成り、それによって、その少なくとも三つの原子と金属イオンは少なくとも一つの環から成る環状構造を形成し、その環状構造の少なくとも一つの環は鑄型空間を定義する。次に、その生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造の少なくとも一つの環によって定義される鑄型空間上に重ねることができる非ペプチド環状構造をモデル化し、あるペプチド模倣体を、独立に、アミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導體を含む少なくとも二つの要素を、その非ペプチド環状構造に加えることによって形成する。ここでその少なくとも二つの要素は、その生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たあるデスク립タ空間を占める。

30

40

【課題を解決するための手段】

【0014】

本方法の実施においては、ペプチド模倣体の生物学的活性を、生物学的に活性な金属ペプチドの生物学的活性と比較することができる。ペプチド模倣体の生物学的活性と、生物学的に活性な金属ペプチドの生物学的活性との比較は、第三の化合物の生物学的活性との比較や目的の定義された標的への結合性のスクリーニングを含みる。スクリーニングには、目的の標的への結合に関する既知の結合パートナーをペプチド模倣体と競争させることが含まれうる。使用するアッセイには、シグナルを伝達できる生物学的受容体を用いることなどによって、ペプチド模倣体の生物学的活性を生物学的に活性な金属ペプチドの生物学

50

的活性と比較し、そのペプチド模倣体がシグナル伝達を誘導するか阻害するかを判定することを含む機能的アッセイが含まれる。その生物学的に活性な金属ペプチドは作用物質または拮抗物質でよい。代表例には、1以上のメラノコルチン、アンジオテンシン、バソプレシンまたはオキシトシン受容体に特異的な生物学的に活性な金属ペプチドが含まれる。

【0015】

金属ペプチド類には、金属イオンが4配位子金属イオンで、その金属イオンがそのペプチド配列の四つの原子と錯体を形成している組成物が含まれる。一つの具体例では、少なくとも四つの原子が N_3S_1 配位子を構成する。もう一つの具体例では、少なくとも四つの原子が N_2S_2 配位子を構成する。ある好ましい具体例では、金属イオンが錯体を形成する生物学的に活性な金属ペプチドの少なくとも二つのアミノ酸残基の少なくとも一つのアミノ酸残基が、あるL-またはD-3-メルカプトアミノ酸である。そのようなL-またはD-3-メルカプトアミノ酸には、L-またはD-システイン、L-またはD-ペニシラミン、3-メルカプトフェニルアラニン、または前記のもののいずれかの同族体が含まれる。その金属イオンは、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、As、Se、Y、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、In、Sn、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Po、At、Sm、EuまたはGdのうちの一つのイオンでよい。

10

【0016】

ある好ましい具体例では、生物学的に活性な金属ペプチドは、目的の標的に結合する。目的のこの標的は、受容体、抗体、毒素、酵素、ホルモン、核酸、生物学的に有効な細胞内タンパク質領域または生物学的に有効な細胞外タンパク質領域でよい。

20

【0017】

金属ペプチドの鑄型空間は、生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造から成るすべての環より少ない環で定義されうる。これには、生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造が3環構造である具体例が含まれる。この場合には、その鑄型空間は、3環構造の一つの環または3環構造の二つの環で定義されてよい。生物学的に活性な金属ペプチドの定義された鑄型空間は、少なくとも部分的に、金属イオンの配位形態によって定義される。

この方法では、生物学的に活性な金属ペプチドのアミノ酸残基またはアミノ酸側鎖部分に独立に由来する少なくとも二つの要素が、天然アミノ酸、合成アミノ酸、天然アミノ酸の側鎖、合成アミノ酸の側鎖、修飾アミノ酸の側鎖、天然、合成または修飾アミノ酸の側鎖の由来物または前記のもののいずれかのものの模倣体を含みうる。

30

【0018】

非ペプチド環状構造には、5、6、7、または8員環、5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式環、または5-5-5、5-5-6または5-6-6縮環型三環式環が含まれうる。環状構造が二環式または三環式環状構造である例では、環状構造の少なくとも一つの環を、生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造の少なくとも一つの環によって定義される鑄型空間に重ねうる。

【0019】

この方法では、二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよいという条件で、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、CH、NHまたはN；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、CH、NH、N、O、C=O、C=S、S、S=O、または SO_2 ；

R_5 が、H以外の部分；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類または末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_6 と R_5 の少なくとも一つと R_7 がそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成する。

40

【0020】

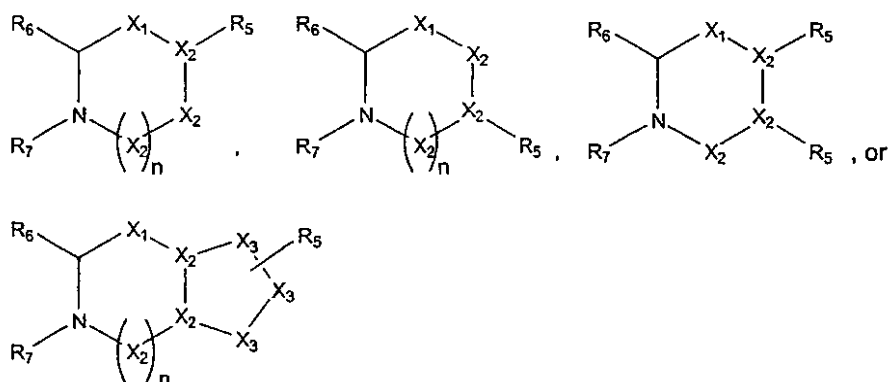
nが、0、1、2または3；そして

50

mが、0または1であるとき、
ペプチド模倣体は次の式のものでよい：

【0021】

【化2】



10

本発明にはさらに、前述の方法で作られるペプチド模倣体類が含まれる。

もう一つの具体例では、本発明は、5、6、7、または8員環の、5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式、または5-5-5、5-5-6または5-6-6縮環型三環式環状構造である環状構造と、その環状構造に共有結合により結合されるアミノ酸側鎖部分またはその誘導体である要素を含む少なくとも二つのデスクリプタ空間によって定義される鑄型空間を含むペプチド模倣体を提供する。ここでそのデスクリプタ空間は、そのペプチド模倣体と同じ受容体に結合する金属ペプチドのアミノ酸側鎖部分またはその誘導体である相当する要素によって定義されるデスクリプタ空間に似たデスクリプタ空間を占める。この具体例では、そのペプチド模倣体は、前述の式のものでよい。

20

【0022】

もう一つの具体例では、本発明は $X_1-X_2-X_3$ という構造を含む、生物学的に活性なペプチド模倣体を提供する。ここで、 X_1 および X_3 はアミノ酸側鎖またはその模倣体からなり、 X_2 は環状構造からなる。この具体例では、 X_2 は5、6、7、または8員環、5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式環、または5-5-5、5-5-6または5-6-6縮環型三環式環でよい。 X_1 および X_3 の選択、 X_2 に相対する X_1 と X_3 の位置と向きは、生物学的に活性な金属ペプチドに由来してよい。

30

もう一つの具体例では、本発明は、二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基が、二重結合を形成してよいという条件で、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、CH、NHまたはN；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、CH、NH、N、O、C=O、C=S、S、S=O、または SO_2 ；

R_5 が、H以外の部分；

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

40

R_7 が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体類および末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_7 および R_6 または R_5 の少なくとも一つがそれぞれ、生物学的に活性な金属ペプチドの相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める要素を構成する。

【0023】

nが、0、1、2または3；そして

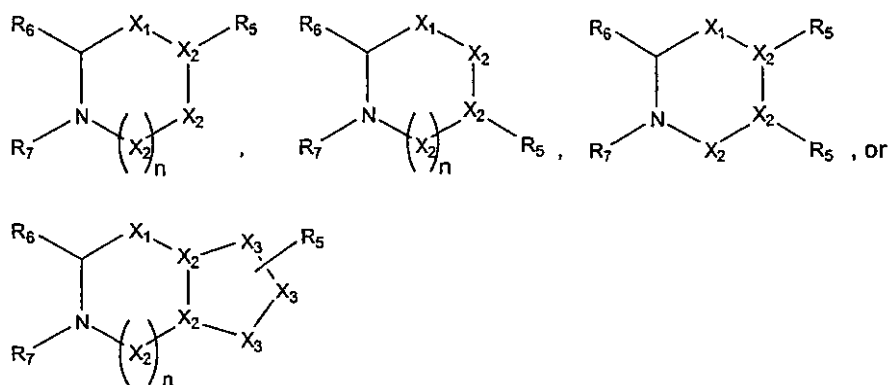
mが、0または1であるとき、

次式のペプチド模倣体類を提供する：

【0024】

【化3】

50



10

この具体例では、そのペプチド模倣体は、ある生物学的に活性な金属ペプチドに由来してよい。その生物学的に活性な金属ペプチドは、

R₁が、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体または末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R₂が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R₃が、H以外の部分；

R₄が、末端基部分、1以上のアミノ酸残基またはその誘導体または末端基部分、またはアミノ酸側鎖部分またはその誘導体；そして

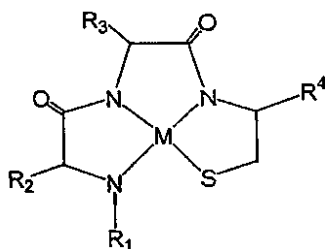
20

Mが、金属イオンであるとき、

次式のものでよい：

【0025】

【化4】



30

この具体例では、R₇は、R₁に似たデスクリプタ空間を占め、R₆がR₂に似たデスクリプタ空間を占めるかR₅がR₃に似たデスクリプタ空間を占める。この具体例にはさらに、R₇がR₁の機能的または構造的同族体で、R₆がR₂の機能的または構造的同族体であるかR₅がR₃の機能的または構造的同族体である場合も含まれる。

【0026】

さらに別の具体例では、本発明は、以下の段階から成る生物学的に活性な金属ペプチドのペプチド模倣体を誘導する方法を提供する：

40

(a) 鋳型構造を定義する環状構造を有する生物学的に活性で、

R₁が、少なくとも一つの天然または非天然のLまたはDアミノ酸残基または末端または保護基；

R₂およびR₃が同じまたは異なり、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体から独立に選ばれ；

R₄が、末端または保護基または1以上の天然または非天然のLまたはDアミノ酸残基；そして

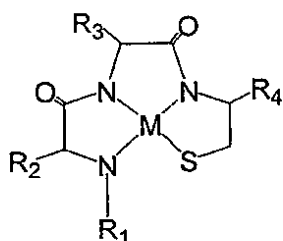
Mが、金属イオンであるとき、

以下の式を有する金属ペプチドを選び：

【0027】

【化5】

50



(b) 生物学的に活性な金属ペプチドの環状構造の少なくとも一つの環によって定義される
 鑄型空間上に重ね合わせることができ、二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基また
 は隣接するNH基は、二重結合を形成してよいという条件で、 10

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ;

X_2 が、独立に CH_2 、 CH 、 NH または N ;

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、 CH 、 NH 、 N 、 O 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 S 、 $S=O$ 、または SO_2 ;

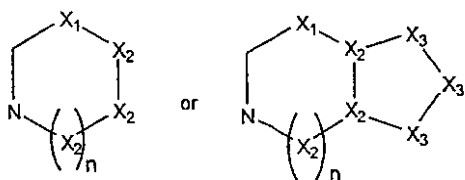
n が、0、1、2 または 3 ; そして

m が、0 または 1 であるとき、

次式の非ペプチド環状構造を提供し、

【0028】

【化6】



20

そして

(c) 少なくとも三つの要素 R_5 、 R_6 、および R_7 を非ペプチド環状構造に加えて、

R_5 が、H 以外の部分 ;

R_6 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体 ;

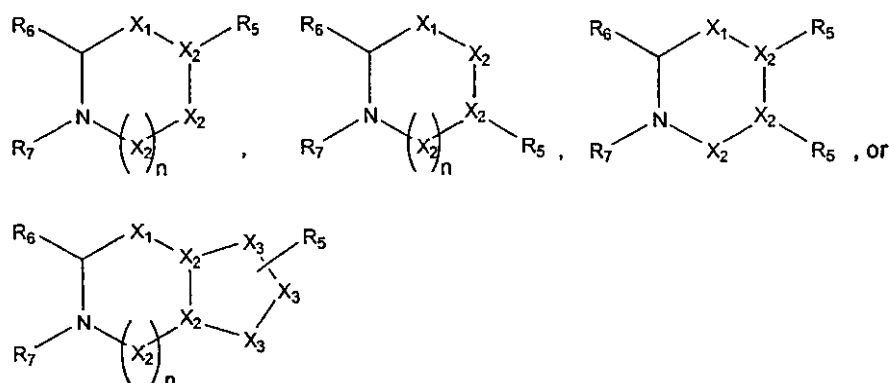
R_7 が、1 以上のアミノ酸残基またはその誘導体または末端基部分、またはアミノ酸側鎖部
 分またはその誘導体 ; そして 30

R_7 が、 R_1 に似たデスクリプタ空間を占め、 R_6 が R_2 に似たデスクリプタ空間を占めるか R_5 が
 R_3 に似たデスクリプタ空間を占めるとき、

以下の式のうちの一つのペプチド模倣体を得る :

【0029】

【化7】



40

50

この具体例では、 R_7 は R_1 の機能的または構造的な同族体でよく、 R_6 が R_2 の機能的または構造的な同族体であるか R_5 が R_3 の機能的または構造的な同族体である。この方法にはさらに、上述の既知の方法で、ペプチド模倣体の生物学的活性を、生物学的に活性な金属ペプチドと比較する段階が含まれてよい。

【0030】

別の具体例では、本発明は、

二つの隣接するCH基、隣接するNHおよびCH基または隣接するNH基は、二重結合を形成してよいという条件で、

X_1 が、 $(CH_2)_m$ または X_3 ；

X_2 が、独立に CH_2 、CH、NHまたはN；

X_3 が、独立に $(CH_2)_n$ 、CH、NH、N、O、C=O、C=S、S、S=O、または SO_2 ；

R_1 が、H以外の部分；

R_2 が、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体；

R_3 が、 R_5-R_4 -からなり、 R_4 は芳香族の側鎖を有するL-またはD-アミノ酸で、その芳香族側鎖は1以上のハロゲン、アルキルまたはアリール基で機能化されてよく、 R_5 はなくても1以上のアミノ酸残基またはその誘導体または末端基、または末端基で；

n が、0、1、2または3；そして

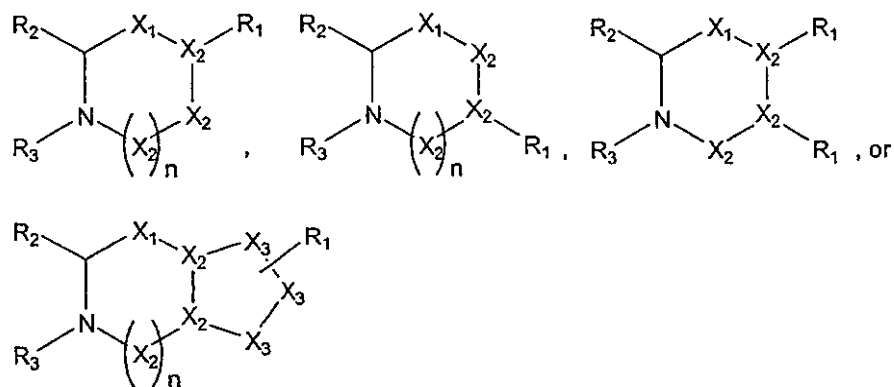
m が、0または1、

R_4 が、Phe、Phe(2-Cl)、Phe(4-Cl)、Phe(2,4-diCl)、Phe(3,4-diCl)、Phe(4- NO_2)、Phe(4-Me)、Phe(4-Phenyl)、HPhe、Pgl、Trp、Nal 1、Nal 2、Bip、Dip、Bpa、Ser(Bzl)、Lys(Z)、Lyz(Z-2' Br)、Lyz(Bz)、Thr(Bzl)、Cys(Bzl)、Tyr(BzlCl₂)、pF-Phe、Phe(4-Br)、Phe(4-CF₃)、Phe(3,4-diF)、Phe(4-I)またはPhe(3,4-di-OMe)のL-またはD-体でよい。 R_5 は、His、Ser(Bzl)、Tic、ヘプタノイル-Ser(Bzl)、ヘキサノイル-Ser(Bzl)、Hyp(bzl)、4-フェニルPro、5-フェニルPro、Tiq、Atc、Igl、Hyp(0-2-ナフチル)、Hyp(o-フェニル)、2-Aic、Idc、1-Aic、 $NH_2(CH_2)_6CO-$ 、ベンジル、b-ホモSer(Bzl)、Ser(0-2-ナフチル)、Ser(0-フェニル)、Ser(0-4-Cl--フェニル)、Ser(0-2-Cl--フェニル)、Thr(Bzl)、Tic、ヘプタノイル-Thr(Bzl)、ヘキサノイル-Thr(Bzl)、b-ホモThr(Bzl)、Thr(0-2-ナフチル)、Thr(0-フェニル)、Thr(0-4-Cl-フェニル)またはThr(0-2-Cl-フェニル)のL-またはD-体でよいとき、

次式のメラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体類を提供する：

【0031】

【化8】



一つ具体例では、 R_1 は、

【0032】

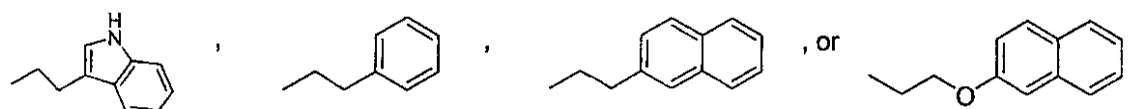
【化9】

10

20

30

40

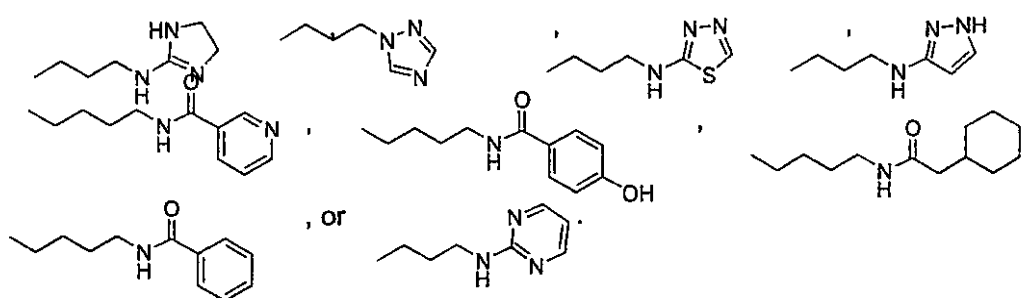


別の具体例では、 R_2 は、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCOOCH_3$ 、 $-(CH_2)_2NHC(NH_2)=NH$ 、 $-(CH_2)_2NHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCOH$ 、 $-(CH_2)_4NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCONHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHSO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHMe$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHt$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr-i$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH(C=N)NH_2$ 、

10

【0033】

【化10】



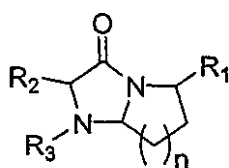
20

【0034】

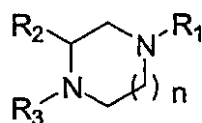
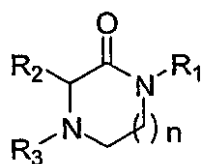
したがって、メラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体には R_1 、 R_2 、 R_3 および n を上述のように定義するとき、次式のペプチド模倣体が含まれる：

【0035】

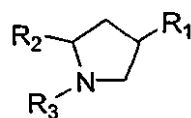
【化11】



30



40

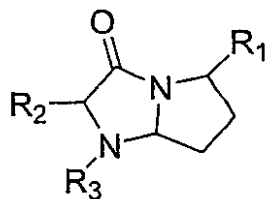


50

もう一つの具体例では、本発明は、

【0036】

【化12】



10

R₂が、-(CH₂)₄NH₂または-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂；そして

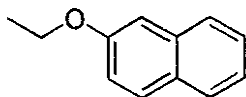
R₃に、R₅-R₄-が含まれ、R₄がL-またはD-Phe、pF-Phe、Phe(4-Br)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-Cl)、Phe(2-Cl)、Phe(2,4-diCl)、Phe(3,4-diCl)、Phe(3,4-diF)、Phe(4-I)、Phe(3,4-OMe)、Phe(4-Me)またはPhe(4-NO₂)で、R₅が存在しないかL-またはD-His、Ser(Bzl)、Tic、ヘプタノイルSer(Bzl)、Hyp(Bzl)、4-フェニルPro、5-フェニルPro、Tiq、Atc、Igl、Hyp(0-2-ナフチル)、Hyp(0-フェニル)、2-Aic、Idc、1-Aic、NH₂(CH₂)₆CO-、ベンジル、b-ホモSer(Bzl)、Ser(0-2-ナフチル)、Ser(0-フェニル)、Ser(0-4-Cl-フェニル)またはSer(0-2-Cl-フェニル)であるとき、

次式のメラノコルチン受容体特異的ペプチド模倣体を提供する：R₁が、

20

【0037】

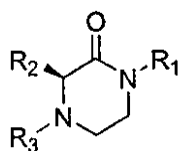
【化13】



もう一つの具体例では、本発明は、

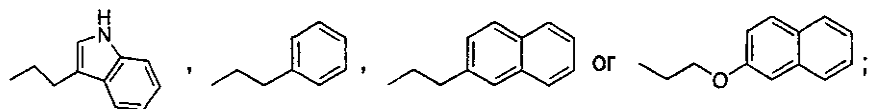
【0038】

【化14】



R₁が、

【化15】



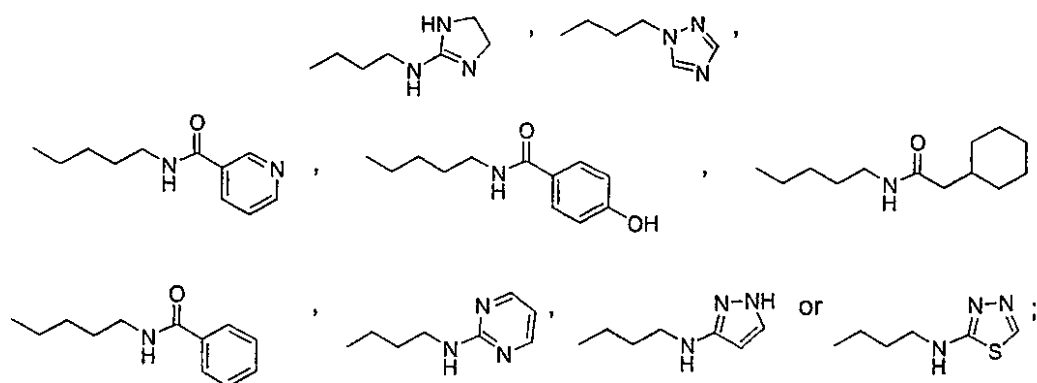
40

R₂が、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₃NHC(NH₂)=NH、-(CH₂)₃NHCOCH₃、-(CH₂)₃NHCOOCH₃、-(CH₂)₂NHC(NH₂)=NH、-(CH₂)₂NHCONH₂、-(CH₂)₄NHCOH、-(CH₂)₄NHCOCH₃、-(CH₂)₃NHCONHCH₃、-(CH₂)₃NHSO₂NH₂、-(CH₂)₃NHSO₂CH₃、-(CH₂)₃NH₂、-(CH₂)₂CONH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NHMe、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、-(CH₂)₃NH(C=NH)NHPr、-(CH₂)₃NH(C=NH)NHPr-i、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、-(CH₂)₄NHCONH₂、-(CH₂)₄NH(C=N)NH₂、

【0039】

50

【化 16】



10

R_3 に R_5 - R_4 -が含まれ、 R_4 がL-またはD-Phe、pF-Phe、Phe(4-Br)、Phe(4- CF_3)、Phe(4-Cl)、Phe(2-Cl)、Phe(2,4-diCl)、Phe(3,4-diCl)、Phe(3,4-diF)、Phe(4-I)、Phe(3,4-di-OMe)、Phe(4-Me)またはPhe(4- NO_2)で、 R_5 は存在しないかL-またはD-His、Ser(Bzl)、Tic、ヘプタノイルSer(Bzl)、Hyp(Bzl)、4-フェニルPro、5-フェニルPro、Tiq、Atc、Igl、Hyp(0-2-ナフチル)、Hyp(0-フェニル)、2-Aic、Idc、1-Aic、 $NH_2(CH_2)_6CO$ -、ベンジル、b-ホモSer(Bzl)、Ser(0-2-ナフチル)、Ser(0-フェニル)、Ser(0-4-Cl-フェニル)またはSer(0-2-Cl-フェニル)である。

20

【0040】

本発明はさらに、目的の標的に結合するペプチド模倣体を誘導する、以下の段階から成る方法を提供する：

- (a) n が少なくとも4であるとき、残基数 n の既知の一次構造を有し、目的の標的に結合する既知のアミノ酸配列を選び；
- (b) 既知の一次構造中の連続する残基群の中から少なくとも二つの連続する残基を選び、その少なくとも二つの連続する残基の二つのカルボキシ末端に、金属イオン錯体形成のためのNおよびSの両方を提供する残基を挿入するか、または既知の一次構造中の連続する残基群の中から少なくとも三つの連続する残基を選び、その少なくとも三つの連続する残基のいずれかの三つのカルボキシ末端を、金属イオン錯体形成のためのNおよびSの両方を提供する残基で置き換え、そのような各配列はライブラリー番号を構成し、各ライブラリー番号は少なくとも一つの残基または金属イオン錯体形成のためのNとSの両方を提供する残基の挿入またはそれによる置き換えの場所が異なるアミノ酸配列のライブラリーを設計し；
- (c) 設計したアミノ酸配列のそのライブラリーを構築し；
- (d) 金属イオンが、そのペプチド配列中の少なくとも三つの原子と錯体を形成し、そのような、少なくとも三つの原子はペプチド配列を構成する少なくとも二つのアミノ酸残基の部分であり、それによってそのような少なくとも三つの原子とその金属イオンが、少なくとも一つの環から成る環状構造を形成し、その環状構造の少なくとも一つの環が、ある鑄型空間を定義するとき、設計したアミノ酸配列の各ライブラリー構成物を金属イオンと錯体形成させ、それによって金属ペプチドのライブラリーを形成し、
- (e) 目的の標的への結合性に関して金属ペプチドの、そのライブラリーをスクリーニングし、
- (f) 目的の標的への結合性を示す金属ペプチドを選び、
- (g) 選んだ金属ペプチドの環状構造の少なくとも一つの環によって定義される鑄型空間上に重ね合わせることができる非ペプチド環状構造をモデル化し、そして
- (h) その非ペプチド環状構造に、独立に、アミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体からなる少なくとも二つの要素を加えることによってペプチド模倣体を形成し、そのような少なくとも二つの要素は、その選ばれた金属ペプチドに相当する要素に似たデスクリプタ空間を占める。

50

【0041】

この方法にはさらに、そのペプチド模倣体の生物学的活性を、その選ばれた金属ペプチドの生物学的活性と比較する段階が含まれる。そのような比較は、上で開示された測定を含む既知の手段で行ってよい。一つの具体例では、目的の標的への結合に関するスクリーニングには、目的の標的への結合に関する既知の結合パートナーを、金属ペプチド類のライブラリーの構成物と競争させることが含まれる。ここで、その既知の結合パートナーは、残基数 n の既知の一次構造を有する既知のアミノ酸配列でよい。

【0042】

この方法では、残基数 n の既知の一次構造を有する既知のアミノ酸配列は、ペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質でよい。設計されたアミノ酸配列のライブラリーには金属イオン錯体形成のための N および S の両方を提供する残基が、そのアミノ酸配列のカルボキシル末端である、少なくとも一つの構成物が含まれるのが好ましい。一つの具体例では、設計されたアミノ酸配列のライブラリーには少なくとも一つの構成物が含まれる。ここで、金属イオン錯体形成のための N および S の両方を提供する残基は、そのアミノ酸配列のカルボキシル末端残基ではない。別の具体例では、設計したアミノ酸配列のライブラリーには、少なくとも四つの残基を有する少なくとも一つの構成物が含まれる。ここで、金属イオン錯体形成のための N および S の両方を提供する残基は、既知の一次構造中の連続する残基のうちの隣接する二つの残基の間に挿入される。

10

【0043】

金属イオン錯体形成のための N および S の両方を提供する残基は、 L -または D -システイン、 L -または D -ベニシラミン、3-メルカプトフェニルアラニンまたは前記のもののどれかの同族体のような L -または D -3-メルカプトアミノ酸でよい。その金属イオンは、 V 、 Mn 、 Fe 、 Co 、 Ni 、 Cu 、 Zn 、 Ga 、 As 、 Se 、 Y 、 Mo 、 Tc 、 Ru 、 Rh 、 Pd 、 Ag 、 Cd 、 In 、 Sn 、 W 、 Re 、 Os 、 Ir 、 Pt 、 Au 、 Hg 、 Tl 、 Pb 、 Bi 、 Po 、 At 、 Sm 、 Eu または Gd のうちの一つのイオンでよい。

20

【0044】

本発明の実施においては、金属イオン錯体形成のための N および S の両方を提供する挿入された残基以外のアミノ酸配列のライブラリー中のどのシステイン残基を、フリーの SH 基を含まない同族体で置換してもよい。したがって、システインを、グリシン、アラニン、セリン、アミノイソ酪酸またはデヒドロアラニン残基で、 S -保護システインで、または一般的に、分子量約150未満のアミノ酸残基の天然模倣体で置換されてよい。

30

【0045】

本発明の実施においては、どのライブラリー構成物中の N および S の両方を提供する残基のアミノ末端側に隣接する二つの残基中のプロリン残基を、金属イオン錯体形成のための N を提供する残基と置換してよい。したがって、プロリンを、グリシン、アラニン、セリン、アミノイソ酪酸またはデヒドロアラニン残基で、または一般的に、金属イオン錯体形成のための N を提供する分子量約150未満のアミノ酸残基の天然模倣体で置換されてよい。

【0046】

本発明の実施においては、もし n が少なくとも約15であれば、本方法にはさらに、分割されたそれぞれの一次構造は少なくとも二つの残基によって、それぞれの隣接する分割された一次構造の一次構造と重なるように、一次構造を少なくとも三つの一次構造に分割する段階と、その後そのような各二次的親ポリペプチドに関して段階(b)から(f)までが含まれてよい。さらに本方法では、選ばれた少なくとも二つの連続する残基の少なくとも一つの残基は、既知の一次構造中の連続する残基中の相当する残基の同族体でよい。

40

【0047】

本発明の第一の目的は、金属ペプチド類由来の情報に基づいて、環状構造を有するペプチド模倣化合物類を作る方法を提供することである。

【0048】

本発明のもう一つの目的は、逆回転構造、タイプI、IIおよびIIIb回転、 g 回転、逆 g 回転、および短らせん、シートおよび伸びた鎖構造を含む、天然ペプチド類およびタンパク質類に普通に見出されるモチーフのような天然の構造的モチーフの代用物を形成するコンフ

50

ォーメーション的に強制的な金属ペプチド類由来のペプチド模倣化合物を提供することである。二次構造モチーフは、二次構造モチーフが、天然の構造的モチーフに見られる形状を模倣する、または模倣するようにされうる、コンフォーメーション的に強制された金属ペプチドによって定義される必要がある。ペプチド模倣化合物類は、そのような金属ペプチド類に由来し、それによって、類似のペプチド模倣化合物類は、天然の構造的モチーフに見られる形状を模倣する。

【0049】

本発明のもう一つの目的は、天然の逆回転構造を模倣する立体化学空間において、アミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分およびその誘導体がとる環状構造を含むペプチド模倣化合物類を提供することである。

10

【0050】

本発明のもう一つの目的は、金属ペプチド類または古典的タンパク質回転構造または両方に対するかなりの形状の類似性を有するアミノ酸側鎖部分またはその誘導体を有するペプチド模倣化合物類を提供することである。ペプチド模倣化合物類と会合するアミノ酸側鎖部分およびその誘導体類は、それらが、金属ペプチド類またはその古典的回転構造または両方において、相当する側鎖と同じ化学的空間を占めるように形状的に位置してよい。

【0051】

本発明の、他の目的、利点および新規性、および適用性のさらなる範囲は、以下の詳細説明で部分的に提供され、添付する図の説明との関係で提供され、部分的に以下を調べることで当業者に明らかになり、また本発明の実施により学習されよう。本発明の目的および利点は、添付された特許請求範囲で特に指摘されている手段および組合せによって実現され達成されよう。

20

【発明を実施するための最良の態様】

【0052】

定義 本明細書と特許請求範囲を通して用いられるいくつかの用語は以下のように定義される：

本明細書と特許請求範囲を通して用いられる「結合する」、「結合（性）」、「錯体」、および「錯体形成」は、一般に、あらゆるタイプの物理的および化学的結合、反応、錯体形成、誘引、キレーティング等をカバーすることを意図している。

【0053】

本発明の「ペプチド類」は、a) 天然の、b) 化学合成により製造される、c) 組換えDNA技術により製造される、d) 大きな分子の生化学的または酵素的断片化により製造される、e) 上記のaからdまでの方法の組合せによる方法により製造される、またはf) ペプチド類を製造する何か別の手段により製造される。

30

【0054】

好ましい製造手段である化学合成を用いることにより、非天然の種々のアミノ酸類を、鎖に沿って導入し、N-またはC-末端を修飾する等し、それによって、改良された安定性や配合同組成、プロテアーゼ分解に対する抵抗性等を提供することができる。

【0055】

本明細書および特許請求範囲を通して使用されている「ペプチド」という用語は、アミノ酸の化学的修飾体類や誘導体類を含む二つ以上のアミノ酸から成る何らかの構造を含ませることを意図している。大抵の場合、本明細書で議論するペプチド類は100アミノ酸未満、好ましくは60アミノ酸未満であり、最も好ましくは約2から20アミノ酸である。あるペプチドの全部または一部を形成するアミノ酸類は、天然アミノ酸類、そのようなアミノ酸類の立体異性体類または修飾物類、非タンパク質アミノ酸類、翻訳後修飾アミノ酸類、酵素により修飾されたアミノ酸類、アミノ酸類を模倣して設計された構築物または構造等であり、その結果、「ペプチド」という用語には、非ペプチド骨格を有する構造を含む疑似ペプチド類およびペプチド模倣体類が含まれる。「ペプチド」という用語にはまた、ペプチド類の二量体または多量体も含まれる。ある「製造された」ペプチドには、化学合成、組換えDNA技術、大きい分子の生化学的または酵素的断片化、前記のものの組合せにより

40

50

製造された、または、一般的に他の方法により作られたペプチドが含まれる。

【0056】

本発明により使用される「アミノ酸」および「アミノ酸類」、および本明細書および特許請求の範囲中で使用される用語には、既知の天然アミノ酸類が含まれ、それらは、通常の三文字略号または一文字略号で呼ばれる。総論は、“Synthetic Peptides: A User's Guide,” GA Grant編、W.H. Freeman & Co., New York, 1992を参照。この文献の説明には、11頁から24頁までに示す本文および表を含む本明細書の引用文献に含まれている。上述のように、「アミノ酸」という用語には、天然タンパク質アミノ酸類の立体異性体類および修飾物類、非タンパク質アミノ酸類、翻訳後修飾アミノ酸類、酵素合成アミノ酸類、誘導されたアミノ酸類、アミノ酸類を模倣して設計された構築物または構造等も含まれる。修飾されたおよび異常アミノ酸類は一般に、上述の“Synthetic Peptides: A User's Guide”；Hruby VJ, Al-obeidi FおよびKazmierski W: Biochem J 268:249-262, 1990；およびToniole C: Int J Peptide Protein Res 35:287-300, 1990；これらのすべての説明は、本明細書の引用文献に含まれている。

10

【0057】

本明細書および特許請求範囲での使用を含む、本発明で使用される「アミノ酸側鎖部分」という用語には、何かのアミノ酸の何かの側鎖が含まれ、「アミノ酸」という用語はここで定義されている。したがって、これには、天然タンパク質アミノ酸類に存在する側鎖部分が含まれる。それにはさらに、グリコシル化アミノ酸類のような修飾された天然アミノ酸類中の側鎖部分も含まれる。それにはさらに、天然アミノ酸類の立体異性体類または修飾物類、非タンパク質アミノ酸類、翻訳後修飾アミノ酸類、酵素により修飾されたアミノ酸類、誘導されたアミノ酸類を模倣して設計された構築物または構造等が含まれる。例えば、本明細書に開示されているいずれかのアミノ酸の側鎖部分は、その定義に含まれる。

20

【0058】

アミノ酸側鎖部分の「誘導體」には、天然アミノ酸側鎖部分の修飾を含むアミノ酸側鎖部分の修飾物または変化物が含まれる。一例として、アミノ酸側鎖部分の誘導體類には、直鎖または分岐、環状または非環状、置換または非置換、飽和または不飽和、アルキル、アリールまたはアラルキル部分が含まれる。

【0059】

アミノ酸類の以下の略号には、どのアミノ酸のリストも、L-またはD-配置でよいと理解されるという意味を与えている：

30

Abu	—	g-アミノ酪酸
2-Abz	—	2-アミノ安息香酸
3-Abz	—	3-アミノ安息香酸
4-Abz	—	4-アミノ安息香酸
Achc	—	1-アミノ-シクロヘキサン-1-カルボン酸
Acpc	—	1-アミノ-シクロプロパン-1-カルボン酸
12-Ado	—	12-アミノドデカン酸
7-Ahept	—	7-アミノヘプタン酸
Aib	—	a-アミノイソ酪酸
Aic	—	2-アミノインデン-2-カルボン酸
6-Ahx	—	6-アミノヘキサン酸
Amb	—	4-(アミノメチル)-安息香酸
Amc	—	4-(アミノメチル)-シクロヘキサンカルボン酸
7'-aminoheptanoyl	—	NH ₂ -(CH ₂) ₆ CO-
8-Aoc	—	8-アミノオクタン酸
Arg(Tos)	—	N ^G -p-トシル-アルギニン
Ap(anilino)	—	b-アニリノ-アスパラギン酸
Ap(3-Cl-anilino)	—	b-(3-クロロアニリノ)-アスパラギン酸
Ap(3,5-diCl-anilino)	—	b-(3,5-ジクロロクロロアニリノ)-アスパラギン酸

40

50

Atc	—	2-アミノテトラリン-2-カルボン酸	
11-Aun	—	11-アミノウンデカン酸	
AVA	—	5-アミノ吉相酸	
b-hHyp(Bzl)	—	b-(0-ベンジル)-ホモヒドロキシプロリン	
b-hSer(Bzl)	—	b-(0-ベンジル)-ホモセリン	
Bip	—	ビフェニルアラニン	
Bzl	—	ベンジル	
Bz	—	ベンゾイル	
Cha	—	シクロヘキシルアラニン	
Chg	—	シクロヘキシルグリシン	10
Cmpi	—	4-カルボキシメチル-ピペラジン	
Dip	—	3,3-ジフェニルアラニン	
Disc	—	1,3-ジヒドロ-2H-イソインドールカルボン酸	
Dpr(b-Ala)	—	N ^b -(3-アミノプロピオニル)-a,b-ジアミノプロピオン酸	
Et-	—	エチル	
GAA	—	e-グアニジノ酢酸	
GBzA	—	4-グアニジノ安息香酸	
B-Gpa	—	3-グアニジノプロピオン酸	
GVA(Cl)	—	b-クロロ-e-グアニジノ吉相酸	20
Heptanoyl	—	CH ₃ -(CH ₂) ₅ CO-	
hPhe	—	ホモフェニルアラニン	
hSer	—	ホモセリン	
Hyp	—	ヒドロキシプロリン	
hHyp	—	ホモヒドロキシプロリン	
Hyp(Bzl)	—	0-ベンジル-ヒドロキシプロリン	
Idc	—	インドリン-2-カルボン酸	
Igl	—	インダニルグリシン	
Inp	—	イソニペコチン酸	
Lys(Z)	—	N-e-ベジルオキシカルボニル-リジン	30
Me-	—	メチル	
Nal 1	—	3-(1-ナフチル)アラニン	
Nal 2	—	3-(2-ナフチル)アラニン	
(N-Bzl)Nal 2	—	N-ベンジル-3-(2-ナフチル)アラニン	
2-Naphthylacetyl	—	2-ナフチル-CH ₂ CO-	
(Nlys)Gly	—	N-(アミノブチル)-グリシン	
(N-PhEt)Nal 2	—	N(2-フェニルエチル)-3-(2-ナフチル)アラニン	
0cHx	—	シクロヘキシルエステル	
Phg	—	フェニルグリシン	
pF-Phe	—	p-フルオロ-フェニルアラニン	40
Phe(4-Br)	—	4-ブロモ-フェニルアラニン	
Phe(4-CF ₃)	—	4-トリフルオロメチル-フェニルアラニン	
Phe(4-Cl)	—	4-クロロ-フェニルアラニン	
Phe(2-Cl)	—	2-クロロ-フェニルアラニン	
Phe(2,4-diCl)	—	2,4-ジクロロ-フェニルアラニン	
Phe(3,4-diCl)	—	3,4-ジクロロ-フェニルアラニン	
Phe(3,4-diF)	—	3,4-ジフルオロ-フェニルアラニン	
Phe(4-I)	—	4-ヨード-フェニルアラニン	
Phe(3,4-di-OMe)	—	3,4-ジメトキシ-フェニルアラニン	
Phe(4-Me)	—	4-メチル-フェニルアラニン	50

Phe(4-NO ₂)	—	4-ニトロ-フェニルアラニン	
Pip	—	ピコリン酸	
Pr	—	プロピル	
Pr-i	—	イソプロピル	
3-Pya	—	3-ピリジルアラニン	
Pyr	—	ピログルタミン酸	
Qal(2')	—	b-(2-キノリル)-アラニン	
Sal	—	3-スチリルアラニン	
Sar	—	ザルコシン	
Ser(Bzl)	—	0-ベンジル-セリン	10
Ser(2-Naphthyl)	—	0-2-ナフチル-セリン	
Ser(Phenyl)	—	0-2-フェニル-セリン	
Ser(4-Cl-Phenyl)	—	0-4-Cl-フェニル-セリン	
Ser(2-Cl-Phenyl)	—	0-2-Cl-フェニル-セリン	
Ser(p-Cl-Bzl)	—	0-4-Cl-ベンジルセリン	
Thr(Bzl)	—	0-ベンジル-スレオニン	
Tic	—	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	
Tiq	—	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸	
Tle	—	tert-ブチルアラニン	
Tpl	—	1,2,3,4-テトラヒドロノルハルマン-3-カルボン酸	20
Tyl(Bzl)	—	0-ベンジル-チロシン	
Tyl(2,6-diCl-Bzl)	—	0-(2,6-ジクロロ)ベンジル-チロシン	
Z	—	ベンジルオキシカルボニル	

本発明による化合物類の列挙では、従来のアミノ酸残基は、Manual of Patent Examining Procedure第7版の第2400章に与えられた従来の意味を有する。したがって、“Nle”はノルロイシン、“Asp”はアスパラギン酸、“His”はヒスチジン、“D-Phe”はDフェニルアラニン、“Arg”はアルギニン、“Trp”はトリプトファン、“Lys”はリジン、“Gly”はグリシン、“Pro”はプロロン、“Tyr”はチロシン、“Ser”はセリン、等である。次のアミノ酸類は、本発明のいくつかの具体例で使用される：

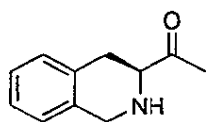
【0060】

30

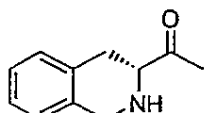
(2S,5R)-5-フェニル- trans-Hyp(Bzl) cis-Hyp(2-ナフチル) cis-Hyp(フェニル)

ピロリジン-2-カルボニル

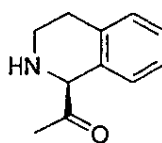
【化17】



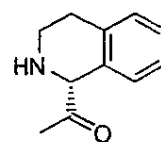
L-Tic



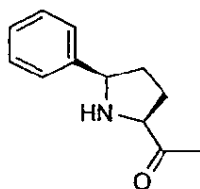
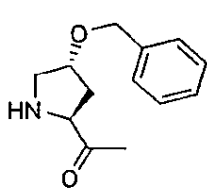
D-Tic



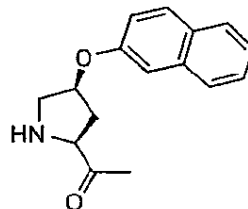
L-Tiq



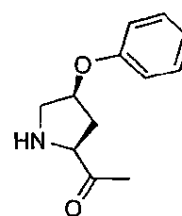
D-Tiq

(2S,5R)-5-フェニル-
ピロリジン-2-カル
ボニル

トランス-Hyp(Bzl)

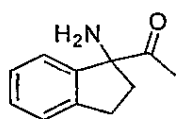


シス-Hyp(2-ナフチル)

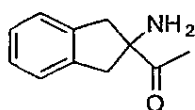


シス-Hyp(フェニル)

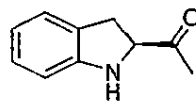
10



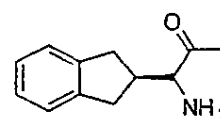
1-Aic



2-Aic

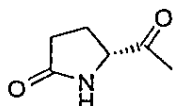


Idc

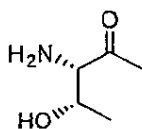


L-Igl

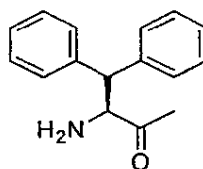
20



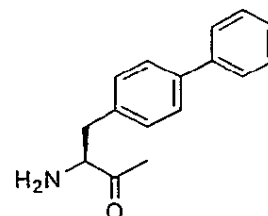
D-Pyr



Allo-Thr

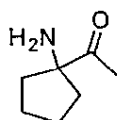


L-Dip

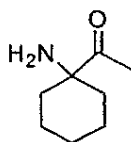


L-Bip

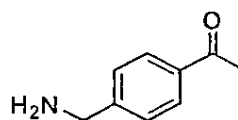
30



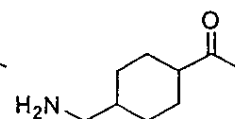
1-Acp



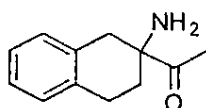
1-Ach



Amb



Amc



Atc

40

前述のものすべてを含む、天然タンパク質アミノ酸類の立体異性体類および修飾物類、非タンパク質アミノ酸類、翻訳後修飾アミノ酸類、酵素合成アミノ酸類、誘導化アミノ酸類、アミノ酸類を模倣して設計された構築物または構造等を含む単一のアミノ酸を、本明細書ではしばしば「残基」と呼ぶ。

【0061】

本明細書では、種々の試薬類および化合物類が使用され、以下の略号は、次のような意

50

味を有する：

Cbz	ベンジルオキシカルボニル
DCM	ジクロロメタン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIC	1,3-ジイソプロピルカルボジイミド
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルフォキサイド
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
LAH	水素化リチウムアルミニウム
NMM	N-メチル-モルフォリン
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン
TBTU	四フッ化ホウ酸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
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TIS	トリイソプロピルシラン
TPP	トリフェニルフォスフィン

10

20

本明細書で開示されたペプチド模倣体類は、医学用途および畜産または獣医用途の両方に使用できる。普通、生成物はヒトに使用されるが、他の哺乳類に使用してもよい。「患者」という用語は、哺乳類の個体を指すことを意図しており、本明細書および特許請求範囲を通して使用される。本発明の第一の用途には、ヒトの患者が含まれるが、本発明は、研究所、農場、動物園、野生動物、ペット、競技用動物等に適用してもよい。

【0062】

一般に、本発明のペプチド模倣体類は、固相合成または他の合成スキームによって合成され、当該分野で良く知られた方法に従って精製される。種々の樹脂や試薬を利用する多数の公知の方法のいずれかを、本発明のペプチド模倣化合物類を調製するために使用してよい。

30

【0063】

本発明のペプチド模倣化合物類は、薬理学的に許容できる塩という形態でよい。本発明のペプチド模倣化合物類の酸添加塩は、ペプチド模倣化合物と、塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸またはメタンスルホン酸のような過剰の酸から、適当な溶媒中で調製される。酢酸塩の形態が特に有用である。本発明のペプチド模倣化合物類が酸性基を含む場合には、適当な薬理学的に許容できる塩には、ナトリウムまたはカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムまたはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩が含まれてよい。

本発明は、本発明のペプチド模倣化合物および薬理学的に許容できる担体を含む薬理学的組成物を提供する。担体は、液体の剤型でよく、緩衝化され等張の水溶液が好ましい。薬理学的に許容できる担体類には、この後説明するように、希釈剤類、担体などの賦形剤類；安定剤類、保存料類、溶剤類、緩衝剤類等の添加物類が含まれる。

40

【0064】

一部は、莫大な構造的柔軟性および多様性のゆえに、ペプチド類が、高速薬物リード発生の理想的な候補を作ることが知られ、評価されている。ほとんどの生物学的標的に対する非常に有力なペプチドリードは、合成的または（ファージディスプレイのような）生物学的ペプチドライブラリーを用いて高速で生み出さる。しかし、これらのリードから商業的価値がある分子への変換は、成功する保証がほとんどない困難で高価で骨が折れる知識集約型の仕事である。

【0065】

50

金属ペプチドのコンビナトリアル・ライブラリーと繰り返し合成法の使用は、望む親和性と特異性で目的の受容体に結合する金属ペプチドを作り同定する手段を提供する。これらの方法は、上の「背景技術」の項目で「金属ペプチド類」という見出しの下に引用文献に総論的に開示され説明されている。これらの金属ペプチド構造では、ペプチド骨格は、立体配座が、金属イオンの周りに固定され、それによって生物学的な標的と相互作用できる。従って錯体を形成する金属イオンの配位球が主として金属ペプチドの構造を定義する。ペプチド-金属の足場を、逆回転、伸びたおよびβシート構造のような古典的な二次ペプチド構造と比較すれば、金属ペプチド手法で、ペプチド類のこれらの古典的な構造のモチーフの側鎖の形状を模倣できることが証明される。小ペプチドに特異的な結合対の構成物の生物学的活性は、ほとんど一般に、その小さいペプチドの、折り畳まれた二次構造の結果であるから、金属ペプチド手法は、小さいペプチド類に特異的な多くの受容体でうまくいき、そのような受容体のほとんどでうまくいくであろう。

10

【0066】

金属ペプチド類を用いる一つの手法では、ある選択したアミノ酸のアルゴリズム推進挿入と、その後の、選択した繰り返し位置でのペプチドへの金属イオンの錯体形成によって、生物学的活性を有する既知のまたは小さなタンパク質から一連の金属ペプチド類を生み出す。この方法は、2001年12月19日に出願された「ペプチド類およびタンパク質類中の標的特異的な折り畳み部位の同定」と題する国際特許出願番号PCT/US01/50075に総論的に開示されている。このプロセスは、それなしでは緩んで立体配置が定まらないペプチド分子中のペプチドの折り畳みの生物学的に有効な部位を高速で正確に予測する。

20

一つの具体例では、結合性のような、標的物質との相互作用に関わる親ペプチド中の少なくとも一つの活性な配列または領域を決定するために、ある金属ペプチドを、既知の親ペプチドの系統的分析によって記述する。ここで用いる「親ペプチド」とは、結合性のような、標的物質との相互作用を示し、従ってあるペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質を構成するアミノ酸残基のある配列のことを指す。その親ペプチドは一般的にアミノ酸残基が約3から約100のペプチドまたはポリペプチドであるが、親ポリペプチドという言葉にはより大きな構造物も含まれ、一般的には、大きなポリペプチド類またはタンパク質類であると、当技術では考えられている。金属ペプチドを作るためには、親ペプチドの少なくとも一部分の、好ましくは全部の一次構造、すなわち配列が既知でなければならない。しかし、本発明の方法を実行するためには、親ポリペプチドの二次構造や三次構造に関する情報を持つことは必要ではない。

30

【0067】

親ポリペプチドは、例えば、細胞、組織、器官または他の生物学的材料に見出される受容体への結合性を示すような配列でもよい。親ポリペプチドの例としては、生物学的に活性なペプチド類、ホルモン類、神経伝達物質類、酵素類、抗体類等を挙げることができ、それらに限定されない。そのような親ペプチド類は受容体への結合の結果として直接または間接的に信号を伝達してよく、したがって、親ポリペプチドは、作用物質、拮抗物質、またはこれらの混合物でよい。本発明の適当な親ポリペプチド類の例としては、メラノコルチン受容体特異的なペプチド類、ウロキナーゼ型組織プラスミノゲン活性化タンパク質、アミロイドβ-タンパク質関連ペプチド類、プリオン病関連ペプチド類、バソプレシンペプチド類、オキシトシンペプチド類、アンジオテンシンペプチド類、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、オピオイドペプチド類、ヒト成長ホルモン、ヒトプロラクチン受容体リガンド類、α-インターフェロンのような種々のインターフェロン類、上皮細胞成長因子、腫瘍壊死因子、および種々の高血圧ペプチド類、線維素溶解ペプチド類、走化性ペプチド類、成長促進ペプチド類、分裂促進因子類、免疫調節物質類などが含まれる。

40

【0068】

一般に、本発明で使用するための金属ペプチドを作るためには、目的の受容体に対する本発明の構造物の結合性を求めるための少なくとも一つの測定または試験または少なくとも一つの機能的パラメータを求めるまたは好ましくは、目的の受容体への親ポリペプチドの

50

結合性を求めるための方法が既知でなければならない。本発明の好ましい具体例では、競争的阻害または類似の測定を用いて、それによって本発明の構築物の結合性または機能的活性を親ペプチドと直接比較でき、従って相対的結合性または機能的活性を直接求めることができる。他の具体例では、他の測定または試験を使用してよい。これらの測定は、機能的測定でよいが、そうである必要はない。測定の例としては、種々の競争的阻害測定、直接結合性測定、機能性測定などが挙げられる。受容体の親和性および特異性ならびに機能的活性を独立に求めるために、例えば、本発明の構築物が作用物質、拮抗物質またはこれらの混合物であるか、さらにどういう場合に結合および機能を別々に求めることができるかを定める測定を使用することも可能であると考えられる。そのような測定や試験の例としては、本技術では公知でよく文書化され、ある親ペプチドについて、一般に、1以上の測定および試験が知られている。

10

【0069】

本発明の方法では、1以上の、そして好ましくは、一連のペプチド類を作るために親ポリペプチド使用し、ペプチド類を次に金属イオンと錯体形成させ、金属ペプチド類を得る。一般に（しかし必須ではない）、作られたペプチド類は親ポリペプチドより短い。しかし、作られたペプチドが親ペプチドと同じか長いことはあり得ると考えられる。どの長さであれ、作られたペプチドは、金属イオンと錯体を形成し、それによって金属ペプチドが形成される。次に、金属ペプチドを種々の既知の測定や試験のいずれかに使用し、金属ペプチドの結合性または機能または両方を親ポリペプチドのそれと比較する。上述のことを達成する方法は、2001年12月19日に出願された「ペプチド類およびタンパク質類の標的特異的折り畳み部位の同定」と題し、本明細書に引用文献として含まれている国際特許出願番号PCT/US01/50075に詳細に記載されている。

20

【0070】

得られる金属ペプチドは、ペプチド模倣体を作る本発明の方法で使用する。本発明の一つの具体例では、X線、NMR、インシリコ分子モデリングや他の計算機研究のような物理的方法を必要としない金属ペプチド類の生物学的に活性な構造的特徴に基づく高品質の三次元情報を描き作ることが可能である。本明細書に開示するように、本発明は、生物学的に有効な金属ペプチドに由来する複雑な構造的情報に基づいて、本明細書で「ペプチド模倣化合物」または「ペプチド模倣体」と呼ぶ、小さい分子を合理的に創出する方法や手法を提供する。一般に、本発明のペプチド模倣化合物は、アミノ酸残基部分に相当する1以上の基を有し、非タンパク質アミノ酸残基類または模倣体類またはアミノ酸残基類の誘導体類を含む1以上のアミノ酸残基部分をさらに含んでよい。

30

【0071】

本発明は、あるペプチド断片へのある金属イオンの錯体形成の結果得られる、ある金属ペプチド分子の固い構造が予測可能であるという認識に基づいている。金属ペプチド類の金属イオン結合ペプチド断片中の種々の原子の原子的座標は、その金属イオンの配位化学および配位球によってよく定義される。一連の生物学的に活性な受容体特異的金属ペプチド類の結果に由来するような、この構造情報は、生物学的活性をもたらす構造的パラメータの決定的な組を定義するために分析されうる。金属ペプチド類のペプチド-金属イオン足場に内在する固さのゆえに、得られる構造データは、ペプチド類やペプチド模倣体類に関するNMRまたは類似の研究由来のデータよりよい構造情報を提供する。これにより、ペプチド模倣化合物類やペプチド模倣化合物類を含む医薬組成物類のような小分子に基づく薬物類の新規設計や開発のために、生物学的に活性な受容体特異的金属ペプチド類から得られるデータを使うことができる。したがって、本発明は、構造および立体配座の一次情報源として金属ペプチド類を利用し、受容体特異的で作用物質または拮抗物質分子でありうる非金属小分子足場となる、合理的薬物設計模範を使用する。これは、小分子開発の他の従来技術による方法に比べて相当な有利性を提供する。従来法は、一般に、受容体特異的拮抗物質類の、希には作用物質類の開発だけに終わる。

40

【0072】

金属イオンの配位球は、あるペプチド配列において、環状構造の生成という結果を生ずる

50

。そのような環状構造は、1以上の環で作られる。Reのような金属イオンを用いると、通常、図1に示すように5-5-5員環を生成する。しかし、Reを使用しても、他の環状構造が可能である。例えば、Reに結合する配列では、ホモCysとHisの両方を使用すれば、5-5-6-環状構造が生成し、もしCysがN末端部位にあれば、6-5-5員環構造が生成しうる。環状構造と、その一部を作るそれぞれの環は、本明細書で「鑄型空間」と呼ぶものを定義する。鑄型空間は、化学空間の部分集合であり、大きさ、体積、または立体配座空間のような少なくとも1以上の立体的デスクリプタを含む。したがって、環状構造は鑄型空間を有し、各環およびそれらの環の組合せは鑄型空間を有する。

【0073】

金属ペプチド類の生物学的活性は、本明細書で「要素」と呼ぶ種々の構成部分のためであり、要素には、1以上のアミノ酸残基、アミノ酸側鎖部分やそれらの誘導体が含まれる。これらの要素は受容体上の受容体部位と相互作用し、その結果、金属ペプチドの認識およびそれとの相互作用が起き、生化学的または薬理学的効果に結びつく。一般に、認識に貢献する相互作用は、静電的、水素結合、ファンデルワールスおよび疎水的な性質のものである。

【0074】

要素は、本明細書で「デスクリプタ空間」として定義されるものを占める。デスクリプタ空間は、化学空間の部分集合であり、1以上の立体デスクリプタと1以上の電子的または親油性デスクリプタを含む。ある金属ペプチドの要素のデスクリプタ空間には、環状構造とその個々の環の鑄型空間との関係を定義する立体デスクリプタが含まれる。例えば、要素が、図1に示す金属ペプチドの R_2 のようなアミノ酸側鎖部分である場合には、 R_2 のデスクリプタ空間はその鑄型空間との関係では立体的に固定され、環状構造とその個々の環の鑄型空間に相対的な特別な空間座標を有する。しかし、他の例では、ある要素のデスクリプタ空間は、環状構造とその個々の環の鑄型空間との固定的な関係は定義しない。例えば、 R_1 が2以上のアミノ酸残基の鎖であり、その要素がその金属ペプチド環状構造の少なくとも一つの残基によって分けられる残基のアミノ酸側鎖部分である場合には、その要素のデスクリプタ空間はその金属ペプチド環状構造に相対的な要素の立体配座における自由度のゆえに、環状構造とその個々の環の鑄型空間との推定的に決定可能な関係を有しているに過ぎない。したがって、そのような R_2 のデスクリプタ空間には、その要素の立体配座的可動度に基づいて R_2 の潜在的物理的位置の可能性地図が含まれる。種々の立体配座の相対的立体配座エネルギーは、部分的に、環状構造とその個々の環を含む鑄型空間と要素との推定的に決定可能な関係を決定する。デスクリプタ空間にはさらに、静電ポテンシャル、反応性指標、親油性ポテンシャル等の電子的または親油性デスクリプタが含まれ、それらのデスクリプタは、静電的、水素結合、ファンデルワールスまたは疎水性相互作用のような、金属ペプチドと受容体との相互作用に有効である。デスクリプタ空間にはさらに、要素間の、または1以上の要素と鑄型空間の間の立体デスクリプタが含まれる。例えば、二つの要素間のように、デスクリプタ空間には、主要な原子間の距離や角度のような分子的形状が含まれうる。デスクリプタ空間に有効な他のデスクリプタには、溶媒最近接包絡面積、ファンデルワールス表面および電子密度が含まれる。

【0075】

少なくともいくつかのデスクリプタが共通で、要素の機能性が保存される時、二つの異なる要素または要素群は「似たデスクリプタ空間」を占める。機能性は受容体相互作用によって求められてよい。これは、結合性研究、機能性研究等のような種々の手段によって求めてよい。次の例は、本明細書で与えられる定義の一つの側面をまとめている。次の一般的な構造の金属ペプチドを考える：

【0076】

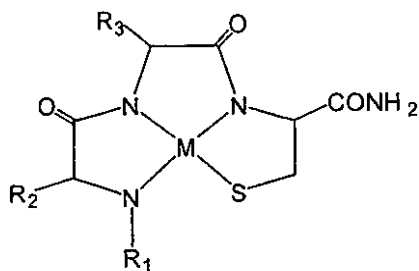
【化18】

10

20

30

40

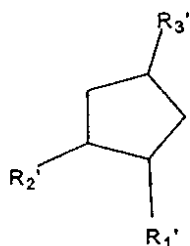


10

5-5-5-員環構造とその各環が鑄型空間を定義することがわかるであろう。R₁とR₂がそれぞれ、金属ペプチドの生物学的活性に貢献するアミノ酸側鎖部分であると仮定すれば、R₁とR₂はそれぞれ要素である。それぞれ、（例えば、電荷、親油性等）アミノ酸側鎖部分により、そして、それぞれ、他および鑄型空間との位置関係により定義されるデスクリプタ空間を占める。次の一般式の本発明のペプチド模倣体を考える：

【0077】

【化19】



20

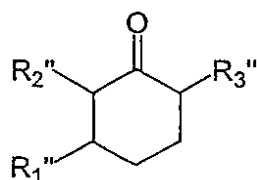
この環は同素環として表わされているが、この環には、C基の他に1以上のNまたはS基が含まれ、さらに1以上の二重結合が含まれてよいと考えるべきである。このペプチド模倣体には、金属ペプチド環状構造の一つの環の鑄型空間に重ね合わせることができる鑄型空間を占める環がふくまれ、そのような重ね合わせは同じまたは似たデスクリプタ空間内の要素（ここではR₁'とR₂'）を位置付ける鑄型空間を定義する環構造によって部分的に定義される。すなわち、両方が5員環であるが、環が異なることは耐えられず、R₂'に対するR₁'の位置および方向はR₂に対するR₁の位置および方向と機能的に同じで（同じまたは似たデスクリプタ空間を占めて）よく、したがって、それらの鑄型空間は重ね合わせることができる。ある鑄型空間が別の鑄型空間と重ね合わせることができるかどうかは、実際の構造を用いる結合性測定、機能性測定等のような経験的手段により、しばしば確かめることができることが容易にわかる。しかし、分子モデリングや他の方法は、ある鑄型空間が別の鑄型空間に重ね合わせることができるかどうかを判定するために使用してもよい。環が異なる大きさで、重ね合わせることができる鑄型空間を占める場合には、二つの異なる環を使ってよいことが、さらにわかるであろう。例えば、本発明の次式のペプチド模倣体を考える：

30

40

【0078】

【化20】



ここでも環は同素環として表わされているが、この環には、C基の他に1以上のNまたはS基が含まれ、さらに1以上の二重結合が含まれてよいと考えるべきである。ここで、環構成物の数が金属ペプチドの環構造中の相当する環のそれらとは異なる。しかし、この6員環の鑄型空間が、 R_2'' に相対的な R_1'' の位置と方向が R_2 に相対的な R_1 の位置や方向と機能的に同じである（同じまた“は似たデスクリプタ空間を占める）である限り、その金属ペプチドの環構造中の6員環と相当する5員環の鑄型空間は重ね合わせることができる。この鑄型空間を別の鑄型空間と重ね合わせることができるかどうかは、主に機能的で経験的な問題であり、要素のデスクリプタ空間は、得られるペプチド模倣体を機能的にするものであるかどうかに取り組むことになる。

10

【0079】

最も単純な場合、金属ペプチド上のある要素とペプチド模倣体上の相当する要素の構造的同一性は似たデスクリプタ空間の成分である。すなわち、もし例えば、 R_1 と R_1' の両方が同じアミノ酸側鎖部分であれば、両方は、ある他の要素またはデスクリプタ空間に相対的な位置および／または方向のような他のデスクリプタが存在する同じデスクリプタ空間を確実に占める。しかし、 R_1 と R_1' は異なるアミノ酸側鎖部分であっても本明細書で与える定義内の似たデスクリプタ空間を占める。例えば、そのような受容体部位の貢献する相互作用の性質を含み、要素 R_1 が特異的な目的の受容体の受容体部位に依存して、多くの異なるアミノ酸側鎖部分のどれかが機能的であろう。もしある与えられた要素が特別な電荷密度と分布を有し、その電荷密度と分布が、受容体の認識と受容体との相互作用を介在するように標的受容体部位と相補的であれば、正しい位置と方向を仮定して、機能的に似た電荷密度と分布を有する別の要素を用いてよく、定義によって、似たデスクリプタ空間を占める。一般的な受容体において、部位が、静電的、水素結合、ファンデルワールスおよび疎水的手段で相互作用をする場合、デスクリプタ空間は同じ相互作用手段によって強制されなければならない。すなわち、もし、あるアミノ酸側鎖残基が、その受容体との相互作用が疎水的手段によるものであるデスクリプタ空間を占める要素を構成するならば、それらの要素が化学的に同一でなくても、別の分子上の似たデスクリプタ空間を占める別の要素も同じ様に疎水的手段で相互作用するであろう。一例として、特別な受容体部位に依存して、インドール基はフェニル基と置換されてよく、同素環は複素環と置換されてよく、一つの脂肪族側鎖は別の脂肪族側鎖と置換されてよく、種々の官能基を使用してよい等。デスクリプタ空間が他のデスクリプタ空間および鑄型空間ならびにそのデスクリプタ空間が有効な受容体部位に必ず特異的であるならば、似たデスクリプタ空間の大域的な一対一置換表は不可能であることを認識しなければならない。

20

30

40

【0080】

したがって、一つの側面では、本発明は、5、6、7、または8員環構造；5-5、5-6、5-7、5-8、6-6、6-7、6-8、7-7、7-8、または8-8縮環型二環式環の足場、または金属ペプチド足場化学空間内に置くことができ、それによって鑄型空間を定義し、次に、すべて生物学的に活性な金属ペプチドの立体化学的アラインメントで、主要な薬理原子団識別官能基またはその代用物で化学的に修飾し、それによってデスクリプタ空間を定義する、同様の三環式環状構造のような小さな分子足場を同定し、設計し、開発する手段および方法を提供する。

【0081】

本発明はさらに、鑄型空間を形成し、有効なデスクリプタ空間を形成しながら、同定され

50

、メラノコルチン受容体に特異的な金属ペプチド類から巻き戻された薬理原子団識別物で修飾された5、6、および8員環、5-5-縮環型および5-6-縮環型二環式環構造足場の例を提供する。本発明はさらに、目的の巻かれた環状構造の化合物類の合成法を提供する。

【0082】

図1の一般化されたスキームは、ある金属ペプチドから環状構造への生物学的に活性な薬理原子団デスクリプタの翻訳とそれによる非金属イオン含有分子足場または鑄型の提供を示す。したがって、図1は、LまたはD配置、またはそれらの組合せの残基を含み、修飾または非天然側鎖を含みうる、3ペプチド金属イオン結合配列を表す。その金属ペプチドは、片末端または両末端に1以上の付加的なアミノ酸残基、模倣体または他の構造と末端または保護基を含みうる。示すように、 R_1 は便宜的に末端基または1以上の修飾されてもよいアミノ酸残基で、 R_2 と R_3 はアミノ酸側鎖部分またはそれらの誘導体を表す。示されているそれぞれの誘導体環状構造は、末端基などの2以上の好ましくは全てのR基および他の標的識別基が、その金属ペプチドの相当する要素が占めるのと同じデスクリプタ空間を、その環状構造誘導体中に占めるように設計される。例えば、方向、R基からの距離、などのように、各R基とそれぞれ他のR基との関係は、金属ペプチドと環状構造誘導体の両方に関して同じまたは実質的に似ている。同様に、距離、角度などに関して、鑄型空間を形成するそれぞれの環状構造に相対的な各R基の位置は、その金属ペプチドとその環状構造誘導体類間と同じまたは実質的に似ている。図1のペプチド模倣化合物類は例示のためのものに過ぎず、他の原子または二重結合を含む他の同素環および複素環構造の両方が可能であり考慮される。また、環の大きさも変えてよく、二環式および三環式環状構造を含むがそれらに限定されない化学的に可能な固定された環状構造を使用してよい。

10

20

【0083】

構造が似た側鎖の選択に加えて、多種類のパラメータのどれかによって誘導される環状構造によって、選ばれた金属ペプチドをモデル化してよいということを、上記からさらに理解されよう。例えば、誘導された環状構造は、水素結合供与体または受容体、電荷中心、芳香環中心、疎水性中心などを有してよく、それぞれはデスクリプタ空間を構成し、すべては金属ペプチド上でモデル化される。典型的なペプチド（すなわち、天然または合成非金属ポリペプチド）では、そのペプチドの広範囲の確率的に求められた二次および三次構造を求める広範囲のねじれ角が存在する。したがって、一次構造の典型的なペプチド知識を有していることが、大規模な実験的証拠なしで二次または三次構造を求めることができるということは意味しない。しかし、ある金属ペプチドに関して、その金属ペプチドの金属イオンと金属イオン錯体形成部分は、立体配座が強制され、固定され決定された二次構造から、固定された鑄型空間が得られる。金属イオン錯体形成のゆえに、その金属イオンと錯体を形成する残基内および残基間のねじれ角が固定され、その酸化状態、配位形状などを含む、使用する金属イオンの型に基づいて求めてよい。

30

【0084】

結果として、特にその金属イオンに、そしてかなりの程度それに隣接する残基に結合するその部分を含むどれかの金属ペプチドがモデル化され、そのような情報は形状分析を行い、誘導された環状構造を構築する。例えば、水素結合供与体および受容体、正または負に荷電した中心、芳香環の中心、疎水的な中心などの三次元構造物の場所を求め（その有効な部分を構成する原子間の距離を求めることを含む）、そのような情報は誘導された環状構造をモデル化するために使用してよい。そのようなモデル化には、SYBYL（トリポス社）、アルケミー（トリポス社）、アライン／ファーマコフォア（アクセルリーズ社）、キャタリスト（アクセルリーズ社）、マクロモデル（シュレージンガー社）、PCモデル（セレナソフトウェア）、CSケムオフィス（ケンブリッジソフト社）やこの分野で知られる他のプログラムのような数多くのソフトウェアプログラムを使用してよい。

40

【0085】

金属ペプチドの特殊な立体化学的特徴は、錯体を形成する金属イオンの配位球の立体化学の結果である。金属の配位球の好ましい形状は、立体配座の制限の性質と程度を記述し定義する。一般的に、本発明で有用であるとわかる金属の多くは、配位数が4～6だが（そし

50

て時々しかし希に8) これは、与えられた形状と配位球のある金属イオンで結合を作るという立体的に適合する方法で位置する反応性基を有するペプチドに残基が存在しなければならないことを意味する。ペプチド鎖内の配位基には、アミン、アミド、イミダゾール、またはグアニジノ基の窒素原子；チオールまたはジスルフィドの硫黄原子；そしてヒドロキシ、フェノール、カルボニル、またはカルボキシル基の酸素原子が含まれる。また、ペプチド鎖または個々のアミノ酸残基は、オキシム、ヒドラジノ、スルフヒドリル、フォスフェート、シアノ、ピリジノ、ピペリジノ、またはモルフォリノ基のような配位基を含むように化学的に変えることができる。配位数4の金属に関しては、金属イオンに結合する好ましいペプチド配列は、アミノ酸残基の一つが硫黄ベースの配位基（例えばCys）を有する側鎖を有する3アミノ酸配列であり、そのような残基は N_1S_1 配位子を構成する。したがって、3アミノ酸配列は、 N_3S 、 N_2SO または似た配位子を提供でき、窒素および硫黄または酸素原子を利用する金属イオンの四座配位子配位を作る。

10

【0086】

金属イオンを選ぶと、得られる分子の構造が部分的に決まる。例えば、Reイオンを使えば、正四角錐型配位の形状になる。Tc（本明細書のどの例でもほとんど似た配位要求性と化学的性質を有しReと置き換えてよい）も似た正方形のピラミッド形配位の形状になる。Cu、Ni、Znのような他の金属を使えば、正四角錐型配位の形状になる。したがって、Reの原子半径が $1.37\text{\AA}$ のオーダー、Cuのそれより小さく $1.28\text{\AA}$ のオーダーにあれば、その金属配位基による大きさは、その金属イオンの原子半径ではなく、大部分が配位形状によって決定される。正方形の平面型配位の四座配位子形状を使うCu、Ni、Znのような金属イオンでは、その金属イオンおよび配位している4つの原子（例えばS、NやO）のそれぞれは、同一平面にある。しかし、（正四角錐型配位の四座配位子形状になる）ReやTcのような金属イオンを使う場合、配位している4つの原子（例えばS、NやO）は同一平面にあるが、Reの場合には、その金属イオンは、約 $0.65\text{\AA}$ だけ配位している原子の面からずれている。

20

【0087】

本発明では、広範囲の金属イオンのどれを使ってもよいが、ReとTcが特に好ましい。どちらの金属もCys含有ペプチドと似た錯体を作り、似た正四角錐型錯体ができる。しかし、Re錯体ペプチドは、相当するTc含有ペプチドより化学的に安定である。金属イオンとペプチドの配位している4つの原子すべてが同一平面にあるZnとCuの正方形の平面型錯体は、TcやReで得られるものとほぼ同じ配位形状となる。ここで、その金属イオンは、金属イオンの原子半径の差に耐えずに、そのペプチドの配位している4つの原子の面から上へ突き出す。例えば、もし、Re、Tc、ZnやCuを使えば、最終結果は、それぞれ位相的類似性を与える金属ペプチド類となる。しかし、Re錯体化金属ペプチドは、空気および湿気に安定で特殊なまたは添加物も保護剤も必要ない点がユニークである。Re錯体は、固体の化合物としてルーチンのように単離でき、固体としてまた広いpH範囲の溶液中で安定で、分析的特徴付けと、もっと重要なのは、広範囲の条件で生体外および生体内の両方の生物学的実験での使用が容易である。Zn錯体やCu錯体のような他のタイプの金属は、溶液の形で実験で使用するのに最も好都合である。Zn錯体とCu錯体は、作るのが極めて容易で、適当な緩衝溶液中で、1マイクロモル～1ミリモルの金属イオンの存在下で本質的に形成される。

30

【0088】

ReおよびTc錯体は、一般にそして好ましい具体例では、酸化状態[V]の金属オキソ錯体である。金属ペプチド類中の金属オキソ核 $M=O$ は、核の構造に異性化をもたらしよい。その金属オキソ基は、キラルなアミノ酸側鎖に関して、synまたはantiでよい。オキソ基の方向はアミノ酸側鎖によって作られる位相表面を変えないので、この異性化はその金属ペプチドの生物学的活性には影響を与えない。その金属イオンは回転が天然の回転構造における水素結合によって安定化される場所に似た空間的位置にあり、したがってオキソ基は天然の回転構造では届かない空間内にある。金属ペプチド類の個々のsynおよびanti異性体のコンピュータモデリングの結果、これらの二つの構造は、各アミノ酸の位置に関して、完全には識別できず、オキソ基の方向だけが異なることが示された。したがって、オキソ基の方向によってだけ異なる金属ペプチド間のような鑄型空間は一般に機能的には識別

40

50

できない。

【0089】

図2は、強力な金属ペプチド分子上で同定されるメラノトロピン受容体特異的識別基要素に基づく環状構造の非金属小分子を得ることに関する情報を示す。その金属ペプチド分子は、図2に示す、Re錯体化Ac-Nle-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂であり、2000年6月14日に出願された「メラノコルチン金属ペプチド構築物、コンビナトリアル・ライブラリーおよび応用」と題する国際特許出願番号PCT/US00/16396（引用文献として本明細書に含む）で同定されたあるメラノコルチン受容体の強力な作用物質である。この金属ペプチドの主要な構造的情報は、Try、Arg、およびD-Phe残基の側鎖によって定義され、これらはその金属ペプチドの足場上で強く強制されている。したがって、これらの側鎖はそれぞれデスクリプタ空間を定義し、それにはその中に金属ペプチドの足場または環状構造の鑄型空間との関係が含まれる。したがって、構造の固さは、Try、Arg、およびD-Pheの側鎖の相互間の立体化学的関係を定義する。さらに、これらの識別要素は、3環金属ペプチド足場の5員環の1つの周りに配置される。したがって、この金属ペプチドのこの一つの環は最も有効な鑄型空間を定義する。図2の化合物1はデスクリプタ空間を定義する同定された構造的要素が鑄型空間を作る5員環ピロリジン環上で修飾される代表的な誘導された環状構造分子であり、その型空間はRe0錯体化Ac-Nle-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂のペプチドー金属足場中に鑄型空間を形成する相当する5員環と重なる。その修飾の過程で、いくつかの合成的妥協を行い、小さい分子的足場上での分子の合成を容易にしてもよい。例えば、化合物1の開発では、インドール基をフェニルで置き換え、アルギニン側鎖を一級アミノ基で終わる脂肪族側鎖で置換した。生物学的スクリーニングのデータから明らかなように（実施例133を参照）、化合物1は、本格的な作用物質活性を有する強力なMCR-1特異的化合物であり、その金属ペプチド中のMCR-1要求性の非金属含有化合物1への完全な翻訳を示唆する。同様に、図2の化合物2中の縮環型5-5員二環足場もまた、金属ーペプチド足場上の三つの環の内の二つの上に重なってよい。したがって、これらの環は、重ね合わせ可能な鑄型空間を定義する。類似の合成的妥協での薬理原子団の翻訳もまた、強力なMCR-1作用物質を与える（実施例180を参照）。化合物2には、その金属ペプチド中のインドール環に取って代わる2'-ナフチル基が存在する。図2の化合物3の鑄型は、それが縮環6-5員二環システムであり、2'-ナフチル基が橋頭の窒素からさらに1炭素原子だけ取り除かれているという点を除けば、化合物2のそれに似ている。これらの違いは、その金属ペプチド中の金属ーペプチド足場の二つの有効な環上へのこの構造を重ね合わせを不可能にし、それによりこの分子による受容体認識にミスマッチを引き起こすので同じ薬理原子団の翻訳は不活性な分子を与える。したがって、化合物3は、実施例3の方法を用いるメラノコルチン受容体への結合性は示さず、実施例4の機能性測定の方法によって不活性化された。他方、6員環足場上の同じ薬理原子団をうまく修飾した結果（実施例11~78を参照）、その金属ペプチドの金属とペプチドの足場中のそれに似た鑄型空間中にフィットする足場を使い、デスクリプタ要素を定義されたデスクリプタ空間中に適切に置き、それによって、金属ペプチドを用いて得られる構造情報に基づいて強力なペプチド模倣体類を得ることが概念的には可能であることを示している。これらの結果は、その金属ペプチドに基づいて、側鎖を含む構造情報、立体的位置、および分子デスクリプタを用いて、受容体特異的分子デスクリプタを、（金属イオンに基づく）一つの固い足場から（非金属環に基づく）別の足場へ翻訳していることを証明している。

【0090】

臨床応用 一般に、本発明で得られるペプチド模倣体類は、生物学的に活性な金属ペプチドを使用できるどのような応用または用途に使用してもよい。したがって、バソプレシン受容体特異的金属ペプチド由来の本発明のペプチド模倣体は、例えば、敗血症性ショック、出血性ショック、心室細動のような心拍停止管理、および血行動態を含む他の症状の治療に使用してよい。拮抗物質のようなアンジオテンシン受容体遮断薬由来のペプチド模倣体は、高血圧、心臓麻痺などの治療に使用できよう。オキシトシン金属ペプチド由来のあるペプチド模倣体は、陣痛誘発、分娩後出血の治療、情動行動の修正などに使用できよ

10

20

30

40

50

う。

【0091】

メラノコルチン受容体特異的薬剤の場合には、MC1-R特異的である本発明のペプチド模倣体類を、ヒトの皮膚の、UV照射によるような太陽誘導性の腫瘍性活動に対する化学的予防薬として使用可能である。本発明のMC1-R作用物質ペプチド模倣化合物類は、メラニンを作り、フェオメラニンをユーメラニンに変換するために使用してよい。暗褐色のまたは黒い色素であるユーメラニンは、黄色いまたは赤い色素であるフェオメラニンより光保護効果があると考えられている。メラニン生成過程には、表皮性メラノサイト中のMC1-Rの刺激が関わっており、それによってこれらの色素細胞内のチロシナーゼ酵素の刺激を介在し、チロシンからドーパ、次にドーパキノンを経てユーメラニンへの変換を誘導すると信じられている。直接的な太陽光線への暴露による日焼けは、表皮中でのPOMC遺伝子からのメラニン細胞刺激性ペプチドの局所的生産によって同じ経路から起きると提案されている。したがって、ユーメラニン生産の刺激とフェオメラニンからユーメラニンへの変換は、皮膚の太陽またはUV誘導腫瘍性活動の遮断において望ましい化学予防様式であろう。したがって、本発明の強力で、高親和性で、高選択性のMC1-R作用物質ペプチド模倣化合物は、皮膚のメラノサイトで腫瘍性活動を誘発する有害な太陽またはUV暴露に対する治療用の化学予防薬として使用できる。

10

【0092】

別の具体例では、MC4-R作用物質である本発明のペプチド模倣化合物類は、病的肥満や関係する症状の治療を含むエネルギー代謝や摂食行動を修正するための治療薬として使用できる。MC4-R拮抗物質である本発明のペプチド模倣化合物類もまた、食欲減退の治療のような摂食障害の治療薬として使用できる。摂食と満腹の制御センターは視床下部にある。これらの応答は、視床下部内の特定の受容体を通して信号を伝達する種々のホルモンや可溶性因子によって決まる。MC4-Rは、脳で発現することが知られており、遺伝子を標的にすることによるこの受容体の不活性化は、食欲亢進、高インシュリン血症および高血糖症に関係する円熟開始肥満症候群をマウスに引き起こした。

20

【0093】

もう一つの具体例では、本発明のペプチド模倣化合物類は、男性の勃起不全と女性の性的不全の両方の治療を含む性的不全の治療のための治療薬として使用されよう。もう一つの具体例では、本発明のペプチド模倣化合物類は、特にMC1-RおよびMC3-R作用物質金属ペプチドペプチド類を含む炎症の治療のための治療薬として使用してよい。

30

【0094】

本発明のもう一つの具体例では、MC5-R特異的である本発明のペプチド模倣化合物類は皮脂生産を減らし、したがってニキビおよび関連する疾患の治療に有効であろう。本用途のためのペプチド模倣化合物類は、ジェル、ローション、クリームや他の局所的製剤として、局所的投与のために使い勝手よく処方してよい。

【0095】

ペプチド模倣化合物類は、当分野で既知のあらゆる方法で製剤してよい。それらの方法には、錠剤、カプセル、キャプレット、懸濁液、粉末、凍結乾燥状態およびエアロゾルが含まれるが、これらには限定されず、緩衝剤、結合剤、安定剤、抗酸化剤および本技術で知られる他の薬剤と混合され製剤してよい。これらのペプチド模倣化合物類は、静脈注射、皮下注射、粘膜経路投与、経口投与、皮膚投与、皮膚パッチ、エアロゾルなどを含む、本技術で既知の全身性または部分的に全身性の手段で投与してよい。

40

本発明はさらに、本発明のペプチド模倣化合物と薬理学的に許容できる担体を含む薬理的組成物を提供する。したがって、本発明のペプチド模倣化合物は、本発明のペプチド模倣化合物類の少なくとも一つと、希釈剤、担体などのような結着剤と、安定剤、保存料、緩衝剤などのような添加物を含む1以上の薬理学的に許容できる担体を含む薬理的組成物に製剤または配合されてよい。製剤の結着剤には、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マニトール、塩化ナトリウムやクエン酸ナトリウムが含まれてよい。注射や他の液体投与製剤のためには、少なくとも

50

も1以上の緩衝剤成分を含む水が適当であり、安定剤、保存料および溶解剤を使用してもよい。固体の投与製剤のためには、澱粉類、糖類、脂肪酸類などのような種々の増粘剤、増量剤、増嵩剤および担体添加物のどれかを使用してよい。局所投与製剤のためには、種々のクリーム、軟膏、ジェル、ローションなどのどれかを使用してよい。ほとんどの薬理学的製剤のためには、不活性成分が、薬剤の重量または体積の大部分を構成するであろう。薬理学的製剤のためには、種々の抑制放出性、徐放性または時間放出性の製剤または添加物のどれかを使用してよく、その結果、投与物は、本発明のペプチド模倣化合物がある一定時間かけて送達されるように製剤してよい。

本発明のペプチド模倣化合物類および薬理学的組成物類は注射により投与してよく、その投与は、静脈、皮下、筋肉内、腹腔内または本技術で良く知られる他の手段で行ってよい。一般に、本発明のペプチド模倣化合物類が細胞の表皮層を通して導入されどの投与経路を使用してもよい。投与手段には、経粘膜投与、口腔内投与、経口投与、経皮投与、吸引投与、経鼻投与などが含まれてよい。治療のための投与量は、上述の手段や本発明の技術で知られる他の手段のどれかによって、目的の治療効果を得るのに十分な量である。

【0096】

一般に、ある患者に投与される本発明のペプチド模倣化合物の実際の量は、投与の形態、使用する薬剤、そして目的の応答により、かなり広い範囲で変えてよい。これは、本技術に普通の熟練を有する人にとっては、薬理動力学的研究、血漿内半減期、投与量増大研究などのような手段により容易に求められるであろう。

【0097】

本発明を以下の非制限的实施例によりさらに説明する。

実施例1

メラノコルチン受容体特異的金属ペプチドの合成および金属イオン錯体化

ペプチド配列Ac-Nle-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂を、側鎖の官能基を酸不安定基で保護しながら、Fmoc化学を用いて合成した。レニウム錯体化は、国際特許出願PCT/US00/16396に総論的に開示されている、塩基存在下でのレニウム転移剤ReOCl₃(PPh₃)₂での処理により行った。レニウムイオン錯体化の後、得られる金属ペプチドを実施例3の方法を用いてメラノコルチン受容体特異性に関して調べた。競争的阻害結合測定において、1mMの濃度で、その金属ペプチドは、MC4-Rに対する¹²⁵I-NDP-a-MSHの98%およびMC1-Rに対して91%の結合を阻害したことが求められた。作用物質/拮抗物質状態を求めるための実施例4中のcAMP測定において、その金属ペプチドはMC1-R、MC4-RおよびMC5-Rに関して作用物質であることが求められた。Kiを実施例4の方法によって求め、以下の結果が得られた：

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1	560	28	19

実施例2

質量測定および核磁気共鳴分析

正モード用いるウォーターズマイクロマスZQ装置を用いて質量値を求めた。求めた質量値を計算値と比較し質量+1(M+1)の形で表した。

【0098】

プロトンNMRのデータは、ブルカー300MHzスペクトロメーターを用いて得た。スペクトルは、化合物類を、適宜、クロロホルム、ジメチルスルフォキシド、またはメタノールのような重水素化溶媒に溶解した後で得た。

実施例3

競争的阻害によるメラノコルチン受容体特異性の測定

競争的阻害結合測定は、pH 7.2で1 mM MgCl₂、2 mM CaCl₂、5 mM KClを含む50 mM HEPES緩衝液中の0.4 nM ¹²⁵I-NDP-a-MSH (ニューイングランドニュークリア、ボストン、マサ

チューセット、アメリカ)を用いて、hMC3-R、hMC4-R、hMC5-R、およびB-16マウスメラノーマ細胞(MC1-Rを含む)から調製された膜を用いて行った。測定管には、その受容体に対する ^{125}I -NDP-a-MSHの結合を阻害する効率を求めるための、ある選ばれた濃度の本発明の試験ペプチド模倣体を入れた。非特異的結合は、1 mM a-MSHの存在下での測定における ^{125}I -NDP-a-MSHの結合の完全な阻害によって測定した。

【0099】

インキュベーションは、室温で90分行い、その後、測定混合物を濾過し、膜を氷冷緩衝液で3回洗浄した。フィルターを乾燥させ、膜に結合した残存放射能をg線カウンター内で計数した。100%特異的な結合を、1 mM a-MSHの存在または非存在下で細胞膜に結合した放射能(cpm)の差と定義した。試験化合物の存在下で得られるcpmを100%特異的な結合で正規化し、 ^{125}I -NDP-a-MSH結合の阻害百分率を求めた。各分析は3回行い、実際の平均値を記載した。 10

実施例4

作用物質／拮抗物質状態および K_i の測定

いくつかのペプチド模倣体類の K_i (nM)は、MC4-Rに関する作用物質／拮抗物質状態と同様に求めた。メラノコルチン受容体類での化合物類の機能性評価は、MC3-R、MC4-RまたはMC5-Rを発現するHEK-293細胞中およびB-16マウスメラノーマ細胞(MC1-Rを含む)中での細胞内cAMPの蓄積を測定することにより行った。拮抗活性は、それらの化合物に暴露させた後で、a-MSH誘導cAMPレベルを測定することによって求めた。10 mM HEPES、pH 7.5、5 mM MgCl_2 、1 mM グルタミン、0.1%アルブミンおよびフォスホジエステラーゼ阻害剤である 3-イソブチル-1-メチル-キサンチン0.6 mMを含むEarle均衡化塩溶液に懸濁させた細胞をウェル当たり 0.5×10^5 細胞の密度で96穴プレートに移植した。細胞は、a-MSHの存在または非存在下、37°Cで1時間、試験化合物類とインキュベートした。cAMPレベルは、細胞溶解液中でEIA(アマシャム)により測定した。データ解析および EC_{50} 値は、プリズムグラフパッドソフトを用いる非線形回帰分析により求めた。 20

実施例5

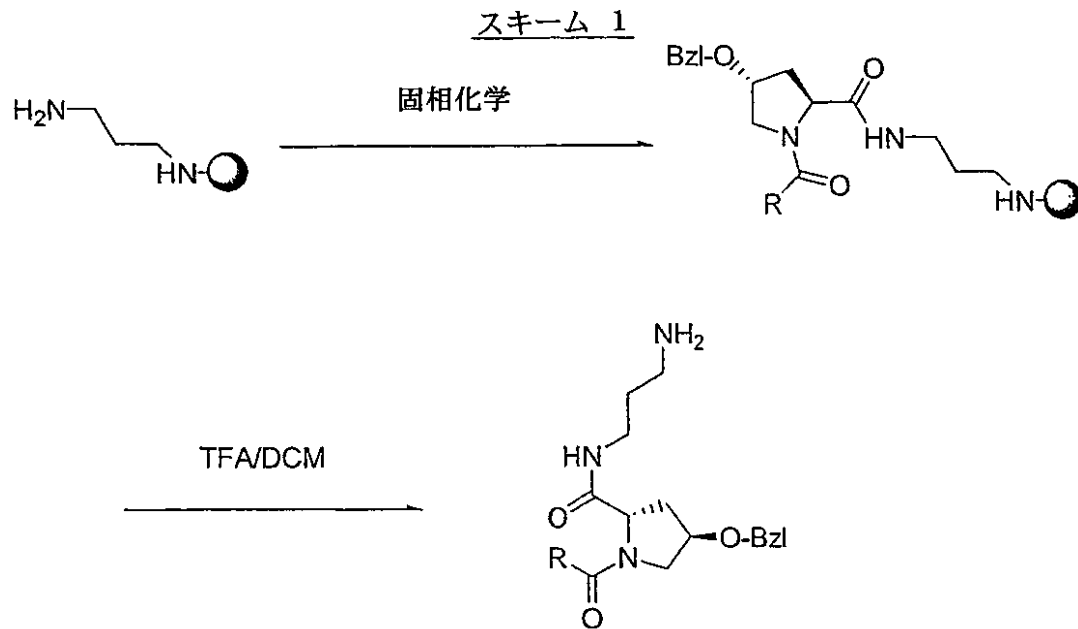
ピロリジン型化合物類の合成のための一般的手順

1,4-ジアミノブタントリチル樹脂(0.1ミリモル、ノボバイオケム)をDCM中で30分間、膨潤させた。溶媒を除去し、NMP中、N-Fmoc-O-ベンジル-ヒドロキシプロリン(0.4ミリモル)、TBTU(0.4ミリモル)およびDIEA(0.6ミリモル)をその樹脂に加えた。それを窒素下で30分間、攪拌し、NMPで2回およびDCMで2回洗浄した。Fmoc基はその樹脂をNMP中ピペリジン(2%)で20分間処理してはずした。NMPで3回およびDCMで3回洗浄した。次に、Fmocで保護された目的のアミノ酸を上述と同じ要領で樹脂に付着させた。カルボン酸上のN末端の保護基も同様に結合させた。または、樹脂を乾燥ピリジン中の無水物(6ミリモル)と1時間攪拌して使用した。 30

スキーム1に示すように、樹脂上に化合物を完全に集合させた後、Fmoc基が存在するならば除去し、樹脂を、NMPで3回、DCMで3回、そしてメタノールで3回洗浄した。次に、樹脂を、真空下で完全に乾燥させた。最後の化合物は、TIS/TFA/DCM(2 mL; v/v/v=5/50/50)で1時間、処理することで樹脂から除去した。有機性液体を留去し、残渣をHPLCで精製して最終化合物を得た。質量分析を行い、化合物の分子量を確認した。 40

【0100】

【化21】



10

実施例 6

ピペリジン-2-オン化合物類の合成のための一般的手順

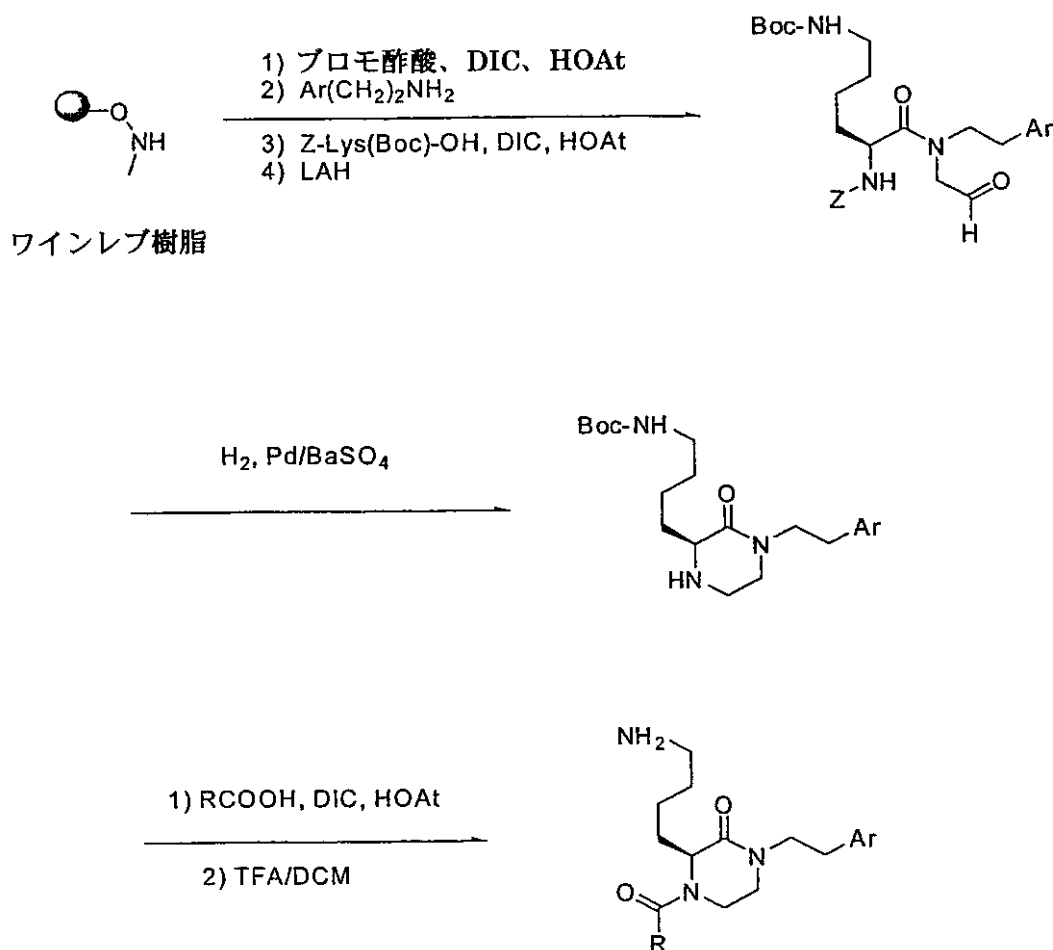
方法A。この方法をスキーム2にまとめる。ワインレブAM樹脂（1.5ミリモル、ノボバイオケム）をDCM中で1時間、膨潤させた。Fmoc基は、NMP中ピペリジン（20%）での処理により除去した。樹脂は、NMPで3回、DCMで3回洗浄した。

【0 1 0 1】

【化 2 2】

20

スキーム 2



10

20

2-ブロモ酢酸 (7.5ミリモル、アルドリッチ) とHOAt (7.5ミリモル、アルドリッチ) をDMF (10 mL) に別々に溶かし、次にDIC (7.5ミリモル) をゆっくり添加した。30分間、攪拌後、調製した樹脂にこの溶液を添加した。樹脂混合物を20時間、激しく攪拌した。

次に、樹脂混合物を、DMFで2回、DCMで2回洗浄した。次に、目的のアミン (75ミリモル) をDMSO (16 mL) 中のこの樹脂に添加し、得られる混合物を、24時間、攪拌し、DMSOで2回、DMFで2回、DCMで2回洗浄した。樹脂上に生成する二級アミンを、24時間、DCM/DMF (25 mL; v/v = 4/1) 中で、HOAt (15ミリモル) とDIC (15ミリモル) を用いてZ-Lys(Boc)-OH (5ミリモル) と結合させた。樹脂を、DMFで2回、DCMで2回、メタノールで2回そしてエーテルで洗浄し、次に真空下で一夜、乾燥させた。

乾燥させた樹脂は、窒素下で乾燥THF (20 mL) 中で1時間、膨潤させた。このLAHの溶液に、0°CでTHF (1.875ミリモル) をゆっくり添加した。さらに1時間攪拌後、硫酸水素カリウム水溶液 (1.25等量) で反応を停止させた。樹脂を濾過により除去し、DCMで3回洗浄した。合わせた濾液を減圧濃縮し、エーテルで再抽出し、食塩水で洗浄した。エーテル層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、エーテルを留去し、粗アルデヒド化合物残渣を得、これを真空乾燥し、質量分析で調べた。得られた粗化合物をメタノール (10 mL) に溶解し、触媒量の硫酸バリウム上のパラジウム (5%) 上、水素 (1気圧) 下で2日間、攪拌した。反応は質量分析でモニターし、アルデヒドの完全な消失と、還元化合物ピペラジン-2-オンの存在を確認した。この粗化合物をさらに精製することなく次の段階に使用した。

ピペラジン-2-オンは、DMF中で、HOAt (2等量) とDIC (2等量) を用いて、室温で一夜、適当なアミノ酸誘導体 (2等量) とカップルさせた。続くアミノ酸類も同様にカップルさせた。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、v/v = 1/2) を用いて、

50

最終的な十分に保護された生成物を得た。適当な場合には、酢酸エチル中ジエチルアミン 20%溶液での処理でFmoc基を除去し、メチレンクロライド中TFA 30%溶液で1時間、処理してBoc基を除去した。最終化合物類をHPLCでの精製後、純粋な形で得た。

【0102】

方法B。方法Bをスキーム3にまとめる。乾燥DMF中に化合物A（有機カルボン酸）とHOAt（1当量）を含む溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸（2当量）を加えた。得られた混合物を室温で30分間、攪拌した。エタノールアミン（2当量）を加え、16時間、反応を行わせた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、1N塩酸で2回、1N水酸化ナトリウムで2回、そして食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮後、生成物Bをシリカゲルカラム上でメチレンクロライド中10%メタノールで精製した。

【0103】

ジオキサンに溶かした酢酸（5当量）を同じくジオキサンに溶かした化合物B（1当量）と水素化ホウ素ナトリウム（5当量）の混合物にゆっくり添加した。溶液を2時間、還流し、反応を水で停止させた。生成物を1N塩酸でエーテルから抽出した。溶液をKOHでpH 11に調整し、エーテルで3回、抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、化合物Cを得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

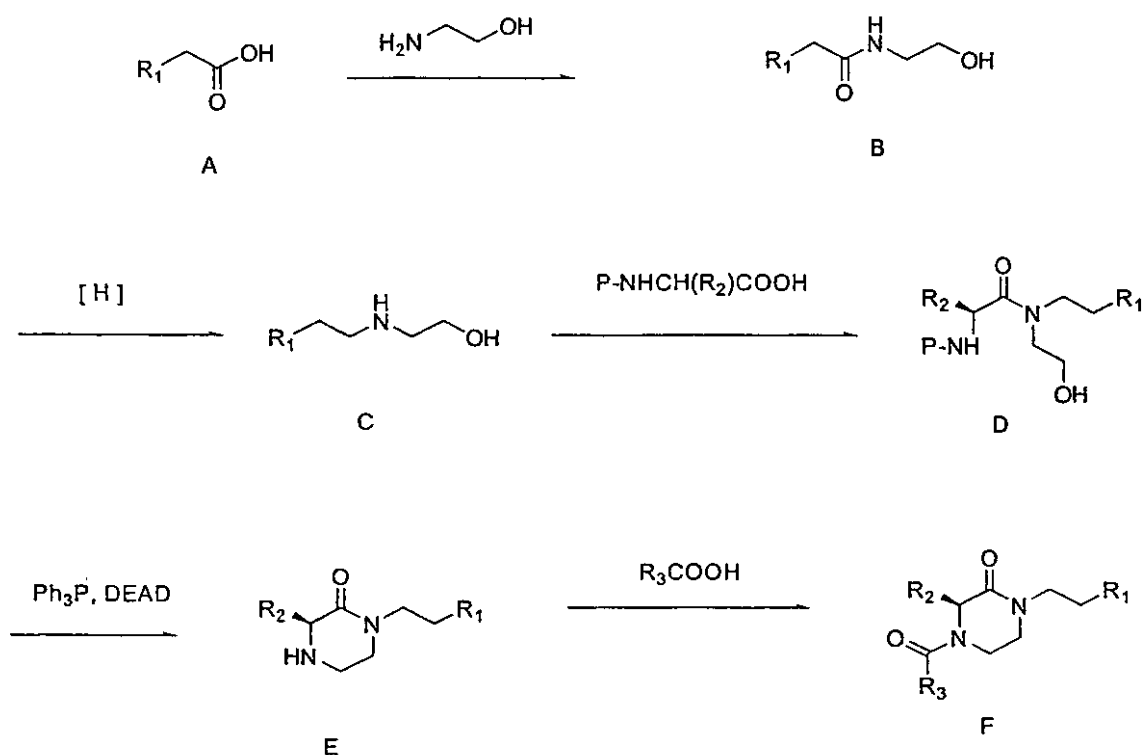
【0104】

目的のN保護アミノ酸（1当量）を、DMFに溶かしたHOAt（1当量）とDIC（1当量）に加え、得られる溶液を30分間、攪拌した。次に化合物Cを加え、混合物を一夜、攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラム精製により化合物Dを得た。

【0105】

【化23】

スキーム 3



保護基P（FmocまたはCbz）は、酢酸エチルに溶かしたジエチルアミン（20%）または炭素上10%のパラジウムで触媒される水素ではずした。得られる化合物を、TPP（3当量）を含む乾燥THFに溶解した。THFに溶かしたDEAD（3当量）をゆっくり添加した。反応混合物をさら

に12時間、攪拌し、溶媒を留去し、生成物Eをシリカゲルカラム上で酢酸エチル／メタノール(v/v = 4/1)で精製した。

【0106】

最終化合物Fは、実施例6の方法Aで説明したように合成した。

【0107】

方法C。反応スキームをスキーム4に示す。ディーンスタークトラップを付けた丸底フラスコに、ベンゼンに溶かしたジエタノールアミン(1当量)とベンズアルデヒド(1当量)の混合物を入れ、4時間、共沸的に還流した後、溶媒を留去した。生成物Bが無色の油状物として得られ、これを次の反応に使用した。

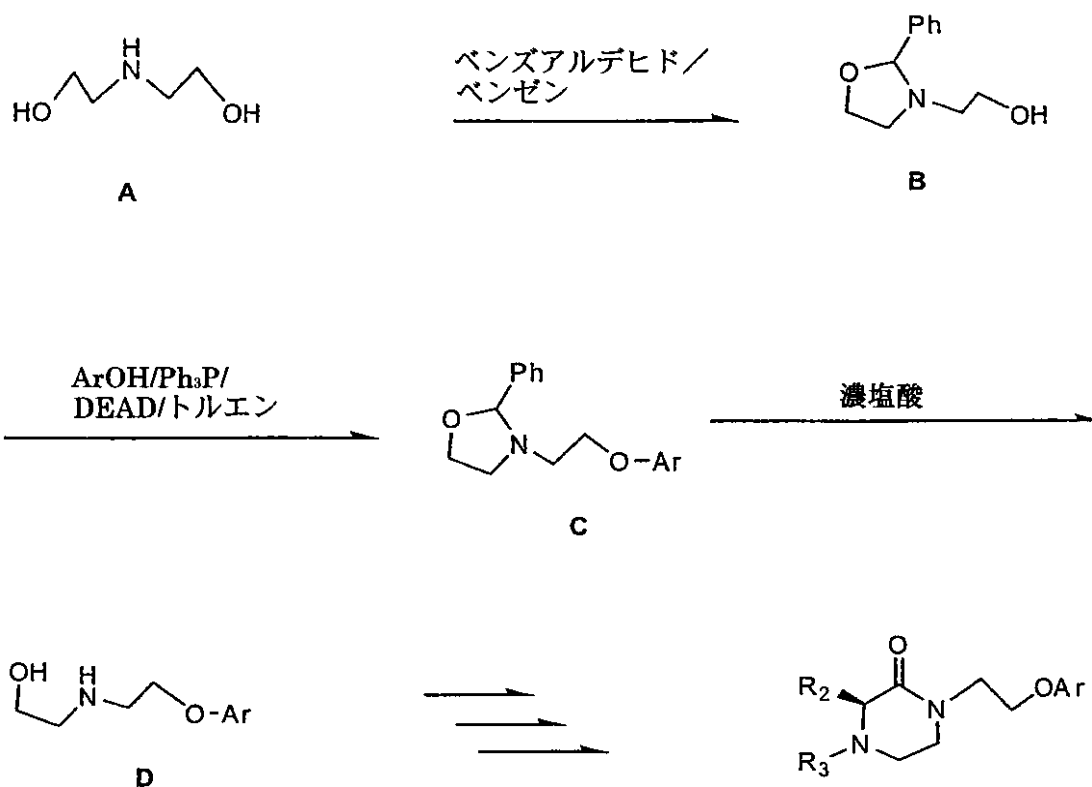
【0108】

化合物B(1当量)、2-ナフトール(1.3当量)およびTPP(1.5当量)をトルエン(80 mL)に溶かした。トルエンに溶かしたDEAD(1.1当量)を、窒素下、0℃で滴下した。反応混合物を室温で一晩、攪拌した。反応の完了は、TLCでモニターした。反応終了後、濃塩酸(1 mL)を反応混合物に加え、50℃で1時間、攪拌した。生成した析出物を濾過で集め、DCMで2回、洗浄した。集めた白色固体を1N水酸化ナトリウム(20 mL)に溶解し、溶液を酢酸エチル30 mLで4回抽出した。合わせた有機層を水で3回、食塩水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると、生成物Dが白色結晶性固体として得られた。最終化合物Eは、実施例6、方法AとBを用いて合成した。

【0109】

【化24】

スキーム 4



実施例7

ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-4-オンの合成のための一般的手順

この方法をスキーム5に示す。DCMに溶かしたN-(tert-ブトキシカルボニル)-O-ベンジル-ヒドロキシプロリンの溶液に、NMM(1当量)とクロロ蟻酸イソブチル(1当量)を-15℃で加え

10

20

30

40

50

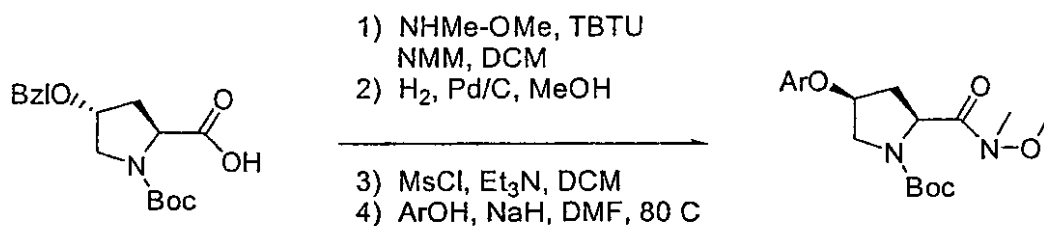
、30分間、攪拌した。N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸(1.5当量)とNMM(1.5当量)の溶液をその混合物に加え、30分後、反応混合物を室温まで下げ、一夜、攪拌した。溶媒を留去し、残留物を、酢酸エチル-ヘキサン混合物(v/v = 2/1)を用いてシリカゲルカラムで精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-0-ベンジル-ヒドロキシプロリンジメチルヒドロキサミドを得た。0-ベンジル基は、水素1気圧下でメタノール中で、炭素上10%パラジウムを用いて10時間かけてはずした。濾過の後、溶媒を留去し、得られる化合物を真空乾燥後、次の段階の反応に用いた。エーテル結合の生成は、次の方法Aまたは方法Bのいずれかでを行った。

【0110】

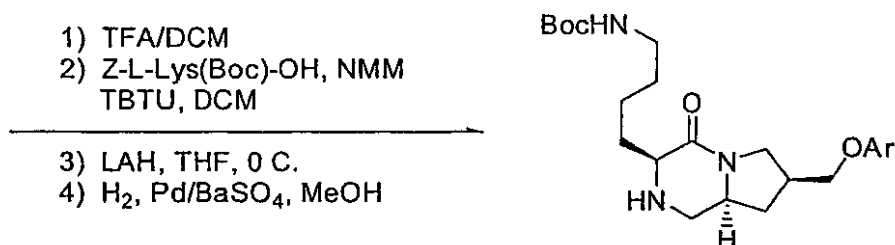
【化25】

10

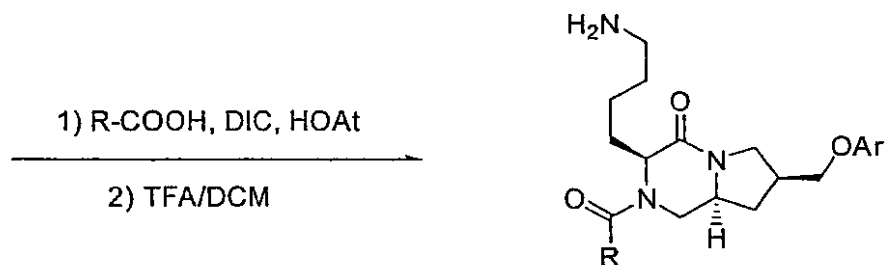
スキーム 5



20



30



40

方法A N-(tert-ブトキシカルボニル)-ヒドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミド、芳香族アルコール(1.5当量)およびTPPをTHFに溶解した。この溶液に、THFに溶かしたDEAD(1.5当量)を0℃で滴下した。12時間後、溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶かし、1N水酸化ナトリウム、水、食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。酢酸エチル-ヘキサン(v/v = 2/1)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製された0-置換 N-(tert-ブトキシカルボニル)-ヒドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミドが得られた。

【0111】

方法B メタンスルホン酸クロライド(2当量)を、N-(tert-ブトキシカルボニル)-ヒ

50

ドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミドとTEA(2等量)のDCM溶液に0℃でゆっくり加えた。反応混合物をさらに10分間、攪拌し、室温になるまで、さらに45分間、攪拌した。次に溶媒を留去し、残留物を水に溶解させた。それを酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を留去し、残留物を真空乾燥させ0-メシル N-(tert-ブトキシカルボニル)-ヒドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミドを得た。この反応の収率は100%に達した。水素化ナトリウム(2当量)をDMFに懸濁させた液に、DMFに溶解させた芳香族アルコール(2当量)を、激しく攪拌しながら添加した。水素放出の完了後、0-メシル N-(tert-ブトキシカルボニル)-ヒドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミドのDMF溶液を加え、16時間、攪拌した。次に、反応温度を90℃まで上げ、24~48時間、攪拌を継続した。冷却後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回、抽出した。合わせた有機層を水で2回、食塩水で1回、洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を留去し、生成物を、実施例7の方法Aに従って精製した。上記の方法でエーテル結合を生成させた後、0-置換 N-(tert-ブトキシカルボニル)-ヒドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミドからDCMに溶かしたTFA25%で1時間、処理することでtert-ブトキシカルボニル基をはずした。溶媒を留去した後、化合物をDCMに溶解し、NMM(1当量)を添加した。その化合物は、塩化ギ酸イソブチルを、Z-Lys(Boc)-OH(1当量)とNMM(1当量)のDCM溶液と-15℃で30分間ゆっくり攪拌することにより別々に得られた反応混合物と混合した。次に、合わせた溶液を室温でさらに16時間、攪拌した。溶液を留去した後、残留物を、酢酸エチルを溶離液としてシカゲルカラムで精製した。上で得られた0-置換 N-(N-ベンジルオキシカルボニル-N'-tert-ブトキシカルボニル-リジル)-ヒドロキシプロリン N,0-ジメチルヒドロキサミドを乾燥THFに溶解し、溶液を0℃まで冷やした。THFに溶解したLAH(1.25当量)をゆっくり加え、反応混合物をさらに30分間、攪拌した。反応は、硫酸水素カリウム水溶液(1.75当量)で停止させた。溶液をエーテルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を留去し、乾燥させた。得られるアルデヒド誘導体は精製せずに次の反応に使用した。前の工程からの生成物をメタノールに溶解し、触媒量の硫酸バリウム中パラジウム(5%)を添加し、混合物を1気圧の水素で3日間、水素化した。反応は、質量分析によりモニターした。得られる混合物を濾過し、溶媒を留去し、2,7-二置換ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-4-オンを得た。この化合物をさらに精製することなく使用した。この2,7-二置換ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-4-オンは、DMFに溶かしたH0At(2当量)とDIC(2当量)を用いて、目的のアミノ酸残基類(2当量)と室温で一夜、カップルさせた。他のアミノ酸誘導体類も同様にカップルさせた。最終的に完全に保護された化合物は、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、v/v = 1/2)で精製した。適当な場合には、酢酸エチルに溶かしたジエチルアミン(20%)での処理でFmoc基をはずし、DCMに溶かしたTFA(30%)で1時間、処理してBoc基をはずした。最終化合物類は、HPLCでの精製の後、純粋な形で得られた。

【0112】

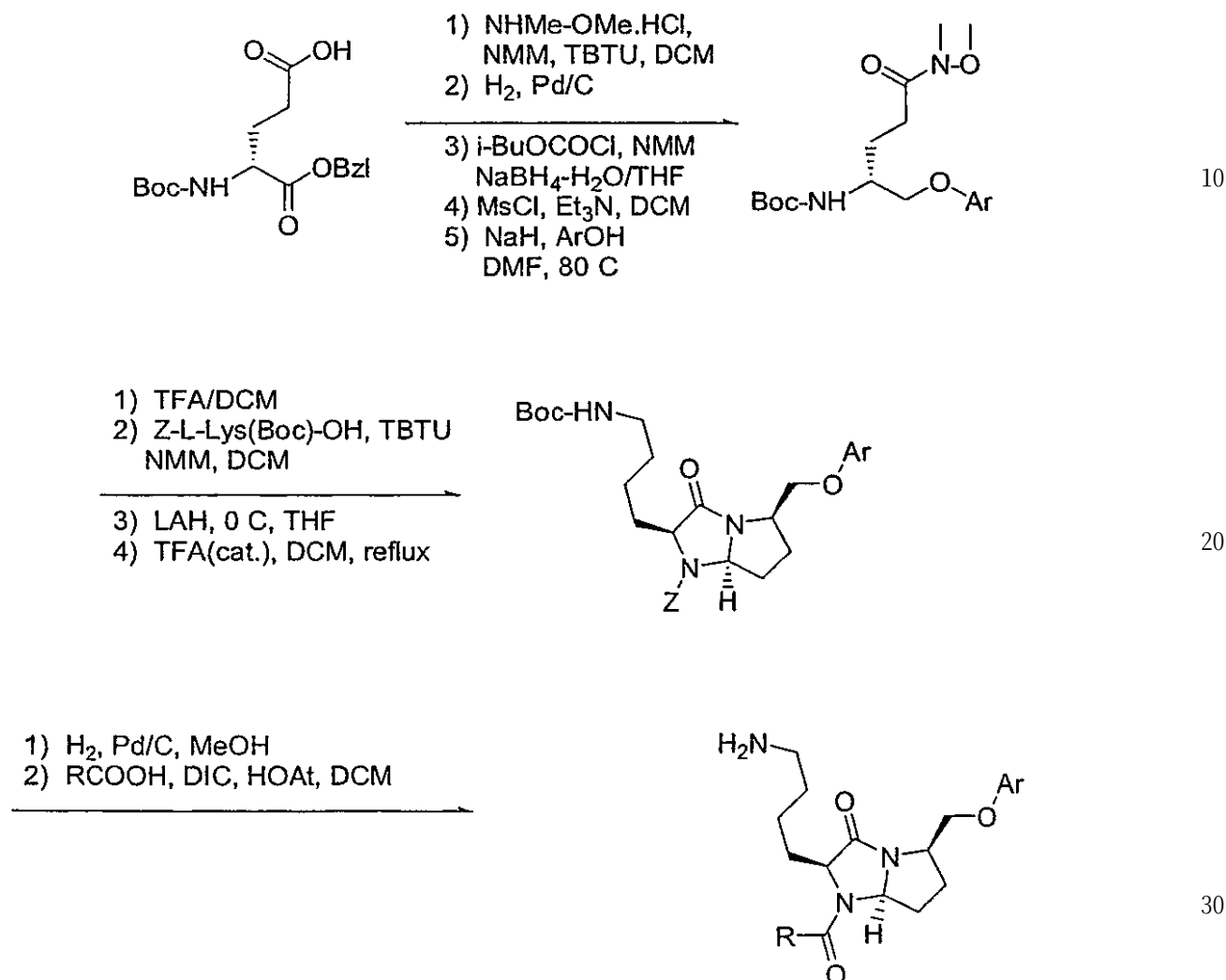
実施例8

置換ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-オンの合成のための一般的手順
一般的方法をスキーム6に示す。TBTU(1当量)を、乾燥DCMに溶かしたN-(tert-ブトキシカルボニル)-グルタミンベンジルエステルおよびNMM(1当量)の溶液に加え、混合物を室温で30分間、攪拌した。DCMにN,0-ジメチルヒドロキシアミン塩酸(1.5当量)とNMM(1.5当量)を溶かした混合物を上記のものとは別に30分間、攪拌した。これらの二つの混合物を合わせ、室温で18時間、攪拌した。有機溶媒を留去し、残留物をフラッシュクロマトグラフカラムにかけ、酢酸エチル/ヘキサン(v/v = 2/1)で溶離し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミンベンジルエステルを得た。メタノール中に用意した、N-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミンベンジルエステルと触媒量の炭素中パラジウム(10%)を室温、1気圧の水素下で一夜、攪拌した。濾過および溶媒留去の後、透明な油状生成物が得られ、これを次の段階に用いた。

【0113】

【化26】

スキーム 6



THFにN-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミン(3.9 g, 13.45ミリモル)とNMM(1当量)を溶かした溶液を-15℃に保ち、それにクロロ蟻酸イソブチルのTHF溶液をゆっくり添加した。混合物をその温度でさらに30分間、攪拌した。水に水素化ホウ素ナトリウム(1.5当量)を溶かした溶液を、そのTHF溶液に少しずつ添加した。20分後、温度を室温まで上げ、さらに1時間、攪拌した。有機溶媒を留去し、残留物をカラム(DCM中10%メタノール)で精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミノールを得た。

【0114】

DCMにN-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミノールとTEA(2当量)を溶かした溶液を0℃に保ち、それにメタンスルホン酸クロライド(2当量)を添加した。その溶液を、0℃で20分間、そして室温でさらに45分間、攪拌した。溶媒を留去し、生成物を酢酸エチルで水から抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除いた後、メシル化した生成物の収量は100%に達した。

【0115】

ヘキサンで洗い、乾燥DMFに移した水素化ホウ素ナトリウム(1.5当量)を芳香族アルコール(1.5当量)と、室温でゆっくり混合した。その溶液を、水素が発生しなくなるまで1時間、攪拌した。DMFに溶かしたそのメシル化合物を上記の化合物と混合し室温で24時間、

撈拌した。次にその溶液を90℃でさらに24時間、加熱した。冷やした後、その溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回、抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラム上で酢酸エチル／ヘキサン(v/v = 2/1)で溶出させ、0-アルキル化N-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミノールを得た。

【0116】

前の工程で合成した化合物を、TFA/DCM(v/v = 1/4)中で1時間、撈拌した。溶媒を留去し、残留物を真空下で乾燥させた。得られた残留物を、DCMに溶かしたNMM(4当量)と混合した。これとは別に、Z-Lys(Boc)-OH(2当量)とNMM(2当量)のDCM溶液を、TBTU(2当量)と混合し、30分間、撈拌した。これら二つの溶液を合わせ、室温で一夜、撈拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルカラムで精製した後、0-アルキル化N-(N-ベンジルオキシ-N'-tert-ブトキシカルボニル-L-リジル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミノールを純粋な形で得た。 10

【0117】

0-アルキル化N-(N-ベンジルオキシ-N'-tert-ブトキシカルボニル-L-リジル)-5-(N,0-ジメチル-ヒドロキサミド)-グルタミノールを、乾燥THFに溶解した。この溶液を、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。この溶液に、LAH(THF中1 M, 1.25当量)をゆっくり添加した。この溶液を、この温度で30分間、撈拌し、水に硫酸水素カリウム(1.5当量)を溶かした溶液を添加することにより反応を停止させた。30分間、撈拌した後、溶媒を除き、残留物をエーテルに再溶解させた。有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。エーテル層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除き、アルデヒド誘導体を得、それをさらに精製することなく次の反応に使用した。 20

【0118】

そのアルデヒド誘導体を、触媒量のTFAを含むDCMに溶解し、得られる溶液を5時間、還流した。溶媒を除いた後、残留物をカラム上でDCM／アセトン(v/v = 8/1)で精製し、2,5-置換1-ベンジルオキシカルボニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-オンを得た。

【0119】

2,5-置換1-ベンジルオキシカルボニル-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-オンをメタノールに溶解し、触媒量の炭素上パラジウム(10%)を添加した。得られた混合物を、水素(1気圧)下で一夜、撈拌した。濾過および溶媒留去の後、残留物を真空下で乾燥させ、2,5-置換1-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-オンを得た。目的のFmoc保護アミノ酸(2当量)とHOAt(2当量)を含むDMF溶液をDIC(2当量)と混合し、10分間、撈拌し、2,5-置換1-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-オンに添加した。室温で24時間後、DMFを除き、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、Fmoc保護アミノ酸とカップルさせた2,5-置換ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-オンを得た。室温で12時間、ジエチルアミン／酢酸エチル(v/v = 1/4)中でその化合物を撈拌することにより、Fmoc基をはずした。溶媒を減圧下で留去し、残留物を得、それをさらに精製することなく使用した。目的の置換された酸(2当量)とNMM(2当量)をTBTU(2当量)とDMF中で10分間、別々に処理することにより得られる反応混合物とそれとを混合した。合わせた反応混合物をさらに24時間、撈拌した。溶媒を除去し、最終の完全に保護された化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル中20%ジエチルアミンで処理することによりFmoc基をはずし、DCM中30%TFAで1時間、処理することによりBoc基をはずした。HPLCでの精製後、最終化合物類を純粋な形で得た。 30 40

【0120】

実施例9

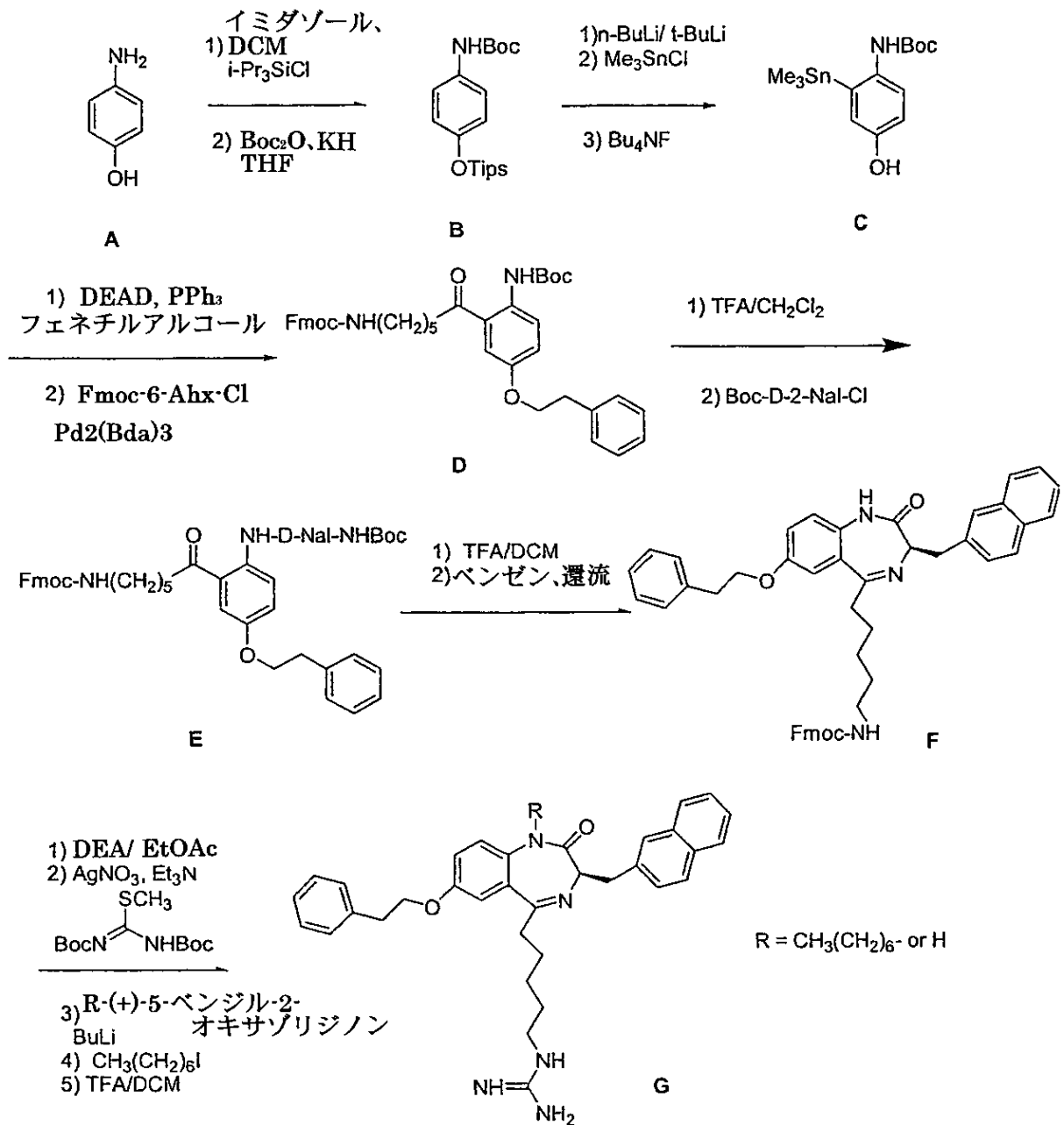
1,4-ベンゾジアゼピン化合物類の合成

1,4-ベンゾジアゼピン化合物類の合成は主にJonathan A. EllmanらがJ. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 3306-3307に記載した方法に基づいている。スキーム7に示す目的の基を得るために、いくつかの段階で変更を行う。

【0121】

【化27】

スキーム 7



メチレンクロライドに4-アミノフェノール(A)(1当量)とイミダゾール(2当量)を溶かした溶液に、0℃で、トリイソプロピルシリルクロライド(2.6当量)を添加した。得られた溶液を、1時間、攪拌し、メチレンクロライドで希釈し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を留去し、生成物をシリカゲルカラム上で精製した。

【0122】

THFに溶かした生成物(1当量)とジ-tert-ブチルジカーボネート(1当量)に、水素化カリウム(2.3当量)を0℃で少量ずつ添加した。得られた混合物を0℃で30分間、攪拌し、室温で4時間、攪拌した。その混合物に酢酸エチル(100 mL)を加え、反応を水で停止させた。得られた混合物を水で抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、留去して生成物Bを得、これをフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

【0123】

10

20

30

40

50

乾燥THF(1当量)に溶かしたBの溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(1.1.当量)を添加し、次にt-ブチルリチウム(1.3.当量)をゆっくり添加した。温度を-10℃まで上げ、2時間、攪拌し、再び-78℃まで冷却した。トリメチル錫塩化物(1.6.当量)を添加し、得られる混合物を室温で1時間、攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を留去した後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

【0124】

THFに溶かした生成物(1当量)にフッ化テトラブチルアンモニウム(1.25当量)を加えた。反応はすぐに完了し、酢酸エチルで停止させた。溶液を水、食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を留去した後、得られる生成物Cを更に精製することなく次の反応に用いた。

10

【0125】

化合物C(1当量)、フェネチルアルコール(1.2.当量)およびTPP(1.2.当量)の溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル(1.2.当量)を0℃でゆっくり添加した。得られる混合物を室温で一夜、攪拌した。溶媒の留去の後、生成物をシリカゲルカラム上で精製した。

【0126】

ベンゼンに溶かしたフルオレニルメトキシカルボニル-N-6-アミノヘキサン酸(1当量)にシュウ酸クロライド(1.8.当量)と1滴のDMFを添加した。得られる混合物を一夜、攪拌し、翌日、ベンゼンを留去した。この手順を繰り返し、真空下で乾燥し、黄色固体、フルオレニルメトキシカルボニル-N-6-アミノヘキサン酸クロライドを得、これを次の反応に用いた。

20

【0127】

乾燥THFに溶かしたこの化合物(1当量)トリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(7%水溶液)に、THFに溶かしたフルオレニルメトキシカルボニル-N-6-アミノヘキサン酸塩化物を添加した。反応混合物の色が暗くなり、一夜、攪拌した。析出したパラジウムをセライト(登録商標)濾過媒体(セライト社)での濾過で除いた。カラムで精製し、化合物Dが得られた。

【0128】

化合物DをメチレンクロライドとTFA(v/v = 1/1)に溶かし、反応を1時間、継続し、溶媒を留去した。得られる残留物を真空下で徹底的に乾燥させた。Boc-D-2-ナフチルアラニン(4当量)とトリエチルアミン(4当量)のメチレンクロライド溶液に、塩化シアヌル(2当量)を添加した。得られる混合物を3時間、攪拌し、酸クロライドを生成させた。乾燥させた残留物と2,6,-ジ-t-ブチル4-メチルピリジンの溶液に、その酸クロライド溶液をゆっくり添加した。2時間さらに攪拌処理してカラム上で精製し、目的の生成物Eを得た。

30

【0129】

化合物EをメチレンクロライドとTHF(v/v = 1/1)に溶解し、溶媒を留去した。ベンゼンを加え、反応混合物を2時間、還流した。冷却後、溶媒を留去し、得られる化合物Fを更に精製することなく次の反応に用いた。化合物F上のフルオレニルメトキシカルボニル基は、酢酸エチルに溶かしたジエチルアミン(20%)ではずし、TLCで反応をモニターした。反応が完了した後、溶媒を留去し、残留物を真空乾燥した。残留物を、アセトニトリルとTFA(1.5当量)に溶かし、1,3-ビス(t-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオイソ尿素(1当量)と硝酸銀(1.5.当量)を添加した。得られる混合物を一夜、攪拌し、翌日、溶媒を留去し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

40

【0130】

乾燥THFに溶かした、この精製化合物を0℃に冷やし、予め調製した、THFに溶かしたリチウム化5-ベンジル-2-オキサゾリジノン(4当量)を添加した。得られる溶液を1時間、攪拌した。次にヨードヘプタン(4当量)を加え、反応温度を室温まで上げ、混合物を一夜、攪拌した。溶媒を留去した後、生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られる化合物を、メチレンクロライドとTFA(v/v = 1/1)中で1時間、攪拌した。溶媒を留去し、生成物Gを得た。

50

【0131】

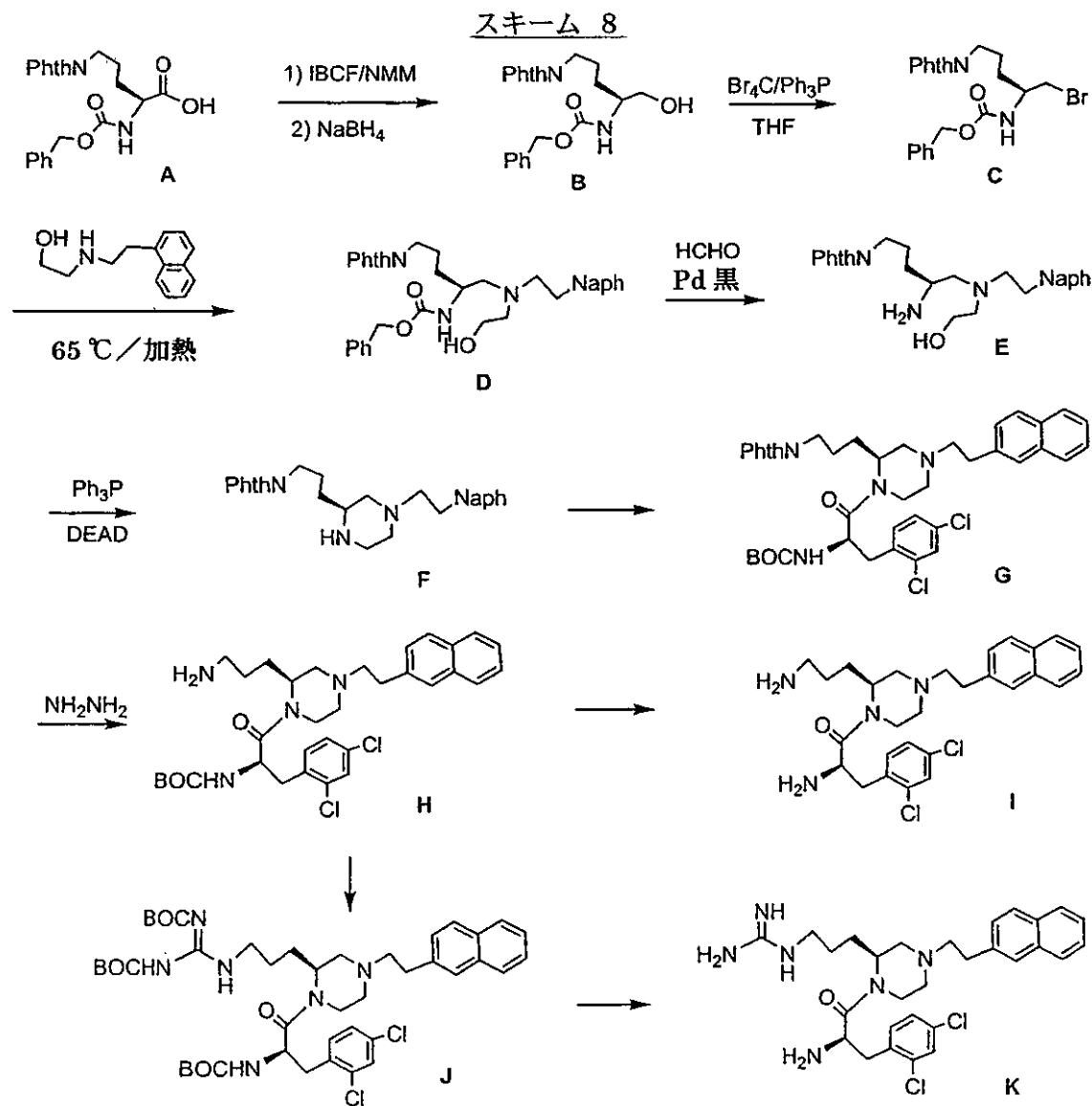
実施例10

ピペラジン型化合物類の合成

一般的手順をスキーム8に示す。

【0132】

【化28】



2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フタルイミド-ペンタン酸(A)は、Z-オルニチン(1.33g, 5.0ミリモル)、N-カレトキシ-フタルイミド(1.10 g, 5.0ミリモル)、およびトリエチルアミン(1.0 mL, 6.0ミリモル)を10 mLの乾燥THF中に溶解して得られる混合物を一夜、還流し、溶媒を減圧留去して調製した。得られた残留物を酢酸エチルに溶かし、1N塩酸、水、および飽和食塩水で順に洗い、次にMgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮し、粗生成物(2.2 g)を得た。

【0133】

粗生成物(A)を5 mLのTHFに溶解し、得られた溶液に、NMM(0.44 mL)を添加した。得られた溶液を、塩水浴で-15°Cまで冷却し、クロロ蟻酸イソブチル(0.52 mL, 1当量)を添加した。10分後、反応混合物を濾過して、生成した塩固形物を除去した。固形物は、充分な量のTHFで2回洗浄した。得られた濾液を-10°Cまで冷却し、水2 mLに溶かしたNaBH₄(0.23 g, 1.50当量)をそれに添加した。得られた反応混合物を更に15分間攪拌し、減圧濃縮した。残

留物を酢酸エチルに溶かし、10%クエン酸、飽和 NaHCO_3 、 H_2O および飽和食塩水で順に洗い、次に MgSO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン=1：1で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製した。精製した生成物[4-フタルイミド-1-ヒドロキシメチル-ブチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(B)が白色固体として得られた。1.1 g(58%)。

【0134】

B(253 mg, 0.66ミリモル)とトリフェニルフォスフィン(260 mg, 1.5当量)をトルエンに懸濁させ、 N_2 下で -20°C に冷却し、四臭化炭素(242 mg, 1.1当量)を添加した。氷冷を止め、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗生成物をヘキサン：酢酸エチル=2：1で溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製した。精製した生成物[1-ブromoメチル-4-フタルイミド-ブチル]-カルバミン酸ベンジルエステル(C)が白色固体として得られた。263 mg (99%)。

10

【0135】

ジクロロメタン2 mLにC(400 mg, 0.90 mL)とアミン(400 mg, 1.86ミリモル)を溶かした混合物を 65°C で攪拌した。溶媒を留去し、乾燥した反応生成物を 65°C で2時間加熱した。生成した粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2で溶出）で精製した。生成物(4-フタルイミド-1-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-アミノ]-メチル)-ブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(D)が白色固体として得られた。260 mg (50%)。

【0136】

メタノール中4% HCHO 21 mLに溶かした、D(240 mg, 0.41ミリモル)とパラジウム黒(80 mg)の混合物を窒素下で室温で1時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、飽和 NaHCO_3 で中和した。メタノールを留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO_3 、水、飽和食塩水で順に洗い、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。生成物2-(4-アミノ)-5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-アミノ]-ペンチル]-イソインドール-1,3-ジオン(E)を白色固体として集めた。160 mg (88%)。

20

【0137】

無水THF 10 mL中にE(150 mg, 0.34ミリモル)とトリフェニルフォスフィン(133 mg, 1.5当量)を溶かした溶液に、無水THF 1 mLに溶かしたジエチルアゾジカーボネート(65 mg, 1.1当量)を、 0°C 、窒素下で添加した。室温で4時間、攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物2-[3-[4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-2-イル]-プロピル]-イソインドール-1,3-ジオン(F)を、黄色系固体として得た。42 mg (29%)。

30

【0138】

DMF中0.5 M HOAt 0.4 mLと無水DMF 0.5 mLに溶かしたF(42 mg, 0.10ミリモル)とBOC-D-2,4-ジクロロフェニルアラニン(66 mg, 2当量)の混合物に、ジイソプロピルカルボイミド(24 mg, 2当量)を添加した。得られた反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した（ヘキサン：酢酸エチル=1：2で溶出）。精製された生成物[1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-[2-[3-フタルイミド-プロピル]-4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン1-イル]-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(G)を白色固体として得た。30 mg(40%)。

40

【0139】

メタノール中0.2 Mヒドラジン10 mLに溶かしたG(30 mg)の溶液を、室温で19時間攪拌した。質量分析の結果、反応混合物中に出発物質が残っていないことがわかった。得られた反応混合物を留去し、メタノールと3回、酢酸エチルと1回共沸させ、次に高真空下で2日間乾燥させた。粗生成物[2-[2-(3-アミノ-プロピル)-4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(H)(約30 mg)をさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0140】

粗生成物Hを、ジクロロメタン中33% TFA 3 mLで、室温で2.5時間処理した。溶媒を減圧留

50

去し、粗生成物をHPLC(10-90-60、アセトニトリル-水濃度勾配)で精製した。集めた画分を凍結乾燥した後、生成物2-アミノ-1-[2-(3-アミノ-プロピル)-4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロパン-1-オン(1)を白色固体として得た。2.1 mg (HPLCで純度>90%)。

【0141】

または、20 mg(0.033ミリモル)の粗生成物Hを、アセトニトリル5 mLに溶かした1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオイソ尿素(10 mg, 1.1当量)、硝酸銀(6 mg, 1.1当量)およびNMM(2.2当量)と室温で24時間反応させ、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製し、4.5 mgの生成物[2-[2-[3-(N',N"-ジ-tert-ブトキシカルボニル-グアニジノ)-プロピル]-4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(J)を得た。DCMに溶かした33% TFAで生成物J(4.5 mg)を処理し、得られた反応混合物を濃縮し、HPLCで精製し、1.05 mgの[1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-2-[2-(3-グアニジノ-プロピル)-4-(2-ナフタレン-2-イル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(K)を得た。

10

【0142】

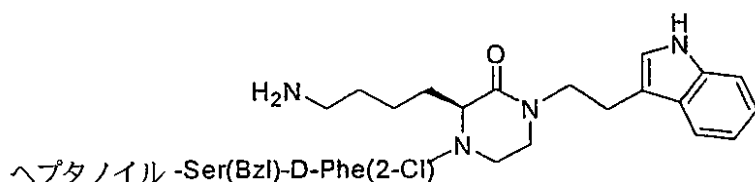
実施例11

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0143】

【化29】

20



分子量は、実施例2の方法により、785.0 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 0.8-1.9 (m, 17H), 2.25 (m, 2H), 2.75-3.25 (m, 8H), 3.35-4.05 (m, 6H), 4.55 (m, 3H), 4.9 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 6.9-7.6 (m, 14H)。実施例3の方法に従って行ったa-M 30 SHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである(3つの実験の実際の平均値で記載; 0%未満の実験結果は0%と報告)：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	51%	99%	82%

【0144】

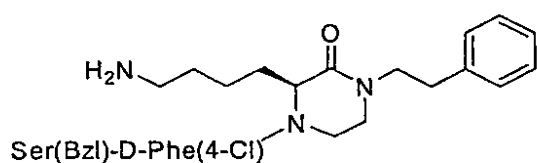
実施例12

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0145】

【化30】

40



分子量は、実施例2の方法により、634.5 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d 50

: 1.2 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 4H), 2.75-3.25 (m, 8H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.55-4.15 (m, 5H), 4.55 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 14H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
46%	39%	40%	14%

10

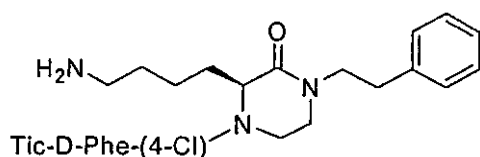
【0146】

実施例13

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0147】

【化31】



20

分子量は、実施例2の方法により、616.3 ESI-MS (M+1)と決定された。 $(^1\text{H NMR, CD}_3\text{OD})$ d : 1.2 (m, 2H), 1.55-1.85 (m, 4H), 2.8-3.25 (m, 10H), 3.55-4.25 (m, 5H), 4.4 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 13H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
68%	21%	66%	16%

30

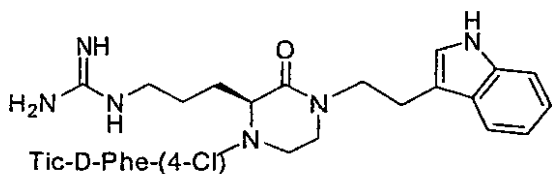
【0148】

実施例14

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0149】

【化32】



40

分子量は、実施例2の方法により、683.6 ESI-MS (M+1)と決定された。 $(^1\text{H NMR, D}_6\text{-DMSO})$ d : 1.4 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.8-3.5 (m, 10H), 3.7 (m, 2H), 4.05-4.4 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 13H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

50

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	88%	99%	89%

実施例4の方法で求めたKi値は以下の通りであった：

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3	77	2	52

10

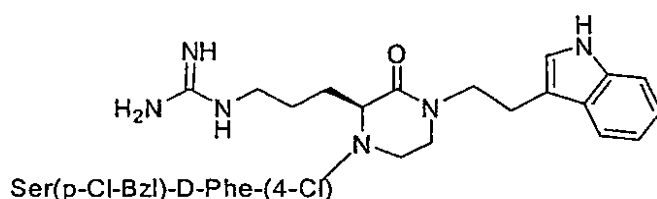
【0150】

実施例15

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0151】

【化33】



20

分子量は、実施例2の方法により、735.6 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81%	64%	94%	90%

30

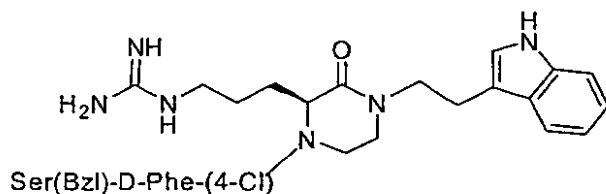
【0152】

実施例16

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0153】

【化34】



40

分子量は、実施例2の方法により、701.8 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
86%	55%	96%	81%

【0154】

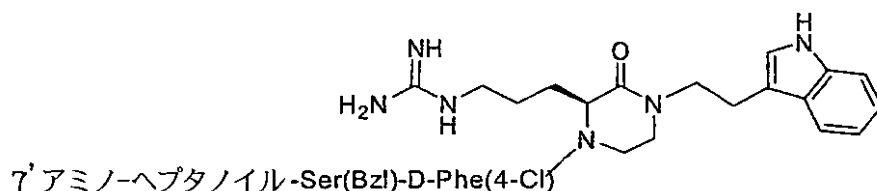
実施例17

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0155】

10

【化35】



分子量は、実施例2の方法により、829.0 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	97%	99%	94%

実施例4の方法で求めたKi値は以下の通り：

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4	17	2	32

30

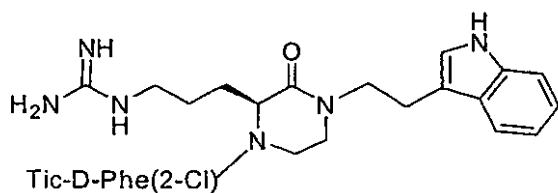
【0156】

実施例18

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0157】

【化36】



40

分子量は、実施例2の方法により、684.1 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD d : 1.4-1.9 (m, 4H), 2.7-3.3 (m, 10H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.8-4.2 (m, 3H), 4.4 (m, 2H), 4.8-5.45 (m, 2H), 6.9-7.6 (m, 13H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

50

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
95%	50%	99%	62%

【0158】

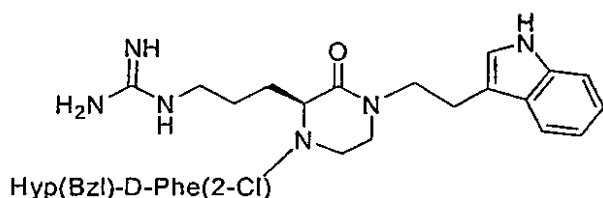
実施例19

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0159】

10

【化37】



分子量は、実施例2の方法により、728.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.4-1.9 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.95-3.25 (m, 10H), 3.4-3.55 (m, 4H), 3.4-3.55 (m, 4H), 3.7-4.2 (m, 2H), 4.3-4.45 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.8-5.45 (m, 2H), 6.9-7.6 (m, 14H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
91%	59%	99%	85%

30

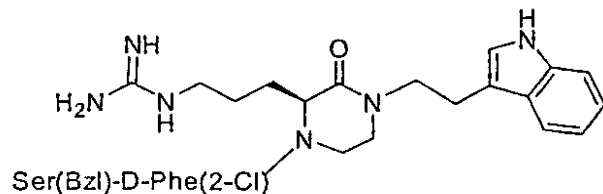
【0160】

実施例20

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0161】

【化38】



40

分子量は、実施例2の方法により、702.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.4-1.9 (m, 4H), 2.85-3.25 (m, 8H), 3.35-3.7 (m, 4H), 3.75-4.15 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.8-5.35 (m, 2H), 6.9-7.6 (m, 14H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
87%	40%	98%	71%

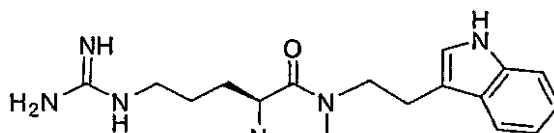
【0162】

実施例21

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0163】

【化39】



(2S,5R)-5-フェニルピロリジン-2-カルボキシル-Phe(2-Cl)

分子量は、実施例2の方法により、698.1 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
62%	22%	83%	19%

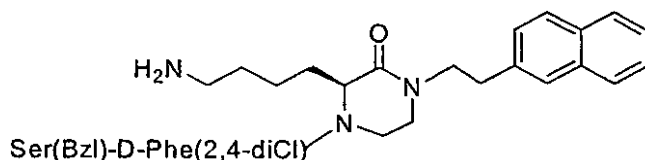
【0164】

実施例22

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0165】

【化40】



Ser(Bzl)-D-Phe(2,4-diCl)

分子量は、実施例2の方法により、718.5 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.5-3.3 (m, 8H), 3.53-3.8 (m, 4H), 4.1 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.7-5.3 (m, 2H), 7.0-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40%	47%	98%	76%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

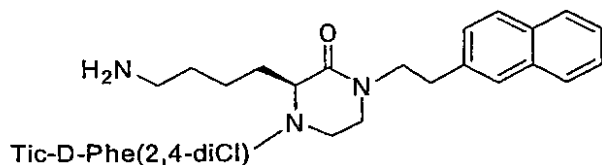
【0166】

実施例23

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0167】

【化41】



10

分子量は、実施例2の方法により、700.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.6-3.3 (m, 10H), 3.4-4.7 (m, 5H), 4.4 (m, 2H), 4.7-5.4 (m, 2H), 7.0-7.9 (m, 14H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
63%	62%	100%	80%

20

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

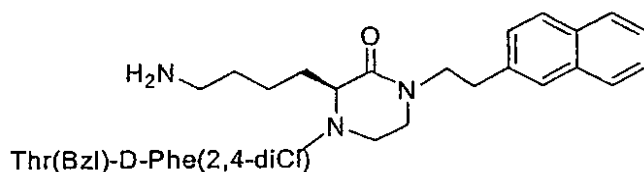
【0168】

実施例24

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0169】

【化42】



30

分子量は、実施例2の方法により、732.4 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 9H), 2.5-3.25 (m, 8H), 3.4-3.9 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.7-5.3 (m, 2H), 7.0-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

40

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
30%	34%	99%	78%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

【0170】

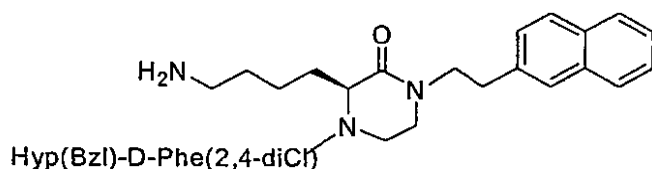
実施例25

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

50

【0171】

【化43】



分子量は、実施例2の方法により、744.5 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.55-3.3 (m, 10H), 3.4-4.15 (m, 7H), 4.4 (m, 2H), 4.7-5.4 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21%	61%	100%	83%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

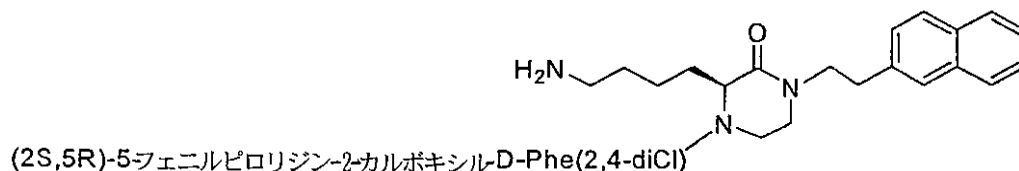
【0172】

実施例26

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0173】

【化44】



分子量は、実施例2の方法により、714.5 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.1-3.25 (m, 10H), 3.4-4.15 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.7-5.3 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	18%	92%	51%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。実施例4の方法で求めたKi値は以下の通りである：

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μM	> 1 μM	50	789

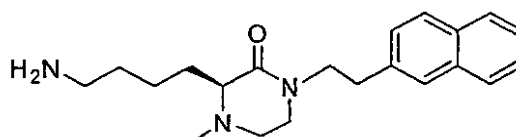
【0174】

実施例 27

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0175】

【化47】



(2R,5S)-5-フェニルピロリジン-2-カルボキシル-D-Phe(2,4-diCl)

10

分子量は、実施例2の方法により、714.5 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.1-3.3 (m, 10H), 3.45-4.1 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.75-5.3 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	9%	71%	46%

20

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

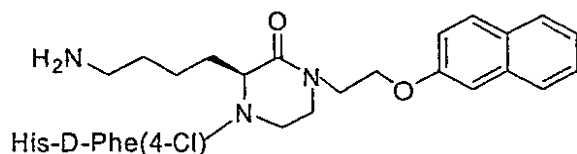
【0176】

実施例 28

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム4の一般的方法で合成した：

【0177】

【化48】



His-D-Phe(4-Cl)

30

分子量は、実施例2の方法により、660.6 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
97%	26%	56%	21%

40

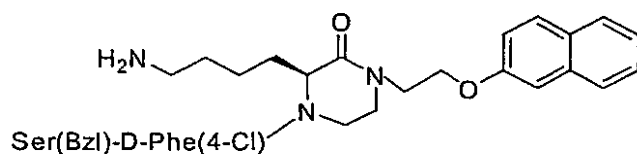
【0178】

実施例 29

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム4の一般的方法で合成した：

【0179】

【化49】



分子量は、実施例2の方法により、700.4 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
64%	21%	64%	72%

10

【0180】

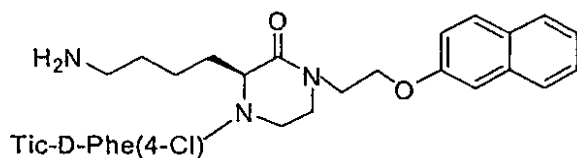
実施例30

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム4の一般的方法で合成した：

【0181】

【化50】

20



分子量は、実施例2の方法により、682.5 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
88%	35%	88%	65%

30

【0182】

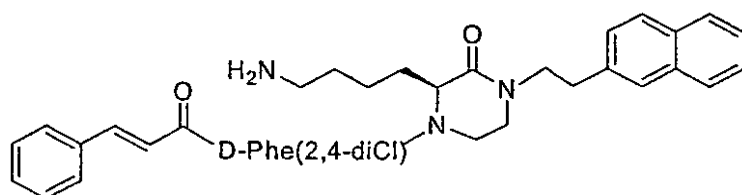
実施例31

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0183】

【化51】

40



分子量は、実施例2の方法により、671.2 ESI-MS (M+1)と決定された。 $(^1\text{H NMR, CD}_3\text{OD})$ d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.7-3.25 (m, 8H), 3.45-4.15 (m, 4H), 4.35-5.3 (m, 2H), 6.55-6.75 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合

50

物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
30%	46%	96%	60%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。実施例4の方法で求めたKi値は以下の通りであった：

10

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	13	410

【0184】

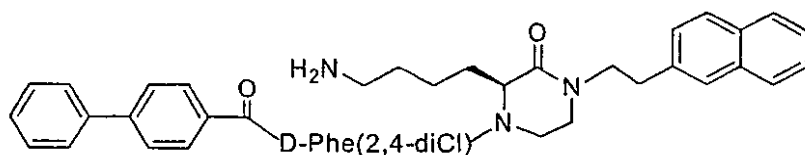
実施例32

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0185】

【化52】

20



分子量は、実施例2の方法により、735.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.6-3.25 (m, 8H), 3.4-4.15 (m, 4H), 4.35-5.3 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 19H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

30

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	72%	54%

【0186】

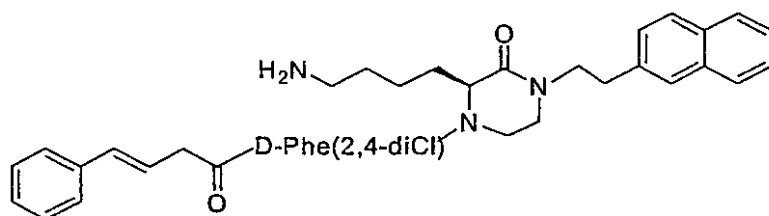
実施例33

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0187】

【化53】

40



分子量は、実施例2の方法により、685.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.9 (m, 6H), 2.6-3.25 (m, 10H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.35-5.3 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.0-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14%	25%	91%	61%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては拮抗物質であることが判明した。

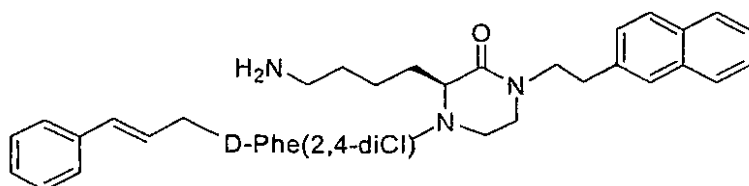
【0188】

実施例34

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0189】

【化54】



分子量は、実施例2の方法により、657.1 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 0.85-1.7 (m, 6H), 2.6-3.3 (m, 10H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.4-4.8 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.2-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	34%	92%	30%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

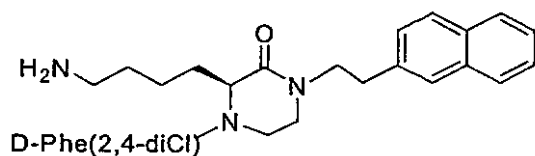
【0190】

実施例35

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0191】

【化 5 5】



分子量は、実施例2の方法により、541.4 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.6-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.4-4.7 (m, 2H), 7.1-8.0 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9%	3%	62%	4%

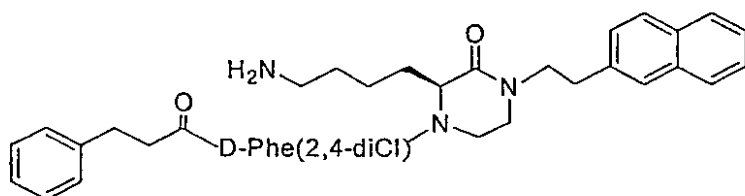
【0 1 9 2】

実施例36

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0 1 9 3】

【化 5 6】



分子量は、実施例2の方法により、673.2 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
72%	22%	92%	34%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

【0 1 9 4】

実施例37

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0 1 9 5】

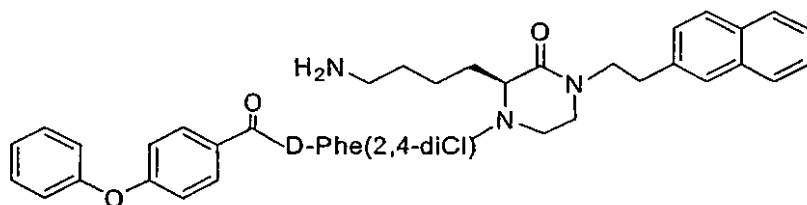
【化 5 7】

10

20

30

40



分子量は、実施例2の方法により、737.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-2.0 (m, 6H), 2.7-3.3 (m, 8H), 3.4-4.15 (m, 4H), 4.4-5.3 (m, 2H), 7.0-8.0 (m, 19H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである (3つの実験の実際の平均値で記載; 0%未満の実験結果は0%と報告) :

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
35%	51%	99%	51%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

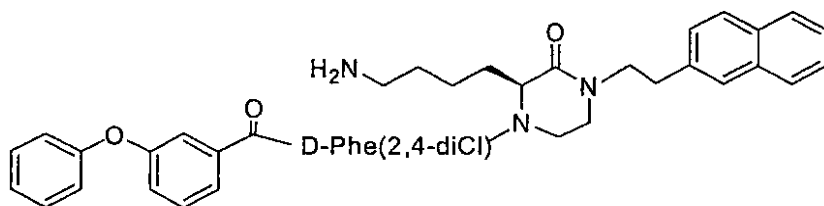
【0196】

実施例38

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0197】

【化58】



分子量は、実施例2の方法により、737.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-2.0 (m, 6H), 2.7-3.3 (m, 8H), 3.4-4.15 (m, 4H), 4.4-5.3 (m, 2H), 7.0-8.0 (m, 19H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである (3つの実験の実際の平均値で記載; 0%未満の実験結果は0%と報告) :

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	21%	97%	61%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては拮抗物質であることが判明した。

【0198】

実施例39

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

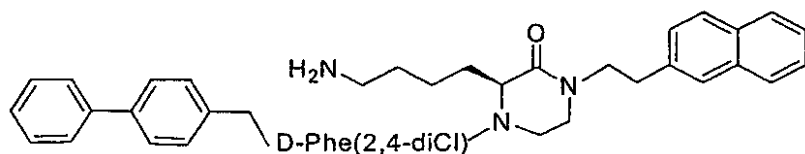
30

40

50

【0199】

【化59】



分子量は、実施例2の方法により、707.1 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d 10
: 0.9-1.7 (m, 6H), 2.6-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.4-5.1 (m, 4H), 7.2-7.9 (m, 19H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	85%	9%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1 20
-R、MC4-R、MC5-Rに関しては拮抗物質であることが判明した。

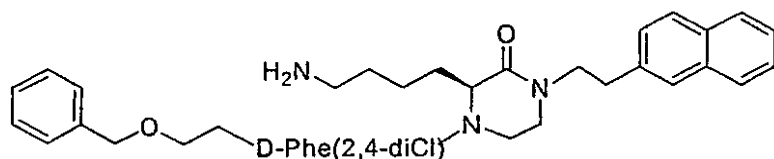
【0200】

実施例40

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0201】

【化60】



分子量は、実施例2の方法により、675.3 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
27%	17%	91%	30%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1
-R、MC4-R、MC5-Rに関しては拮抗物質であることが判明した。

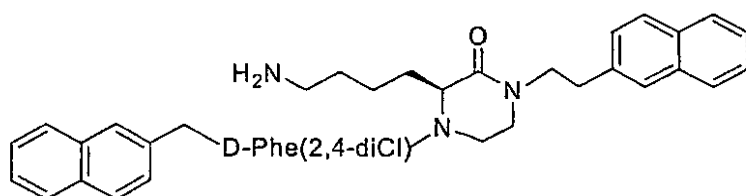
【0202】

実施例41

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0203】

【化61】



分子量は、実施例2の方法により、681.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 0.9-1.7 (m, 6H), 2.6-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.4-5.1 (m, 4H), 7.2-8.0 (m, 19H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4%	4%	84%	2%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

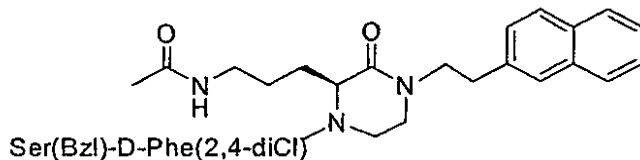
【0204】

実施例42

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0205】

【化62】



分子量は、実施例2の方法により、746.4 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.25-1.85 (m, 4H), 1.95 (d, 3H), 2.5-3.25 (m, 8H), 3.3-4.1 (m, 7H), 4.35-5.3 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13%	10%	61%	30%

【0206】

実施例43

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0207】

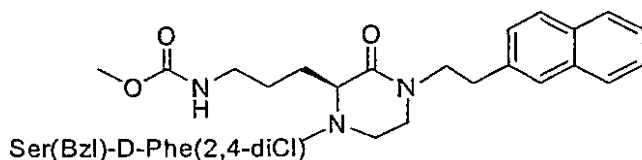
【化63】

10

20

30

40



分子量は、実施例2の方法により、762.3ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d: 1.25-1.85 (m, 4H), 2.5-3.25 (m, 8H), 3.3-4.1 (m, 10H), 4.35-5.3 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）： 10

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1%	0%	43%	20%

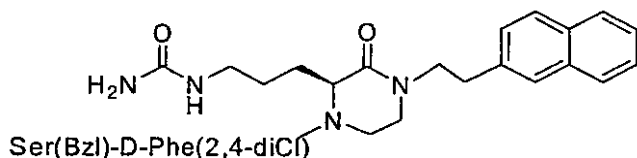
【0208】

実施例44

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した： 20

【0209】

【化64】



分子量は、実施例2の方法により、747.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d: 1.25-1.85 (m, 4H), 2.5-3.25 (m, 8H), 3.3-4.1 (m, 7H), 4.35-5.3 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）： 30

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
8%	43%	94%	66%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。 40

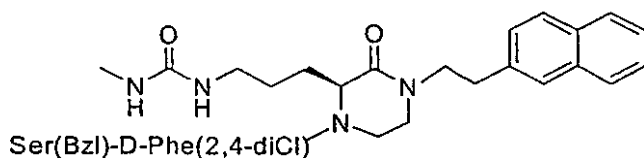
【0210】

実施例45

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0211】

【化65】



分子量は、実施例2の方法により、761.4 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.25-1.85 (m, 4H), 2.5-3.25 (m, 11H), 3.3-4.1 (m, 6H), 4.35-5.3 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
5%	11%	72%	31%

【0212】

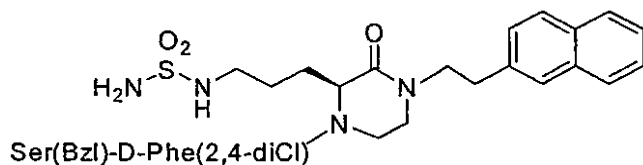
実施例46

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

20

【0213】

【化66】



分子量は、実施例2の方法により、783.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.25-1.85 (m, 4H), 2.5-3.25 (m, 8H), 3.3-4.1 (m, 6H), 4.35-5.3 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

30

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	12%	60%	25%

【0214】

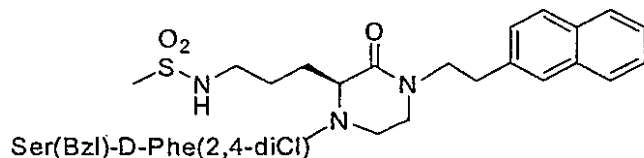
実施例47

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

40

【0215】

【化67】



50

分子量は、実施例2の方法により、782.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.25-1.85 (m, 4H), 2.5-3.25 (m, 8H), 3.3-4.1 (m, 10H), 4.35-5.3 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	9%	40%	14%

10

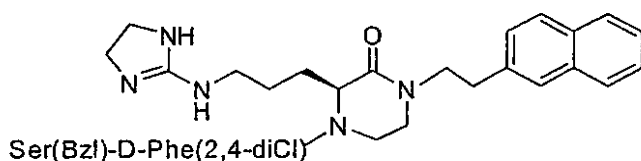
【0216】

実施例48

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0217】

【化68】



20

分子量は、実施例2の方法により、772.4 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.4-3.3 (m, 12H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.3-5.3 (m, 2H), 7.1-8.0 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
63%	60%	99%	75%

30

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。実施例4の方法で求めたKi値は以下の通りであった：

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μM	> 1 μM	4	104

40

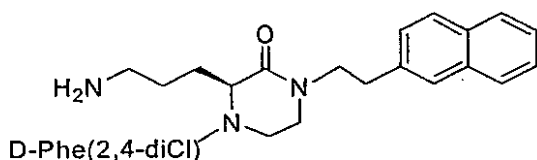
【0218】

実施例49

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0219】

【化69】



分子量は、実施例2の方法により、627.2 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2%	0%	43%	1%

【0 2 2 0】

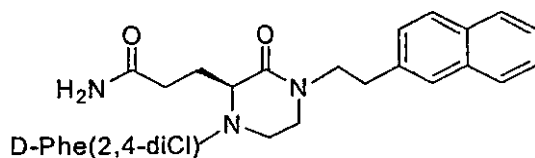
実施例50

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0 2 2 1】

【化70】

20



分子量は、実施例2の方法により、541.2 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

30

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	0%	0%

【0 2 2 2】

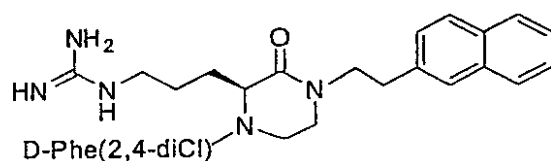
実施例51

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0 2 2 3】

【化71】

40



分子量は、実施例2の方法により、568.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
22%	47%	95%	35%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

【0224】

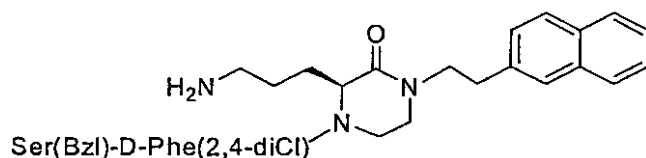
実施例52

10

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0225】

【化72】



分子量は、実施例2の方法により、704.1 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

20

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
36%	25%	94%	63%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

30

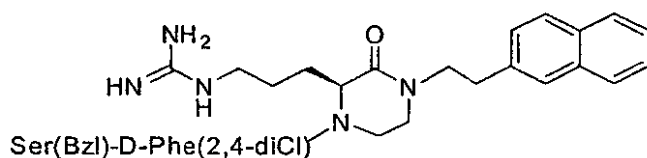
【0226】

実施例53

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0227】

【化73】



40

分子量は、実施例2の方法により、746.1 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81%	93%	99%	96%

50

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC1-R、MC4-R、MC5-Rに関しては作用物質であることが判明した。

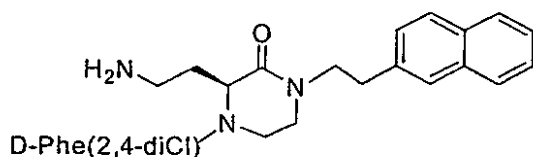
【0228】

実施例54

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0229】

【化74】



10

分子量は、実施例2の方法により、512.8 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.9 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.5-4.0 (m, 4H), 4.4-5.0 (m, 2H), 7.2-7.9 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
28%	11%	55%	23%

20

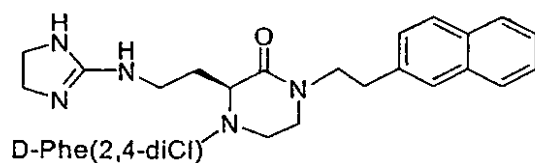
【0230】

実施例55

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0231】

【化75】



30

分子量は、実施例2の方法により、580.9 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.75 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 8H), 4.4-5.0 (m, 2H), 7.2-7.9 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
24%	14%	68%	27%

40

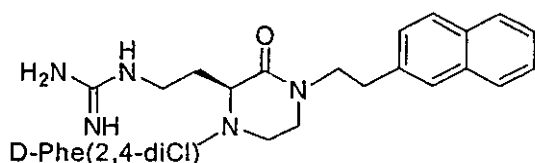
【0232】

実施例56

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0233】

【化76】



分子量は、実施例2の方法により、554.7 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.9 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 8H), 4.3-5.0 (m, 2H), 7.2-7.9 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである (3つの実験の実際の平均値で記載 ; 0%未満の実験結果は0%と報告) :

10

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21%	13%	81%	24%

【0234】

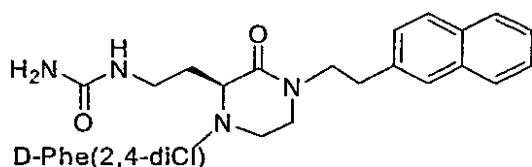
実施例57

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した :

【0235】

20

【化77】



分子量は、実施例2の方法により、555.8 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.8 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.4-4.05 (m, 4H), 4.4-5.0 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである (3つの実験の実際の平均値で記載 ; 0%未満の実験結果は0%と報告) :

30

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	0%	9%	5%

【0236】

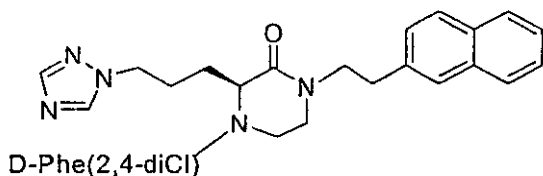
実施例58

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した :

40

【0237】

【化78】



分子量は、実施例2の方法により、579.2 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従

50

って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	0%	0%	3%

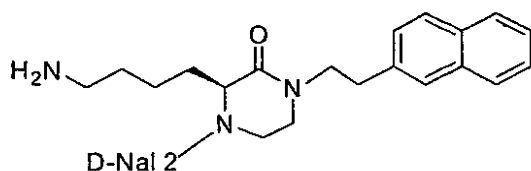
【0238】

実施例59

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0239】

【化79】



分子量は、実施例2の方法により、523.2 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
26%	14%	72%	30%

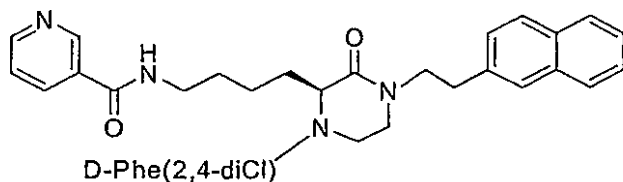
【0240】

実施例60

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0241】

【化80】



分子量は、実施例2の方法により、645.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

20

30

40

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4%	6%	23%	13%

【0242】

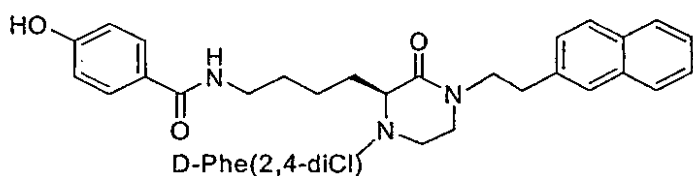
実施例61

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0243】

10

【化81】



分子量は、実施例2の方法により、660.8 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	6%	12%	26%

【0244】

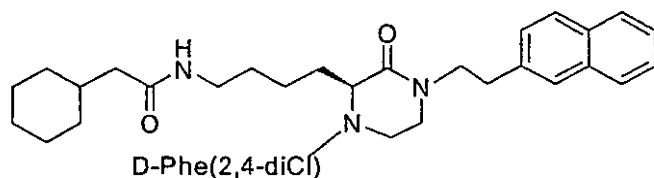
実施例62

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

30

【0245】

【化82】



分子量は、実施例2の方法により、664.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	6%	2%

【0246】

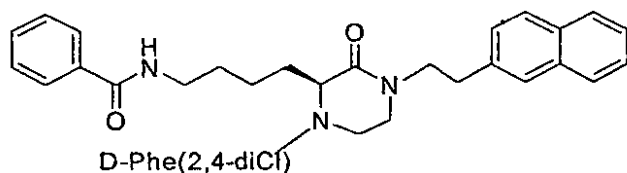
実施例63

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

50

【 0 2 4 7 】

【 化 8 3 】



分子量は、実施例2の方法により、664.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	6%	14%	6%

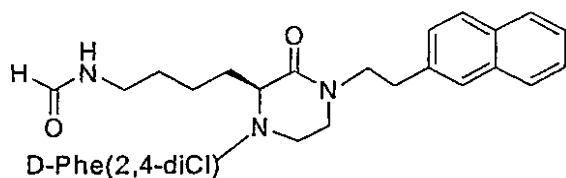
【 0 2 4 8 】

実施例 64

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【 0 2 4 9 】

【 化 8 4 】



分子量は、実施例2の方法により、568.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
8%	0%	30%	6%

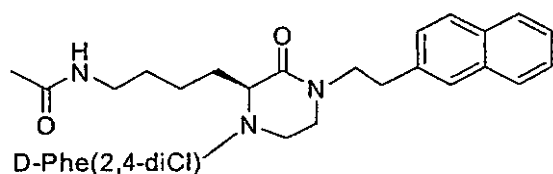
【 0 2 5 0 】

実施例 65

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【 0 2 5 1 】

【 化 8 5 】



分子量は、実施例2の方法により、582.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
17%	3%	26%	0%

【0252】

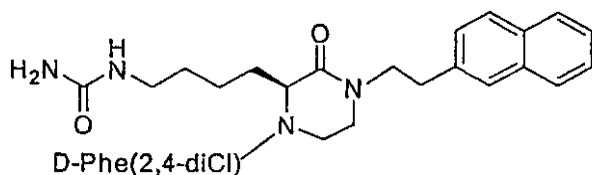
実施例66

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

20

【0253】

【化86】



分子量は、実施例2の方法により、583.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

30

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
43%	15%	49%	14%

【0254】

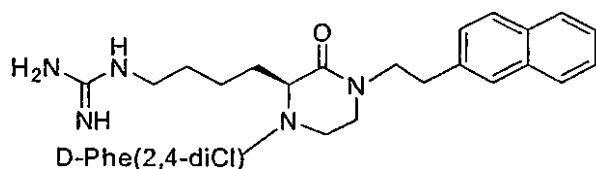
実施例67

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

40

【0255】

【化87】



分子量は、実施例2の方法により、582.9 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実

50

験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
66%	68%	96%	42%

【0256】

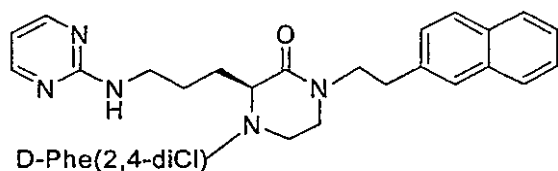
実施例68

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

10

【0257】

【化88】



分子量は、実施例2の方法により、605.8 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

20

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	9%	12%	19%

【0258】

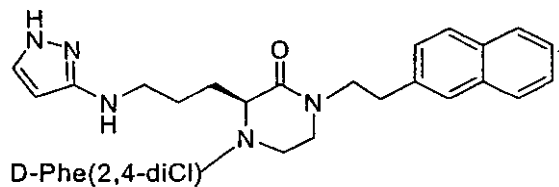
実施例69

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

30

【0259】

【化89】



分子量は、実施例2の方法により、593.1 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD d : 1.7 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.4-5.0 (m, 2H), 7.2-7.9 (m, 12H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

40

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20%	8%	3%	12%

【0260】

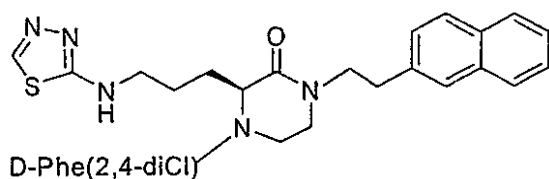
50

実施例70

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0261】

【化90】



10

分子量は、実施例2の方法により、611.0 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
28%	31%	70%	32%

【0262】

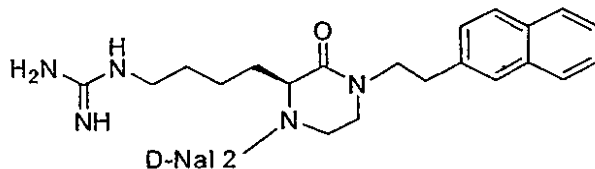
20

実施例71

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0263】

【化91】



30

分子量は、実施例2の方法により、565.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.9 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.4-4.1 (m, 8H), 4.3-5.0 (m, 2H), 7.2-7.9 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
60%	73%	97%	57%

40

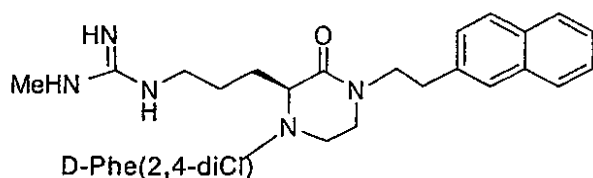
【0264】

実施例72

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0265】

【化92】



分子量は、実施例2の方法により、582.6 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD) d : 1.1-1.8 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.35-4.1 (m, 4H), 4.4-5.0 (m, 2H), 7.1-7.9 (m, 10H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

1 μM での阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
19%	43%	93%	27%

【0266】

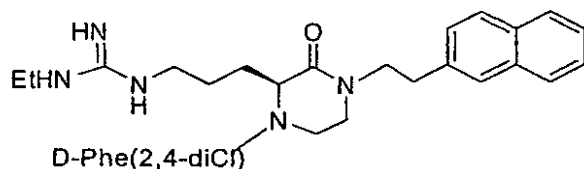
実施例73

20

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0267】

【化93】



30

分子量は、実施例2の方法により、596.6 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μM での阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14%	35%	91%	24%

【0268】

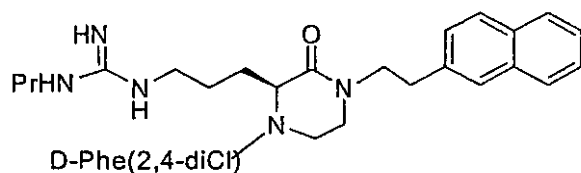
実施例74

40

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0269】

【化94】



分子量は、実施例2の方法により、610.6 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13%	34%	88%	26%

【0270】

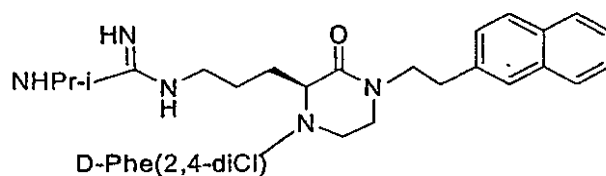
実施例75

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0271】

20

【化95】



分子量は、実施例2の方法により、610.6 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

30

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
37%	40%	85%	28%

【0272】

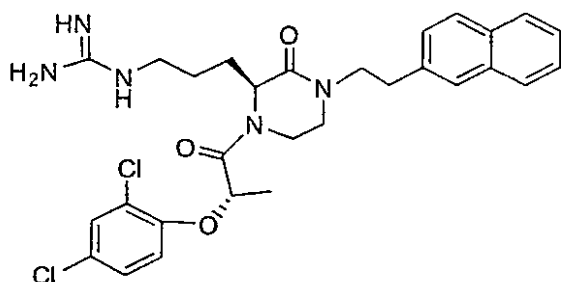
実施例76

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

40

【0273】

【化96】



分子量は、実施例2の方法により、569.5 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
38%	24%	41%	21%

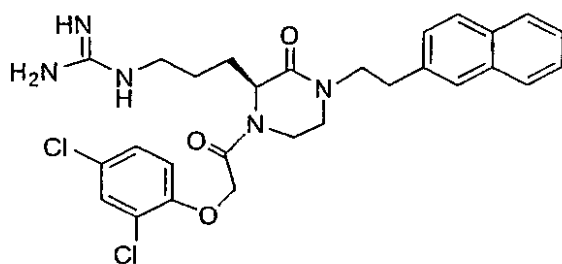
【0274】

実施例77

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム3の一般的方法で合成した：

【0275】

【化97】



分子量は、実施例2の方法により、555.6 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

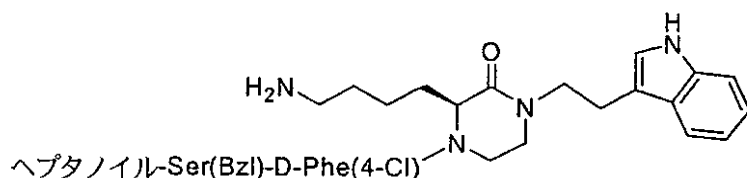
1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
15%	0%	24%	20%

実施例78

次式の化合物を、実施例6で示したスキーム2の一般的方法で合成した：

【0276】

【化98】



分子量は、実施例2の方法により、785.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 0.8-1.9 (m, 17H), 2.25 (m, 2H), 2.75-3.25 (m, 8H), 3.35-4.05 (m, 6H), 4.55 (m, 3H), 4.9 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 6.9-7.6 (m, 14H)。実施例3の方法に従って行ったa-M 10 SHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである (3つの実験の実際の平均値で記載 ; 0%未満の実験結果は0%と報告) :

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	72%	99%	99%

【0277】

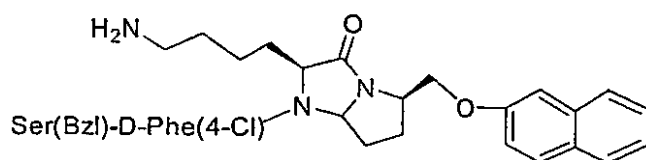
実施例79

20

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した :

【0278】

【化99】



分子量は、実施例2の方法により、712.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.7 (m, 2 30 H), 4.1 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 4.6 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.3 (m, H), 7.1-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである (3つの実験の実際の平均値で記載 ; 0%未満の実験結果は0%と報告) :

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
90%	14%	81%	86%

40

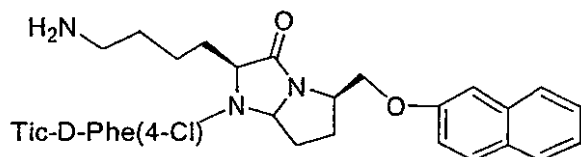
【0279】

実施例80

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した :

【0280】

【化100】



分子量は、実施例2の方法により、694.0 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 3H), 5.1 (m, H), 5.4 (m, H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
95%	24%	94%	73%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC4-Rに関しては作用物質であることが判明した。実施例4の方法で求めたK_i値は以下の通りであった：

K_i (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10	> 1 μM	24	398

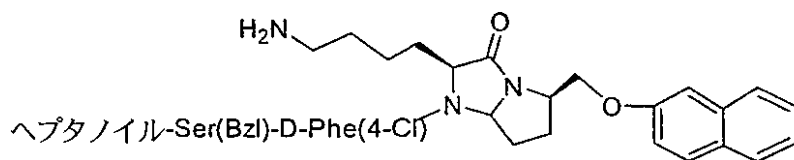
【0281】

実施例81

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0282】

【化101】



分子量は、実施例2の方法により、824.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 0.9 (m, 3H), 1.1-1.8 (m, 14H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.3-4.5 (m, 3H), 4.6 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.3 (m, H), 7.1-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
98%	75%	98%	95%

作用物質か拮抗物質かを判定するための実施例4のcAMP測定において、この化合物は、MC4

-Rに関しては作用物質であることが判明した。実施例4の方法で求めたKi値は以下の通りであった：

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13	209	23	134

【0283】

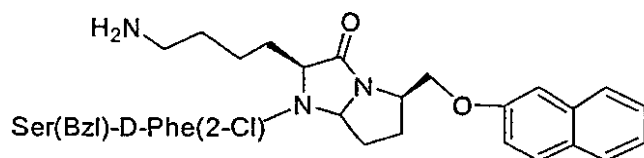
実施例82

10

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0284】

【化102】



分子量は、実施例2の方法により、711.9 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d 20 : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.3 (m, H), 7.1-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
28%	0%	60%	38%

30

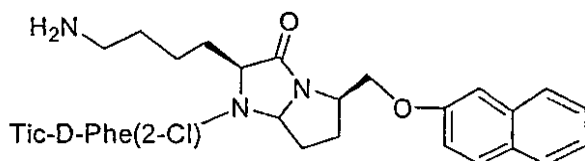
【0285】

実施例83

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0286】

【化103】



40

分子量は、実施例2の方法により、694.3 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 3H), 4.4 (m, 2H), 5.2 (m, H), 5.4 (m, H), 7.1-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
42%	2%	89%	38%

【 0 2 8 7 】

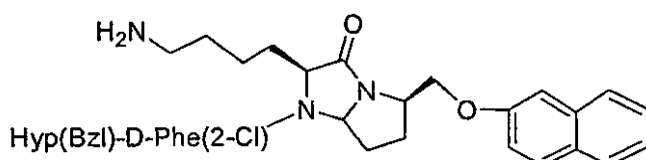
实施例 84

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【 0 2 8 8 】

10

【化 1 0 4】



分子量は、実施例2の方法により、738.0 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-2.0 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.3-2.9 (m, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 3H), 4.6 (m, 2H), 5.2 (m, H), 5.4 (m, H), 7.1-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
44%	0%	74%	37%

【 0 2 8 9 】

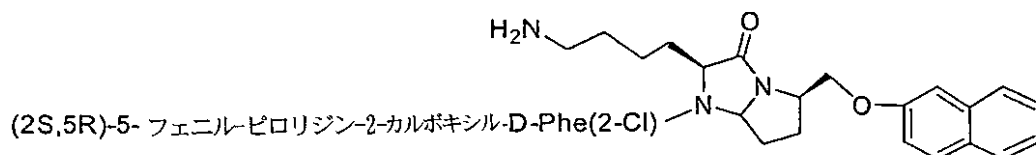
实施例 85

30

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【 0 2 9 0 】

【化 1 0 5】



分子量は、実施例2の方法により、707.9 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.2-2.9 (m, 10H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2-4.7 (m, 4H), 5.3 (m, H), 5.5 (m, H), 7.1-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

40

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4%	0%	44%	13%

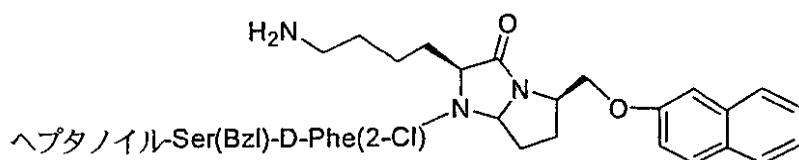
【0291】

実施例86

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0292】

【化106】



分子量は、実施例2の方法により、824.0 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
71%	30%	82%	47%

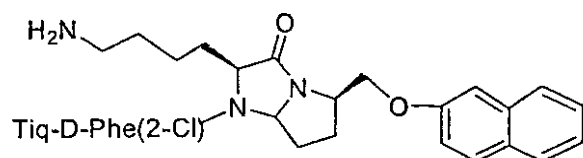
【0293】

実施例87

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0294】

【化107】



分子量は、実施例2の方法により、694.2 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.65-2.9 (m, 3H), 3.1 (m, 3H), 3.4 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.3-4.6 (m, 3H), 5.0-5.55 (m, 3H), 6.8-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行った α -MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
66%	8%	57%	46%

10

20

30

40

50

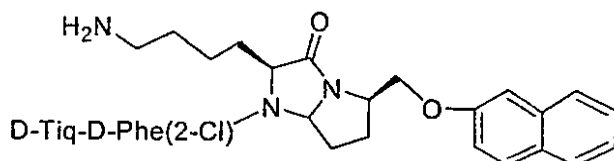
【0295】

実施例88

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0296】

【化108】



10

分子量は、実施例2の方法により、694.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-1.8 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 3.15 (m, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 3H), 5.0-5.55 (m, 3H), 6.8-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
48%	0%	37%	20%

20

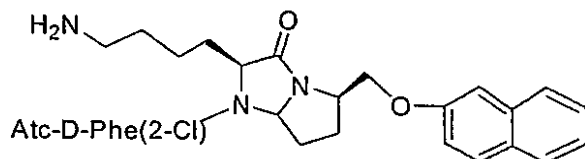
【0297】

実施例89

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0298】

【化109】



30

分子量は、実施例2の方法により、708.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-2.0 (m, 8H), 2.1-2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25-4.5 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.8-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったα-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
24%	0%	34%	22%

40

【0299】

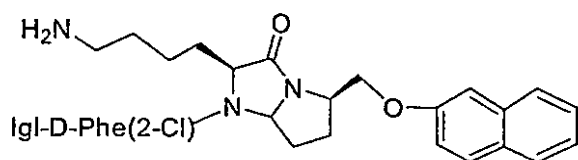
実施例90

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0300】

【化110】

50



分子量は、実施例2の方法により、708.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.0-2.0 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.65-2.9 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 3H), 5.0-5.5 (m, 3H), 6.8-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）
:

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10%	0%	12%	46%

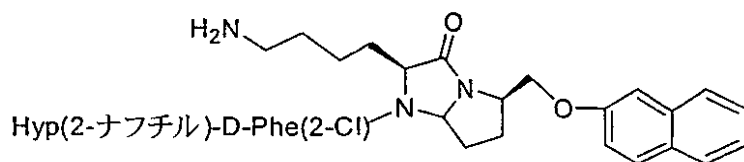
【0301】

実施例91

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0302】

【化111】



分子量は、実施例2の方法により、774.2 ESI-MS (M+1)と決定された。¹H NMR, CD₃OD) d : 1.1-2.0 (m, 6H), 2.0-2.9 (m, 8H), 2.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 3H), 5.0-5.4 (m, 3H), 6.75-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21%	0%	0%	17%

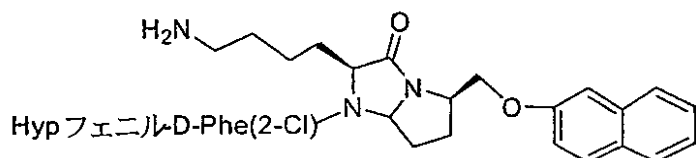
【0303】

実施例92

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0304】

【化112】



分子量は、実施例2の方法により、724.3 ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

10

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	0%	22%	21%

【0305】

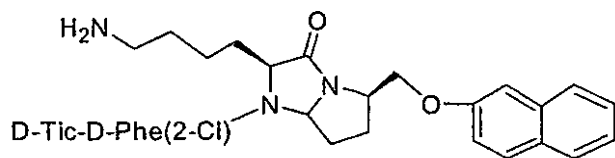
実施例93

次式の化合物を、実施例8で示したスキーム6の一般的方法で合成した：

【0306】

【化113】

20



分子量は、実施例2の方法により、694.2 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD δ : 0.9-1.85 (m, 6H), 1.95-2.85 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.05-3.55 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.9-4.5 (m, 7H), 5.0-5.4 (m, 2H), 6.75-7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に従って行ったa-MSHに対するこの化合物の競争的阻害試験結果は以下の通りである（3つの実験の実際の平均値で記載；0%未満の実験結果は0%と報告）：

30

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
47%	12%	79%	18%

【0307】

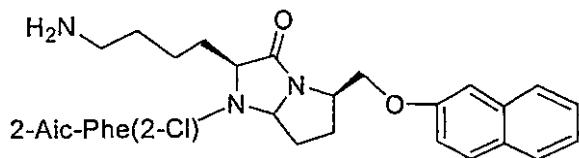
実施例94

以下の構造の化合物：

40

【0308】

【化114】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、693.9 ESI-MS (M+1)と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD δ : 1.1-1.9 (m

50

、6H)、2.0–2.8 (m、6H)、2.9–3.4 (m、4H)、3.6 (m、1H)、3.7 (m、1H)、4.15–4.5 (m、3H)、5.0–5.4 (m、3H)、7.1–7.9 (m、15H)。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた(実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告)：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
26%	2%	36%	28%

10

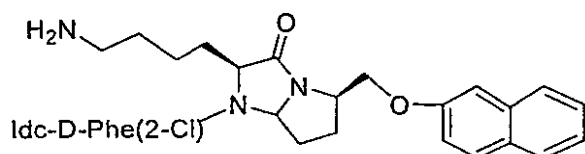
【0309】

実施例95

以下の構造の化合物：

【0310】

【化115】



20

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、679.9ESI-MS (M+1)と決定された。 $(^1\text{H NMR, CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.1–1.9 (m、6H)、2.1–2.8 (m、6H)、2.85–3.5 (m、4H)、4.05–4.5 (m、3H)、5.0–5.4 (m、3H)、6.75–7.9 (m、15H)。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた(実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告)：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
34%	0%	47%	14%

30

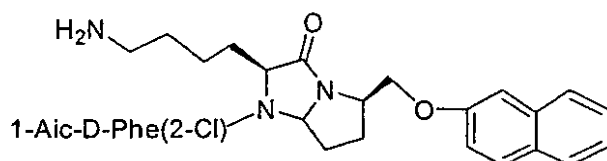
【0311】

実施例96

以下の構造の化合物：

【0312】

【化116】



40

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、694.2ESI-MS (M+1)と決定された。 $(^1\text{H NMR, CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.1–1.9 (m、6H)、2.1–3.3 (m、10H)、4.1–4.5 (m、3H)、5.0–5.4 (m、2H)、6.8–7.9 (m、15H)。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が

50

生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
39%	0%	12%	17%

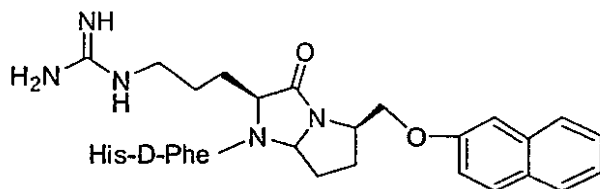
【0313】

実施例97

以下の構造の化合物：

【0314】

【化117】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、666.1ESI-MS (M+1) と決定された。 $(^1\text{H NMR, CD}_3\text{OD})$ δ : 1.1–1.9 (m、4H)、1.95–2.85 (m、5H)、2.95–3.35 (m、5H)、3.9–4.4 (m、5H)、4.7–5.4 (m、2H)、6.75–7.9 (m、14H)。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
99%	30%	69%	28%

実施例4の機能的アッセイにおいて、この化合物は、完全アゴニストとなった。Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1	> 1 μ M	226	> 1 μ M

【0315】

実施例98

以下の構造の化合物：

【0316】

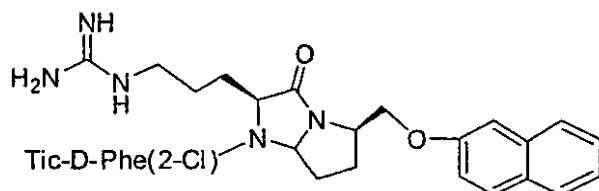
【化118】

10

20

30

40



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、722.2ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.1–1.9 (m, 4H)、2.0–2.55 (m, 4H)、2.7–3.2 (m, 6H)、4.1–4.55 (m, 5H)、4.9–5.5 (m, 2H)、7.15–7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
77%	42%	98%	87%

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、この化合物は、MC1-R及びMC4-Rに関してアゴニストであると判断された。K_iは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

K _i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81	756	9	301

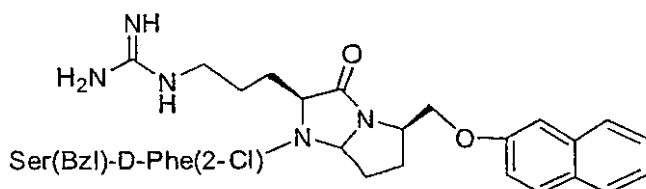
【0317】

実施例99

以下の構造の化合物：

【0318】

【化119】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、740.0ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.1–1.9 (m, 4H)、2.0–2.5 (m, 3H)、2.7–3.2 (m, 5H)、3.5 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、4.05–4.6 (m, 7H)、4.9–5.5 (m, 2H)、7.15–7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

10

20

30

40

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
57%	29%	94%	94%

【0319】

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、この化合物は、MC1-R及びMC4-Rに関してアゴニストであると判断された。Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

10

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
121	> 1 μ M	41	151

【0320】

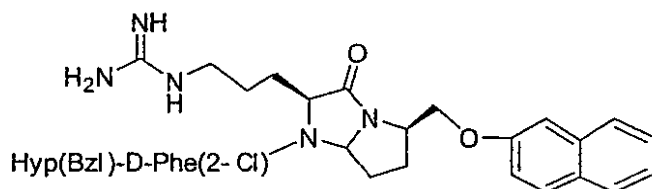
実施例100

以下の構造の化合物：

【0321】

20

【化120】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、765.6ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.2–1.95 (m, 4H)、2.0–2.95 (m, 6H)、2.0–3.2 (m, 4H)、3.4 (m, 1H)、3.5 (m, 1H)、4.1–4.55 (m, 7H)、4.9–5.5 (m, 2H)、7.15–7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
54%	40%	95%	93%

40

【0322】

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、この化合物は、MC1-R及びMC4-Rに関してアゴニストであると判断された。Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
244	854	42	284

50

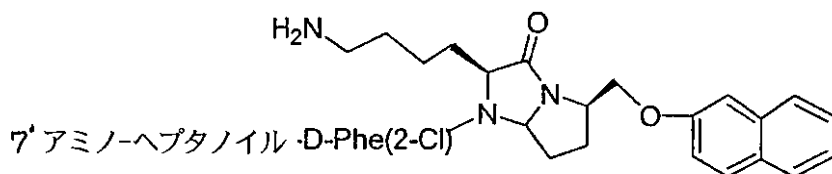
【0323】

実施例101

以下の構造の化合物：

【0324】

【化121】



10

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、689.5ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.2-2.0 (m, 12H)、2.0-2.95 (m, 6H)、2.1-3.3 (m, 12H)、4.0-4.5 (m, 4H)、4.9-5.5 (m, 2H)、7.15-7.9 (m, 11H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
95%	6%	81%	36%

20

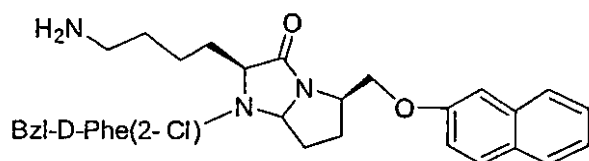
【0325】

実施例102

以下の構造の化合物：

【0326】

【化122】



30

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、624.9ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0-1.75 (m, 6H)、1.85 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、2.3-2.8 (m, 4H)、3.3 (m, 2H)、3.6-4.6 (m, 7H)、4.8-5.5 (m, 1H)、7.1-7.9 (m, 16H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

40

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	13%	16%	14%

【0327】

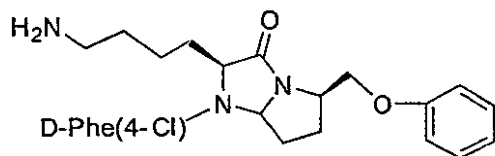
実施例103

50

以下の構造の化合物：

【0328】

【化123】



10

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、485.0ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0–1.75 (m, 6H)、1.85 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、2.25–2.8 (m, 4H)、3.2 (m, 2H)、3.65–4.55 (m, 5H)、4.8–5.5 (m, 1H)、6.9–8.0 (m, 9H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9%	0%	0%	0%

20

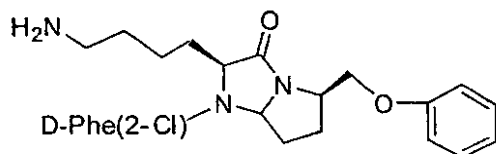
【0329】

実施例104

以下の構造の化合物：

【0330】

【化124】



30

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、484.9ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.1–1.85 (m, 6H)、1.9 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、2.25–2.85 (m, 4H)、3.35 (m, 2H)、3.6–4.6 (m, 5H)、4.8–5.5 (m, 1H)、6.9–8.0 (m, 9H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

40

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	0%	0%

【0331】

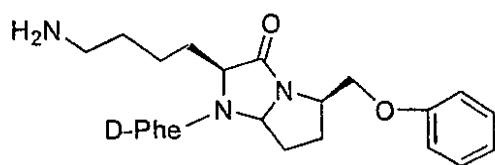
実施例105

以下の構造の化合物：

【0332】

50

【化 1 2 5】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、450.9ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.1–1.75 (m, 10H)、1.85 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、2.45 (m, 1H)、2.65 (m, 1H)、2.8 (m, 2H)、3.2 (m, 2H)、3.4–4.5 (m, 5H)、4.6–5.5 (m, 1H)、6.9–7.5 (m, 10H)。実施例3の方法に続く α-MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1%	4%	0%	0%

20

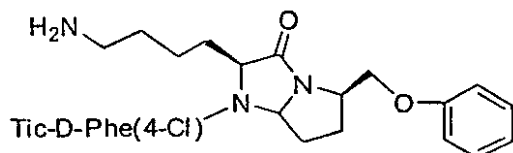
【0 3 3 3】

実施例106

以下の構造の化合物：

【0 3 3 4】

【化 1 2 6】



30

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、644.0ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0–1.85 (m, 6H)、2.15 (m, 2H)、2.35–2.85 (m, 4H)、3.0 (m, 1H)、3.15 (m, 2H)、4.0–4.5 (m, 6H)、4.8–5.4 (m, 2H)、6.9–7.5 (m, 13H)。実施例3の方法に続く α-MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81%	19%	51%	25%

40

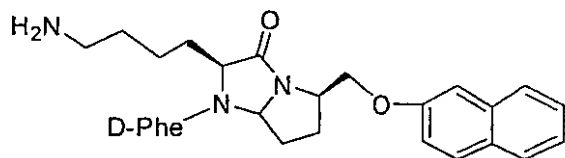
【0 3 3 5】

実施例107

以下の構造の化合物：

【0 3 3 6】

【化 1 2 7】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、501.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
46%	13%	0%	1%

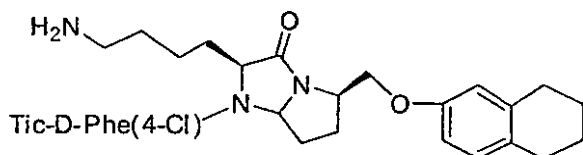
【0337】

実施例108

以下の構造の化合物：

【0338】

【化128】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、698.5ESI-MS (M+1) と決定された。 ^1H NMR, CD_3OD δ : 1.0–1.9 (m, 10H)、2.0–2.45 (m, 4H)、2.6–3.1 (m, 8H)、3.2 (m, 2H)、3.95–4.5 (m, 6H)、5.0–5.4 (m, 1H)、6.4–7.5 (m, 11H)。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	19%	94%	66%

【0339】

実施例109

以下の構造の化合物：

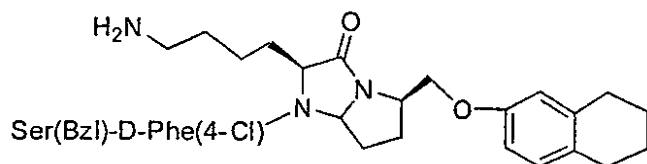
【0340】

【化129】

20

30

40



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、716.5ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0-1.9 (m、10H)、2.0-2.45 (m、4H)、2.55-3.15 (m、8H)、2.5-3.75 (m、2H)、3.85-4.65 (m、7H)、4.7-5.4 (m、2H)、6.4-7.5 (m、12H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
93%	4%	78%	56%

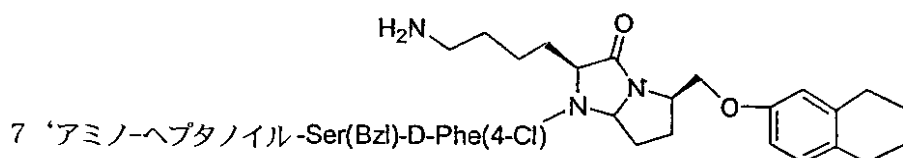
【0341】

実施例110

以下の構造の化合物：

【0342】

【化130】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、843.4ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0-1.9 (m、18H)、2.0-3.05 (m、16H)、3.7 (m、2H)、3.9-4.65 (m、7H)、4.7-5.4 (m、2H)、6.4-7.5 (m、12H)。実施例3の方法に続くα-MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
97%	59%	96%	84%

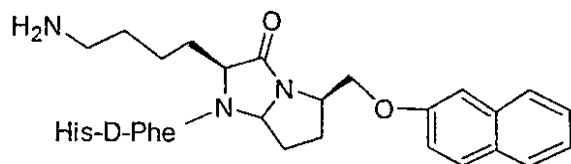
【0343】

実施例111

以下の構造の化合物：

【0344】

【化131】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、658.1ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

10

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
94%	9%	10%	0%

【0345】

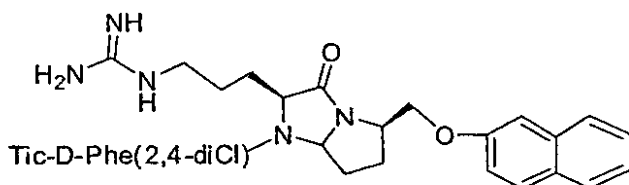
実施例112

以下の構造の化合物：

【0346】

20

【化132】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、757.2ESI-MS (M+1) と決定された。 $(^1\text{H NMR, CD}_3\text{OD})$ δ : 1.3–1.95 (m, 4H)、2.0–2.5 (m, 3H)、2.7–2.95 (m, 4H)、3.05–3.25 (m, 3H)、3.3 (m, 2H)、4.1–4.55 (m, 7H)、5.0–5.6 (m, 2H)、7.1–7.9 (m, 14H)。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

30

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
75%	88%	100%	96%

40

【0347】

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、この化合物は、MC1–5に関して不活性であり、MC4-R及びMC5-Rに関してアンタゴニストであると判断された。 K_i は、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
111	42	1	26

50

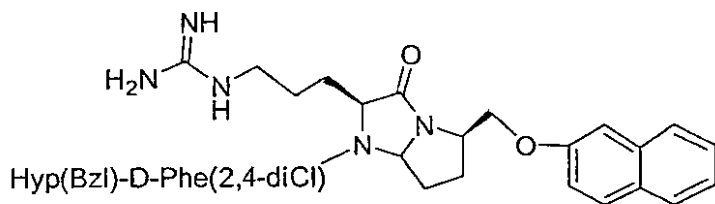
【0348】

実施例113

以下の構造の化合物：

【0349】

【化133】



10

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、801.1ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.3–1.95 (m, 4H)、2.0–2.7 (m, 4H)、2.55–2.7 (m, 4H)、2.55–3.15 (m, 4H)、3.3 (m, 2H)、3.5 (m, 2H)、4.1–4.65 (m, 7H)、5.0–5.6 (m, 2H)、7.1–7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に続く α-MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
53%	84%	100%	100%

20

【0350】

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、この化合物は、MC1-R及びMC5-Rに関してアゴニストであり、MC4-Rに関してアンタゴニストであると判断された。

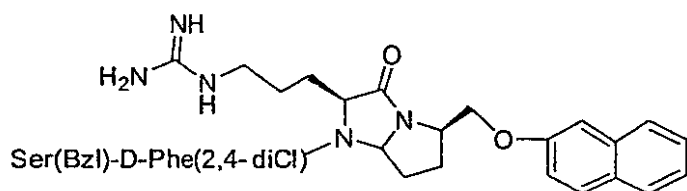
【0351】

実施例114

以下の構造の化合物：

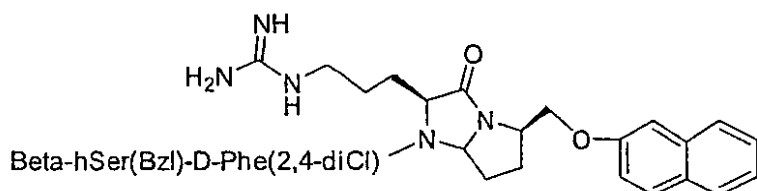
【0352】

【化134】



40

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、775.0ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.3–1.95 (m, 4H)、2.0–2.5 (m, 3H)、2.65–3.2 (m, 5H)、3.5 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、3.75–4.65 (m, 7H)、5.0–5.6 (m, 2H)、7.1–7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に続く α-MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、788.3ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.2–1.9 (m, 4H)、1.9–2.75 (m, 6H)、3.0–3.25 (m, 4H)、3.45 (m, 1H)、3.6 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、4.15–4.65 (m, 6H)、5.0–5.4 (m, 2H)、7.1–7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に続く α-MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた (実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告) :

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
65%	77%	99%	96%

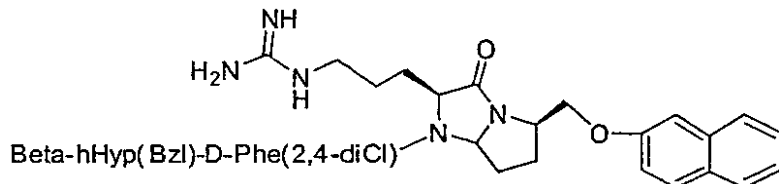
【0359】

実施例117

以下の構造の化合物 :

【0360】

【化137】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、814.3ESI-MS (M+1) と決定された。¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.3–1.95 (m, 4H)、2.0–2.5 (m, 4H)、2.6–3.25 (m, 8H)、3.35 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、4.05 (m, 1H)、4.15–4.65 (m, 7H)、4.9–5.5 (m, 2H)、7.1–7.9 (m, 15H)。実施例3の方法に続く α-MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた (実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告) :

1 μMでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
59%	88%	99%	95%

【0361】

実施例118

以下の構造の化合物 :

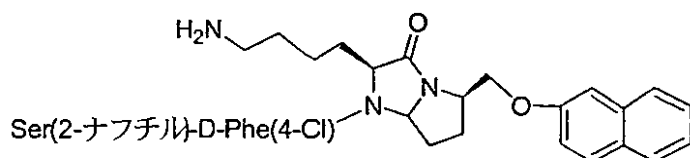
【0362】

【化138】

20

30

40



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、762.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

10

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
51%	23%	53%	54%

【0363】

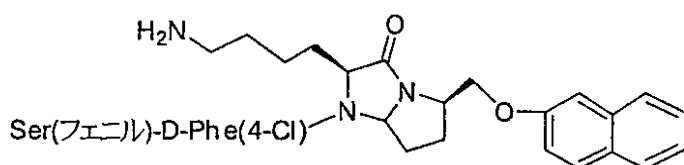
実施例119

以下の構造の化合物：

【0364】

20

【化139】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、712.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

30

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
72%	20%	56%	52%

【0365】

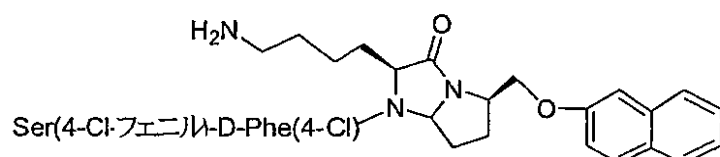
実施例120

以下の構造の化合物：

【0366】

40

【化140】



50

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、746.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
52%	28%	37%	40%

10

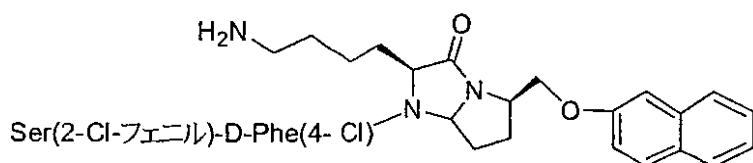
【 0 3 6 7 】

实施例 121

以下の構造の化合物：

【 0 3 6 8 】

【化 1 4 1】



20

を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、746.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
42%	15%	37%	22%

30

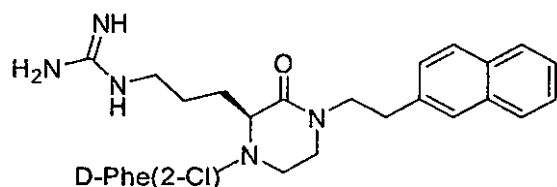
【 0 3 6 9 】

实施例 122

以下の構造の化合物：

【 0 3 7 0 】

【化 1 4 2】



40

を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、534.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	2%	69%	5%

【0371】

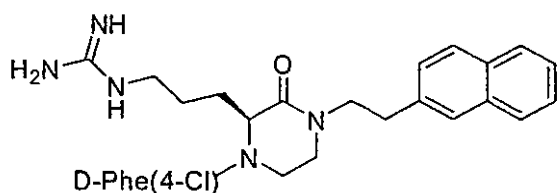
実施例123

以下の構造の化合物：

【0372】

10

【化143】



を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、534.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

20

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
34%	38%	87%	29%

【0373】

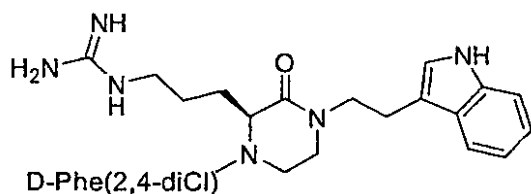
実施例124

以下の構造の化合物：

【0374】

30

【化144】



を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、557.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

40

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	57%	96%	35%

50

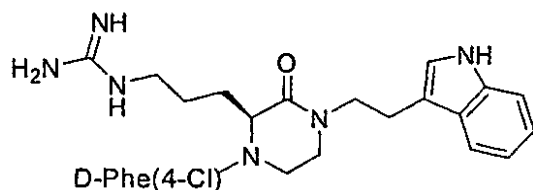
【0375】

実施例125

以下の構造の化合物：

【0376】

【化145】



10

を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、523.6ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10%	28%	68%	43%

20

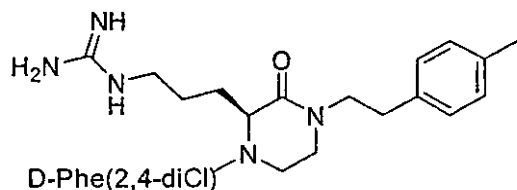
【0377】

実施例126

以下の構造の化合物：

【0378】

【化146】



30

を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、532.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	42%	78%	34%

40

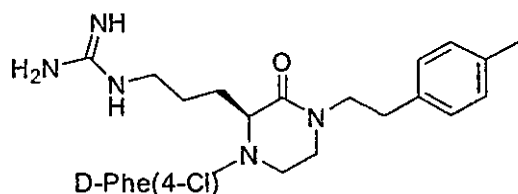
【0379】

実施例127

以下の構造の化合物：

【0380】

【化147】



を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、498.6ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9%	9%	49%	17%

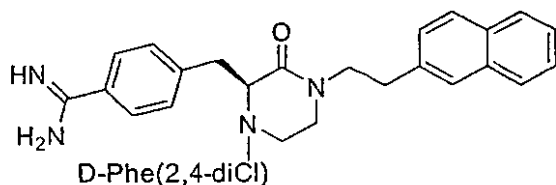
【0381】

実施例128

以下の構造の化合物：

【0382】

【化148】



を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、601.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
5%	0%	31%	21%

【0383】

実施例129

以下の構造の化合物：

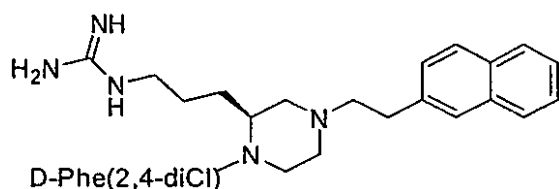
【0384】

【化149】

20

30

40



を、実施例10において述べた方式8の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、512.0ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6%	87%	99%	75%

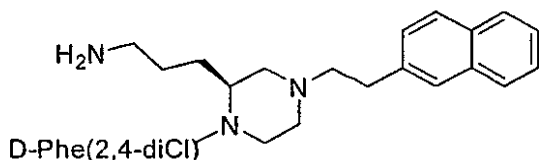
【0385】

実施例130

以下の構造の化合物：

【0386】

【化150】



を、実施例Yにおいて述べた方式Xの一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、554.1ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	33%	81%	39%

【0387】

実施例131

以下の構造の化合物：

【0388】

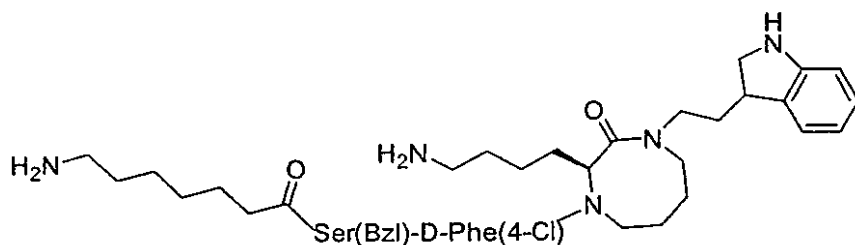
【化151】

10

20

30

40



を、実施例Yにおいて述べた方式Xの一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、828.7ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
36%	0%	31%	17%

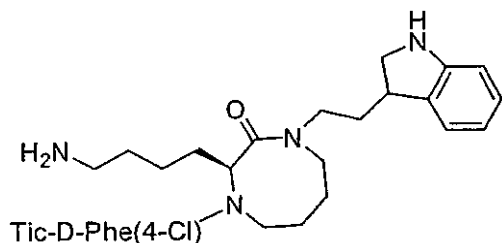
【0389】

実施例132

以下の構造の化合物：

【0390】

【化152】



を、実施例Yにおいて述べた方式Xの一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、683.9ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20%	0%	25%	31%

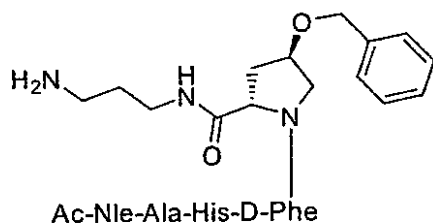
【0391】

実施例133

以下の構造の化合物：

【0392】

【化153】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、788.6ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
91%	13%	8%	25%

【0393】

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、このメタロペプチドは、MC1-Rのアゴニストであると判断された。Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

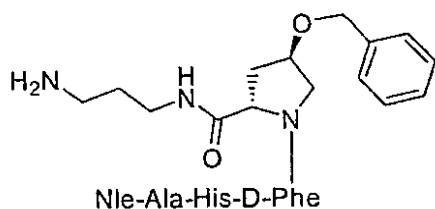
【0394】

実施例134

以下の構造の化合物：

【0395】

【化154】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、746.6ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

10

20

30

40

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
83%	6%	2%	7%

【0396】

Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
70	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

10

【0397】

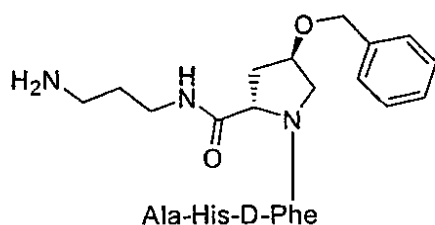
実施例135

以下の構造の化合物：

【0398】

【化155】

20



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、633.4ESI-MS (M+1)と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
93%	0%	0%	0%

【0399】

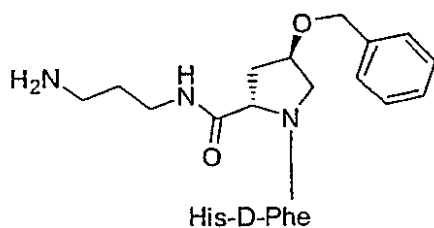
実施例136

以下の構造の化合物：

【0400】

【化156】

40



50

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、562.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
48%	0%	0%	2%

10

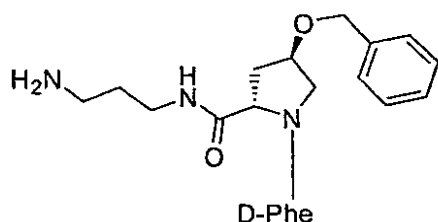
【0401】

実施例137

以下の構造の化合物：

【0402】

【化157】



20

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、425.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
23%	0%	0%	0%

30

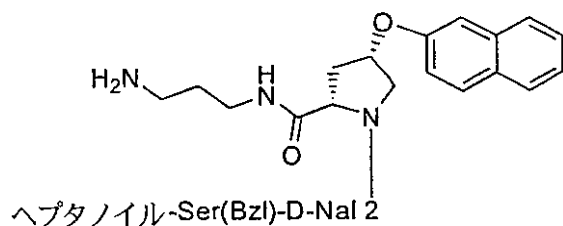
【0403】

実施例138

以下の構造の化合物：

【0404】

【化158】



40

を、実施例5の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、800.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

50

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
39%	0%	0%	0%

【0405】

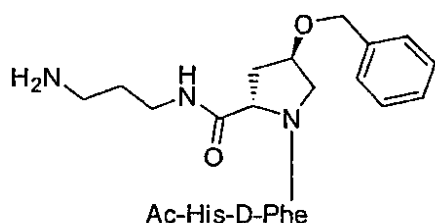
実施例139

以下の構造の化合物：

【0406】

10

【化159】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、604.0ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
85%	46%	43%	34%

【0407】

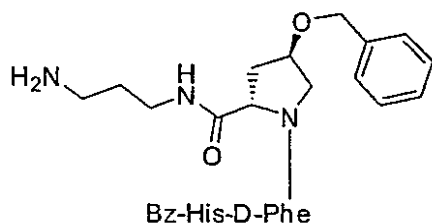
30

実施例140

以下の構造の化合物：

【0408】

【化160】



40

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、666.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
78%	3%	1%	10%

【0409】

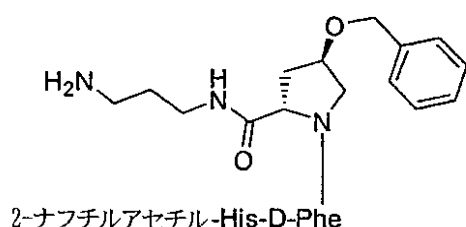
実施例141

以下の構造の化合物：

【0410】

10

【化161】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、730.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

20

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
84%	4%	0%	19%

【0411】

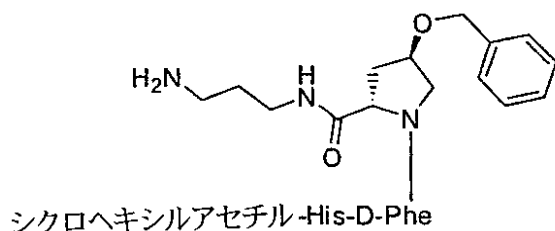
30

実施例142

以下の構造の化合物：

【0412】

【化162】



40

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、686.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
85%	3%	0%	12%

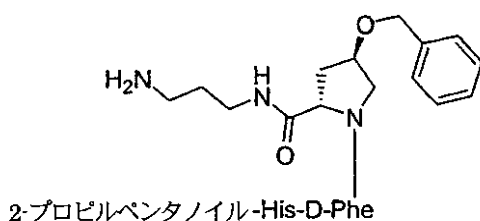
【0413】

実施例143

以下の構造の化合物：

【0414】

【化163】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、688.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
73%	0%	0%	7%

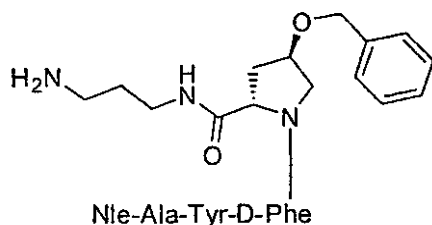
【0415】

実施例144

以下の構造の化合物：

【0416】

【化164】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、771.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

10

20

30

40

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20%	0%	3%	24%

【0417】

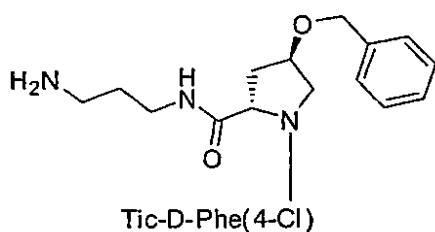
実施例145

以下の構造の化合物：

【0418】

10

【化165】



20

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、618.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40%	6%	29%	48%

30

【0419】

Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	1146

【0420】

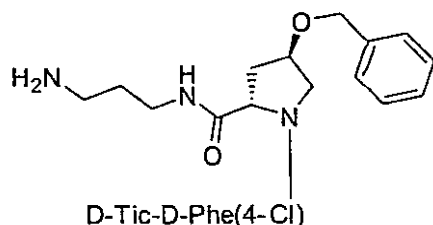
実施例146

以下の構造の化合物：

【0421】

40

【化166】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、618.0ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
29%	10%	27%	38%

【0422】

Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

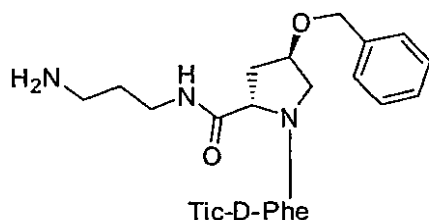
【0423】

実施例147

以下の構造の化合物：

【0424】

【化167】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、584.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
34%	0%	6%	14%

【0425】

Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

【0426】

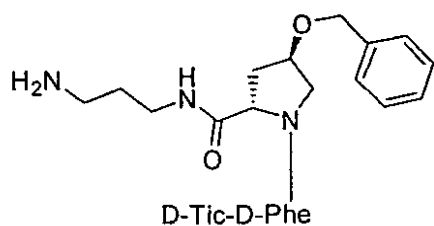
実施例148

10

以下の構造の化合物：

【0427】

【化168】



20

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、584.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
17%	0%	5%	0%

30

【0428】

Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

【0429】

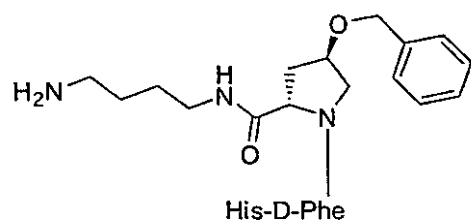
40

実施例149

以下の構造の化合物：

【0430】

【化169】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、576.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
50%	12%	2%	7%

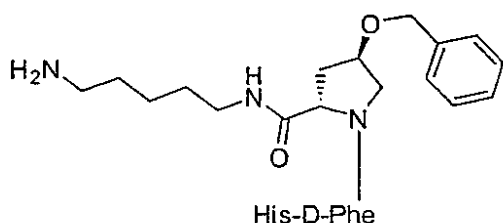
【0431】

実施例150

以下の構造の化合物：

【0432】

【化170】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、590.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
42%	0%	1%	7%

【0433】

実施例151

以下の構造の化合物：

【0434】

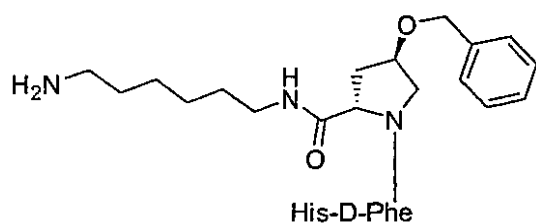
【化171】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、604.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
36%	0%	2%	8%

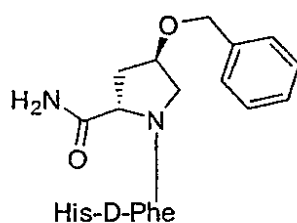
【0435】

実施例152

以下の構造の化合物：

【0436】

【化172】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、505.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	0%	5%

【0437】

実施例153

以下の構造の化合物：

【0438】

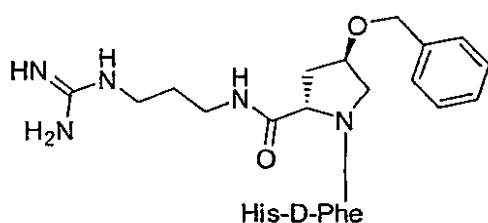
【化173】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、604.6ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	6%	4%

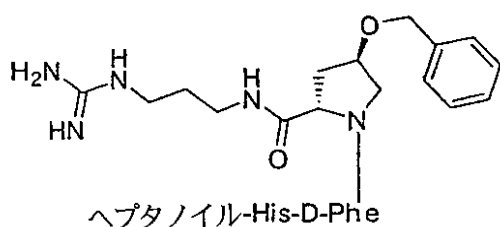
【0439】

実施例154

以下の構造の化合物：

【0440】

【化174】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、716.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
92%	7%	1%	1%

【0441】

実施例155

以下の構造の化合物：

【0442】

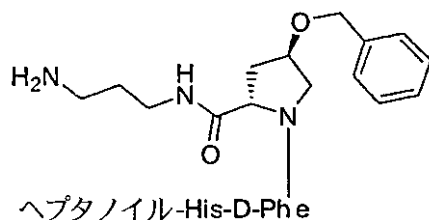
【化175】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、674.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
71%	5%	0%	7%

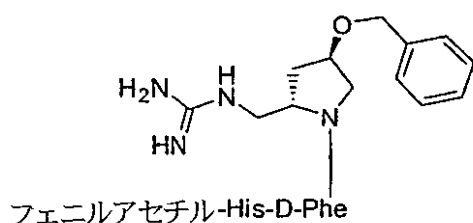
【0443】

実施例156

以下の構造の化合物：

【0444】

【化176】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、701.6ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
38%	4%	7%	11%

【0445】

実施例157

以下の構造の化合物：

【0446】

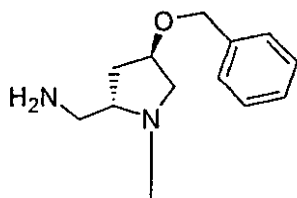
【化177】

10

20

30

40



フェニルアセチル-His-D-Phe

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、659.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40%	0%	2%	19%

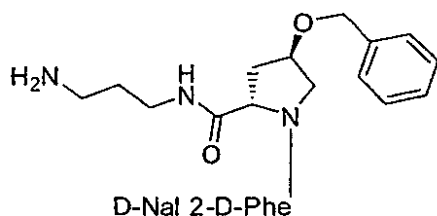
【0447】

実施例158

以下の構造の化合物：

【0448】

【化178】



D-Nal 2-D-Phe

を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、622.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSHに対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	5%	0%	0%

【0449】

実施例159

以下の構造の化合物：

【0450】

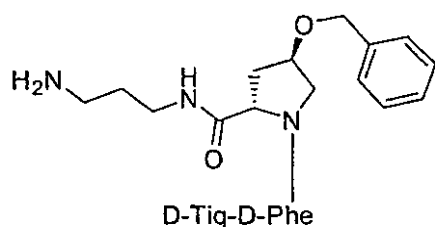
【化179】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、584.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	14%	1%	0%

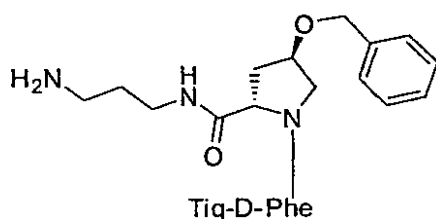
【0451】

実施例160

以下の構造の化合物：

【0452】

【化180】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、584.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1%	36%	5%	0%

【0453】

実施例161

以下の構造の化合物：

【0454】

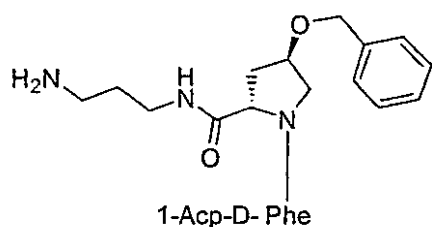
【化181】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、536.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	23%	10%	0%

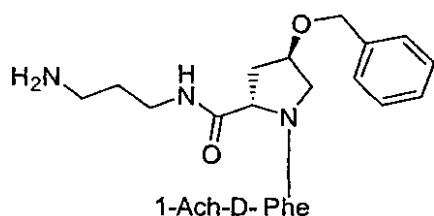
【0455】

実施例162

以下の構造の化合物：

【0456】

【化182】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、550.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	41%	8%	0%

【0457】

実施例163

以下の構造の化合物：

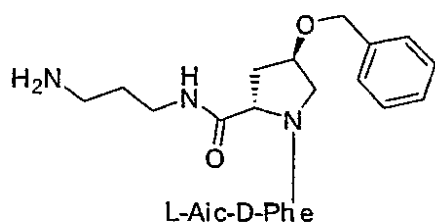
【0458】

【化183】

10

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、584.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	16%	15%	0%

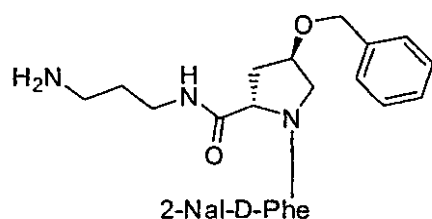
【0459】

実施例164

以下の構造の化合物：

【0460】

【化184】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、622.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	13%	1%

【0461】

実施例165

以下の構造の化合物：

【0462】

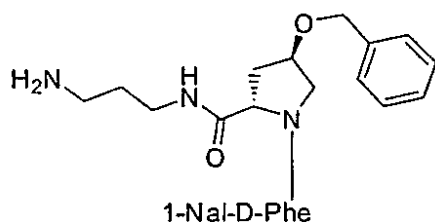
【化185】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、622.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	2%	16%	0%

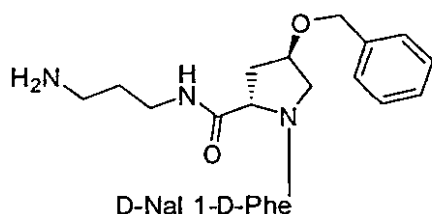
【0463】

実施例166

以下の構造の化合物：

【0464】

【化186】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、622.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	13%	8%	0%

【0465】

実施例167

以下の構造の化合物：

【0466】

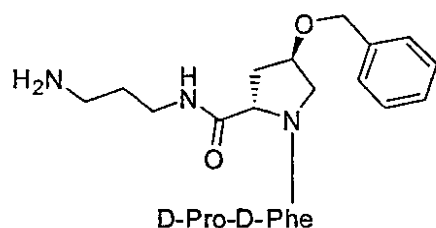
【化187】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、522.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
22%	0%	8%	5%

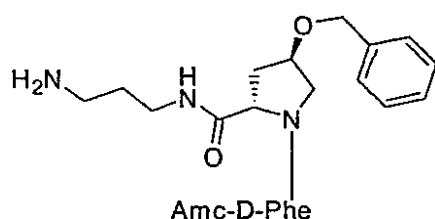
【0467】

実施例168

以下の構造の化合物：

【0468】

【化188】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、564.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
18%	0%	10%	0%

【0469】

実施例169

以下の構造の化合物：

【0470】

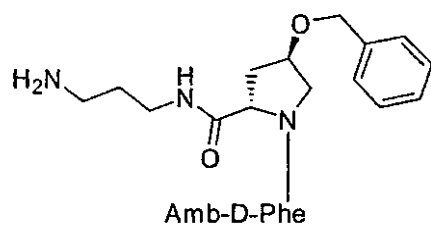
【化189】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、558.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12%	0%	6%	0%

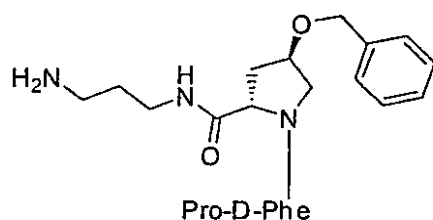
【0471】

実施例170

以下の構造の化合物：

【0472】

【化190】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、522.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13%	0%	11%	0%

【0473】

実施例171

以下の構造の化合物：

【0474】

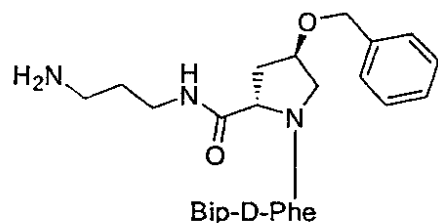
【化191】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、648.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	0%	9%	25%

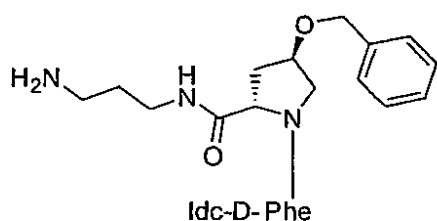
【0475】

実施例172

以下の構造の化合物：

【0476】

【化192】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、570.2ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14%	0%	4%	0%

【0477】

実施例173

以下の構造の化合物：

【0478】

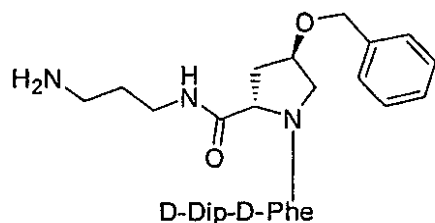
【化193】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、648.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	13%	7%	0%

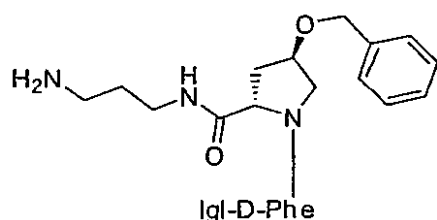
【0479】

実施例174

以下の構造の化合物：

【0480】

【化194】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、598.5ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10%	21%	15%	2%

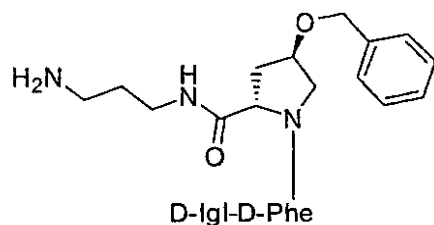
【0481】

実施例175

以下の構造の化合物：

【0482】

【化195】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、598.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	0%	19%	0%

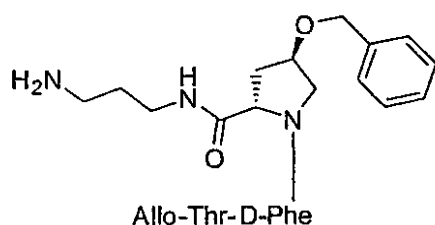
【0483】

実施例176

以下の構造の化合物：

【0484】

【化196】



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、526.3ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
18%	0%	8%	8%

【0485】

実施例177

以下の構造の化合物：

【0486】

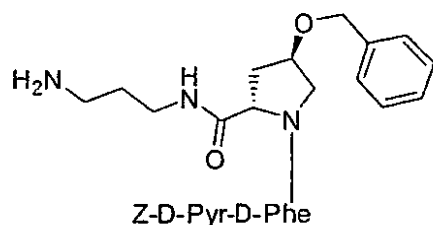
【化197】

10

20

30

40



を、実施例5において述べた方式1の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、670.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2%	0%	7%	0%

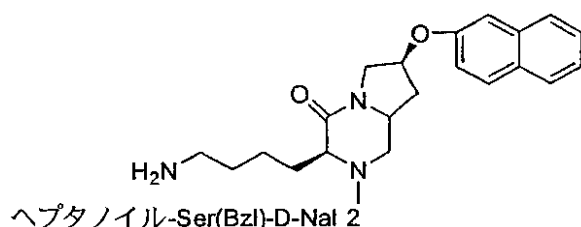
【0487】

実施例178

以下の構造の化合物：

【0488】

【化198】



を、実施例7において述べた方式5の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、840.4ESI-MS (M+1) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
33%	0%	0%	0%

【0489】

実施例179

以下の構造の化合物：

【0490】

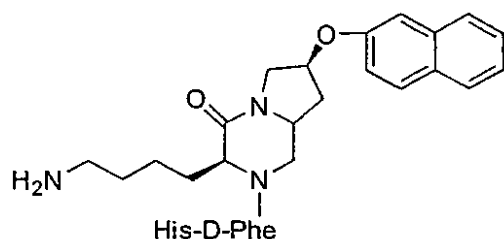
【化199】

10

20

30

40



を、実施例7において述べた方式5の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、638.4ESI-MS ($M+1$) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	0%	0%

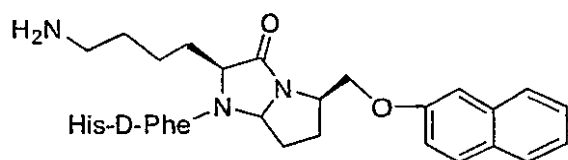
【0491】

実施例180

以下の構造の化合物：

【0492】

【化200】



を、実施例8において述べた方式6の一般的な方法により合成した。分子量は、実施例2の方法により、638.4ESI-MS ($M+1$) と決定された。実施例3の方法に続く α -MSH に対する化合物の競合的阻害試験では、以下の結果が生じた（実際の平均値を有する三つ組の平均を記載、0%未満の実験結果は0%として報告）：

1 μ Mでの阻害			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
94%	9%	10%	0%

【0493】

アゴニスト／アンタゴニスト状態を判断する実施例4のようなcAMPアッセイにおいて、この化合物は、MC1-Rに関してアゴニストであると判断された。Kiは、実施例4の方法で決定し、以下の結果となった。

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
8	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

【0494】

実施例181 ペニス勃起の誘導の判定

化合物がペニス勃起（PE）を誘導する能力は、選択されたメラノコルチン受容体特異的ペプチドミメティックスにより評価される。重量200乃至250gのオスのSprague-Dawleyラットを、食物及び水を自由に与え、12時間の明暗サイクルで飼育する。全ての行動調査は、午前10時乃至午後5時に実行する。四乃至八匹のラットのグループは、静脈（IV）、皮下（SC）、脳室内（ICV）、腹腔内（IP）注射によって、様々な投与量でペプチドにより処理し、或いはマイクロピペッタを使用して、25 μ Lの溶液を一方の鼻孔に鼻腔内投与する。処理の直後、ラットは、行動観察のため、個別のポリスチレンのケージ（長さ27cm、幅16cm、高さ25cm）内に入れる。ラットを30分間観察し、欠伸と、グルーミング期間と、PEとの数を、十分間の三区画で記録する。 10

【0495】

実施例182 食物摂取量及び体重の影響

食物摂取量及び体重の変化を、選択したメラノコルチン受容体特異的ペプチドミメティックスに関して評価する。実験開始時点で重量300gまでのオスのSprague-Dawleyラットを、12時間の明暗サイクルで飼育する。消灯は、午後12時に合わせ、暗期間開始直前の投与を可能にする。ラット（12／グループ）には、粉末飼料及び水を自由に与える。処置前の一週間に、24時間の食物摂取量及び体重の変化を記録し、媒介物処置中のグループの基準線を判断する。ラットには、0日目にICV、IV、SC、又はIPで投与し、食物摂取量及び体重を一週間に渡って毎日計測する。一週間に一度、六週間に渡って、動物への投与を行い、変化した食物摂取量及び体重を基準線と比較する。 20

【0496】

実施例183 条件味覚嫌悪

条件味覚嫌悪は、ラットにおいて、実施例182において利用したペプチドミメティックスを使用して評価した。重量300gまでのオスのSprague-Dawleyラットを、12時間の明暗サイクルで飼育する。消灯は、午後12時に合わせ、食物を自由に与える。一日に30分間、水を利用できるように慣れるように動物を訓練する。実験の一日目には、化合物をICV、IV、又はIP投与する直前に、0.15%のサッカリンを含む水を30分間利用できるようにする。二日目には、ただの水を、指定の時間に渡って与える。三日目には、サッカリンを含む水を再度ラットに与える。これらの動物が一日目及び三日目に消費した液体の量を比較する。三日目の摂取量の低下は、一日目の薬品処理によって誘導された疾患による条件味覚嫌悪を示唆する。LiCl処置（127mg/kg、IP）を、陽性対照として使用する。 30

【0497】

実施例184 アンジオテンシンメタロペプチド誘導環式化合物

図3に示すように、再複合化アンジオテンシン受容体特異的ペプチドSar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Cys-Pro-Thrを利用して、環式化合物を誘導する。このペプチドは、実施例1のように合成し、レニウムとの複合体を形成させた。メタロペプチドは、既知のアンジオテンシンリガンドSar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Thrに基づいて作成されたペプチドの個別ライブラリから誘導し、これにおいて、Sarはサルコシンであり、親ペプチドとして機能し、これについては、2001年12月19日提出の国際特許出願第PCT/US01/50075号「ペプチド及びタンパク質における標的特異的折り畳み部位」に更に詳しく記載されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。メタロペプチドは、ヒトの神経芽細胞腫細胞（KAN-TS）から取得した細胞膜を使用して、アンジオテンシンII受容体との結合に関してスクリーニングした。アッセイは、放射性ヨウ化トレーサリガンドを使用して、三つ組において実行した。最終濃度1乃至3nMの ^{125} I-Tyr⁴, Sar², Ile⁸-アンジオテンシンIIリガンド（Perkin Elmer-NEN Life Sciencesから入手）を、ラジオトレーサとして使用し、アンジオテンシンII（最終アッセイ濃度1 μ M）を。非特異的結合の測定に使用した。培養用培地の濾過後、洗浄し、フィルタを乾燥させ、フィルタを打ち抜いて試験管に入れ、放射能に関して計数した。試験化合物の活性プロフィールは、受容体に対するラジオトレーサの特異的結合を阻害する能力によって生成した。このアッセイに 50

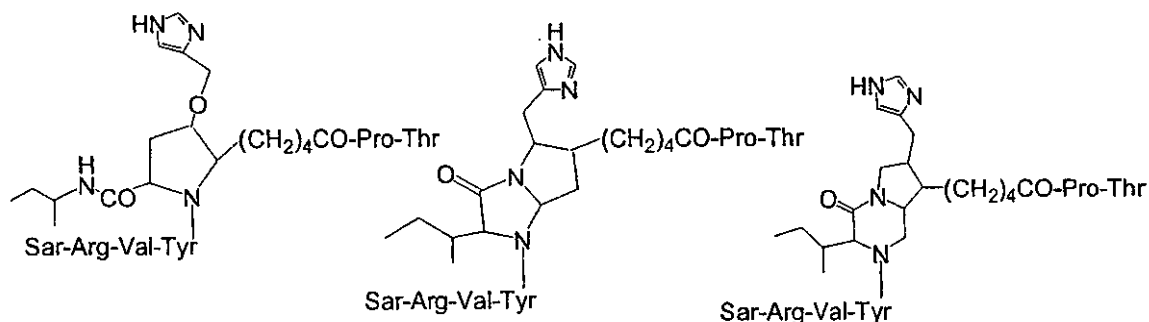
において、メタロペプチドは、 $1\mu\text{M}$ で60%の阻害を示した。

【0498】

このメタロペプチドに基づく誘導環式化合物は、以下を含む。

【0499】

【化201】



10

【0500】

実施例185 バソプレシンメタロペプチド誘導環式化合物

図4に示すように、再複合化バソプレシン受容体特異的ペプチド、シクロヘキシルアセチル-D-Trp-Ile-Cys-Thr-Dap-Ala-Pro-Orn-NH₂を利用して、環構造を誘導する。メタロペプチドは、既知のバソプレシンリガンドPmp-D-Trp-Ile-Thr-Dap-Cys-Pro-Ornに基づいて作成されたペプチドの個別ライブラリから選択し、これにおいて、Pmpはβ-メルカプト-βで、β-シクロペンタメチレンプロピオニル及びDapはジアミノプロピオン酸であり、これについては、2001年12月19日提出の国際特許出願第PCT/US01/50075号「ペプチド及びタンパク質における標的特異的折り畳み部位」に更に詳しく記載されており、これは参照により本明細書に組み込むものとする。このペプチドは、実施例1において一般的に説明するように作成され、その中で説明されるように、レニウムとの複合体を形成させた。バソプレシン-1受容体に関する化合物のスクリーニングは、ラットの肝臓から準備した細胞膜を使用して実行した。このアッセイは、基本的には、次の実施例でオキシトシン受容体に関して説明するように実行した。このアッセイでは、2乃至4nMの³H-バソプレシン-1アンタゴニスト (Perkin Elmer-NEN Life Sciencesから入手) を、ラジオトレーサとして使用し、Arg⁸-バソプレシン (アッセイにおける最終濃度 $1\mu\text{M}$) を、非特異的結合の判定に使用した。このアッセイは、三つ組で実行した。試験化合物の活性プロファイルは、受容体に対するラジオトレーサの特異的結合を阻害する能力によって生成した。このアッセイにおいて、メタロペプチドは、 $1\mu\text{M}$ で52%の阻害を示した。

20

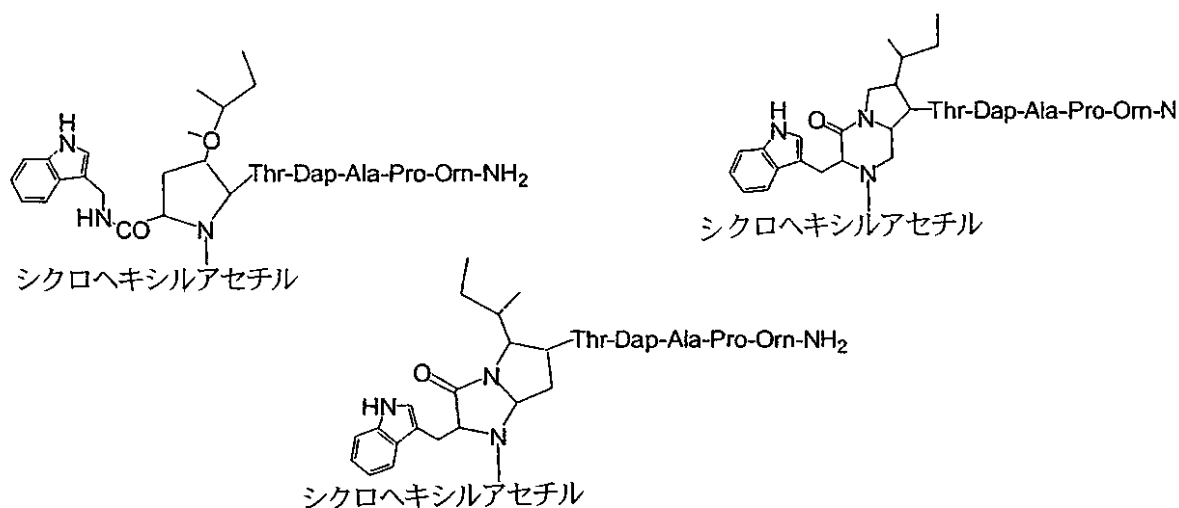
30

【0501】

このメタロペプチドに基づく誘導環式化合物は、以下を含む。

【0502】

【化202】



10

【0503】

実施例186 オキシトシンメタロペプチド誘導環式化合物

図5に示すように、再複合化オキシトシン受容体特異的ペプチドAla-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Ala-Pro-Leu-Gly-NH₂を利用して、環構造を誘導する。このペプチドは、実施例1のように合成し、レニウムとの複合体を形成させた。オキシトシン受容体とのメタロペプチドの結合は、ラットの子宮から準備した細胞膜を使用して判定した。アッセイには、ミリポアマルチスクリーンシステムを使用し、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中で0.5%ウシ血清アルブミンによりブロックした直後の96ウェルミリポアフィルタプレート（Dura pore、0.45 μm多孔性）において実行した。膜調製物（10乃至50 μg/ウェル）を、試験化合物（最終アッセイ濃度1 μM）と共に、0.2%ウシ血清アルブミンを含有するHEPES緩衝液において、412乃至800 pMの³H-オキシトシンにより、4℃で2時間培養した。非特異的結合は、試験化合物の代わりに10⁻⁶ Mオキシトシンを追加することで判定した。培養後、膜を濾過し、氷温のPBSで三回洗浄した。この膜を空気乾燥させ、打ち抜いてシンチレーションバイアルに直接入れた。シンチレーションカクテルの追加後、バイアルに蓋をして、12時間に渡って穏やかに揺らし、フィルタに含まれる放射能を溶解させた。次に、シンチレーションカウンタにおいて、トリチウムに関して、このバイアルを読み出した。特異的結合は、³H-オキシトシンのみを含むウェルにおける放射能から10⁻⁶ Mオキシトシンを含むウェルにおける放射能を差し引いたものとして判定した。このアッセイは、三つ組で実行した。試験化合物の活性プロフィールは、受容体に対するラジオトレーサの特異的結合を阻害する能力によって生成した。このアッセイにおいて、メタロペプチドは、1 μMで42%の阻害を示した。

20

30

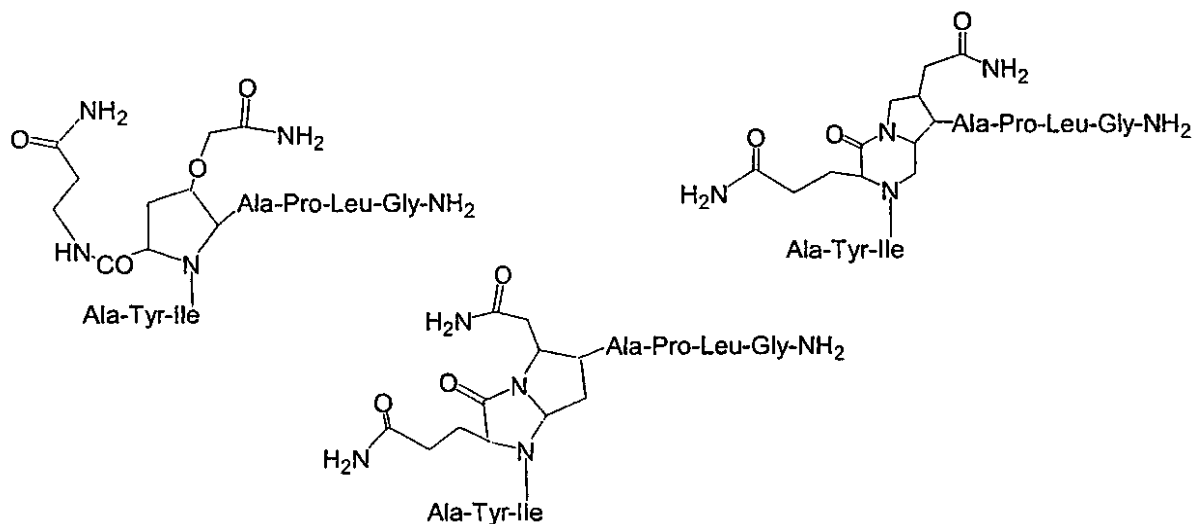
【0504】

このメタロペプチドに基づく誘導環式化合物は、以下を含む。

【0505】

【化203】

40



10

上の実施例は、一般的又は具体的に説明した本発明の反応物及び又は動作条件を、上の実施例において使用されたものに置き換えることで、反復し同様の成果を上げることができる。

【0506】

20

好適な実施形態を特に参照して、本発明について詳細に説明してきたが、他の実施形態でも、同じ結果を達成できる。本発明の変形及び変更は当業者には明らかであり、添付特許請求の範囲はこうした全ての変更及び変形を包含するものである。上で引用した参考文献、出願、特許、出版物の開示内容全体は、参照により本明細書に援用する。

【図面の簡単な説明】

【0507】

本明細書に含まれその一部を成す添付図は、本発明の1以上の具体例を示し、説明文とともに、本発明の諸原理を説明するためのものである。図面は、本発明の1以上の好ましい具体例を示すためだけのものであり、本発明を制限していると解釈してはならない。図面のうち：

30

【図1】図1は、ある金属ペプチドから生物学的に活性なペプチド模倣体類を誘導するための本発明の理想化されたスキームを表す。 R_1 、 R_2 および R_3 はそれぞれ独立に、2以上のアミノ酸残基のアミノ酸側鎖部分、その誘導体、末端基、保護基または鎖を表し、 M は、四座配位子複合体を形成する金属イオンのような金属イオンを表し；

【図2】図2は、 Re がレニウム金属イオンを表すときメラノコルチン受容体に特異的な金属ペプチドから生物学的に活性なペプチド模倣体類を誘導する本発明のスキームを表し；

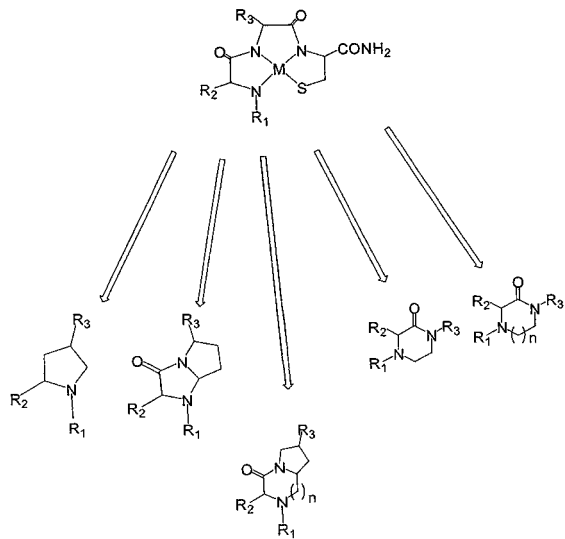
【図3】図3は、 Re がレニウム金属イオンを表すときアンジオテンシン受容体に特異的な金属ペプチドから生物学的に活性なペプチド模倣体類を誘導する本発明のスキームを表し；

【図4】図4は、 Re がレニウム金属イオンを表すときバソプレシン受容体に特異的な金属ペプチドから生物学的に活性なペプチド模倣体類を誘導する本発明のスキームを表し；

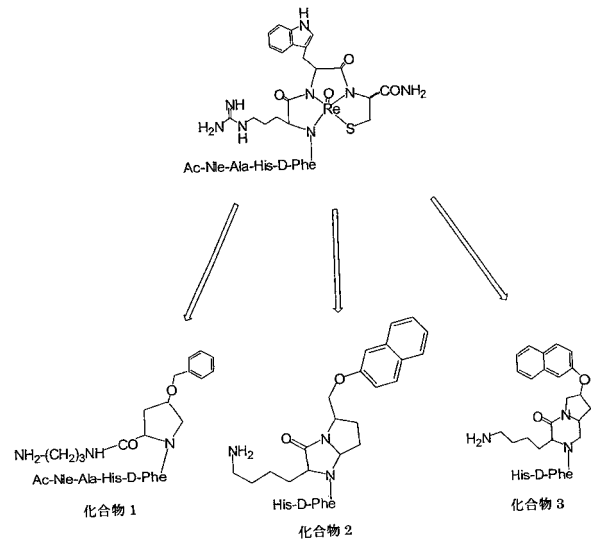
40

【図5】図5は、 Re がレニウム金属イオンを表すときオキシトシン受容体に特異的な金属ペプチドから生物学的に活性なペプチド模倣体類を誘導する本発明のスキームを表す。

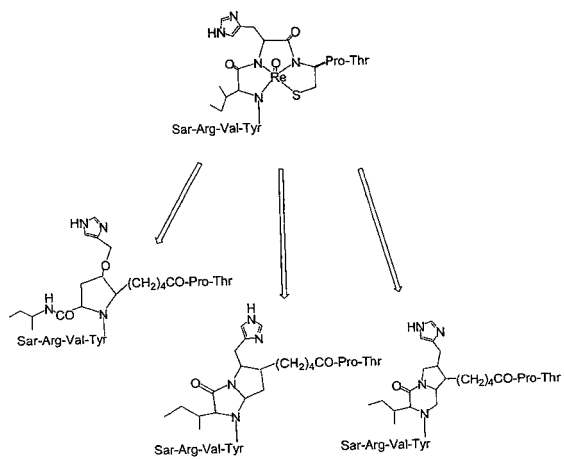
【図 1】



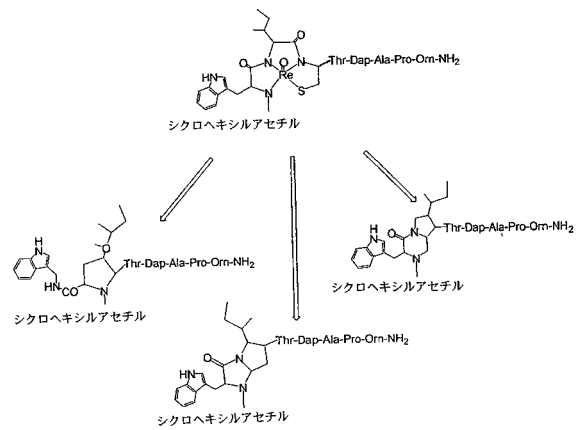
【図 2】



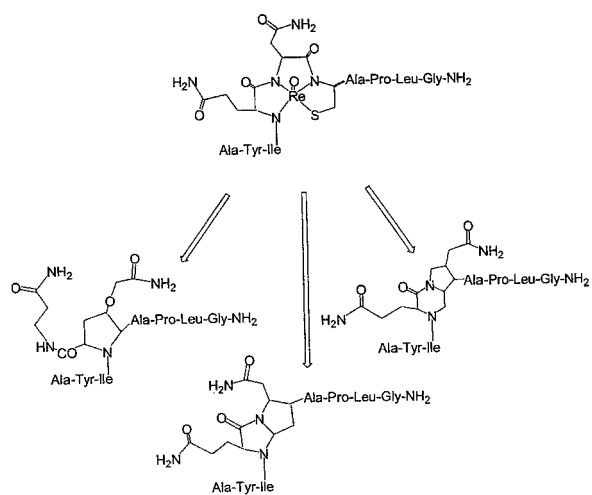
【図 3】



【図 4】



【 図 5 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/013571 A1(51) International Patent Classification: A61K 38/00,
G01N 31/00, 33/53, G06F 19/00, C07K 1/00, 14/00,
C07D 207/00, 209/02, 241/04, 295/00, 487/02

(21) International Application Number: PCT/US02/25574

(22) International Filing Date: 12 August 2002 (12.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/311,404 10 August 2001 (10.08.2001) US

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SL, SK,
SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL,
ES, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US):
PALATIN TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; Suite
200, 103 Carnegie Center, Princeton, NJ 08540 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): SHARMA, Shabb,
D. [US/US]; 6 Petty Road, Cranbury, NJ 08512 (US); SHI,
Yiqun [CN/US]; 18 Aldrich Street, East Brunswick, NJ
08816 (US); RAJPUROHIT, Ramesh [IN/US]; 54 Nes-
tland Road, Hillsborough, NJ 08816 (US); WU, Zhijun
[CN/US]; 71 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).(74) Agent: SLUSHER, Stephen, A.; Peacock, Myers
& Adams, P.C., P.O. Box 26927, Albuquerque, NM
87125-6927 (US).Published:
with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/013571 A1

(54) Title: PEPTIDOMIMETICS OF BIOLOGICALLY ACTIVE METALLOPEPTIDES

(57) Abstract: The invention relates to a method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metalloprotein, wherein the peptidomimetic includes at least one non-peptide ring structure defining a template space superimposable on a corresponding defined template space of the metalloprotein, and where the peptidomimetic further includes at least two elements independently including an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, the elements defining and occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the metalloprotein. The invention further relates to peptidomimetics with a template space heterocyclic ring structure, including 5-6 and 8-membered and 5-5 and 6-5 bicyclic fused ring structure melanocortin receptor-specific peptidomimetics.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-1-

PATENT APPLICATION

Peptidomimetics of Biologically Active Metallopeptides

5

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of the filing of U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/311,404, entitled *Receptor-Specific Peptides Derived from Biologically Active Metallopeptides*, filed on August 10, 2001, and the specification thereof is incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention (Technical Field):

The present invention relates to peptidomimetics that bind to a target of interest and are agonists, antagonists or mixed agonist-antagonists, and more particularly to peptidomimetics derived from biologically active metallopeptides, including peptidomimetics specific for one or more melanocortin receptors.

Background Art:

Note that the following discussion refers to a number of publications by author(s) and year of publication, and that due to recent publication dates certain publications are not to be considered as prior art vis-a-vis the present invention. Discussion of such publications herein is given for more complete background and is not to be construed as an admission that such publications are prior art for patentability determination purposes.

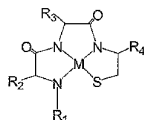
Metallopeptides. Specific metallopeptides and methods for making and using receptor-specific metallopeptides are generally disclosed in International Patent Application Serial No. PCT/US02/04431, entitled *Melanocortin Metallopeptides for Treatment of Sexual Dysfunction*, filed February 13, 2002; International Patent Application Serial No. PCT/US01/50075, entitled *Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins*, filed December 19, 2001; International Patent Application Serial No. PCT/US00/16396, entitled *Melanocortin Metallopeptide Constructs, Combinational Libraries and Applications*, filed June 14, 2000; International Patent Application Serial No. PCT/US99/29743, entitled *Metallopeptide Combinatorial Libraries and Applications*, filed December 14, 1999; U.S. Patent No. 6,027,711 entitled *Structurally Determined Metallo-Constructs and Applications*, issued February 22, 2000; U.S. Patent No. 6,331,285 entitled *Structurally Determined Cyclic Metallo-Constructs and Applications*, issued December 18, 2001; and U.S. Patent No. 5,891,418, entitled *Peptide - Metal Ion Pharmaceutical Constructs and Applications*,

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-2-

- issued April 6, 1999, and the specifications thereof of each are incorporated herein by reference. In summary, the foregoing patents and applications teach metallopeptide compositions and methods of making and using metallopeptides, which metallopeptides are mimics of turn structures, bind to receptors of interest, and are agonists, antagonists, or mixed agonist-antagonists. In one simplified embodiment, an amino acid sequence provides an N_3S_1 ligand for a tetradentate metal ion such as rhenium (Re). The tri-peptide metal ion binding sequence can include amino acids in the L- or D-configuration, which may further have modified or unnatural side chains. The metallopeptides can include one or more amino acid residues, mimetics or other structures at either or both ends, and any terminal or capping group. Such a metallopeptide has the following general structure:
- where R_1 and R_4 are the same or different and are independently selected from any terminal or



- capping group and optionally any one or more natural or unnatural L- or D-amino acid residues; R_2 and R_3 are the same or different and independently selected from any amino acid side chain moiety or derivative thereof; and M is a metal ion, such as Re.
- It is known that linear peptides have high rotational degrees of freedom, such that for even small peptides with known primary structures the theoretically possible secondary and tertiary structures may number in the millions. In general cyclic peptides are more constrained, and at least small cyclic peptides have far fewer theoretically possible secondary and tertiary structures. However, even with cyclic peptides it is frequently impossible to predict with precision the actual secondary structures present in such peptide. By contrast, metallopeptides as described above have well-defined and limited secondary structures, with the residues involved in metal ion complexation forming a turn structure about the metal ion. The atoms forming a part of the coordination sphere of the metal ion are fixed by the coordination geometry of the metal ion. This, coupled with the peptide bonds between residues and the side chain bonds, yields a conformationally fixed and predictable secondary structure for at least the residues involved in metal ion complexation.
- Peptide and Protein Folding.* Determination of the biologically relevant structure of proteins and peptides, which can be characterized as a functional three-dimensional structure, is a difficult problem in the biological, biochemical and pharmaceutical sciences. Through use of any of a variety of methods the primary structure of relevant peptides or proteins may be ascertained. That is, the sequence of amino acid residues composing the peptide or protein is known, and it is known that the peptide or protein has a desired biological effect, such as binding a target molecule or receptor of interest, mediating a biological activity of interest, or the like. However, both the three-dimensional

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-3-

structure and sequence of the portion of the peptide or protein forming a ligand and thereby giving rise to the desired biological effect is unknown.

Peptides and proteins are highly flexible, due in large part to amino group and carboxyl group bonds of individual amino acid residues having a high rotational degree of freedom. In addition, some bonds in side chains of individual amino acid residues also have rotational degrees of freedom. The non-bonded steric interactions between amino acid residues force the peptide or protein along its degrees of freedom into some stable minimal free energy configuration. Local structures, also known as the "secondary structure," are common in peptides and proteins. These structures include α -helices, β -bends, sheets, extended chains, loops and the like, and most often contribute to binding or receptor specificity of peptides and proteins.

There are several types of α -helices known, differing in torsion angles within the amino acid residues of the actual turn and by the patterns of intra- and inter-molecular hydrogen bonding. There are also a number of known different β -bends, differing in the dihedral torsion angles Ψ (for the C^{α} -C bond) or Φ (for the C^{α} -N bond), or both.

Generation of structure-based pharmacophores, utilizing experimental methods such as X-ray crystallography or NMR, optionally in conjunction with protein structure determination methods, such as homology modeling, is known in the art. However, in order for this approach to be employed it must be possible to obtain appropriate data from the ligand in the conformation specific for the receptor defining the pharmacophore. This is not feasible in many instances.

A number of mimetics of various turn structures are known in the art. For example, WO 00/68185, entitled *A Structure-Based Approach to Design Inhibitors of Protein-Processivity Factor Interactions*, discloses peptidomimetics that mimic helical portions of certain proteins. U.S. Patent No. 6,245,764, *β -Sheet Mimetics and use Thereof as Inhibitors of Biologically Active Peptides or Proteins*, discloses certain β -sheet mimetics, particularly serine protease inhibitor mimetics. Two published patent applications by common inventors, U.S. Application No. 2002/0022620 A1 and 2002/0065416 A1, both entitled *Reverse-Peptidomimetics and Methods Relating Thereto*, disclose specific compounds for use in cell adhesion-indicated diseases and as anti-inflammatory agents, respectively. However, none of these patents or applications discloses a method for determining the formula or three-dimensional configuration of peptidomimetics for particular initial compounds, such as metallopeptides.

Melanocortin Receptors. A family of melanocortin receptor types and subtypes have been identified, including melanocortin-1 receptors (MC1-R) expressed on normal human melanocytes and melanoma cells, melanocortin-2 receptors (MC2-R) for ACTH (adrenocorticotropin) expressed in cells of the adrenal gland, melanocortin-3 and melanocortin-4 receptors (MC3-R and MC4-R) expressed primarily in cells in the hypothalamus, mid-brain and brainstem, and melanocortin-5 receptors (MC5-R), expressed in a wide distribution of peripheral tissues.

In general, compounds specific for MC1-R are believed to be useful for treatment of melanoma, including use as radiotherapeutic or drug delivery agent, and as diagnostic imaging

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-4-

agents, particularly when labeled with a diagnostic radionuclide. Compounds specific for MC3-R, MC4-R or MC5-R are believed to be useful in regulation of energy homeostasis, including use as agents for attenuating food intake and body weight gain, for use in treatment of anorexia, as a weight gain aid, for treatment of obesity, and other treatment of other food intake and metabolism-related purposes. Compounds specific for MC3-R and MC4-R, among other melanocortin receptors, can be used as agents for treatment of sexual dysfunction, including male erectile dysfunction. Compounds specific for MC3-R and MC4-R, among other melanocortin receptors, can be used to regulate blood pressure, heart rate and other neurophysiologic parameters. Other melanocortin receptor-specific compounds, such as MCR-1 agonists, can be used as tanning agents to increase melanin production. Compounds specific for MCR-1 and MCR-3 may be useful in regulation of inflammatory processes.

There is a significant need for compounds with high specificity for discrete melanocortin receptors, as well as compounds that are either agonists or antagonists for specific melanocortin receptors. High affinity compounds for melanocortin receptors can be used to exploit varied physiological responses associated with the melanocortin receptors, either as agonists or antagonists. In addition, melanocortin receptors have an effect on the activity of various cytokines, and high affinity compounds for melanocortin receptors can be used to regulate cytokine activity.

SUMMARY OF THE INVENTION (DISCLOSURE OF THE INVENTION)

In one embodiment the invention provides a method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metalloprotein. In the practice of this method a biologically active metalloprotein is selected, which metalloprotein includes at least a peptide sequence with a metal ion complexed thereto, wherein biological activity is related to at least two elements of such metalloprotein, the at least two elements independently comprising an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, and wherein the metal ion is complexed to at least three atoms in the peptide sequence, such as at least three atoms being part of at least two amino acid residues comprising the peptide sequence, whereby such at least three atoms and the metal ion form a ring structure including at least one ring, the at least one ring of the ring structure defining a template space. A non-peptidic ring structure that is superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the biologically active metalloprotein is then modeled, and a peptidomimetic formed by adding to the non-peptidic ring structure at least two elements independently including an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, such as at least two elements occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the biologically active metalloprotein.

In the practice of this method, the biological activity of the peptidomimetic can be compared to that of the biologically active metalloprotein. Comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein can include comparison to the biological activity of a third compound, or alternatively screening for binding to a defined target of

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-5-

interest. Screening can include competing a known binding partner for binding to the target of interest with the peptidomimetic. Assays employed include functional assays, including comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein such as by utilizing a biological receptor capable of transmitting a signal and determining whether the

5 peptidomimetic induces or inhibits transmission of the signal. The biologically active metalloprotein may be an agonist or antagonist. Representative examples include biologically active metalloproteins specific for one or more melanocortin, angiotensin, vasopressin or oxytocin receptors.

The metalloprotein includes compositions wherein the metal ion is a tetravalent metal ion and the metal ion is complexed to four atoms in the peptide sequence. In one embodiment, the at least four atoms constitute an N_3S_1 ligand. In another embodiment, the at least four atoms constitute an N_2S_2 ligand. In a preferred embodiment at least one amino acid residue of the at least two amino acid residues of the biologically active metalloprotein to which the metal ion is

10 complexed is an L- or D-3-mercapto amino acid. Such L- or D-3-mercapto amino acid include L- or D-cysteine, L- or D-penicillamine, 3-mercapto phenylalanine, or a homologue of any of the foregoing. The metal ion may be an ion of V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Y, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, At, Sm, Eu or Gd.

In a preferred embodiment the biologically active metalloprotein binds to a target of interest. This target of interest may be a receptor, antibody, toxin, enzyme, hormone, nucleic acid,

15 intracellular protein domain of biological relevance or extracellular protein domain of biological relevance.

The template space of the metalloprotein can be defined by fewer than all rings comprising the ring structure of the biologically active metalloprotein. This includes embodiments wherein the ring structure of the biologically active metalloprotein is a tricyclic ring structure. In this event,

20 the template space may be defined by one ring of the tricyclic ring structure or alternatively defined by two rings of the tricyclic ring structure. The defined template space of the biologically active metalloprotein is defined, at least in part, by the coordination geometry of the metal ion.

In the method the at least two elements independently derived from an amino acid residue or amino acid side chain moiety of the biologically active metalloprotein can include a naturally

25 occurring amino acid, a synthetic amino acid, a modified amino acid, a side chain of a naturally occurring amino acid, a side chain of a synthetic amino acid, a side chain of a modified amino acid, a derivative of a side chain of a naturally occurring, synthetic or modified amino acid or a mimetic of any of the foregoing.

The non-peptidic ring structure can include a 5-, 6-, 7-, or 8-membered ring, a 5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic ring, or a 5-5-5-, 5-5-6- or 5-6-6-fused

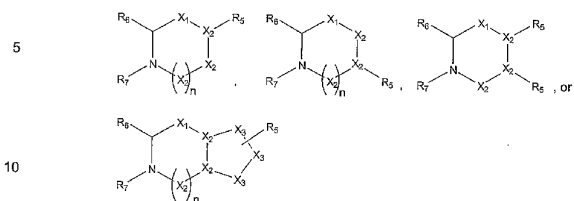
30 tricyclic ring. In instance in which the ring structure is a bicyclic or tricyclic ring structure at least one ring of the ring structure is superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the biologically active metalloprotein.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-6-

In this method, the peptidomimetic can be of the formula:



- 15
- X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ;
 - X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ;
 - X_3 is independently $(CH_2)_m$, CH , NH , N , O , $C=O$, $C=S$, S , $S=O$, or SO_2 ;
 - R_5 is any moiety other than H ;
 - R_6 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
 - R_7 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a
 - 20 terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
 - R_7 and at least one of R_8 or R_6 each constitute an element occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the biologically active metallopeptide;
 - n is 0, 1, 2 or 3; and
 - m is 0 or 1;
 - 25 provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent NH groups may optionally form a double bond.

The invention further includes peptidomimetics made by the foregoing method.

- In another embodiment the invention provides a peptidomimetic including a template space that is defined by a ring structure that is 5-, 6-, 7-, or 8-membered, 5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic, or 5-5-5-, 5-5-6- or 5-6-6-fused tricyclic ring structure, and at
- 30
- least two descriptor spaces including elements that are amino acid side chain moieties or derivatives thereof joined by covalent bonds to the ring structure, wherein the descriptor spaces occupy a similar descriptor space as descriptor spaces defined by corresponding elements that are amino acid side chain moieties or derivatives thereof of a metallopeptide that binds to the same receptor as
- 35
- the peptidomimetic. In this embodiment, the peptidomimetic may be of the foregoing formula.

In another embodiment, the invention provides a biologically active peptidomimetic including the structure $X_1-X_2-X_3$, wherein X_1 and X_3 comprise an amino acid side chain or mimetic thereof and X_2 comprises a ring structure. In this embodiment, X_2 can be a 5-, 6-, 7-, or 8-membered ring, a

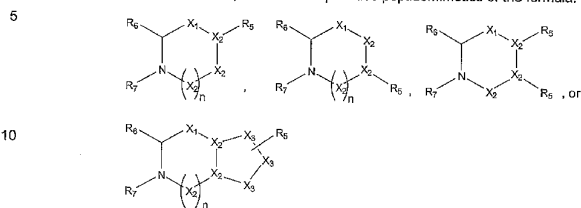
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-7-

5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic ring, or a 5-5-5-, 5-5-6- or 5-6-6-fused tricyclic ring. The selection of X_1 and X_3 and the position and orientation of X_1 and X_3 relative to X_2 can be derived from a biologically active metalloprotein.

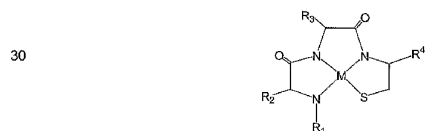
In another embodiment, the invention provides peptidomimetics of the formula:



wherein

- 15 X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ;
 X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ;
 X_3 is independently $(CH_2)_m$, CH , NH , N , O , $C=O$, $C=S$, S , $S=O$, or SO_2 ;
 R_5 is any moiety other than H ;
 R_6 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
 R_7 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a
 20 terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
 n is 0, 1, 2 or 3; and
 m is 0 or 1;
 provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or
 25 adjacent NH groups may optionally form a double bond.

In this embodiment the peptidomimetic can be derived from a biologically active metalloprotein. The biologically active metalloprotein can be of the formula:



wherein

- 35 R_1 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a
 terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
 R_2 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
 R_3 is any moiety other than H ;

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-8-

R_4 is a terminal group moiety, one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or an amino acid side chain moiety or derivative thereof; and

M is a metal ion.

5 In this embodiment, R_7 can occupy a similar descriptor space as R_1 , and at least either R_6 occupy a similar descriptor space as R_2 or R_5 occupy a similar descriptor space as R_3 . The embodiment further includes instances wherein R_7 is a functional or structural homologue of R_1 , and at least either R_6 is a functional or structural homologue of R_2 or R_5 is a functional or structural homologue of R_3 .

10 In yet another embodiment the invention provides a method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metalloprotein comprising the steps of:

(a) selecting a biologically active metalloprotein with a ring structure defining a template space, the metalloprotein being of the formula:



20 wherein

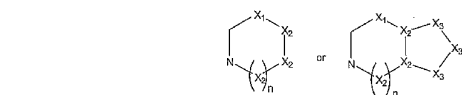
R_1 is at least one natural or unnatural L- or D-amino acid residues and optionally any terminal or capping group;

R_2 and R_3 are the same or different and independently selected from an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

25 R_4 is any terminal or capping group and optionally any one or more natural or unnatural L- or D-amino acid residues; and

M is a metal ion;

(b) providing a non-peptidic ring structure superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the biologically active metalloprotein, the non-peptidic ring structure being of the formula:



35

wherein

X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ;

X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ;

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-9-

X_3 is independently $(CH_2)_n$, CH, NH, N, O, C=O, C=S, S, S=O, or SO_2 ;

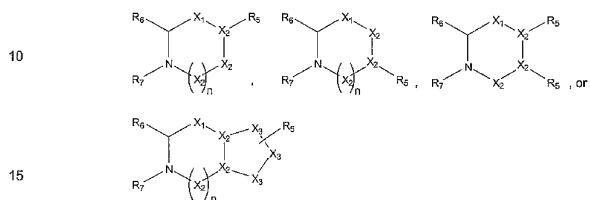
n is 0, 1, 2 or 3; and

m is 0 or 1;

provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent

5 NH groups may optionally form a double bond; and

(c) adding at least three elements R_5 , R_6 , and R_7 , to the non-peptidic ring structure, whereby a peptidomimetic of one of the following formulas results:



wherein

R_5 is any moiety other than H;

R_6 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

20 R_7 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof; and

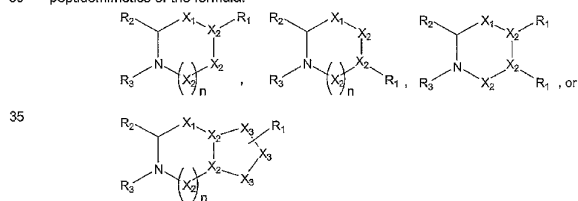
R_7 occupies a similar descriptor space as R_1 and at least either R_6 occupies a similar descriptor space as R_2 or R_5 occupies a similar descriptor space as R_3 .

In this embodiment, R_7 can be a functional or structural homologue of R_1 , and at least either

25 R_6 is a functional or structural homologue of R_2 or R_5 is a functional or structural homologue of R_3 .

The method can further include the step of comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein, using an known assay method, include those discussed above.

In another embodiment the invention provides melanocortin receptor-specific peptidomimetics of the formula:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-10-

wherein

 X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ; X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ; X_3 is independently $(CH_2)_n$, CH , NH , N , O , $C=O$, $C=S$, S , $S=O$, or SO_2 ;5 R_1 is any moiety other than H ; R_2 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof; R_3 comprises R_5-R_4- , where R_4 is an L- or D-amino acid with an aromatic side chain group, such aromatic side chain group optionally functionalized with one or more halogen, alkyl or aryl groups, and R_5 is optionally not present, is one or more amino acid residues or derivatives

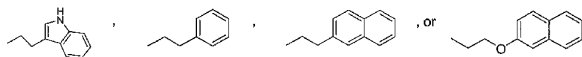
10 thereof and optionally a terminal group moiety, or is a terminal group moiety;

 n is 0, 1, 2 or 3; and m is 0 or 1;provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent NH groups may optionally form a double bond.

15 R_4 may be an L- or D-configuration of Phe, Phe(2-Cl), Phe(4-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-NO₂), Phe(4-Me), Phe(4-Phenyl), HPhe, Pgl, Trp, Nal 1, Nal 2, Bip, Dip, Bpa, Ser(Bzl), Lys(Z), Lys(Z'-2'Br), Lys(Bz), Thr(Bzl), Cys(Bzl), Tyr(BzlCl₂), pF-Phe, Phe(4-Br), Phe(4-CF₃), Phe(3,4-diF), Phe(4-I) or Phe(3,4-di-OMe). R_5 may include an L- or D-configuration of His, Ser(Bzl), Tic, heptanoyl-Ser(Bzl), hexanoyl-Ser(Bzl), Hyp(Bzl), 4-phenylPro, 5-phenylPro, Tlq, Atc, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-Aic, NH₂(CH₂)₆CO-, Benzyl, Beta-homoSer(Bzl), Ser(O-2-Naphthyl), Ser(O-Phenyl), Ser(O-4-Cl-Phenyl), Ser(O-2-Cl-Phenyl), Thr(Bzl), Tic, heptanoyl-Thr(Bzl), hexanoyl-Thr(Bzl), Beta-homoThr(Bzl), Thr(O-2-Naphthyl), Thr(O-Phenyl), Thr(O-4-Cl-Phenyl) or Thr(O-2-Cl-Phenyl).

In one embodiment, R_1 is

25

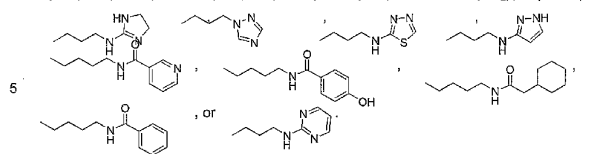


In another embodiment, R_2 is $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$,
 30 $-(CH_2)_3NHCOOCH_3$, $-(CH_2)_2NHC(NH_2)=NH$, $-(CH_2)_2NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCOH$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$,
 $-(CH_2)_3NHCONHCH_3$, $-(CH_2)_2NHCO_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHCO_2CH_3$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$,
 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHMe$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHEt$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$,

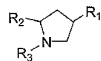
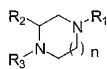
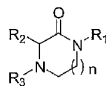
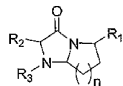
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-11-

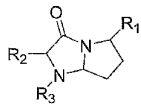
$$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NHPr-i}, -(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2, -(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2, -(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2,$$


10 The melanocortin receptor-specific peptidomimetics thus include peptidomimetics of the following formulas:



where R₁, R₂, R₃ and n are as defined above.

In another embodiment, the invention provides a melanocortin receptor-specific peptidomimetic of the formula:

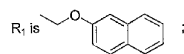


WO 03/013571

PCT/US02/25574

-12-

wherein

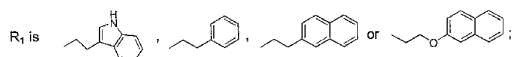


- 5 R_2 is $-(CH_2)_4NH_2$ or $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$; and
 R_3 includes R_5-R_7 , where R_4 is L- or D-Phe, pF-Phe, Phe(4-Br), Phe(4- CF_3), Phe(4-Cl), Phe(2-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(3,4-diF), Phe(4-I), Phe(3,4-di-OMe), Phe(4-Me) or Phe(4- NO_2) and R_5 is optionally not present or is L- or D-His, Ser(Bzl), Tic, heptanoyl-Ser(Bzl), Hyp(Bzl), 4-phenylPro, 5-phenylPro, Tiq, Aic, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-Aic, $NH_2(CH_2)_6CO-$, Benzyl, Beta-homoSer(Bzl), Ser(O-2-Naphthyl), Ser(O-Phenyl),
 10 Ser(O-4-Cl-Phenyl) or Ser(O-2-Cl-Phenyl).

In another embodiment, the invention provides a melanocortin receptor-specific peptidomimetic of the formula:



- 15 wherein



- R_2 is $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$, $-(CH_2)_3NHC(=O)CH_3$, $-(CH_2)_3NHC(=O)OCH_3$,
 $-(CH_2)_2NHC(NH_2)=NH$, $-(CH_2)_2NHC(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(=O)OH$, $-(CH_2)_2NHC(=O)CH_3$,
 $-(CH_2)_2NHC(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2NHC(=O)NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(=O)OCH_3$, $-(CH_2)_2NHC(=O)NH_2$,
 25 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHMe$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHEt$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$,
 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr-i$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$,
 $-(CH_2)_2NH(C=NH)NH_2$, $\text{---NH---} \langle \text{imidazole} \rangle \text{---}$, $\text{---NH---} \langle \text{1,2,4-triazole} \rangle \text{---}$,
 30 $\text{---NH---} \langle \text{pyridine} \rangle \text{---}$, $\text{---NH---} \langle \text{phenol} \rangle \text{---}$, $\text{---NH---} \langle \text{cyclohexyl} \rangle \text{---}$,
 $\text{---NH---} \langle \text{benzyl} \rangle \text{---}$, $\text{---NH---} \langle \text{pyrimidine} \rangle \text{---}$, $\text{---NH---} \langle \text{1,2,4-triazole} \rangle \text{---}$ or $\text{---NH---} \langle \text{1,3,4-thiadiazole} \rangle \text{---}$;
 35 R_3 includes R_5-R_7 , where R_4 is L- or D-Phe, pF-Phe, Phe(4-Br), Phe(4- CF_3), Phe(4-Cl), Phe(2-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(3,4-diF), Phe(4-I), Phe(3,4-di-OMe), Phe(4-

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-13-

Me) or Phe(4-NO₂) and R₉ is optionally not present or is L- or D-His, Ser(Bzl), Tic, heptanoyl-Ser(Bzl), Hyp(Bzl), 4-phenylPro, 5-phenylPro, Tlq, Atc, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-Aic, NH₂(CH₂)₆CO-, Benzyl, Beta-homoSer(Bzl), Ser(O-2-Naphthyl), Ser(O-Phenyl), Ser(O-4-Cl-Phenyl) or Ser(O-2-Cl-Phenyl).

- 5 The invention further provides a method of deriving a peptidomimetic that binds to a target of interest, such method including the steps of:
- (a) selecting a known amino acid sequence with a known primary structure of n residues, where n is at least 4, which known amino acid sequence binds to the target of interest;
 - (b) designing a library of amino acid sequences by selecting at least two consecutive residues from a stretch of consecutive residues in the known primary structure and inserting a residue providing both an N and S for metal ion complexation on the carboxy terminal end of two of the at least two selected consecutive residues, or alternatively selecting at least three consecutive residues from a stretch of consecutive residues in the known primary structure and substituting a residue providing both an N and S for metal ion complexation for the carboxy terminal residue of any consecutive stretch of three of the at least three selected consecutive residues, each such sequence constituting a library member, wherein each library member differs by at least one residue or the location of the insertion of or substitution with the residue providing both an N and S for metal ion complexation;
 - (c) constructing the library of designed amino acid sequences;
 - (d) complexing each library member of designed amino acid sequences to a metal ion, thereby forming a library of metallopeptides wherein the metal ion is complexed to at least three atoms in the peptide sequence, such at least three atoms being part of at least two amino acid residues comprising the peptide sequence, whereby such at least three atoms and the metal ion form a ring structure comprising at least one ring, the at least one ring of the ring structure defining a template space;
 - (e) screening the library of metallopeptides for binding to the target of interest;
 - (f) selecting a metallopeptide exhibiting binding to the target of interest;
 - (g) modelling a non-peptidic ring structure that is superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the selected metallopeptide; and
 - (h) forming a peptidomimetic by adding to the non-peptidic ring structure at least two elements independently comprising an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, such at least two elements occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the selected metallopeptide.
- This method can further include the step of comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the selected metallopeptide. Such comparison may be by any means known, including the assays disclosed above. In one embodiment, screening for binding to the target of interest includes competing a known binding partner for binding to the target of interest with

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-14-

members of the library of metallopeptides, which known binding partner can be the known amino acid sequence with a known primary structure of n residues.

In this method, the known amino acid sequence with a known primary structure of n residues can be a peptide, a polypeptide or a protein. The library of designed amino acid sequences preferably includes at least one member wherein the residue providing both an N and S for metal ion complexation is the carboxyl terminal end residue of the amino acid sequence. In one embodiment, the library of designed amino acid sequences includes at least one member wherein the residue providing both an N and S for metal ion complexation is not the carboxyl terminal end residue of the amino acid sequence. In another embodiment, the library of designed amino acid sequences includes at least one member with at least four residues, wherein the residue providing both an N and S for metal ion complexation is inserted between two adjacent consecutive residues from a stretch of consecutive residues in the known primary structure.

The residue providing both an N and S for metal ion complexation can be an L- or D-3-mercapto amino acid, such as L- or D-cysteine, L- or D-penicillamine, 3-mercapto phenylalanine, or a homologue of any of the foregoing. The metal ion can be an ion of V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Y, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, At, Sm, Eu or Gd.

In the practice of this invention, any cysteine residue in the library of amino acid sequences other than the inserted residue providing both an N and S for metal ion complexation can be substituted with a homologue not containing a free sulfhydryl group. Thus the cysteine can be substituted with a glycine, alanine, serine, aminoisobutyric acid or dehydroalanine residue, with an S-protected cysteine, or in general with any neutral mimetic of an amino acid residue of less than about 150 MW.

In the practice of this invention, any proline residue in the two residues immediately adjacent the amino-terminus side of the residue providing both an N and S in any library member can be substituted with a residue providing an N for metal ion complexation. Thus the proline can be substituted with a glycine, alanine, serine, aminoisobutyric acid or dehydroalanine residue, or in general with any neutral mimetic of an amino acid of less than about 150 MW that provides an N for metal ion complexation.

In the practice of this invention, if n is at least about 15 the method further can optionally include the step of dividing the primary structure into at least three divided primary structures, each such divided primary structure overlapping the primary structure of each adjacent divided primary structure by at least two residues, and thereafter following steps (b) through (f) with respect to each such secondary parent polypeptide. Further, in the method at least one residue of the selected at least two consecutive residues can be a homologue of the corresponding residue in the stretch of consecutive residues in the known primary structure.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-15-

A primary object of this invention is provide a method for making peptidomimetic compounds based on information derived from metallopeptides, which peptidomimetic compounds incorporate a ring structure.

Another object of this invention to provide peptidomimetic compounds derived from conformationally-constrained metallopeptides that form a surrogate for naturally-occurring structural motifs, such as those motifs commonly found in naturally-occurring peptides and proteins, including reverse turn structures, type I, II and III beta turns, gamma turns, inverse gamma turns, and short helical, sheet and extended chain structures. A secondary structural motif is necessarily defined by a conformationally-constrained metallopeptide, which secondary structural motif mimics, or can be made to mimic, the topologies found in naturally occurring structural motifs. The peptidomimetic compounds are derived from such metallopeptides, whereby the peptidomimetics compounds similar mimic topologies found in naturally occurring structural motifs.

Another object of this invention is to provide peptidomimetics compounds that include a ring structure that positions amino acid residues, amino acid side chain moieties and derivatives thereof in stereochemical space mimicking a naturally occurring reverse turn structure.

Another object of this invention is to provide peptidomimetic compounds with amino acid side chain moieties or derivatives thereof with substantial topological similarities to either metallopeptides or classical protein turn structures or both. Amino acid side chain moieties and derivatives thereof associated with the peptidomimetic compounds can be topographically positioned such that they occupy the same chemical space as the corresponding side chains in either metallopeptides or classical turn structures or both.

Other objects, advantages and novel features, and further scope of applicability of the present invention will be set forth in part in the detailed description to follow, taken in conjunction with the accompanying drawings, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following, or may be learned by practice of the invention. The objects and advantages of the invention may be realized and attained by means of the instrumentalities and combinations particularly pointed out in the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The accompanying drawings, which are incorporated into and form a part of the specification, illustrate one or more embodiments of the present invention and, together with the description, serve to explain the principles of the invention. The drawings are only for the purpose of illustrating one or more preferred embodiments of the invention and are not to be construed as limiting the invention. In the drawings:

FIG. 1 depicts an idealized scheme of this invention for deriving biologically active peptidomimetics from a metallopeptide, wherein R_1 , R_2 and R_3 each independently represent an amino acid side chain moiety, derivative thereof, terminal group, capping group or chain of two or

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-16-

more amino acid residues and M depicts a metal ion, such as a metal ion forming a tetradentate complex;

FIG. 2 depicts a scheme of this invention for deriving biologically active peptidomimetics from a metalloprotein specific for a melanocortin receptor, wherein Re depicts a rhenium metal ion;

5 FIG. 3 depicts a scheme of this invention for deriving biologically active peptidomimetics from a metalloprotein specific for an angiotensin receptor, wherein Re depicts a rhenium metal ion;

FIG. 4 depicts a scheme of this invention for deriving biologically active peptidomimetics from a metalloprotein specific for a vasopressin receptor, wherein Re depicts a rhenium metal ion; and

10 FIG. 5 depicts a scheme of this invention for deriving biologically active peptidomimetics from a metalloprotein specific for an oxytocin receptor, wherein Re depicts a rhenium metal ion.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS (BEST MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION)

15 *Definitions.* Certain terms as used throughout the specification and claims are defined as follows:

The terms "bind," "binding," "complex," and "complexing," as used throughout the specification and claims, are generally intended to cover all types of physical and chemical binding, reactions, complexing, attraction, chelating and the like.

20 The "peptides" of this invention can be a) naturally-occurring, b) produced by chemical synthesis, c) produced by recombinant DNA technology, d) produced by biochemical or enzymatic fragmentation of larger molecules, e) produced by methods resulting from a combination of methods a through d listed above, or f) produced by any other means for producing peptides.

25 By employing chemical synthesis, a preferred means of production, it is possible to introduce various amino acids which do not naturally occur along the chain, modify the N- or C-terminus, and the like, thereby providing for improved stability and formulation, resistance to protease degradation, and the like.

30 The term "peptide" as used throughout the specification and claims is intended to include any structure comprised of two or more amino acids, including chemical modifications and derivatives of amino acids. For the most part, peptides discussed herein comprise fewer than 100 amino acids, and preferably fewer than 60 amino acids, and most preferably from about 2 to 20 amino acids. The amino acids forming all or a part of a peptide may be naturally occurring amino acids, stereoisomers and modifications of such amino acids, non-protein amino acids, post-translationally modified amino acids, enzymatically modified amino acids, constructs or structures designed to mimic amino acids, and the like, so that the term "peptide" includes pseudopeptides and peptidomimetics, including
35 structures which have a non-peptidic backbone. The term "peptide" also includes dimers or multimers of peptides. A "manufactured" peptide includes a peptide produced by chemical synthesis, recombinant DNA technology, biochemical or enzymatic fragmentation of larger molecules, combinations of the foregoing or, in general, made by any other method.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-17-

The "amino acid" and "amino acids" used in this invention, and the terms as used in the specification and claims, include the known naturally occurring protein amino acids, which are referred to by both their common three letter abbreviation and single letter abbreviation. See generally *Synthetic Peptides: A User's Guide*, GA Grant, editor, W.H. Freeman & Co., New York, 1992, the teachings of which are incorporated herein by reference, including the text and table set forth at pages 11 through 24. As set forth above, the term "amino acid" also includes stereoisomers and modifications of naturally occurring protein amino acids, non-protein amino acids, post-translationally modified amino acids, enzymatically synthesized amino acids, derivatized amino acids, constructs or structures designed to mimic amino acids, and the like. Modified and unusual amino acids are described generally in *Synthetic Peptides: A User's Guide*, cited above; Hruby V.J, Al-obeidi F and Kazmierski W; *Biochem J* 268:249-262, 1990; and Toniolo C; *Int J Peptide Protein Res* 35:287-300, 1990; the teachings of all of which are incorporated herein by reference.

The term "amino acid side chain moiety" used in this invention, including as used in the specification and claims, includes any side chain of any amino acid, as the term "amino acid" is defined herein. This thus includes the side chain moiety present in naturally occurring amino acids. It further includes side chain moieties in modified naturally occurring amino acids, such as glycosylated amino acids. It further includes side chain moieties in stereoisomers and modifications of naturally occurring protein amino acids, non-protein amino acids, post-translationally modified amino acids, enzymatically synthesized amino acids, derivatized amino acids, constructs or structures designed to mimic amino acids, and the like. For example, the side chain moiety of any amino acid disclosed herein is included within the definition.

The "derivative" of an amino acid side chain moiety includes any modification to or variation in any amino acid side chain moieties, including a modification of naturally occurring amino acid side chain moieties. By way of example, derivatives of amino acid side chain moieties include straight chain or branched, cyclic or noncyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated, alkyl, aryl or aralkyl moieties.

The following abbreviations for amino acids have the meanings giving, it being understood that any amino acid list may be in the L- or D-configuration:

Abu	-	gamma-amino butyric acid
2-Abz	-	2-amino benzoic acid
3-Abz	-	3-amino benzoic acid
4-Abz	-	4-amino benzoic acid
Achc	-	1-amino-cyclohexane-1-carboxylic acid
Acpc	-	1-amino-cyclopropane-1-carboxylic acid
12-Ado	-	12-amino dodecanoic acid
7-Ahept	-	7-amino heptanoic acid
Aib	-	alpha-aminoisobutyric acid
Aic	-	2-aminoindane-2-carboxylic acid

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-18-

6-Ahx	-	6-amino hexanoic acid
Amb	-	4-(aminomethyl)-benzoic acid
Amc	-	4-(aminomethyl)-cyclohexane carboxylic acid
7'-amino-heptanoyl	-	NH ₂ -(CH ₂) ₆ CO-
5 8-Aoc	-	8-amino octanoic acid
Arg(Tos)	-	N ^ε -para-tosyl-arginine
Asp(anilino)	-	beta-anilino-aspartic acid
Asp(3-Cl-anilino)	-	beta-(3-chloro-anilino)-aspartic acid
Asp(3,5-diCl-anilino)	-	beta-(3,5-dichloro anilino)-aspartic acid
10 Atc	-	2-aminotetralin-2-carboxylic acid
11-Aun	-	11-amino undecanoic acid
AVA	-	5-amino valeric acid
Beta-hHyp(Bzl)	-	Beta-(O-benzyl)-homohydroxyproline
Beta-hSer(Bzl)	-	Beta-(O-benzyl)-homoserine
15 Bip	-	biphenylalanine
Bzl	-	benzyl
Bz	-	benzoyl
Cha	-	cyclohexylalanine
Chg	-	cyclohexylglycine
20 Cmpl	-	4-carboxymethyl-piperazine
Dip	-	3,3-diphenylalanine
Disc	-	1,3-dihydro-2H-isindolecarboxylic acid
Dpr(beta-Ala)	-	N ^{beta} -(3-aminopropionyl)-alpha,beta-diaminopropionic acid
Et-	-	ethyl
25 GAA	-	epsilon-guanidino acetic acid
GBzA	-	4-guanidino benzoic acid
B-Gpa	-	3-guanidino propionic acid
GVA(Cl)	-	beta-chloro-epsilon-guanidino valeric acid
Heptanoyl	-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ CO-
30 hPhe	-	homophenylalanine
hSer	-	homoserine
Hyp	-	hydroxy proline
hHyp	-	homo hydroxy proline
Hyp(Bzl)	-	O-benzyl-hydroxyproline
35 Idc	-	indoline-2-carboxylic acid
Igl	-	indanylglycine
Inp	-	isonipecotic acid
Lys(Z)	-	N-epsilon-benzoyloxycarbonyl-lysine

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-19-

	Me-	-	methyl
	Nal 1	-	3-(1-naphthyl)alanine
	Nal 2	-	3-(2-naphthyl)alanine
	(N-Bzl)Nal 2	-	N-benzyl-3-(2-naphthyl) alanine
5	2-Naphthylacetyl	-	2-naphthyl-CH ₂ CO-
	(Nlys)Gly	-	N-(4-aminobutyl)-glycine
	(N-PHEt)Nal 2	-	N(2-phenylethyl)-3-(2-naphthyl) alanine
	Ochx	-	cyclohexyl ester
	Phg	-	phenylglycine
10	pF-Phe	-	para-fluoro-phenylalanine
	Phe(4-Br)	-	4-bromo-phenylalanine
	Phe(4-CF ₃)	-	4-trifluoromethyl-phenylalanine
	Phe(4-Cl)	-	4-chloro-phenylalanine
	Phe(2-Cl)	-	2-chloro-phenylalanine
15	Phe(2,4-diCl)	-	2,4,-dichloro-phenylalanine
	Phe(3,4-diCl)	-	3,4,-dichloro-phenylalanine
	Phe(3,4-diF)	-	3,4,-difluoro-phenylalanine
	Phe(4-I)	-	4-iodo-phenylalanine
	Phe(3,4-di-OMe)	-	3,4,-dimethoxy-phenylalanine
20	Phe(4-Me)	-	4-methyl-phenylalanine
	Phe(4-NO ₂)	-	4-nitro-phenylalanine
	Pip	-	pipecolic acid
	Pr	-	propyl
	Pr-I	-	isopropyl
25	3-Pya	-	3-pyridylalanine
	Pyr	-	pyroglutamic acid
	Qal(2')	-	beta-(2-quinolyl)-alanine
	Sal	-	3-styrylalanine
	Sar	-	sarcosine
30	Ser(Bzl)	-	O-benzyl-serine
	Ser(2-Naphthyl)	-	O-2-Naphthyl-serine
	Ser(Phenyl)	-	O-2-Phenyl-serine
	Ser(4-Cl-Phenyl)	-	O-4-Cl-Phenyl-serine
	Ser(2-Cl-Phenyl)	-	O-2-Cl-Phenyl-serine
35	Ser(p-Cl-Bzl)	-	O-4-Cl-Benzyl-serine
	Thr(Bzl)	-	O-Benzyl-threonine
	Tic	-	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
	Tiq	-	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acid

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-20-

Tle	-	tert-butylalanine
Tpi	-	1,2,3,4-tetrahydronorharman-3-carboxylic acid
Tyr(Bzl)	-	O-benzyl-tyrosine
Tyr(2,6-DiCl-Bzl)	-	O-(2,6 dichloro)benzyl-tyrosine
5 Z	-	benzyloxycarbonyl

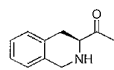
In the listing of compounds according to the present invention, conventional amino acid residues have their conventional meaning as given in Chapter 2400 of the Manual of Patent Examining Procedure, 7th Ed. Thus, "Nle" is norleucine; "Asp" is aspartic acid; "His" is histidine; "D-Phe" is D-phenylalanine; "Arg" is arginine; "Trp" is tryptophan; "Lys" is lysine; "Gly" is glycine; "Pro" is proline; "Tyr" is tyrosine; "Ser" is serine and so on. The following amino acids are employed in certain embodiments of this invention:

10

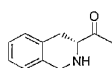
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-21-



L-Tic



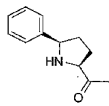
D-Tic



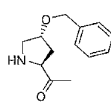
L-Tiq



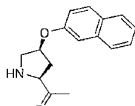
D-Tiq



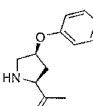
(2S,5R)-5-Phenylpyrrolidine-2-carboxylic acid



trans-Hyp(Bzl)



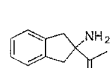
cis-Hyp(2-Naphthyl)



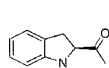
cis-Hyp(Phenyl)



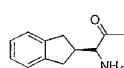
1-Aic



2-Aic



Idc



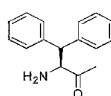
L-Igl



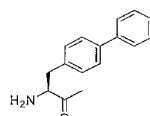
D-Pyr



Allo-Thr



L-Dip



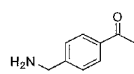
L-Bip



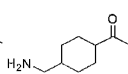
1-Acp



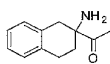
1-Ach



Amb



Amc



Aic

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-22-

A single amino acid, including stereoisomers and modifications of naturally occurring protein amino acids, non-protein amino acids, post-translationally modified amino acids, enzymatically synthesized amino acids, derivatized amino acids, constructs or structures designed to mimic amino acids, and the like, including all of the foregoing, is sometimes referred to herein as a "residue."

5 A variety of chemicals and compounds are employed in this invention, and the following abbreviations have the meanings given:

	Cbz	benzyloxycarbonyl
	DCM	dichloromethane
	DEAD	diethyl azodicarboxylate
10	DIC	1,3-diisopropylcarbodiimide
	DIEA	N,N-diisopropylethylamine
	DMF	N,N-dimethylformamide
	DMSO	dimethyl sulfoxide
	Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl
15	HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
	LAH	lithium aluminum hydride
	NMM	N-methyl-morpholine
	NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone
	TBTU	2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
20	TEA	triethylamine
	TFA	trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran
	TIS	triisopropylsilane
	TPP	triphenylphosphine

25 The peptidomimetic compounds disclosed herein can be used for both medical applications and animal husbandry or veterinary applications. Typically, the product is used in humans, but may also be used in other mammals. The term "patient" is intended to denote a mammalian individual, and is so used throughout the specification and in the claims. The primary applications of this invention involve human patients, but this invention may be applied to laboratory, farm, zoo, wildlife, pet, sport or other animals.

30 In general, the peptidomimetic compounds of this invention may be synthesized by solid-phase synthesis or other synthetic schemes and purified according to methods known in the art. Any of a number of well-known procedures utilizing a variety of resins and reagents may be used to prepare the peptidomimetic compounds of this invention.

35 The peptidomimetic compounds of this invention may be in the form of any pharmaceutically acceptable salt. Acid addition salts of the peptidomimetic compounds of this invention are prepared in a suitable solvent from the peptidomimetic compound and an excess of an acid, such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, maleic, succinic or

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-23-

methanesulfonic. The acetate salt form is especially useful. Where the peptidomimetic compounds of this invention include an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts may include alkali metal salts, such as sodium or potassium salts, or alkaline earth metal salts, such as calcium or magnesium salts.

5 The invention provides a pharmaceutical composition that includes a peptidomimetic compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The carrier may be a liquid formulation, and is preferably a buffered, isotonic, aqueous solution. Pharmaceutically acceptable carriers also include excipients, such as diluents, carriers and the like, and additives, such as stabilizing agents, preservatives, solubilizing agents, buffers and the like, as hereafter described.

10 It is known and appreciated that peptides, due in part to their enormous structural flexibility and diversity, make an ideal candidate for rapid drug lead generation. Highly potent peptide leads for almost any biological target can be rapidly generated using synthetic or biological (such as phage display) peptide libraries. However, conversion of these leads to commercially viable molecules remains an arduous, expensive, labor and intellect intensive task, with little assurance of

15 success. The use of metallopeptide combinatorial libraries and methods of iterative synthesis provides a means to make and identify a metallopeptide binding to a receptor of interest with desired affinity and specificity. These methods are generally disclosed and described in the references cited under the heading "Metallopeptides" in the Background Art section above. In these metallopeptide structures the peptide backbone is conformationally fixed about a metal ion, thereby creating a fixed and novel scaffold, while the side chains of individual amino acids remain flexible, thereby allowing interactions with the biological target. The co-ordination sphere of the complexing metal ion thus primarily defines the metallopeptide structure. A comparison of peptide-metal scaffolds with those of classical secondary peptide structures, such as reverse turn, extended and beta sheet structures,

20 demonstrates that the metallopeptide approach is capable of mimicking the side chain topologies of these classical structural motifs of the peptides. The metallopeptide approach works with many receptors specific for small peptides, and may work with most such receptors, since the biological activity of small peptide specific binding pair members is almost universally a consequence of the folded secondary structure of the small peptide.

30 In one approach using metallopeptides, a series of metallopeptides are generated from a known peptide or small protein with biological activity by algorithm-driven insertion of a selected amino acid and subsequent complexation of a metal ion to the peptide at selected iterative positions. This method is generally disclosed in International Patent Application Serial No. PCT/US01/50075, entitled *Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins*, filed December 19,

35 2001. This process rapidly and accurately predicts the biologically relevant site of peptide folding in the otherwise floppy and conformationally unrestrained peptide molecule.

In one embodiment, a metallopeptide is described by the systematic analysis of a known parent polypeptide to determine at least one active sequence or domain in the parent polypeptide

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-24-

that is involved in the interaction, such as binding, with a target substance. As used herein, "parent polypeptide" refers to any sequence of amino acid residues that exhibits interaction, such as binding, to a target substance, and which may thus constitute a peptide, a polypeptide or a protein. The parent polypeptide is generally a peptide or polypeptide, with from about 3 to about 100 amino acid residues, but the phrase parent polypeptide can also include larger constructs, generally considered in the art to be large polypeptides or proteins. To make a metallopeptide, the primary structure, which is to say the sequence, of at least part, and preferably of all, of the parent polypeptide must be known. However, it is not necessary to have any information concerning the secondary or tertiary structure of the parent polypeptide in order to practice the method of the invention.

The parent polypeptide may be any sequence that exhibits binding to a receptor found on, for example, cells, tissues, organs or other biological materials. Examples of parent polypeptides include, without limitation, biologically active peptides, hormones, neurotransmitters, enzymes, antibodies and the like. Such parent polypeptides may transmit signals directly or indirectly as a result of binding to a receptor, and thus a parent polypeptide may be an agonist, an antagonist, or a mixed agonist-antagonist. Examples of suitable parent polypeptides of the invention include melanocortin-receptor specific peptides, urokinase-type tissue plasminogen activator protein, amyloid beta-protein related peptides, prion disease related peptides, vasopressin peptides, oxytocin peptides, angiotensin peptides, calcitonin, calcitonin gene related peptide, opioid peptides, human growth hormone, human prolactin receptor ligands, various interferons, such as alpha-interferon, epidermal growth factor, tumor necrosis factor, and various hypotensive peptides, fibrinolytic peptides, chemotactic peptides, growth promoter peptides, mitogens, immunomodulators and the like.

In general, in order to make a metallopeptide for use in this invention, at least one assay or test to determine binding of the constructs of the invention to a receptor of interest, or optionally a method to determine at least one functional parameter, and preferably to also determine binding of the parent polypeptide to a receptor of interest, must be known. In a preferred embodiment of the invention, a competitive inhibition or similar assay is employed, whereby the binding or functional activity of a construct of the invention can be directly compared to the parent polypeptide, and relative binding or functional activity thus directly determined. In other embodiment other assays or tests may be employed. These assays may, but need not, be functional assays. Examples of assays include any of a variety of competitive inhibition assays, direct binding assays, functional assays, and the like. It is also possible and contemplated to employ assays that determine, for example, whether a construct of the invention is an agonist, antagonist or mixed agonist-antagonist, and further where binding and function can separately be determined, to independently determine both receptor affinity and specificity as well as functional activity. Examples of such assays and tests are well known and well documented in the art, and in general one or more such assays or tests are known for any parent polypeptide.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-25-

In a method of the invention, the parent polypeptide is employed for generation of one or more, and preferably of a series, of peptides that are then complexed to a metal ion, resulting in metallopeptides. In general, but not necessarily, the generated peptides are of shorter length than the parent polypeptide. However, it is possible and contemplated for the generated peptide to have a primary structure either as long as or longer than that of the parent polypeptide. The generated peptide, of whatever length, is complexed to a metal ion, thereby forming a metallopeptide. The metallopeptide is then employed in any of a variety of known or new assays or tests, and the binding or function, or both, of the metallopeptide compared to that of the parent polypeptide. Methods for accomplishing the foregoing are described in more detail in International Patent Application Serial No. PCT/US01/50075, entitled *Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins*, filed December 19, 2001, incorporated herein by reference.

The resulting metallopeptide can be employed in the methods of this invention for making a peptidomimetic. In one embodiment of this invention, it is possible to describe and generate high quality 3-D structural information based on bioactive structural characteristics of metallopeptides that does not require use of physical methods such as X-ray, NMR, molecular modeling *in silico* or other computational studies. As disclosed herein, this invention provides methods and approaches to rationally create small molecules, called a "peptidomimetic compound" or "peptidomimetic" herein, based on convoluted structural information derived from a biologically relevant metallopeptide. In general, a peptidomimetic compound of this invention will have one or more groups corresponding to amino acid side chain moieties or derivatives thereof, and may optionally further include one or more amino acid residues, including non-protein amino acid residues or mimetics or derivatives of amino acid residues.

This invention is based in part on the realization that the rigid structures of a metallopeptide molecule, resulting from complexation of a metal ion to a peptide segment, are predictable. The atomic co-ordinates of various atoms in the metal ion-bound peptide segment of the metallopeptides are well defined by the co-ordination chemistry and co-ordination sphere of the metal ion. This structural information, such as may be derived from the results of a series of biologically active, receptor specific metallopeptides, can be analyzed to define crucial sets of structural parameters resulting in biological activity. Due to the inherent rigidity of the peptide-metal ion scaffold in metallopeptides, the resulting structural data provides better structural information than data from NMR or similar studies on peptides or peptidomimetics. This makes it possible to use data resulting from biologically active, receptor specific metallopeptides for *de novo* design and development of small molecule-based drugs, such as peptidomimetic compounds and pharmaceutical compositions including peptidomimetic compounds. The invention thus employs a rational drug design paradigm, utilizing metallopeptides as the primary source of structural and conformational information, and resulting in non-metal small molecular scaffolds which are receptor-specific and can be either agonist or antagonist molecules. This provides a significant advantage over other prior art

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-26-

conventional methods of small molecule development, which generally result only in the development of receptor-specific antagonists, and rarely agonists.

The co-ordination sphere of the metal ion results, in a peptide sequence, in the formation of ring structures. Such ring structures are made up of one or more rings. Using a metal ion such as Re typically results in a 5-5-5-membered ring structure, as shown in FIG. 1. However, even with use of Re, other ring structures are possible; for example, a 5-5-6-membered ring structure can result from use of both homoCys and His in the sequence binding Re, and a 6-5-5-membered ring structure can result if Cys is at the N terminal position. The ring structure, and each individual ring forming a part thereof, defines what is called herein a "template space." A template space is a subset of chemical space, and includes at least one or more steric descriptors, such as size, volume, or conformational space. Thus the ring structure has a template space, and each ring, and combination of rings thereof, has a template space.

Biological activity of metallopeptides is due to various constituent parts referred to here as "elements," which elements include one or more amino acid residues, amino acid side chain moieties or derivatives thereof. These elements interact with receptor sites on a receptor, such that recognition of and interaction with the metallopeptide can take place, leading to a biochemical or pharmacological effect. In general, contributing interactions for recognition are electrostatic, hydrogen bonding, van der Waals and hydrophobic in nature.

Elements occupy what is defined herein as a "descriptor space." The descriptor space is a subset of chemical space, and includes one or more steric descriptors and one or more electronic or lipophilicity descriptors. The descriptor space of an element in a metallopeptide includes steric descriptors defining the relationship to the template space of the ring structure and individual rings thereof. Where, for example, the element is an amino acid side chain moiety, such as R_2 in the metallopeptide depicted in FIG. 1, the descriptor space of R_2 is sterically fixed in relation to the template space, and has specific spatial coordinates relative to the template space of the ring structure and individual rings thereof. However, in other instances the descriptor space of an element does not define a fixed relationship with the template space of the ring structure and individual rings thereof. For example, where R_1 is a chain of two or more amino acid residues, and the element is an amino acid side chain moiety of a residue separated by at least one residue from the metallopeptide ring structure, the descriptor space of the element has only a probabilistically determinable relationship with the template space of the ring structure and individual rings thereof, due to the conformational freedom of the element relative to the metallopeptide ring structure. Such a descriptor space of R_2 thus includes the probability map of potential physical locations of R_2 , based on the conformational mobility of the element. The relative conformational energies of different conformations determine, in part, the probabilistically determinable relationship of the element with the template space, including the ring structure and individual rings thereof. The descriptor space further includes electronic or lipophilicity descriptors, such as electrostatic potentials, reactivity indices, lipophilicity potentials or the like, which descriptors are relevant to

WO 03/013571

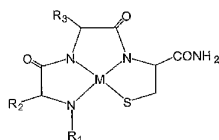
PCT/US02/25574

-27-

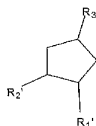
interaction of the metalloprotein with a receptor, such as through electrostatic, hydrogen bonding, van der Waals or hydrophobic interaction. The descriptor space further can include steric descriptors between elements, or between one or more elements and a template space. For example, as between two elements the descriptor space can include molecular geometry considerations, such as distances and angles between key atoms. Other descriptors relevant to descriptor space include solvent accessible surface areas, van der Waals surfaces and electron densities.

Two different elements or groups of elements occupy a "similar descriptor space" when at least some descriptors are common, and the functionality of the elements is preserved.

Functionality may be determined by receptor interaction. This may be determined by various means, such as by binding studies, functional studies or the like. The following example summarizes one aspect of the definitions given herein. Consider a metalloprotein of the general structure:



It may be seen that the 5-5-membered ring structure and each individual ring thereof defines a template space. Assuming that R_1 and R_2 are each an amino acid side chain moiety that contributes to biological activity of the metalloprotein, then each of R_1 and R_2 is an element. Each occupies a descriptor space defined by the amino acid side chain moiety (e.g. charge, lipophilicity and so on) and by the positional relationship of each to the other and to the template space. Consider a peptidomimetic of this invention of the general structure:



While this ring is depicted as homocyclic, it is to be understood that the ring may include one or more N or S groups, in addition to C groups, and may further include one or more double bonds. This peptidomimetic includes a ring that occupies a template space that is "superimposable" on a template space of a ring of the metalloprotein ring structure, where such superimposability is defined by, in part, the ring structure defining the template space positioning the elements (here R_1' and R_2') in the same or a similar descriptor space. That is, notwithstanding that the rings differ, though both are five-membered, the position and orientation of R_1' relative to R_2' may be functionally

WO 03/013571

PCT/US02/25574

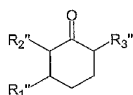
-28-

the same (occupy the same or a similar descriptor space) as is the position and orientation of R_1 relative to R_2 , and thus the template spaces are superimposable. It may readily be seen that whether one template space is superimposable on another template space is frequently ascertained by empirical means, such as by binding assays, functional assays or the like employing the actual

5 constructs. However, molecular modeling and other methods may also be employed to determine whether one template space is superimposable on another template space. It may further be seen that two different rings may be employed, where the rings are of different size, but nonetheless the rings occupy a template space that is superimposable. For example, consider the following

peptidomimetic of this invention:

10



15 Here too while this ring is depicted as homocyclic, it is to be understood that the ring may include one or more N or S groups, in addition to C groups, and may further include one or more double bonds. Here the number of ring members differs from those of the corresponding ring in the ring structure of the metallopeptide. However, so long as the template space of this 6-membered ring is such that the position and orientation of R_1'' relative to R_2'' is functionally the same (occupies the

20 same or a similar descriptor space) as is the position and orientation of R_1 relative to R_2 , the template spaces of the 6-membered ring and the corresponding 5-membered ring in the ring structure of the metallopeptide are superimposable. Whether this template space is superimposable on another template space is largely a functional and empiric inquiry, addressing whether the descriptor spaces of elements are such that the resulting peptidomimetic is functional.

25 In the simplest case, structural identity of an element on the metallopeptide and the corresponding element on the peptidomimetic is a component of similar descriptor space. That is, if for example both R_1 and R_1' are the same amino acid side chain moiety, then both definitionally occupy the same descriptor space where other descriptors, such as position and/or orientation relative to some other element or descriptor space, are present. However, R_1 and R_1' may be

30 different amino acid side chain moieties and nonetheless occupy a similar descriptor space within the definitions given here. For example, depending on the receptor site of the receptor of interest for which the element R_1 is specific, including the nature of the contributing interaction of such receptor site, any of a number of different amino acid side chain moieties may be functional. If a given element has a particular charge density and distribution, which charge density and distribution is

35 complementary to a target receptor site in such a way that recognition of and interaction with the receptor is mediated, then another element with a functionally similar charge density and distribution, assuming correct positioning and orientation, may be employed, and by definition occupies a similar descriptor space. Given that in general receptor sites interact by electrostatic,

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-29-

hydrogen bonding, van der Waals and hydrophobic means, it follows that descriptor space must be constrained by the same interaction means. That is, if an amino acid side chain residue constitutes an element, occupying a descriptor space, where the interaction with the receptor site is by hydrophobic means, then another element which occupies a similar descriptor space on a different molecule will similarly interact by hydrophobic means, even if the elements are not chemically identical. By way of example, depending on the particular receptor site, an indole group may be substituted with a phenyl, a homocyclic ring substituted with a heterocyclic ring, one aliphatic side chain substituted with another aliphatic side chain, different functional groups may be employed, and the like. It is to be appreciated that no global one-to-one substitution table of similar descriptor space is possible, given that descriptor space is necessarily specific to other descriptor space and to template space, as well as to the receptor site for which the descriptor space is relevant.

In one aspect the invention thus provides means and methods to identify, design and develop small molecular scaffolds, such as 5-, 6-, 7-, or 8-membered ring structures; 5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic ring scaffolds, or similar tricyclic fused ring structures that can be placed within the metalloprotein scaffold chemical space, thereby defining a template space, and are then chemically decorated with the key pharmacophore discriminator functional groups or surrogates thereof, all in a stereochemical alignment similar to that of the biologically active metalloprotein, thereby defining a descriptor space.

The invention further provides examples of 5-, 6-, and 8-membered, 5-5-fused, and 5-6-fused bicyclic ring structure scaffolds forming template space and decorated with pharmacophore discriminators identified and deconvoluted from metalloproteins specific for melanotropin receptors, forming relevant descriptor space. The invention further provides methods of synthesis of the desired convoluted ring structure compounds.

The generalized scheme of FIG. 1 illustrates the translation of bioactive pharmacophore descriptors from a metalloprotein to a ring structure, thereby providing a non-metal ion-containing molecular scaffold or template. Thus FIG. 1 depicts a tri-peptide metal ion binding sequence, which includes residues in the L- or D-configuration, or a combination thereof, and which can include modified or unnatural side chains. The metalloprotein can include one or more additional amino acid residues, mimetics or other structures at either or both ends, and any terminal or capping group. As depicted, R₁ is conventionally a terminal group and optionally one or more amino acid residues, which may be modified amino acid residues, and R₂ and R₃ are amino acid side chain moieties or derivatives thereof. Each derivative ring structure shown is designed such that two or more, and preferably all, R groups and other target discriminators, such as terminal groups and the like, occupy the same descriptor space in the ring structure derivatives as is occupied by corresponding elements in the metalloprotein. For example, the relationship of each R group to each other R group, such as in terms of orientation, distance from other R groups, and the like, is the same or substantially similar for both the metalloprotein and the ring structure derivatives. Similarly, the position of each R group relative to the respective ring structures forming a template space, in terms

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-30-

of distances, angles and the like, is the same or substantially similar as between the metallopeptide and the ring structure derivatives. It is to be understood that the peptidomimetics compounds in FIG. 1 are merely illustrative, and that other homocyclic and heterocyclic ring structures, including other atomic constituents and optionally double bonds, are both possible and contemplated. In addition, the ring size may be varied, and any chemically feasible fixed ring structure, including but not limited to bicyclic and tricyclic ring structures, may be employed.

It may further be seen from the foregoing that the selected metallopeptide may be modeled by a derived ring structure by any of a wide variety of parameters, in addition to selection of structurally similar side chains. For example the derived ring structure may have hydrogen bond donors and acceptors, charged centers, aromatic ring centers, hydrophobic centers and the like, each constituting a descriptor space, all modeled on the metallopeptide. In a typical peptide (i.e. a natural or synthetic non-metal polypeptide), there are a wide variety of torsion angles that determine a diverse range of probabilistically-determined secondary and tertiary structures of the peptide. Thus with a typical peptide knowledge of the primary structure does not imply that the secondary or tertiary structure can be determined absent extensive empirical evidence. However, with a metallopeptide the metal ion and metal ion complexing portion of the metallopeptide are conformationally constrained, with a fixed and determined secondary structure resulting in a fixed template space. Because of the metal ion complexation, the torsion angles within and between the residues complexed to the metal ion are fixed and may be determined based upon the type of metal ion employed, including its oxidation state, coordination geometries and the like.

As a result, any metallopeptide, including specifically the portion thereof bound to the metal ion and, to a significant extent, residues adjacent thereto, may be modeled and such information used to perform geometrical shape analysis and to construct a derived ring structure. For example, the location in a three-dimensional construct of hydrogen bond donors and acceptors, positively and negatively charged centers, aromatic ring centers, hydrophobic centers and the like may be determined (including determination of the distance between atoms constituting relevant parts thereof), and such information used to model a derived ring structure. Any of a wide variety of software programs may be employed for such modeling, including programs such as SYBYL (Tripos, Inc.), Alchemy (Tripos, Inc.), Align/Pharmacophore (Accelrys Inc.), Catalyst (Accelrys Inc.), MacroModel (Schrödinger, Inc.), PC-Model (Serena Software), CS ChemOffice (CambridgeSoft Corporation) and other programs known in the field.

The specific stereochemical features of a metallopeptide are due to the stereochemistry of the coordination sphere of the complexing metal ion. The preferred geometry of the coordination sphere of the metal dictates and defines the nature and extent of conformational restriction. In general, most of the metals that may prove useful in this invention have a coordination number of 4 to 6 (and sometimes, but rarely, as high as 8), which implies that there must be residues in the peptide with reactive groups located in a stereocompatible manner establishing a bond with a metal ion of given geometry and coordination sphere. Coordinating groups in the peptide chain include

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-31-

nitrogen atoms of amine, amide, imidazole, or guanidino functionalities; sulfur atoms of thiols or disulfides; and oxygen atoms of hydroxy, phenolic, carbonyl, or carboxyl functionalities. In addition, the peptide chain or individual amino acid residues can be chemically altered to include a coordinating group, such as oxime, hydrazino, sulfhydryl, phosphate, cyano, pyridino, piperidino, or morpholino groups. For a metal with a coordination number of 4, a preferred peptide sequence that binds a metal ion is a three amino acid sequence in which one of the amino acid residues has a side chain with a sulfur-based coordinating group (such as Cys), such residue constituting an N_3S_1 ligand. Thus, a three amino acid sequence can provide an N_3S_1 , N_2SO or similar ligand, yielding tetradentate coordination of a metal ion utilizing nitrogen and sulfur and, optionally, oxygen atoms.

The choice of metal ion partially determines the structure of the resulting structure. For example, use of a Re ion results in a square pyramidal coordination geometry. Tc (which has substantially similar coordination requirements and chemistries and generally may be substituted for Re in any example herein) similarly results in a square pyramidal coordination geometry. Use of other metal ions, such as Cu, Ni or Zn, results in square planar coordination geometries. Thus while the atomic radius of Re is on the order of 1.37 Å and that of Cu is smaller, on the order of 1.28 Å, the resulting dimensions of the metal coordination group are determined, in large part, by the coordination geometry, and not just by the atomic radius of the metal ion. With metal ions such as Cu, Ni or Zn employing square planar coordination tetradentate geometries, the metal ion and each of the four coordinating atoms (such as S, N or O) are co-planar. However, when employing metal ions such as Re or Tc (which result in square pyramidal coordination tetradentate geometries), the four coordinating atoms (such as S, N or O) are co-planar, but the metal ion is, in the case of Re, about .65 Å removed from the plane of the coordinating atoms.

In this invention any of a wide range of metal ions may be employed, but Re and Tc are particularly preferred. Both metals form similar complexes with Cys-containing peptides yielding similar square pyramidal complexes. Re-complexed peptides, however, are chemically more stable than the corresponding Tc-containing peptides. The square planar complexes of Zn and Cu, with the metal ion as well as the four coordinating atoms of the peptide all in one plane, results in a near identical complexation geometry as is obtained with Tc or Re, where the metal ion is projected upwards from the plane of four coordinating atoms of the peptide, notwithstanding the differences in the atomic radius of the metal ions. The net result are metallopeptides that each afford topographic similarities, whether for example Re, Tc, Zn or Cu is employed. The Re-complexed metallopeptides, however, are unique in that the metallopeptides are air and moisture stable, without any need for special or exotic excipients or protecting agents. The Re-complexes can routinely be isolated as solid compounds and are stable as solids and in solutions over a wide pH range, thereby facilitating both analytical characterization and, more importantly, use in both in vitro and in vivo biological experiments over a wide range of conditions. Other metal types, such as Zn-complexes and Cu-complexes, are most conveniently utilized in experiments in a solution form. Zn-complexes and Cu-

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-32-

complexes are extremely easy to form, and essentially are formed in the presence of 1 micromolar to 1 millimolar concentration of the metal ion in an appropriately buffered solution.

The Re- and Tc-complexes are metaloxo complexes, generally and in a preferred embodiment in an oxidation state [V]. The metaloxo core M=O in the metallopeptides may give rise to an isomerism in the core structure. The metal-oxo group may be *syn* or *anti* with respect to a chiral amino acid side chain. Since the orientation of the oxo group does not alter the topographic surface created by the amino acid side chains, this isomerism has no effect on the biological activity of the metallopeptides. The metal ion is situated at a location spatially similar to that where turns are stabilized by a hydrogen bond in natural turn structures, and the oxo group thus falls within a space not addressable in natural turn structures. Computer modeling of individual *syn*- and *anti*-isomers of metallopeptides have shown that these two structures are completely indistinguishable with respect to each amino acid location, with orientation of the oxo group being the only difference. Thus the template space as between metallopeptides differing only by orientation of the oxo group is generally not functionally distinguishable.

FIG. 2 depicts information relating to obtaining ring-structure, non-metal small molecules based on melanotropin receptor-specific discriminator elements identified on a potent metallopeptide molecule. The metallopeptide molecule is Re-complexed Ac-Nle-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂, as shown in **FIG. 2**, a potent agonist of certain melanotropin receptors identified in International Patent Application Serial No. PCT/US00/16396, *Melanocortin Metallopeptide Constructs, Combinatorial Libraries and Applications*, filed June 14, 2000, incorporated herein by reference. The key structural information in this metallopeptide is defined by the side chains of Trp, Arg, and D-Phe residues, which are highly constrained on the metal-peptide scaffold. These side chains thus each define a descriptor space, which includes therein the relationship to the template space of the metallopeptide scaffold or ring structure. The rigidity of the structure, therefore, defines the stereochemical relationship of the side chains of Trp, Arg, and D-Phe to one another. Moreover, these discriminating elements are stationed around one of the five-member rings of the tri-cyclic metal-peptide scaffold. This single ring in the metallopeptide thus defines the most relevant template space. Compound 1 of **FIG. 2** is a representative derived ring-structure molecule where the identified structural elements defining a descriptor space are decorated on a 5-membered pyrrolidine ring forming a template space, which template space overlaps with and is superimposable on the corresponding 5-membered ring forming a template space in peptide-metal scaffold of ReO complexed Ac-Nle-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂. During the decoration process, some synthetic compromises can be made to facilitate synthesis of the molecules on small molecular scaffolds. For example, during the development of Compound 1, the indole group was substituted by a phenyl and the arginine side chain was substituted by an aliphatic chain terminating in a primary amino group. As is evident from the biological screening data (see Example 133), Compound 1 is a potent MCR-1 specific compound with full agonistic activity suggesting complete translation of the MCR-1 requirements in the metallopeptide to non-metal containing Compound 1.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-33-

Similarly the fused 5-5-membered bicyclic scaffold in Compound 2 of FIG. 2 may also be superimposed on two of the three rings on the metal-peptide scaffolds in the metallopeptide. These rings thus define a superimposable template space. A translation of the pharmacophore, with similar synthetic compromises, also resulted in a potent MCR-1 agonist (see Example 180). In

5 Compound 2 there is a 2'-naphthyl group substituting for the indole ring in the metallopeptide. The template in Compound 3 of FIG. 2 is close to that of Compound 2 except that it is a fused 6-5-membered bicyclic system and the 2'-naphthyl group is removed further from the bridge head nitrogen by one more carbon atom. With these differences the translation of same pharmacophore results in an inactive molecule since these differences make this structure non-superimposable on

10 the two relevant rings of the metal-peptide scaffold in the metallopeptide, thereby causing a mismatch in receptor recognition by this molecule. Compound 3 accordingly demonstrated no binding to any melanocortin receptor using the methods of Example 3, and was inactive by the methods of the functional assay of Example 4. On the other hand, successful decoration of the same pharmacophore on a six-membered ring scaffold (see e.g. Examples 11 to 78) shows that it is

15 conceptually possible to use a scaffold fitting in a template space similar to that in the metal and peptide scaffold of the metallopeptide and allow judicious juxtaposition of the descriptor elements in defined descriptor space, thereby leading to potent peptidomimetics based on structural information obtained with use of metallopeptides. These results demonstrate translating receptor-specific molecular descriptors from one rigid scaffold (metal ion-based) to another (non-metal ring-based)

20 utilizing the structural information, stereolocation, and molecular descriptors, including side-chains, based on the metallopeptide.

Clinical Applications. In general, the resulting peptidomimetics of this invention may be employed for any application or use for which the biologically active metallopeptide could be employed. Thus a peptidomimetic of this invention derived from a vasopressin receptor-specific

25 metallopeptide could, for example, be used for treatment of septic shock, hemorrhagic shock, cardiac arrest management such as ventricular fibrillation, and other conditions involving hemodynamics. A peptidomimetic derived from an angiotensin receptor blocker, such as an antagonist, could be used for treatment of high blood pressure, heart failure and the like. A peptidomimetic derived from an oxytocin metallopeptide could be used for inducing labor, treatment

30 of postpartum hemorrhage, modifying emotional behavior and the like.

In the case of melanocortin receptor-specific agents, peptidomimetic compounds of this invention that are MC1-R specific can be used as chemoprevention agents against sun-induced, such as by UV radiation, neoplastic activity in human skin. MC1-R agonist peptidomimetic compounds of this invention may be employed to stimulate epidermal melanocytes to produce

35 melanin as well as to convert pheomelanin to eumelanin. Eumelanin, which is dark brown or black pigmentation, is considered more photo-protective than pheomelanin, which is yellow or red pigmentation. The process of melanogenesis is believed to involve stimulation of MC1-R in epidermal melanocytes, thereby mediating the stimulation of tyrosinase enzymes within these

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-34-

pigment cells, inducing the conversion of tyrosine to dopa and then through dopaquinone to eumelanin. Sun tanning due to direct sun exposure is proposed to result from the same pathway by local production of melanotropic peptide from a POMC gene in the epidermis. Thus stimulation of eumelanin production and conversion of pheomelanin to eumelanin may be a desirable chemoprevention modality in blocking sun- or UV-induced neoplastic activity in skin. A potent, high-affinity and highly selective MC1-R agonist peptidomimetic compound of this invention can accordingly be used as a therapeutic chemoprevention agent for combating harmful sun or UV exposure that induces neoplastic activity in skin melanocytes.

In another embodiment peptidomimetic compounds of this invention that are MC4-R agonists can be used as a therapeutic agent to modify energy metabolism and feeding behavior, including treatment of pathologic obesity and related conditions. Peptidomimetic compounds of this invention that are MC4-R antagonists can also be used as a therapeutic agent in eating disorders, such as treatment of anorexia. Control centers for eating and satiety reside in the hypothalamus. These responses are determined by diverse hormones and soluble factors that signal through specific receptors in the hypothalamus. MC4-R is known to be expressed in the brain, and inactivation of this receptor by gene targeting has resulted in mice with the maturity-onset obesity syndrome that is associated with hyperphagia, hyperinsulinemia and hyperglycemia.

In yet another embodiment, peptidomimetic compounds of this invention may be used as therapeutic agents for treatment of sexual dysfunction, including treatment of both male erectile dysfunction and female sexual dysfunction. In yet another embodiment, peptidomimetic compounds of this invention may be used as therapeutic agents for treatment of inflammation, including specifically MC1-R and MC3-R agonist metalloptides.

In yet another embodiment of the invention, peptidomimetic compounds of this invention that are MC5-R specific can be used as agents to decrease sebum production, and thus may be efficacious in the treatment of acne and related diseases. The peptidomimetic compounds for this application may be conveniently formulated for local administration, as through a gel, lotion, cream or other topical formulation.

The peptidomimetic compounds may be formulated by any means known in the art, including but not limited to tablets, capsules, caplets, suspensions, powders, lyophilized forms and aerosols and may be mixed and formulated with buffers, binders, stabilizers, anti-oxidants and other agents known in the art. The peptidomimetic compounds may be administered by any systemic or partially systemic means known in the art, including but not limited to intravenous injection, subcutaneous injection, administration through mucous membranes, oral administration, dermal administration, skin patches, aerosols and the like.

The invention further provides a pharmaceutical composition that includes a peptidomimetic compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The peptidomimetic compound of this invention may thus be formulated or compounded into pharmaceutical compositions that include at least one peptidomimetic compound of this invention together with one

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-35-

or more pharmaceutically acceptable carriers, including excipients, such as diluents, carriers and the like, and additives, such as stabilizing agents, preservatives, solubilizing agents, buffers and the like, as may be desired. Formulation excipients may include polyvinylpyrrolidone, gelatin, hydroxy cellulose, acacia, polyethylene glycol, mannitol, sodium chloride or sodium citrate. For injection or other liquid administration formulations, water containing at least one or more buffering constituents is suitable, and stabilizing agents, preservatives and solubilizing agents may also be employed. For solid administration formulations, any of a variety of thickening, filler, bulking and carrier additives may be employed, such as starches, sugars, fatty acids and the like. For topical administration formulations, any of a variety of creams, ointments, gels, lotions and the like may be employed. For most pharmaceutical formulations, non-active ingredients will constitute the greater part, by weight or volume, of the preparation. For pharmaceutical formulations, it is also contemplated that any of a variety of measured-release, slow-release or time-release formulations and additives may be employed, so that the dosage may be formulated so as to effect delivery of a peptidomimetic compound of this invention over a period of time.

The peptidomimetic compounds and pharmaceutical compositions of this invention may be administered by injection, which injection may be intravenous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal or by any other means known in the art. In general, any route of administration by which the peptidomimetic compounds of this invention are introduced across an epidermal layer of cells may be employed. Administration means may include administration through mucous membranes, buccal administration, oral administration, dermal administration, inhalation administration, nasal administration and the like. The dosage for treatment is administration, by any of the foregoing means or any other means known in the art, of an amount sufficient to bring about the desired therapeutic effect.

In general, the actual quantity of peptidomimetic compound of this invention administered to a patient will vary between fairly wide ranges depending upon the mode of administration, the formulation used, and the response desired. This may readily be determined by one of ordinary skill in the art through means such as pharmacokinetic studies, plasma half-life, dose escalation studies, and the like.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

Example 1 Synthesis and Metal Ion Complexation of Melanocortin Receptor-Specific Metallopeptide

The peptide sequence Ac-Nle-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys-NH₂ was synthesized using Fmoc chemistry, with side chain functionalities protected using acid labile groups. Rhenium complexation was by treatment with the rhenium transfer agent ReOCl₄(PPh₃)₂ in the presence of a base as generally disclosed in International Patent Application Serial No. PCT/US00/16396. Following rhenium ion complexation, the resulting metallopeptide was tested for melanocortin receptor specificity using the methods of Example 3. It was determined that at 1 μM

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-36-

concentration in a competitive inhibition binding assay that the metallopeptide inhibited binding of 98% of ^{125}I -NDP- α -MSH to the MC4-R and 91% to the MC1-R. In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the metallopeptide was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K _i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1	560	28	19

Example 2 Determination of Mass and Nuclear Magnetic Resonance Analysis

The mass values were determined using a Waters MicroMass ZQ device utilizing a positive mode. Mass determinations were compared with calculated values and expressed in the form of mass weight plus one (M+1).

Proton NMR data was obtained using a Bruker 300 MHz spectrometer. The spectra were obtained after dissolving compounds in a deuteriated solvent such as chloroform, dimethyl sulfoxide, or methanol as appropriate.

Example 3 Determination of Melanocortin Receptor Specificity by Competitive Inhibition

The competitive inhibition binding assay was conducted using membranes prepared from hMC3-R, hMC4-R, hMC5-R, and B-16 mouse melanoma cells (containing MC1-R) using 0.4 nM ^{125}I -NDP- α -MSH (New England Nuclear, Boston, MA, USA) in 50 mM HEPES buffer containing 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , and 5 mM KCl, at pH 7.2. The assay tube also contained a chosen concentration of the test peptidomimetic of this invention, for determining its efficacy in inhibiting the binding of ^{125}I -NDP- α -MSH to its receptor. Non-specific binding was measured by complete inhibition of binding of ^{125}I -NDP- α -MSH in the assay with the presence of 1 μM α -MSH.

Incubation was for 90 minutes at room temperature, after which the assay mixture was filtered and the membranes washed three times with ice cold buffer. The filter was dried and counted in a gamma counter for remaining radioactivity bound to the membranes. 100% specific binding was defined as the difference in radioactivity (cpm) bound to cell membranes in the absence and presence of 1 μM α -MSH. The cpm obtained in presence of test compounds were normalized with respect to 100% specific binding to determine the percent inhibition of ^{125}I -NDP- α -MSH binding. Each assay was conducted in triplicate and the actual mean values are described.

Example 4 Determination of Agonist/Antagonist Status and K_i

The K_i (nM) of certain peptidomimetics were determined, as was the agonist/antagonist status with respect to MC4-R. Functional evaluation of compounds at melanocortin receptors was performed by measuring the accumulation of intracellular cAMP in HEK-293 cells expressing MC3-R, MC4-R or MC5-R, and in B-16 mouse melanoma cells (containing MC1-R). Antagonistic activity

WO 03/013571

PCT/US02/25574

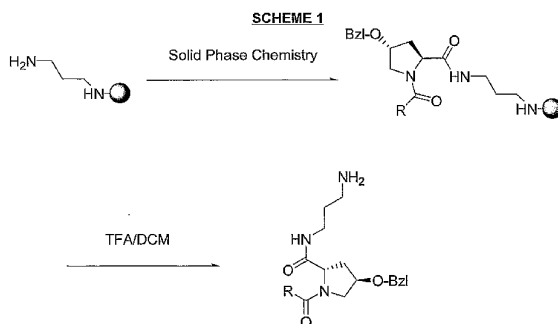
-37-

- was determined by measuring the inhibition of α -MSH-induced cAMP levels following exposure to the compounds. Cells, suspended in Earle's Balanced Salt Solution containing 10 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM MgCl_2 , 1 mM glutamine, 0.1% albumin and 0.6 mM 3-isobutyl-1-methyl-xanthine, a phosphodiesterase inhibitor, were plated in 96 well plates at a density of 0.5×10^5 cells per well.
- 5 Cells were incubated with the test compounds in the presence or absence of α -MSH for 1 hour at 37°C . cAMP levels were measured by EIA (Amersham) in the cell lysates. Data analysis and EC_{50} values were determined using nonlinear regression analysis with Prism Graph-Pad software.

Example 5 General procedure for the synthesis of pyrrolidine type compounds

- 10 1,4-diaminobutane trityl resin (0.1 mmol, Novobiochem) was swollen in DCM for 30 minutes. The solvent was removed and N-Fmoc-O-benzyl-hydroxyproline (0.4 mmol), TBTU (0.4 mmol) and DIEA (0.6 mmol) in NMP was added to the resin. It was agitated under nitrogen for 30 minutes and washed with NMP (2 times) and DCM (2 times). The Fmoc group was removed by treatment of the resin with piperidine (20%) in NMP for 20 minutes. The resin was washed with NMP (3 times) and DCM (3 times). Subsequently, the next desired Fmoc protected amino acid was attached to the resin in the same manner as described above. The capping groups on the N-terminal on carboxylic acids were also coupled in this way. Otherwise, anhydrides were used by agitating the resin with anhydride (6 mmol) in dry pyridine for 1 hour.

- 20 After complete assembly of the compound on resin as shown in **Scheme 1**, the Fmoc group, if present, was removed and the resin washed with NMP (3 times), DCM (3 times), and methanol (3 times). The resin was then thoroughly dried under vacuum. The final compound was removed from the resin by treatment with TIS/TFA/DCM (2 mL; v/v/v = 5/50/50) for 1 hour. The organic liquid was evaporated and the residue was purified by HPLC to give the final compound. Mass analysis was conducted to verify the molecular weight of the compound.



WO 03/013571

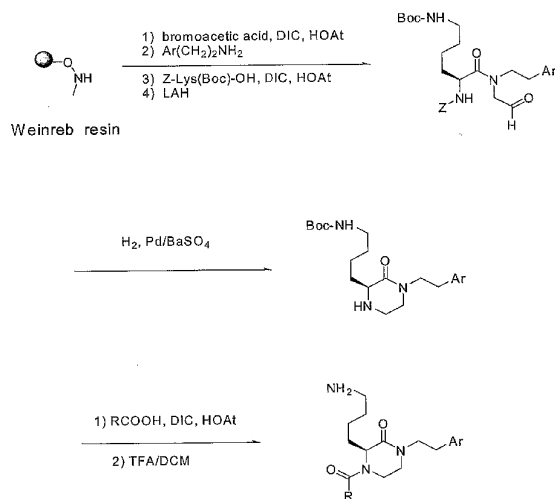
PCT/US02/25574

-38-

Example 6 General procedures for the synthesis of piperazin-2-one compounds

Method A. This method is summarized in **Scheme 2**. Weinreb AM resin (1.5 mmol, Novobiochem) was swollen in DCM for 1 hour. The Fmoc group was removed by treatment with piperidine (20%) in NMP. The resin was washed with NMP (3 times) and DCM (3 times).

5

SCHEME 2

Separately, 2-bromo-acetic acid (7.5 mmol, Aldrich) and HOAt (7.5 mmol, Aldrich) were dissolved in DMF (10 mL) with DIC (7.5 mmol) subsequently added slowly. After stirring for 30 minutes, this solution was added to the prepared resin. The resin mixture was vigorously shaken for 20 hours.

The resin mixture was then washed with DMF (2 times) and DCM (2 times). The desired amine (75 mmol) was then added to this resin in DMSO (16 mL), and the mixture agitated for 24 hours and then washed with DMSO (2 times), DMF (2 times) and DCM (2 times). The secondary amine formed on the resin was coupled with Z-Lys(Boc)-OH (15 mmol) using HOAt (15 mmol) and DIC (15 mmol) in DCM/DMF (25 mL; v/v = 4/1) for 24 hours. The resin was washed with DMF (2 times), DCM (2 times), methanol (2 times) and ether, and then dried under vacuum overnight.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-39-

The dried resin was swollen in dry THF (20 mL) for 1 hour under nitrogen. To this a solution of LAH, THF (1.875 mmol) was slowly added at 0°C. After stirring for an additional 1 hour, the reaction was quenched with aqueous potassium hydrogen sulfate (1.25 eq). The resin was removed by filtration and washed with DCM (3 times). The combined filtrate was evaporated and re-extracted in ether and washed with brine. The ether layer was dried over sodium sulfate and ether removed to yield a crude aldehyde compound residue that was dried under vacuum and characterized by mass analysis. The crude compound was dissolved in methanol (10 mL) and stirred under hydrogen (1 atm.) over a catalytic amount of palladium (5%) on barium sulfate for 2 days. The reaction was monitored by mass spectrometry to determine complete disappearance of aldehyde and to confirm the presence of the reduced compound, piperazin-2-one. This crude compound was used for the next step without further purification.

The piperazin-2-one was coupled with the appropriate amino acid derivative (2 eq) using HOAt (2 eq) and DIC (2 eq) in DMF overnight at room temperature. Subsequent amino acids were coupled in a similar fashion. Flash chromatography (in ethyl acetate/hexane, v/v = 1/2) was used to give the final fully protected product. In appropriate instances, the Fmoc groups were removed by treatment with diethyl amine (20%) in ethyl acetate, and Boc groups were removed by treatment with TFA (30%) in methylene chloride for 1 hour. The final compounds were obtained in pure form after purification by HPLC.

Method B. Method B is summarized in **Scheme 3**. To a solution of compound A (organic carboxylic acid) and HOAt (1 eq) in dry DMF, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Ethanolamine (2 eq) was added and the reaction allowed to proceed for 16 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted by ethyl acetate (2 times). The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid (2 times), 1 N sodium hydroxide (2 times), brine and dried over sodium sulfate. After evaporation, the product (B) was purified on a silica gel column with methanol (10%) in methylene chloride.

Acetic acid (5 eq) in dioxane was added slowly to a mixture of Compound B (1 eq) and sodium borohydride (5 eq) also in dioxane. The solution was refluxed for 2 hours and the reaction quenched with water. The product was extracted from ether by 1 N hydrochloric acid. The solution was adjusted to pH 11 with KOH, extracted with ether (3 times), and the organic layer dried over sodium sulfate to obtain compound C used for the next reaction without further purification.

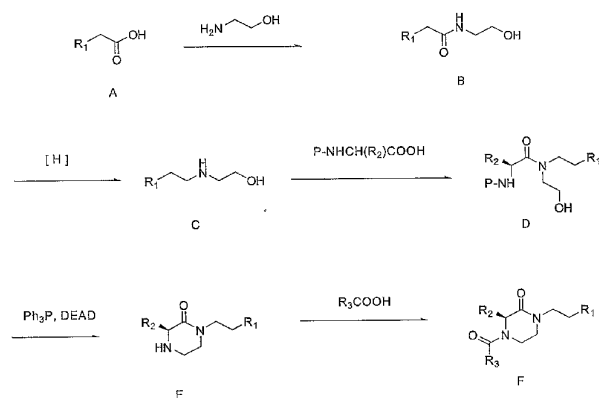
The desired N-protected amino acid (1 eq), was added to HOAt (1eq) and DIC (1 eq) in DMF and the resulting solution stirred for 30 minutes. Compound C was then added and the mixture stirred overnight. After evaporating solvent, compound D was obtained by silica gel column purification.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-40-

SCHEME 3



The protecting group P (Fmoc or Cbz) was removed by either diethyl amine (20%) in ethyl acetate or by hydrogen catalyzed with palladium (10%) on carbon. The resulting compound was dissolved in dry THF containing TPP (3 eq). DEAD (3 eq) in THF was slowly added. The reaction was stirred for an additional 12 hours, the solvent evaporated and the product (E) was purified on silica gel column by ethyl acetate/ methanol (v/v = 4/1).

The final compound F was synthesized as described in Example 6, Method A.

Method C. The reaction scheme is shown in **Scheme 4**. A mixture of diethanol amine (1 eq) and benzaldehyde (1 eq) in benzene in a round-bottom flask equipped with a Dean-Stark trap was refluxed azeotropically for 4 hours, followed by evaporation of the solvent. The resulting product (B) was obtained as colorless oil, which was used for the next reaction.

Compound B (1 eq), 2-naphthol (1.3 eq) and TPP (1.5 eq) were dissolved in toluene (80 mL). DEAD (1.1 eq) in toluene was added dropwise at 0°C under nitrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Completion of the reaction was monitored by TLC.

Upon completion of the reaction, concentrated HCl (1 mL) was added to the reaction mixture and stirred at 50°C for 1 hour. The formed precipitation was collected by filtration and washed twice with DCM. The collected white solid was dissolved in 1 N sodium hydroxide (20 mL) and the solution extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (3 times), brine (1 time), dried with magnesium sulfate, and the solvent evaporated *in vacuo* to yield the

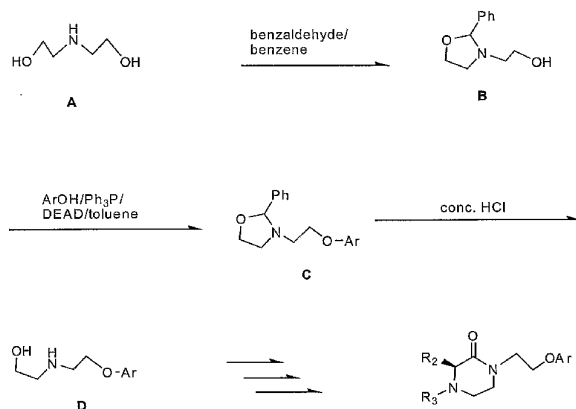
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-41-

product (D) as a white crystal solid. The final compound E was synthesized using Example 6, Methods A and B.

SCHEME 4



5 **Example 7** General procedure for the synthesis of hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-one

This method is shown in Scheme 5. To a solution of N-(tert-butoxycarbonyl)-O-benzyl-hydroxyproline in DCM, NMM (1 eq) and iso-butyl chloroformate (1 eq) were added at -15°C and stirred for 30 minutes. A solution of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.5 eq) and NMM (1.5 eq) was added to the mixture, and after 30 minutes the mixture was allowed to attain room temperature and stirred overnight. Solvent was evaporated and residue purified on a silica gel column using an ethyl acetate-hexane mixture (v/v = 2/1) to yield N-(tert-butoxycarbonyl)-O-benzyl-hydroxyproline dimethylhydroxamide. The O-benzyl group was removed using palladium (10%) on carbon in methanol under hydrogen (1 atm.) for 10 hours. After filtration, the solvent was evaporated and the resulting compound was used for next step reaction after drying under vacuum.

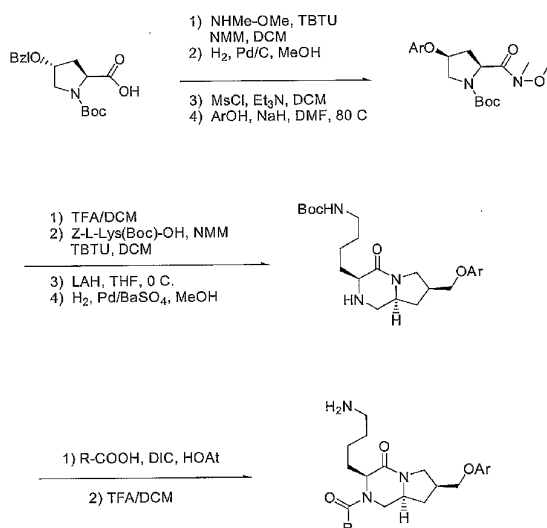
15 The formation of an ether bond was accomplished by either of the following Method A or Method B.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-42-

SCHEME 5



Method A. N-(tert-butoxycarbonyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide, aromatic alcohol (1.5 eq) and TPP were dissolved in THF. To this solution DEAD (1.5 eq) in THF was added dropwise at 0°C. After 12 hours, the solvent was evaporated, the residue taken in ethyl acetate and washed successively with 1 N sodium hydroxide, water and brine followed by drying over sodium sulfate. Silica gel column chromatography using ethyl acetate and hexane (v/v = 2/1) yielded purified O-substituted N-(tert-butoxycarbonyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide.

Method B. Methanesulfonyl chloride (2 eq) was slowly added at 0°C to a DCM solution of N-(tert-butoxycarbonyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide and TEA (2 eq). The reaction mixture was stirred for an additional 10 minutes and allowed to attain room temperature with continued stirring for an additional 45 minutes. The solvent was then evaporated and residue taken in water. It was extracted with ethyl acetate (twice) and the combined organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated and residue dried under vacuum to give O-mesyl N-(tert-butoxycarbonyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide. The

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-43-

yield from this reaction approached 100%. To a suspension of sodium hydride (2 eq) in DMF was added an aromatic alcohol (2 eq) taken in DMF under vigorous stirring. After completion of the hydrogen release, the solution was added to the DMF solution of O-mesyl N-(tert-butoxycarbonyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide and stirred for 16 hours. The reaction temperature then was raised to 90°C with continued stirring for 24–48 hours. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with water (twice), brine (once), and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated and product purified as described in Example 7, Method A.

Following addition of the ether bond using the above methods, the tert-butoxycarbonyl group from O-substituted N-(tert-butoxycarbonyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide was removed by treatment with TFA (25%) in DCM for 1 hour. After evaporating the solvent, the compound was dissolved in DCM and NMM (1 eq) added. The compound was mixed with a reaction mixture obtained separately by slowly mixing isobutyl chloroformate at –15°C for 30 minutes with a DCM solution of Z-Lys(Boc)-OH (1 eq) and NMM (1 eq). The combined solution was then stirred at room temperature for an additional 16 hours. After evaporating the solvent, the residue was purified on a silica gel column with ethyl acetate as an eluant.

O-substituted N-(N-benzyloxycarbonyl-N'-tert-butoxycarbonyl-lysyl)-hydroxyproline N,O-dimethylhydroxamide obtained above was dissolved in dry THF and the solution cooled to 0°C. LAH (1.25 eq) in THF was slowly added and the reaction mixture stirred for an additional 30 minutes. The reaction was quenched with aqueous potassium hydrogen sulfate (1.75 eq). The solution was diluted with ether and washed with 1 N hydrogen chloride, saturated sodium hydrogen carbonate, and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate and solvent evaporated to dryness. The resulting aldehyde derivative was used without purification in the next reaction.

The product from the preceding step was dissolved in methanol and a catalytic amount of palladium (5%) in barium sulfate was added and the mixture hydrogenated at 1 atm. of hydrogen gas for 3 days. The reaction was monitored by mass analysis. The resulting mixture was filtered and the solvent evaporated to give 2, 7-disubstituted hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-one. This compound was used further without purification.

The 2,7-disubstituted hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-one was coupled with desired amino acid residues (2 eq) using HOAt (2 eq) and DIC (2 eq) in DMF overnight at room temperature. Other amino acids derivatives were coupled in a similar fashion. The final fully protected compound was purified by flash chromatography (ethyl acetate/hexane, v/v = 1/2). In appropriate instances, the Fmoc group was removed by treatment with diethyl amine (20%) in ethyl acetate while Boc groups were removed by treatment with TFA (30%) in DCM for 1 hour. The final compounds were obtained in pure form after their purification by HPLC.

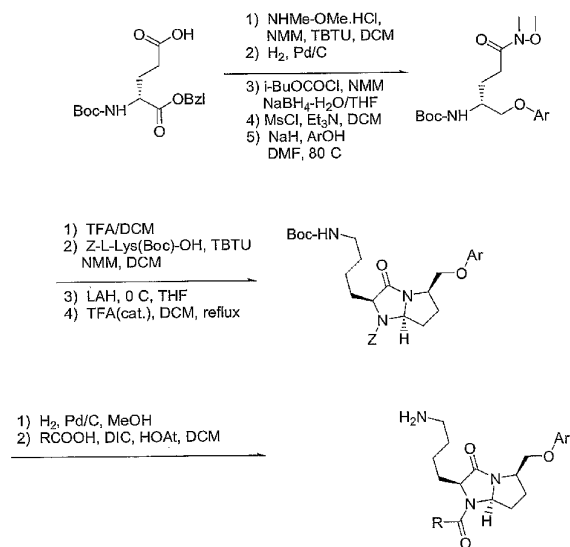
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-44-

Example 8 General procedure for the synthesis of substituted hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-one

- 5 The general method is shown in **Scheme 6**. TBTU (1 eq) was added to a solution of N-(tert-butoxycarbonyl)-glutamine benzyl ester and NMM (1 eq) in dry DCM and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. A mixture of N,O-dimethylhydroxyamine hydrochloride (1.5 eq) and NMM (1.5 eq) in DCM was separately stirred for 30 minutes. These two mixtures were combined and stirred at room temperature for 18 hours. The organic solvent was evaporated, the residue was loaded on a flash chromatograph column and eluted with ethyl acetate/hexane (v/v = 2/1) to give N-

SCHEME 6

- 10 (tert-butoxycarbonyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutamine benzyl ester. N-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxyamide)-glutamine benzyl ester and a catalytic amount of palladium (10%) in carbon taken in methanol was stirred under 1 atm. hydrogen overnight at room temperature. After

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-45-

filtration and evaporation of solvent, a clear oily product was obtained which was used as it is in next step.

To a solution of N-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutamine (3.9 g, 13.45 mmol) and NMM (1 eq) in THF at -15°C was slowly added a THF solution of isobutyl chloroformate (1 eq). The mixture was stirred at this temperature for an additional 30 minutes. A solution of sodium borohydride (1.5 eq) in water was added in portions to the THF solution. After 20 minutes, the temperature was raised to room temperature and stirred for another 1 hour. The organic solvent was evaporated and the residue was purified on a column (10% methanol in DCM) to give N-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutaminol.

To N-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutaminol and TEA (2 eq) in DCM at 0°C was added methanesulfonyl chloride (2 eq) also in DCM. The solution was stirred at 0°C for 20 minutes and at room temperature for an additional 45 minutes. The solvent was evaporated and the product extracted from water with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. After removing solvent, the yield of mesylated product approached 100%.

Sodium hydride (1.5 eq) washed with hexane and taken in dry DMF was mixed slowly with an aromatic alcohol (1.5 eq) at room temperature. The solution was stirred for 1 hour until no hydrogen was released. The mesylated compound in DMF was mixed with the above compound and stirred at room temperature for 24 hours. The solution was subsequently heated at 90°C for an additional 24 hours. After cooling, the solution was poured into water and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The organic solvent was removed and the residue was purified on a silica gel column eluted by ethyl acetate/hexane (v/v = 2/1) to give O-alkylated N-(tert-butoxycarbonyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutaminol.

The compound synthesized in the preceding step was stirred in TFA/DCM (v/v = 1/4) for 1 hour. The solvent was removed and residue dried under vacuum. The residue was mixed with NMM (4 eq) in DCM. Separately, a DCM solution of Z-Lys(Boc)-OH (2 eq) and NMM (2 eq) was mixed with TBTU (2 eq) and stirred for 30 minutes. These two solutions were combined and stirred overnight at room temperature. After evaporating solvent and purification on an ethyl acetate column, O-alkylated N-(N-benzyloxy-N'-tert-butoxycarbonyl-L-lysyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutaminol was obtained in purified form.

O-alkylated N-(N-benzyloxycarbonyl-N'-tert-butoxycarbonyl-L-lysyl)-5-(N,O-dimethyl-hydroxamide)-glutaminol was dissolved in dry THF. The solution was cooled to 0°C under nitrogen atmosphere. To this solution was slowly added LAH (1 M in THF, 1.25 eq). The solution was stirred at this temperature for 30 minutes and the reaction stopped by adding potassium hydrogen sulfate (1.5 eq) in water. After stirring for 30 minutes the solvent was removed and the residue re-dissolved in ether. The organic phase was washed with 1 N hydrochloric acid, saturated sodium

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-46-

hydrogen carbonate and brine. The ether layer was dried over sodium sulfate. Solvent was removed to yield an aldehyde derivative which was used for the next reaction without further purification.

The aldehyde derivative was dissolved in DCM containing a catalytic amount of TFA and the solution refluxed for 5 hours. After removing solvent, the residue was purified on a column with DCM/acetone (v/v = 8/1) to give 2,5-substituted 1-benzoyloxycarbonyl-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-one.

2,5-substituted 1-benzoyloxycarbonyl-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-one was dissolved in methanol and a catalytic amount of palladium (10%) on carbon was added. The mixture was stirred under hydrogen (1 atm.) overnight. After filtration and evaporation of solvent, the residue was dried under vacuum to give 2,5-substituted hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-one. A DMF solution containing a desired Fmoc protected amino acid (2 eq) and HOAt (2 eq) was mixed with DIC (2 eq), stirred for 10 minutes and added to the 2,5-substituted hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-one. After 24 hours at room temperature, DMF was removed and the residue was purified on a silica gel column to give 2,5-substituted hexahydro-pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-one coupled at 1-position with the Fmoc protected amino acid. The Fmoc group was removed by stirring the compound in diethyl amine/ethyl acetate (v/v = 1/4) at room temperature for 12 hours. The solvent was removed under vacuum to yield a residue that was used without further purification. It was mixed with a reaction mixture obtained separately by treating a desired substituted acid (2 eq) and NMM (2 eq) with TBTU (2 eq) in DMF for 10 minutes. The combined reaction mixture was stirred for an additional 24 hours. The solvent was removed and the final fully protected compound was purified by flash chromatography. In appropriate instances, Fmoc groups were removed by treatment with 20% diethyl amine in ethyl acetate while Boc groups were removed by treatment with 30% TFA in DCM for 1 hour. The final compounds were obtained in pure form after purification by HPLC.

Example 9 Synthesis of 1,4-benzodiazepine compounds

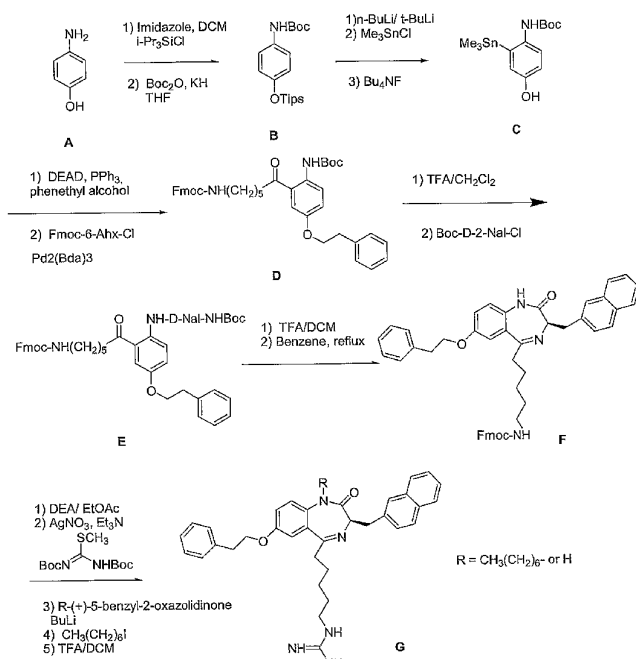
The synthesis of 1,4-benzodiazepine compounds were mainly based on the methods described by Jonathan A. Ellman et al (*J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 3306-3307). Modifications were made at certain steps in order to obtain the desired groups as shown in **Scheme 7**.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-47-

SCHEME 7



To a mixture of 4-aminophenol (A) (1 eq), imidazole (2 eq) in methylene chloride was added trisopropylsilyl chloride (2.6 eq) at 0°C. The solution was stirred for 1 hour, diluted with methylene chloride, washed with water and brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the product was purified on a silica gel column.

To the resulting product (1 eq) and di-*t*-butyl dicarbonate (1 eq) in THF was added potassium hydride in portions (2.3 eq) at 0°C. The mixture was stirred 30 minutes at 0°C and 4

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-48-

hours at room temperature. Ethyl acetate (100 mL) was added to the mixture and the reaction quenched with water. The mixture was extracted with water, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and subjected to evaporation resulting in Product B which was purified by flash chromatography.

5 To a solution of B in dry THF (1 eq) at -78°C was added n-butyl lithium (1.1 eq), and then t-butyl lithium (1.3 eq) was added slowly. The temperature was raised to -10°C, stirred for 2 hours and cooled to -78°C again. Trimethyltin chloride (1.6 eq) was added and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. After evaporation of solvent the product was purified by
10 flash chromatography.

To the product (1 eq) in THF was added tetrabutylammonium fluoride (1.25 eq). The reaction completed immediately and was quenched with ethyl acetate. The solution was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. After evaporation of solvent the resulting product C was used for the next reaction without further purification.

15 To a solution of compound C (1 eq), phenethyl alcohol (1.2 eq) and TPP (1.2 eq) was added diethyl azodicarboxylate (1.2 eq) slowly at 0°C. The mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of solvent the product was purified on a silica gel column.

To a solution of fluorenylmethoxycarbonyl-N-6-aminohexanoic acid (1 eq) in benzene was added oxalyl chloride (1.8 eq) and 1 drop of DMF. The mixture was stirred overnight and evaporated
20 the next day with benzene. The procedure was repeated and dried under vacuum to give a yellow solid, Fluorenylmethoxycarbonyl-N-6-aminohexanoyl chloride, which was used for the next reaction.

To a solution of this compound (1 eq) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (7% eq) in dry THF was added fluorenylmethoxycarbonyl-N-6-aminohexanoyl chloride in THF slowly. The color of reaction turned dark and the reaction was stirred overnight. Precipitated palladium was removed by
25 filtration through CELITE® filter media (Celite Corporation). Column purification gave compound D.

Compound D was dissolved in methylene chloride and TFA (v/v = 1/1), the reaction allowed to continue for 1 hour, and the solvent removed. The resulting residue was thoroughly dried under vacuum. To a methylene chloride solution of Boc-D-2-naphthylalanine (4 eq) and triethylamine (4 eq) was added cyanuric chloride (2 eq). The mixture was stirred for 3 hours to form acid chloride.
30 To a solution of the dried residue and 2,6-di-t-butyl-4-methylpyridine the acid chloride solution was slowly added. Additional stirring for 2 days and subsequent work-up and purification on column gave the desired product E.

Compound E was dissolved in methylene chloride and TFA (v/v = 1/1) for 1 hour and the solvent removed. Benzene was added and the mixture was refluxed for 2 hours. After cooling and
35 evaporation of solvent, the resulting compound F was used for the next reaction without purification. The fluorenylmethoxycarbonyl group on compound F was removed by diethylamine (20%) in ethyl acetate, with the reaction monitored by TLC. Upon completion of the reaction the solvent was

WO 03/013571

PCT/US02/25574

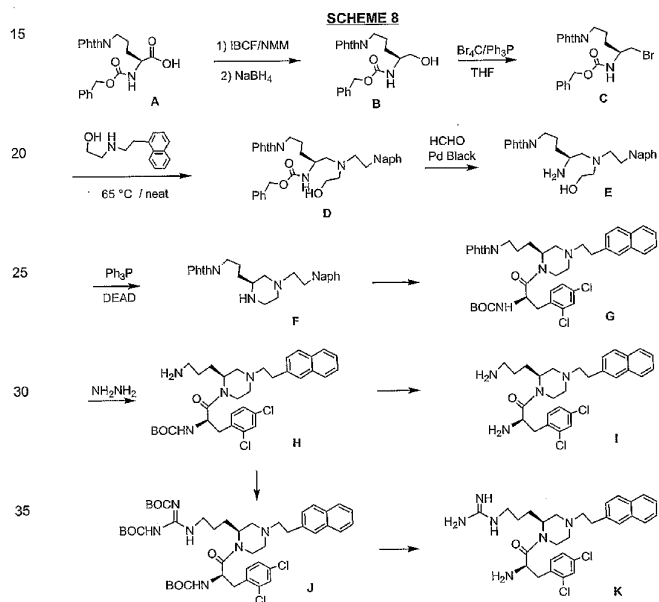
-49-

evaporated and the residue dried under vacuum. The residue was dissolved in acetonitrile and TFA (1.5 eq), 1,3-bis(t-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (1 eq) and silver nitrate (1.5 eq) were added. The mixture was stirred overnight, solvent evaporated the next day and purified by flash chromatography.

- 5 To this purified compound in dry THF at 0°C was added pre-made lithiated 5-benzyl-2-oxazolidinone (4 eq) in THF. The solution was stirred for 1 hour. Iodoheptane (4 eq) was then added, the reaction temperature raised to room temperature and the mixture stirred overnight. After evaporation of solvent the product was purified by flash chromatography. The compound was stirred in methylene chloride and TFA (v/v = 1/1) for 1 hour. Evaporation of solvent resulted in product G.
- 10

Example 10 Synthesis of Piperazine Type Compounds

The general method is shown in Scheme 8.



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-50-

2-Benzoyloxycarbonylamino-5-phthalimido-pentanoic acid (A) was made of a mixture of Z-ornithine (1.33 g, 5.0 mmol), N-carethoxy-phthalimide (1.10 g, 5.0 mmol), and triethylamine (1.0 mL, 6.0 mmol) in 10 mL of dry THF refluxed overnight, with the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, and washed successively with 1 N HCl, water, and saturated NaCl solution, then dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to afford the crude product (2.2 g), which was used as a starting material for the next reaction without further purification.

The crude product (A) was dissolved in 5 mL of THF and to the solution was added NMM (0.44 mL). The solution was cooled down to -15°C with a salt-ice bath, and isobutyl chloroformate (0.52 mL, 1 eq) was added. After 10 minutes, the reaction mixture was filtered to remove formed salt solid. The solid was washed twice with adequate amounts of THF. The filtrate was cooled down to -10°C and to it was added NaBH₄ (0.23 g, 1.50 eq) in 2 mL of water. The reaction mixture was stirred for another 15 minutes, and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed successively with 10% citric acid, saturated NaHCO₃, H₂O and saturated NaCl, and then dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified with column chromatography eluted with EtOAc:hexanes = 1:1. The purified product [4-Phthalimido-1-hydroxymethyl-butyl]-carbamic acid benzyl ester (B) was obtained as a white solid, 1.1 g (58%).

At -20°C under N₂ to the suspension of B (253 mg, 0.66 mmol) and triphenylphosphine (260 mg, 1.5 eq) in toluene was added tetrabromocarbon (242 mg, 1.1 eq). The ice bath was let expire and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified with column chromatography eluted with hexanes: EtOAc=2:1. The purified product [1-Bromomethyl-4-phthalimido-butyl]-carbamic acid benzyl ester (C) was obtained as a white solid, 263 mg (99%).

A mixture of C (400 mg, 0.90 mmol) and the amine (400 mg, 1.86 mmol) in 2 mL of dichloromethane was stirred at 65°C. The solvent was let evaporate and the dried reaction mixture was heated at 65°C for 2 hours. The formed crude product was purified with column chromatography (eluted with hexanes:ethyl acetate=1:2). The product (4-Phthalimido-1-[[[2-hydroxy-ethyl)-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-amino]-methyl]-butyl]-carbamic acid benzyl ester (D) was obtained as a white solid, 260 mg (50%).

At room temperature under nitrogen a mixture of D (240 mg, 0.41 mmol) and palladium black (80 mg) in 21 mL of 4% HCHO in methanol was stirred vigorously for one hour. The reaction mixture was filtered and the filtrate was neutralized with saturated NaHCO₃. The methanol was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate and washed successively with saturated NaHCO₃, water and saturated NaCl, then dried (MgSO₄) and evaporated. The product, 2-[4-Amino-5-[[[2-hydroxy-ethyl)-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-amino]-pentyl]-isoindole-1,3-dione (E) was collected as a white solid, 160 mg (88%).

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-51-

At 0°C under nitrogen to the mixture of E (150 mg, 0.34 mmol) and triphenylphosphine (133 mg, 1.5 eq) in 10 mL of anhydrous THF was added diethyl azodicarbonate (65 mg, 1.1 eq) in 1 mL of anhydrous THF. After stirring at room temperature for 4 hours, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* and the crude was purified with column chromatography. The product, 2-{3-[4-(2-Naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-propyl}-isoindole-1,3-dione (F), was obtained as a yellowish solid, 42 mg (29%).

To a mixture of F (42 mg, 0.10 mmol) and BOC-D-2,4-dichlorophenylalanine (66 mg, 2 eq) in 0.4 mL of 0.5 M HOAt in DMF and 0.5 mL of anhydrous DMF was added diisopropylcarbodiimide (24 mg, 2 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated *in vacuo* and the crude was purified with column chromatography (eluted with hexanes:ethyl acetate = 1:2). The purified product, {1-(2,4-Dichloro-benzyl)-2-[2-[3-phthalimido-propyl]-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (G) was obtained as white solid, 30 mg (40%).

A solution of G (30 mg) in 10 mL of 0.2 M hydrazine in methanol was stirred at room temperature for 19 hours. MS showed no starting material left in the reaction mixture. The reaction mixture was evaporated and co-evaporated with methanol three times and ethyl acetate once, then dried under high vacuum for 2 days. The crude product, [2-[2-(3-Amino-propyl)-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (H), (~30 mg) was used for the next reaction without further purification.

10 mg of the crude product H was treated with 3 mL of 33% TFA in dichloromethane at room temperature for 2.5 hours. The solvents were removed by evaporation and the crude product was purified by HPLC (10-90-60, in an acetonitrile-water gradient flow). After lyophilization of the collected fractions, the product 2-Amino-1-[2-(3-amino-propyl)-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propan-1-one (I) was obtained as white solid, 2.1 mg (purity > 90% by HPLC).

Alternatively, 20 mg (0.033 mmol) of the crude product H was reacted with 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (10 mg, 1.1 eq) and silver nitrate (6 mg, 1.1 eq) and NMM (2.2 eq) in 5 mL of acetonitrile at room temperature for 24 hrs, followed by evaporation to remove the solvent and column chromatography purification to afford 4.5 mg of the product [2-[2-[3-(*N'*, *N''*-*Di-tert*-butoxycarbonyl-guanidino)-propyl]-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-1-(2,4-dichloro-benzyl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (J). Product J (4.5 mg) was treated with 33% TFA in DCM at room temperature for 2 hours and the reaction mixture was concentrated and purified with HPLC to give 1.05 mg {1-(2,4-Dichloro-benzyl)-2-[2-(3-guanidino-propyl)-4-(2-naphthalen-2-yl-ethyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (K).

35

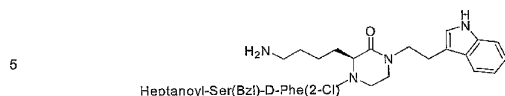
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-52-

Example 11

A compound of the following structure:

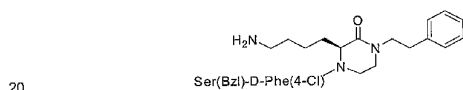


was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 785.0 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 0.8 – 1.9 (m, 17H), 2.25 (m, 2H), 2.75 – 3.25 (m, 8H), 3.35 – 4.05 (m, 6H), 4.55 (m, 3H), 4.9 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 6.9 – 7.6 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	51%	99%	82%

15 **Example 12**

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 634.5 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.2 (m, 2H), 1.55 – 1.75 (m, 4H), 2.75 – 3.25 (m, 8H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.55 – 4.15 (m, 5H), 4.55 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.15 – 7.45 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
46%	39%	40%	14%

WO 03/013571

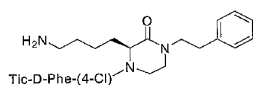
PCT/US02/25574

-53-

Example 13

A compound of the following structure:

5



was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 616.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.2 (m, 2H), 1.55 – 1.85 (m, 4H), 2.8 – 3.25 (m, 10H), 3.55 – 4.25 (m, 5H), 4.4 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.15 – 7.45 (m, 13H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

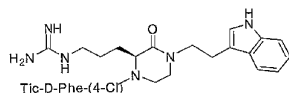
Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
68%	21%	66%	16%

15

Example 14

A compound of the following structure:

20



was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 683.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, d₆-DMSO) δ: 1.4 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.8 – 3.5 (m, 10H), 3.7 (m, 2H), 4.05 – 4.4 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.15 – 7.45 (m, 13H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	88%	99%	89%

30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

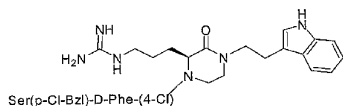
-54-

The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K _i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3	77	2	52

Example 15

A compound of the following structure:

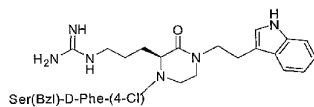


15 was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 735.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81%	64%	94%	90%

Example 16

A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 701.8 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the

WO 03/013571

PCT/US02/25574

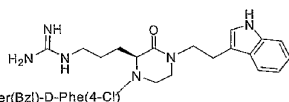
-55-

following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
86%	55%	96%	81%

Example 17

5 A compound of the following structure:



10

was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 829.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

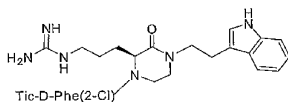
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	97%	99%	94%

The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4	17	2	32

Example 18

20 A compound of the following structure:



25

was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 684.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.4 – 1.9 (m, 4H), 2.7 – 3.3 (m, 10H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.8 – 4.2 (m, 3H), 4.4 (m, 2H),

WO 03/013571

PCT/US02/25574

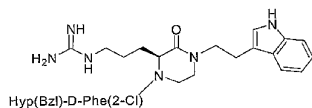
-56-

4.8 – 5.45 (m, 2H), 6.9 – 7.6 (m, 13H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
95%	50%	99%	62%

5 Example 19

A compound of the following structure:

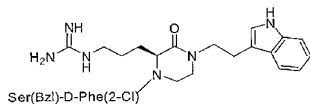


was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 728.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.4 – 1.9 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.95 – 3.25 (m, 10H), 3.4 – 3.55 (m, 4H), 3.7 – 4.2 (m, 2H), 4.3 – 4.45 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.8 – 5.45 (m, 2H), 6.9 – 7.6 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
91%	59%	99%	85%

Example 20

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 702.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.4 – 1.9 (m, 4H), 2.85 – 3.25 (m, 8H), 3.35 – 3.7 (m, 4H), 3.75 – 4.15 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.8 –

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-57-

5.35 (m, 2H), 6.9 – 7.6 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

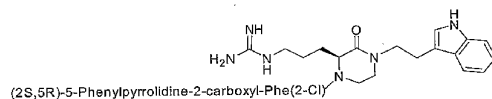
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
87%	40%	98%	71%

5

Example 21

A compound of the following structure:

10



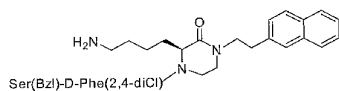
was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 698.1 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
62%	22%	83%	19%

Example 22

A compound of the following structure:

20



25

was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 718.5 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 - 1.9 (m, 6H), 2.5 - 3.3 (m, 8H), 3.53 - 3.8 (m, 4H), 4.1 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.7 - 5.3 (m, 2H), 7.0 - 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-58-

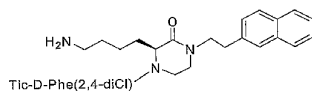
Inhibition at 1 μ M

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40%	47%	98%	76%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

Example 23

5 A compound of the following structure:



10

was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 700.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^{1} H NMR, CD₃OD) δ : 1.0 - 1.9 (m, 6H), 2.6 - 3.3 (m, 10H), 3.4 - 4.7 (m, 5H), 4.4 (m, 2H), 4.7 - 5.4 (m, 2H), 7.0 - 7.9 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

15

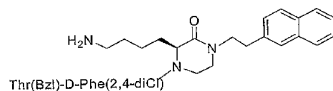
Inhibition at 1 μ M

MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
63%	62%	100%	80%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

20 **Example 24**

A compound of the following structure:



25

was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 732.4 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (^{1} H NMR, CD₃OD) δ : 1.0 - 1.9 (m, 9H), 2.5 - 3.25 (m, 8H), 3.4 - 3.9 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.7 - 5.3 (m, 2H), 7.0 - 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound

30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-59-

against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
30%	34%	99%	78%

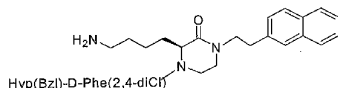
In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

5

Example 25

A compound of the following structure:

10



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 744.5 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 - 1.9 (m, 6H), 2.55 - 3.3 (m, 10H), 3.4 - 4.15 (m, 7H), 4.4 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 4.7 - 5.4 (m, 2H), 7.1 - 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

15

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21%	61%	100%	83%

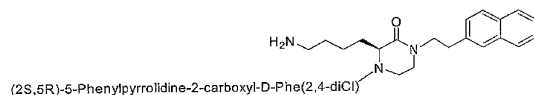
In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

20

Example 26

A compound of the following structure:

25



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 714.5 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 - 1.9 (m, 6H), 2.1 - 3.25 (m, 10H), 3.4 - 4.15 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.7 - 5.3 (m, 2H), 7.1 - 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the

30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-60-

methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

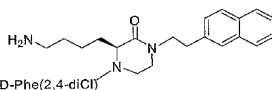
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	18%	92%	51%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	50	789

Example 27

A compound of the following structure:



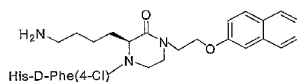
was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 714.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.9 (m, 6H), 2.1 – 3.3 (m, 10H), 3.45 – 4.1 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.75 – 5.3 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	9%	71%	46%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

Example 28

A compound of the following structure:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

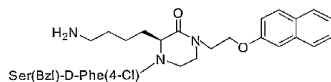
-61-

was synthesized by the general method of scheme 4 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 660.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
97%	26%	56%	21%

Example 29

A compound of the following structure:

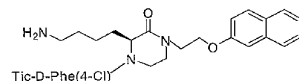


was synthesized by the general method of scheme 4 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 700.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
64%	21%	64%	72%

Example 30

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 4 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 682.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

PCT/US02/25574

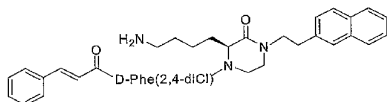
-62-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
88%	35%	88%	65%

Example 31

A compound of the following structure:

5



- 10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 671.2 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.9 (m, 6H), 2.7 – 3.25 (m, 8H), 3.45 – 4.15 (m, 4H), 4.35 – 5.3 (m, 2H), 6.55 – 6.75 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values
- 15 described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
30%	46%	96%	60%

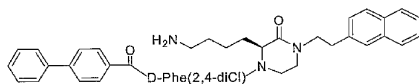
In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	13	410

20 **Example 32**

A compound of the following structure:

25



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 735.3 ESI-MS($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.9 (m, 6H), 2.6 – 3.25 (m, 8H), 3.4 – 4.15 (m, 4H), 4.35 – 5.3 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 19H).

WO 03/013571

PCT/US02/25574

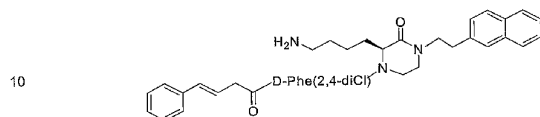
-63-

Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	72%	54%

5 Example 33

A compound of the following structure:



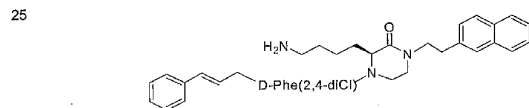
15 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 685.2 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.9 (m, 6H), 2.6 – 3.25 (m, 10H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.35 – 5.3 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14%	25%	91%	61%

20 In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R.

Example 34

A compound of the following structure:



30 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 657.1 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD)

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-64-

δ : 0.85 – 1.7 (m, 6H), 2.6 – 3.3 (m, 10H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.4 – 4.8 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.2 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

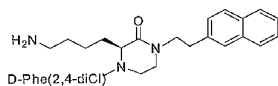
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	34%	92%	30%

- 5 In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

Example 35

A compound of the following structure:

10



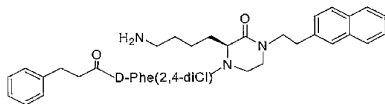
- 15 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 541.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.6 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.4 – 4.7 (m, 2H), 7.1 – 8.0 (m, 10H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9%	3%	62%	4%

Example 36

A compound of the following structure:

25



30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-65-

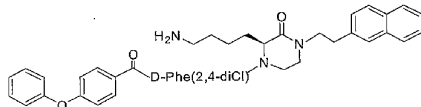
was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 673.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
72%	22%	92%	34%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R and MC5-R and antagonist as to MC4-R.

Example 37

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 737.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 2.0 (m, 6H), 2.7 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.15 (m, 4H), 4.4 – 5.3 (m, 2H), 7.0 – 8.0 (m, 19H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
35%	51%	99%	51%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R.

WO 03/013571

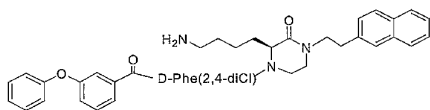
PCT/US02/25574

-66-

Example 38

A compound of the following structure:

5



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 737.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.0 – 2.0 (m, 6H), 2.7 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.15 (m, 4H), 4.4 – 5.3 (m, 2H), 7.0 – 8.0 (m, 19H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

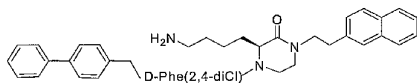
Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	21%	97%	61%

15 In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R.

Example 39

A compound of the following structure:

20



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 707.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 0.9 – 1.7 (m, 6H), 2.6 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.4 – 5.1 (m, 4H), 7.2 – 7.9 (m, 19H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

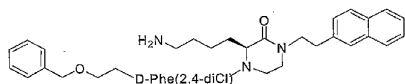
-67-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	85%	9%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R.

5 Example 40

A compound of the following structure:



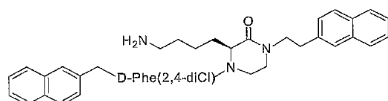
was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 675.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
27%	17%	91%	30%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R.

20 Example 41

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 681.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 0.9 – 1.7 (m, 6H), 2.6 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.4 – 5.1 (m, 4H), 7.2 – 8.0 (m, 19H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-68-

yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

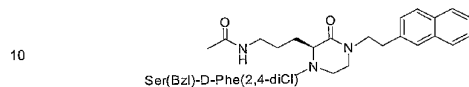
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4%	4%	84%	2%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and MC4-R and an agonist as to MC5-R.

5

Example 42

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 746.4 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.25 - 1.85 (m, 4H), 1.95 (d, 3H), 2.5 - 3.25 (m, 8H), 3.3 - 4.1 (m, 7H), 4.35 - 5.3 (m, 4H), 7.1 - 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

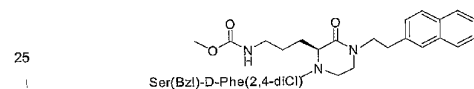
15

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13%	10%	61%	30%

20

Example 43

A compound of the following structure:



30

was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 762.3 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.25 - 1.85 (m, 4H), 2.5 - 3.25 (m, 8H), 3.3 - 4.1 (m, 10H), 4.35 - 5.3 (m, 4H), 7.1 - 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3

WO 03/013571

PCT/US02/25574

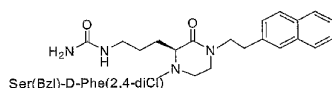
-69-

yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1%	0%	43%	20%

Example 44

5 A compound of the following structure:



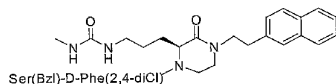
15 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 747.3 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (^{1} H NMR, CD₃OD) δ : 1.25 – 1.85 (m, 4H), 2.5 – 3.25 (m, 8H), 3.3 – 4.1 (m, 7H), 4.35 – 5.3 (m, 4H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
8%	43%	94%	66%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

Example 45

20 A compound of the following structure:



30 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 761.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^{1} H NMR, CD₃OD) δ : 1.25 – 1.85 (m, 4H), 2.5 – 3.25 (m, 11H), 3.3 – 4.1 (m, 6H), 4.35 – 5.3 (m, 4H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3

WO 03/013571

PCT/US02/25574

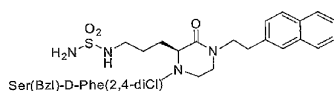
-70-

yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
5%	11%	72%	31%

Example 46

5 A compound of the following structure:



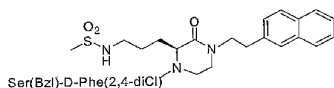
10

was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 783.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^{1} H NMR, CD₃OD) δ : 1.25 – 1.85 (m, 4H), 2.5 – 3.25 (m, 8H), 3.3 – 4.1 (m, 6H), 4.35 – 5.3 (m, 4H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	12%	60%	25%

Example 47

20 A compound of the following structure:



25

was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 782.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^{1} H NMR, CD₃OD) δ : 1.25 – 1.85 (m, 4H), 2.5 – 3.25 (m, 8H), 3.3 – 4.1 (m, 10H), 4.35 – 5.3 (m, 4H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

30

MC1-R	Inhibition at 1 μ M		
	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	9%	40%	14%

5

O=C1N(CCN1CCc2ccc3ccccc3c2)CCN4C=NC=C4

10

15

15

25

20

NCC[C@H]1C(=O)N(CC2=CC=CC=C3C=CC=CC=C23)CCN1C4=CC=CC=C5C=CC=CC=C45

25

WO 03/013571

PCT/US02/25574

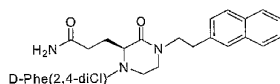
-72-

following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2%	0%	43%	1%

Example 50

5 A compound of the following structure:

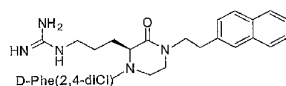


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 541.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	0%	0%

Example 51

20 A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 568.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
22%	47%	95%	35%

WO 03/013571

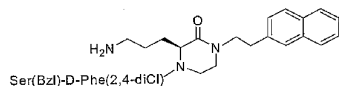
PCT/US02/25574

-73-

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC1-R and an agonist as to MC4-R and MC5-R.

Example 52

5 A compound of the following structure:



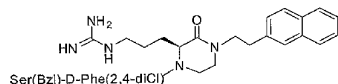
10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 704.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
36%	25%	94%	63%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

Example 53

20 A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 746.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81%	93%	99%	96%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

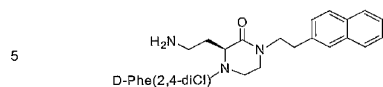
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-74-

Example 54

A compound of the following structure:



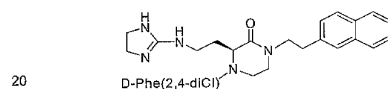
was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 512.8 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

10 δ: 1.9 (m, 2H), 2.9 – 3.3 (m, 8H), 3.5 – 4.0 (m, 4H), 4.4 – 5.0 (m, 2H), 7.2 – 7.9 (m, 10H).
Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
28%	11%	55%	23%

Example 55

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 580.9 ESI-MS (M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

25 δ: 1.75 (m, 2H), 2.9 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.1 (m, 8H), 4.4 – 5.0 (m, 2H), 7.2 – 7.9 (m, 10H).
Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
24%	14%	68%	27%

WO 03/013571

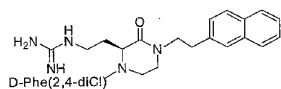
PCT/US02/25574

-75-

Example 56

A compound of the following structure:

5



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 554.7 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

10 δ: 1.9 (m, 2H), 2.9 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.3 – 5.0 (m, 2H), 7.2 – 7.9 (m, 10H).

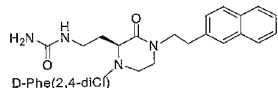
Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21%	13%	81%	24%

15 **Example 57**

A compound of the following structure:

20



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 555.8 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

δ: 1.8 (m, 2H), 2.9 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.05 (m, 4H), 4.4 – 5.0 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 10H).

25 Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	0%	9%	5%

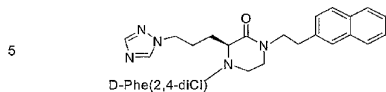
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-76-

Example 58

A compound of the following structure:

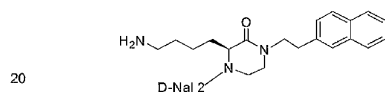


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 579.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	0%	0%	3%

Example 59

A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 523.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
26%	14%	72%	30%

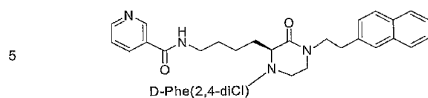
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-77-

Example 60

A compound of the following structure:

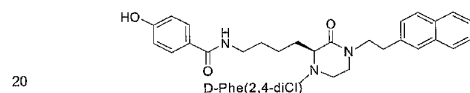


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 645.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4%	6%	23%	13%

Example 61

A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 660.8 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	6%	12%	26%

WO 03/013571

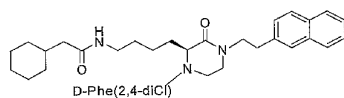
PCT/US02/25574

-78-

Example 62

A compound of the following structure:

5



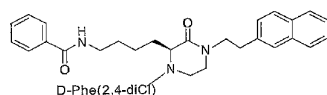
was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 664.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	6%	2%

15 **Example 63**

A compound of the following structure:

20



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 664.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	6%	14%	6%

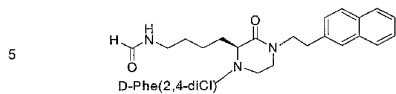
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-79-

Example 64

A compound of the following structure:

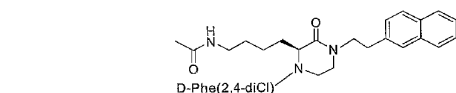


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 568.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
8%	0%	30%	6%

Example 65

15 A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 582.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
17%	3%	26%	0%

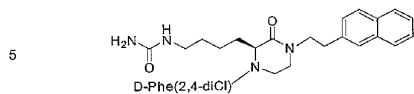
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-80-

Example 66

A compound of the following structure:

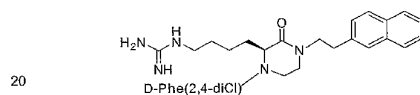


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 583.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
43%	15%	49%	14%

Example 67

A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 582.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
66%	68%	96%	42%

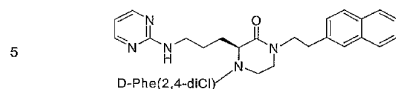
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-81-

Example 68

A compound of the following structure:

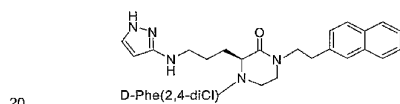


was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 605.8 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	9%	12%	19%

Example 69

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 593.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.7 (m, 2H), 2.9 – 3.3 (m, 8H), 3.4 – 4.1 (m, 4H), 4.4 – 5.0 (m, 2H), 7.2 – 7.9 (m, 12H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20%	8%	3%	12%

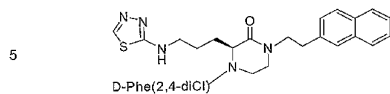
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-82-

Example 70

A compound of the following structure:

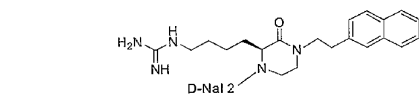


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 611.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
28%	31%	70%	32%

Example 71

15 A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 565.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
60%	73%	97%	57%

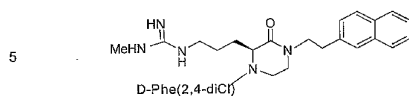
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-83-

Example 72

A compound of the following structure:



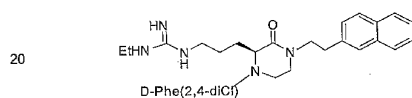
10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 582.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.1 – 1.8 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.9 – 3.3 (m, 8H), 3.35 – 4.1 (m, 4H), 4.4 – 5.0 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 10H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
19%	43%	93%	27%

15

Example 73

A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 596.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14%	35%	91%	24%

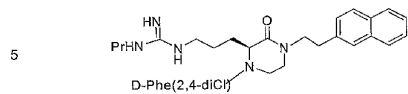
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-84-

Example 74

A compound of the following structure:

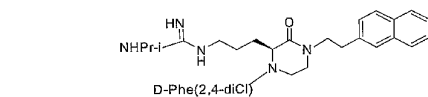


10 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 610.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13%	34%	88%	26%

Example 75

A compound of the following structure:



25 was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 610.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
37%	40%	85%	28%

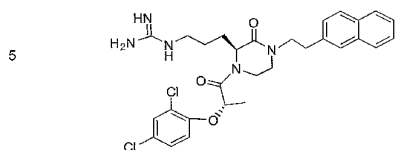
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-85-

Example 76

A compound of the following structure:



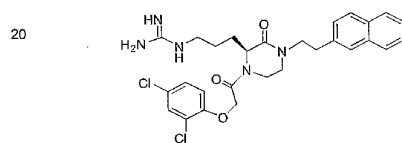
was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 569.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

15

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
38%	24%	41%	21%

Example 77

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 3 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 555.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

30

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
15%	0%	24%	20%

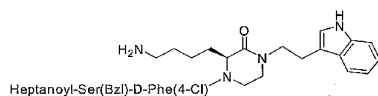
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-86-

Example 78

A compound of the following structure:

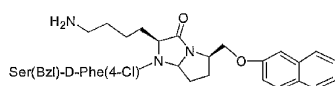


was synthesized by the general method of scheme 2 as set forth in Example 6. The molecular weight was determined to be 785.3 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 0.8 – 1.9 (m, 17H), 2.25 (m, 2H), 2.75 – 3.25 (m, 8H), 3.35 – 4.05 (m, 6H), 4.55 (m, 3H), 4.9 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 6.9 – 7.6 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	72%	99%	99%

Example 79

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 712.3 ESI-MS ($M+1$) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 – 4.5 (m, 3H), 4.6 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.3 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
90%	14%	81%	86%

25

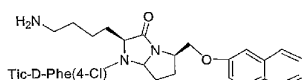
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-87-

Example 80

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 694.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

5 δ: 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2 – 4.4 (m, 3H), 4.4 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.4 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

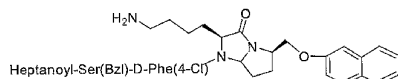
Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
95%	24%	94%	73%

- 10 In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC4-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K _i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10	> 1 μM	24	398

Example 81

- 15 A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 824.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

δ: 0.9 (m, 3H), 1.1 – 1.8 (m, 14H), 2.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.3 – 4.5 (m, 3H), 4.6 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.3 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 16H).

- 20 Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-88-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
98%	75%	98%	95%

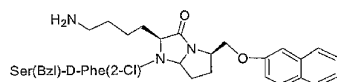
In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an antagonist as to MC4-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13	209	23	134

5

Example 82

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 711.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.2 – 4.4 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 5.1 (m, H), 5.3 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

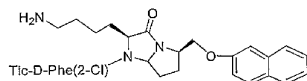
10

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
28%	0%	60%	38%

15

Example 83

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 694.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2

20

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-89-

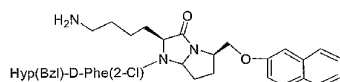
– 4.4 (m, 3H), 4.4 (m, 2H), 5.2 (m, H), 5.4 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
42%	2%	89%	38%

5

Example 84

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 738.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0 – 2.0 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.3 – 2.9 (m, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2 – 4.4 (m, 3H), 4.6 (m, 2H), 5.2 (m, H), 5.4 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

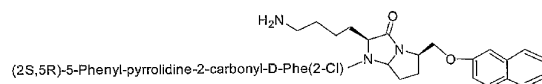
10

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
44%	0%	74%	37%

15

Example 85

A compound of the following structure:



20

was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 707.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.1 (m, 2H), 2.2 – 2.9 (m, 10H), 3.2 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.2 – 4.7 (m, 4H), 5.3 (m, H), 5.5 (m, H), 7.1 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α -

WO 03/013571

PCT/US02/25574

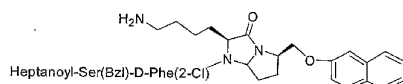
-90-

MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
4%	0%	44%	13%

5 Example 86

A compound of the following structure:



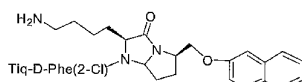
was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 824.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the

- 10 following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
71%	30%	82%	47%

Example 87

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 694.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.65–2.9 (m, 3H), 3.1 (m, 3H), 3.4 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.3 – 4.6 (m, 3H), 5.0 – 5.55 (m, 3H), 6.8 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3
- 20 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

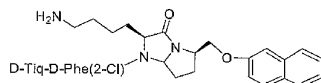
PCT/US02/25574

-91-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
66%	8%	57%	46%

Example 88

A compound of the following structure:

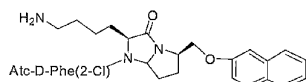


- 5 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 694.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.8 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 3.15 (m, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.2 – 4.5 (m, 3H), 5.0 – 5.55 (m, 3H), 6.8 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
48%	0%	37%	20%

Example 89

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 708.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 2.0 (m, 8H), 2.1 – 2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.9 – 3.1 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25 – 4.5 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.8 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

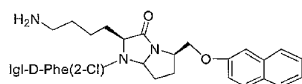
PCT/US02/25574

-92-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
24%	0%	34%	22%

Example 90

5 A compound of the following structure:

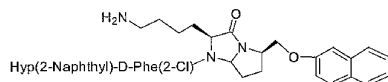


was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 708.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.1 – 2.0 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.65 – 2.9 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.3 – 4.5 (m, 3H), 5.0 – 5.5 (m, 3H), 6.8 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10%	0%	12%	46%

Example 91

15 A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 774.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.1 – 2.0 (m, 6H), 2.0 – 2.9 (m, 8H), 2.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.3 – 4.5 (m, 3H), 5.0 – 5.4 (m, 3H), 6.75 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

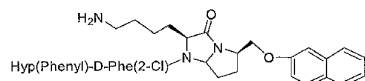
PCT/US02/25574

-93-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
21%	0%	0%	17%

Example 92

A compound of the following structure:



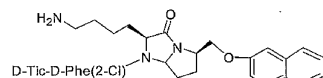
- 5 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 724.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	0%	22%	21%

10

Example 93

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 694.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 0.9 – 1.85 (m, 6H), 1.95 – 2.85 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.05 – 3.55 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.9 – 4.5 (m, 7H), 5.0 – 5.4 (m, 2H), 6.75 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
47%	12%	79%	18%

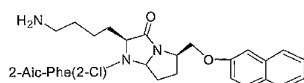
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-94-

Example 94

A compound of the following structure:



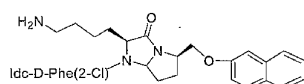
was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 693.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.1 – 1.9 (m, 6H), 2.0 – 2.8 (m, 6H), 2.9 – 3.4 (m, 4H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.15 – 4.5 (m, 3H), 5.0 – 5.4 (m, 3H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
26%	2%	36%	28%

10

Example 95

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 679.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.1 – 1.9 (m, 6H), 2.1 – 2.8 (m, 6H), 2.85 – 3.5 (m, 4H), 4.05 – 4.5 (m, 3H), 5.0 – 5.4 (m, 3H), 6.75 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
34%	0%	47%	14%

15

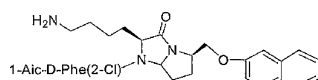
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-95-

Example 96

A compound of the following structure:



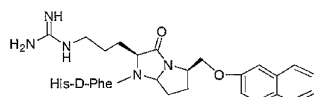
was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 694.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

- 5 δ: 1.1 – 1.9 (m, 6H), 2.1 – 3.3 (m, 10H), 4.1 – 4.5 (m, 3H), 5.0 – 5.4 (m, 2H), 6.8 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
39%	0%	12%	17%

10 **Example 97**

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 666.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD)

- 15 δ: 1.1 – 1.9 (m, 4H), 1.95 – 2.85 (m, 5H), 2.95 – 3.35 (m, 5H), 3.9 – 4.4 (m, 5H), 4.7 – 5.4 (m, 2H), 6.75 – 7.9 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
99%	30%	69%	28%

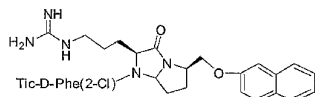
In a functional assay as in Example 4, this compound was a full agonist. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

-96-

	K _i (nM)		
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1	> 1 μM	226	> 1 μM

Example 98

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 722.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.1 – 1.9 (m, 4H), 2.0 – 2.55 (m, 4H), 2.7 – 3.2 (m, 6H), 4.1 – 4.55 (m, 5H), 4.9 – 5.5 (m, 2H), 7.15 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

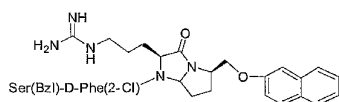
	Inhibition at 1 μ M		
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
77%	42%	98%	87%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R and MC4-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81	756	9	301

Example 99

A compound of the following structure:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-97-

was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 740.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.1 – 1.9 (m, 4H), 2.0 – 2.5 (m, 3H), 2.7 – 3.2 (m, 5H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.05 – 4.6 (m, 7H), 4.9 – 5.5 (m, 2H), 7.15 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
57%	29%	94%	94%

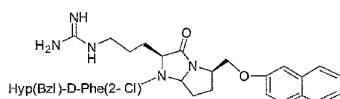
In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R and MC4-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K _i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
121	> 1 μM	41	151

10

Example 100

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 765.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.2 – 1.95 (m, 4H), 2.0 – 2.95 (m, 6H), 2.0 – 3.2 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.1 – 4.55 (m, 7H), 4.9 – 5.5 (m, 2H), 7.15 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
54%	40%	95%	93%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R and MC4-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

20

WO 03/013571

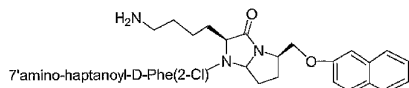
PCT/US02/25574

-98-

K _i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
244	854	42	284

Example 101

A compound of the following structure:

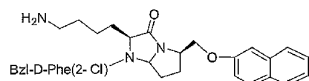


- 5 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 689.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.2 – 2.0 (m, 12H), 2.0 – 2.95 (m, 6H), 2.1 – 3.3 (m, 12H), 4.0 – 4.5 (m, 4H), 4.9 – 5.5 (m, 2H), 7.15 – 7.9 (m, 11H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
95%	6%	81%	36%

Example 102

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 624.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.0 – 1.75 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.3 – 2.8 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.6 – 4.6 (m, 7H), 4.8 – 5.5 (m, 1H), 7.1 – 7.9 (m, 16H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

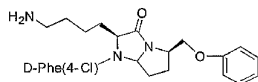
PCT/US02/25574

-99-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	13%	16%	14%

Example 103

A compound of the following structure:

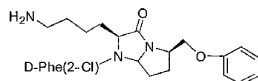


- 5 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 485.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.75 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.25 – 2.8 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 3.65 – 4.55 (m, 5H), 4.8 – 5.5 (m, 1H), 6.9 – 8.0 (m, 9H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):
- 10

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9%	0%	0%	0%

Example 104

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 484.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.1 – 1.85 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.25 – 2.85 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.6 – 4.6 (m, 5H), 4.8 – 5.5 (m, 1H), 6.9 – 8.0 (m, 9H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	4%	0%	0%

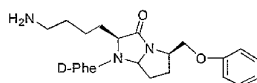
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-100-

Example 105

A compound of the following structure:



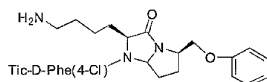
was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 450.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.1 – 1.75 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 – 4.5 (m, 5H), 4.6 – 5.5 (m, 1H), 6.9 – 7.5 (m, 10H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1%	4%	0%	0%

10

Example 106

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 644.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.0 – 1.85 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 2.35 – 2.85 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 4.0 – 4.5 (m, 6H), 4.8 – 5.4 (m, 2H), 6.9 – 7.5 (m, 13H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
81%	19%	51%	25%

15

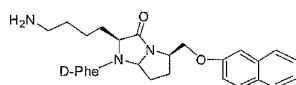
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-101-

Example 107

A compound of the following structure:

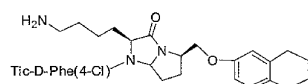


was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 501.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
46%	13%	0%	1%

Example 108

10 A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 698.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.0 – 1.9 (m, 10H), 2.0 – 2.45 (m, 4H), 2.6-3.1 (m, 8H), 3.2 (m, 2H), 3.95 – 4.5 (m, 6H), 5.0 – 5.4 (m, 1H), 6.4 – 7.5 (m, 11H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
96%	19%	94%	66%

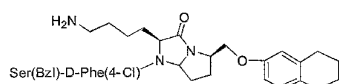
Example 109

A compound of the following structure:

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-102-

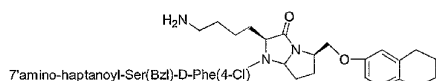


was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 716.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.0 – 1.9 (m, 10H), 2.0 – 2.45 (m, 4H), 2.55-3.15 (m, 8H), 2.5 – 3.75 (m, 2H), 3.85 – 4.65 (m, 7H), 4.7 – 5.4 (m, 2H), 6.4 – 7.5 (m, 12H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
93%	4%	78%	56%

Example 110

A compound of the following structure:

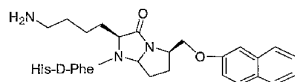


was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 843.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.0 – 1.9 (m, 18H), 2.0 – 3.05 (m, 16H), 3.7 (m, 2H), 3.9 – 4.65 (m, 7H), 4.7 – 5.4 (m, 2H), 6.4 – 7.5 (m, 12H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
97%	59%	96%	84%

Example 111

A compound of the following structure:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

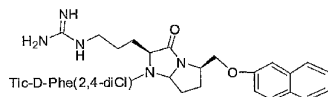
-103-

was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 658.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
94%	9%	10%	0%

Example 112

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 757.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.3 – 1.95 (m, 4H), 2.0 – 2.5 (m, 3H), 2.7 – 2.95 (m, 4H), 3.05-3.25 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 4.1 – 4.55 (m, 7H), 5.0 – 5.6 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 14H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

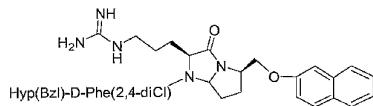
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
75%	88%	100%	96%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was inactive as to MC1-5, and an antagonist as to MC4-R and MC-5. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
111	42	1	26

Example 113

A compound of the following structure:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-104-

was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 801.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.3 – 1.95 (m, 4H), 2.0 – 2.7 (m, 4H), 2.55 – 3.15 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.1 – 4.65 (m, 7H), 5.0 – 5.6 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 15H) Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

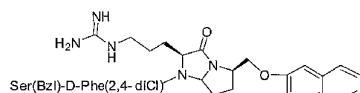
Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
53%	84%	100%	100%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R and MC5-R and an antagonist as to MC4-R.

10

Example 114

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 775.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.3 – 1.95 (m, 4H), 2.0 – 2.5 (m, 3H), 2.65-3.2 (m, 5H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.75 – 4.65 (m, 7H), 5.0 – 5.6 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

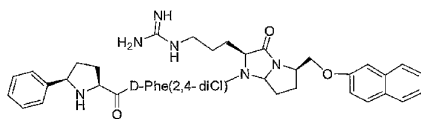
Inhibition at 1 μM			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
53%	77%	100%	94%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R, MC4-R and MC5-R.

20

-105-

A compound of the following structure:



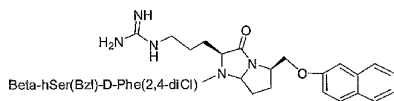
5 8: 1.3 – 1.95 (m, 4H), 2.0 – 2.55 (m, 6H), 2.75-3.3 (m, 6H), 4.1 – 4.7 (m, 5H), 5.1 – 5.6 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
16%	43%	97%	86%

10 that the compound was an agonist as to MC1-R and MC-5 and an antagonist as to MC4-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	12	99

A compound of the following structure:



15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 788.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. (¹H NMR, CD₃OD) δ: 1.2–1.9 (m, 4H), 1.9–2.75 (m, 6H), 3.0–3.25 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.15–4.65 (m, 6H), 5.0–5.4 (m, 2H), 7.1–7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α-MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

20

WO 03/013571

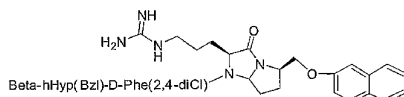
PCT/US02/25574

-106-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
65%	77%	99%	96%

Example 117

A compound of the following structure:

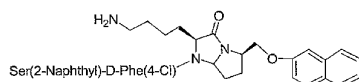


was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 814.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. ^1H NMR, CD_3OD) δ : 1.3 – 1.95 (m, 4H), 2.0 – 2.5 (m, 4H), 2.6 – 3.25 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.15 – 4.65 (m, 7H), 4.9 – 5.5 (m, 2H), 7.1 – 7.9 (m, 15H). Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
59%	88%	99%	95%

Example 118

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 762.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
51%	23%	53%	54%

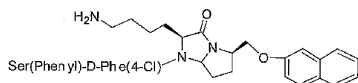
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-107-

Example 119

A compound of the following structure:

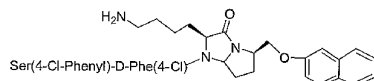


- 5 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 712.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
72%	20%	56%	52%

10 **Example 120**

A compound of the following structure:

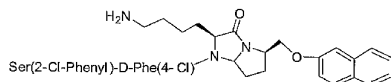


- 15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 746.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
52%	28%	37%	40%

Example 121

A compound of the following structure:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

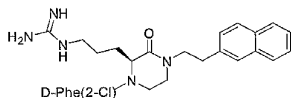
-108-

was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 746.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
42%	15%	37%	22%

Example 122

A compound of the following structure:

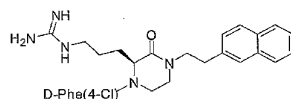


was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 534.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	2%	69%	5%

Example 123

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 534.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

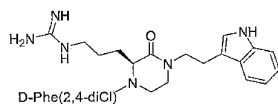
PCT/US02/25574

-109-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
34%	38%	87%	29%

Example 124

A compound of the following structure:

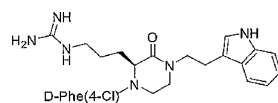


was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 557.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	57%	96%	35%

10 **Example 125**

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 523.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10%	28%	68%	43%

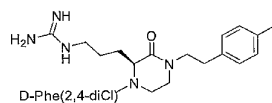
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-110-

Example 126

A compound of the following structure:



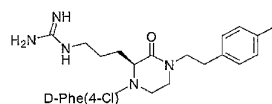
was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 532.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive

- 5 inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	42%	78%	34%

Example 127

- 10 A compound of the following structure:



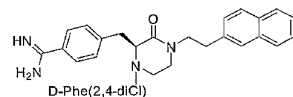
was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 498.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less

- 15 than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
9%	9%	49%	17%

Example 128

A compound of the following structure:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-111-

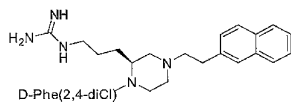
was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 601.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less

5 than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
5%	0%	31%	21%

Example 129

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 8 as set forth in Example 10. The molecular weight was determined to be 512.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less

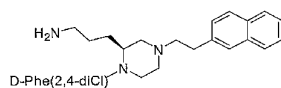
10

than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
6%	87%	99%	75%

15 **Example 130**

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme X as set forth in Example Y. The molecular weight was determined to be 554.1 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less

20

than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

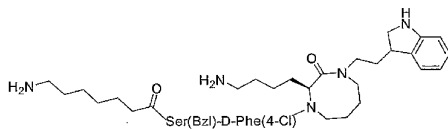
PCT/US02/25574

-112-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	33%	81%	39%

Example 131

A compound of the following structure:



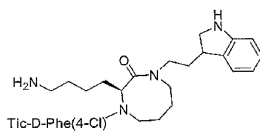
was synthesized by the general method of scheme X as set forth in Example Y. The molecular weight was determined to be 828.7 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
36%	0%	31%	17%

10

Example 132

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme X as set forth in Example Y. The molecular weight was determined to be 683.9 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

15

WO 03/013571

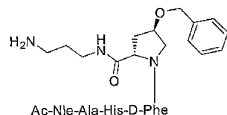
PCT/US02/25574

-113-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20%	0%	25%	31%

Example 133

A compound of the following structure:



5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 788.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
91%	13%	8%	25%

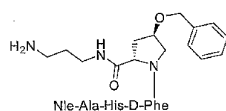
10 In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the metalloproteinase was an agonist of MC1-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

15

Example 134

A compound of the following structure:



20 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 746.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-114-

inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

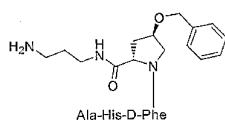
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
83%	6%	2%	7%

- 5 The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
70	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

Example 135

A compound of the following structure:

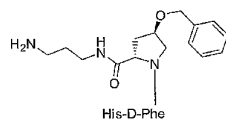


- 10 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 633.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
93%	0%	0%	0%

Example 136

A compound of the following structure:



20

WO 03/013571

PCT/US02/25574

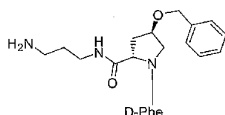
-115-

was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 562.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
48%	0%	0%	2%

Example 137

A compound of the following structure:

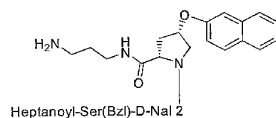


was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 425.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
23%	0%	0%	0%

Example 138

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of Example 5. The molecular weight was determined to be 800.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound

WO 03/013571

PCT/US02/25574

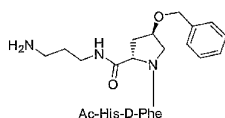
-116-

against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
39%	0%	0%	0%

Example 139

5 A compound of the following structure:



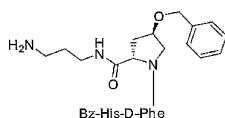
was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 604.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive

10 inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
85%	46%	43%	34%

Example 140

15 A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 666.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive

20 inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

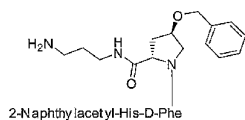
PCT/US02/25574

-117-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
78%	3%	1%	10%

Example 141

A compound of the following structure:

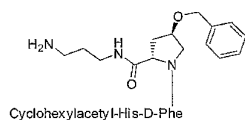


5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 730.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
84%	4%	0%	19%

Example 142

A compound of the following structure:



15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 686.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

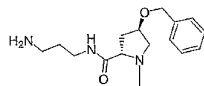
PCT/US02/25574

-118-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
85%	3%	0%	12%

Example 143

A compound of the following structure:



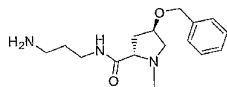
2-Propylpentanoyl-His-D-Phe

was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 688.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
73%	0%	0%	7%

Example 144

A compound of the following structure:



Nle-Ala-Tyr-D-Phe

was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 771.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
20%	0%	3%	24%

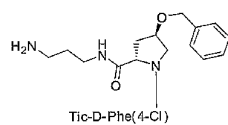
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-119-

Example 145

A compound of the following structure:



- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 618.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

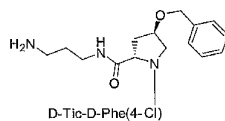
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40%	6%	29%	48%

- 10 The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	1146

Example 146

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 618.0 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):
- 20

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
29%	10%	27%	38%

WO 03/013571

PCT/US02/25574

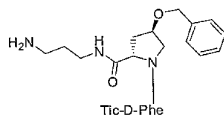
-120-

The Ki was determined by the method of Example 4, with the following results:

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

Example 147

A compound of the following structure:



5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 584.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

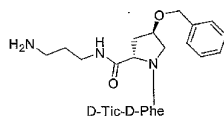
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
34%	0%	6%	14%

The Ki was determined by the method of Example 4, with the following results:

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

Example 148

15 A compound of the following structure:



20 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 584.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-121-

following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

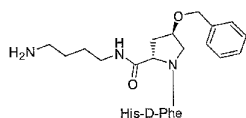
Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
17%	0%	5%	0%

The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

K_i (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

5 **Example 149**

A compound of the following structure:

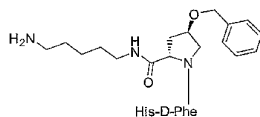


was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 576.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
50%	12%	2%	7%

15 **Example 150**

A compound of the following structure:



was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 590.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive

WO 03/013571

PCT/US02/25574

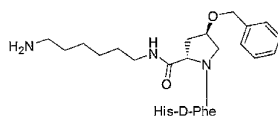
-122-

inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
42%	0%	1%	7%

5 **Example 151**

A compound of the following structure:

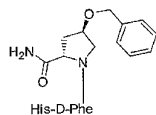


- was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 604.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
36%	0%	2%	8%

15 **Example 152**

A compound of the following structure:



- was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 505.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

WO 03/013571

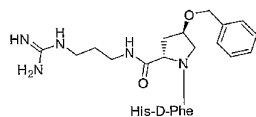
PCT/US02/25574

-123-

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	0%	5%

Example 153

A compound of the following structure:

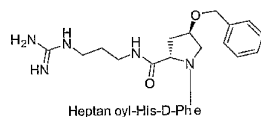


5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 604.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	6%	4%

Example 154

A compound of the following structure:



15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 716.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
92%	7%	1%	1%

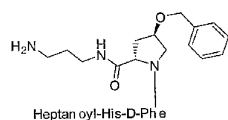
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-124-

Example 155

A compound of the following structure:



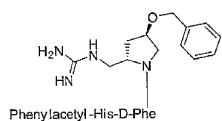
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 674.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
71%	5%	0%	7%

10

Example 156

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 701.6 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
38%	4%	7%	11%

20

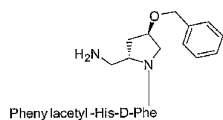
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-125-

Example 157

A compound of the following structure:



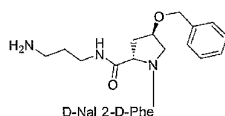
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 659.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
40%	0%	2%	19%

10

Example 158

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 622.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	5%	0%	0%

20

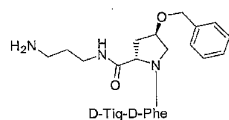
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-126-

Example 159

A compound of the following structure:



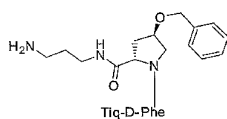
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 584.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	14%	1%	0%

10

Example 160

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 584.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
1%	36%	5%	0%

20

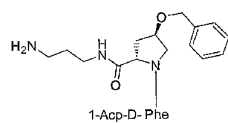
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-127-

Example 161

A compound of the following structure:



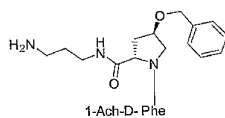
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 536.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	23%	10%	0%

10

Example 162

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 550.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	41%	8%	0%

20

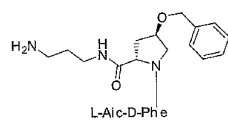
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-128-

Example 163

A compound of the following structure:



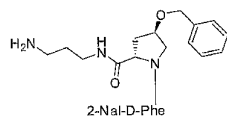
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 584.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	16%	15%	0%

10

Example 164

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 622.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	13%	1%

20

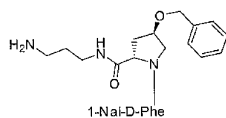
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-129-

Example 165

A compound of the following structure:



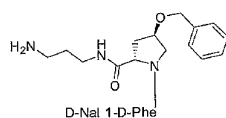
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 622.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	2%	16%	0%

10

Example 166

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 622.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	13%	8%	0%

20

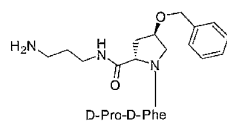
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-130-

Example 167

A compound of the following structure:



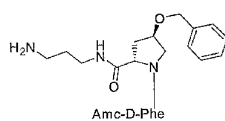
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 522.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
22%	0%	8%	5%

10

Example 168

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 564.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
18%	0%	10%	0%

20

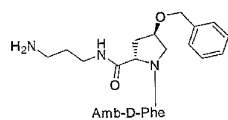
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-131-

Example 169

A compound of the following structure:



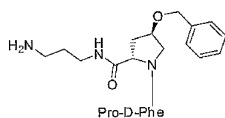
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 558.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
12%	0%	6%	0%

10

Example 170

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 522.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
13%	0%	11%	0%

20

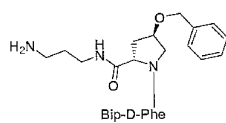
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-132-

Example 171

A compound of the following structure:



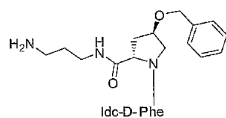
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 648.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
11%	0%	9%	25%

10

Example 172

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 570.2 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
14%	0%	4%	0%

20

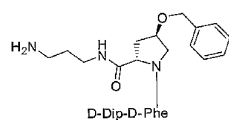
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-133-

Example 173

A compound of the following structure:



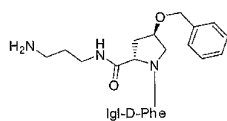
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 648.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
7%	13%	7%	0%

10

Example 174

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 598.5 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
10%	21%	15%	2%

20

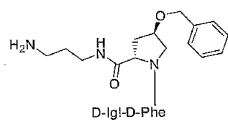
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-134-

Example 175

A compound of the following structure:



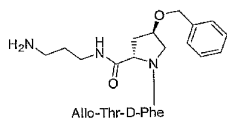
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 598.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
3%	0%	19%	0%

10

Example 176

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 526.3 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
18%	0%	8%	8%

20

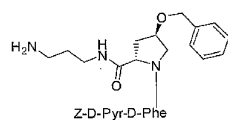
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-135-

Example 177

A compound of the following structure:



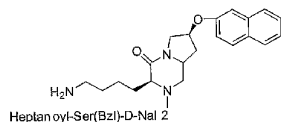
- 5 was synthesized by the general method of scheme 1 as set forth in Example 5. The molecular weight was determined to be 670.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
2%	0%	7%	0%

10

Example 178

A compound of the following structure:



- 15 was synthesized by the general method of scheme 5 as set forth in Example 7. The molecular weight was determined to be 840.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
33%	0%	0%	0%

20

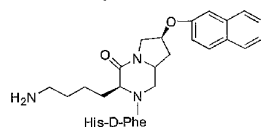
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-136-

Example 179

A compound of the following structure:



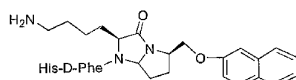
5 was synthesized by the general method of scheme 5 as set forth in Example 7. The molecular weight was determined to be 638.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
0%	0%	0%	0%

10

Example 180

A compound of the following structure:



15 was synthesized by the general method of scheme 6 as set forth in Example 8. The molecular weight was determined to be 638.4 ESI-MS(M+1) by the method of Example 2. Competitive inhibition testing of the compound against α -MSH following the methods of Example 3 yielded the following results (average of triplicates with actual mean values described; experimental results less than 0% reported as 0%):

20

Inhibition at 1 μ M			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
94%	9%	10%	0%

In a cAMP assay as in Example 4 for determination of agonist/antagonist status, it was determined that the compound was an agonist as to MC1-R. The K_i was determined by the method of Example 4, with the following results:

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-137-

Ki (nM)			
MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
8	> 1 μ M	> 1 μ M	> 1 μ M

Example 181 Determination of Induction of Penile Erection

The ability of compounds to induce penile erection (PE) in male rats is evaluated with selected melanocortin receptor-specific peptidomimetics. Male Sprague-Dawley rats weighing 200-250 g are kept on a 12 hour on/off light cycle with food and water *ad libitum*. All behavioral studies are performed between 10 a.m. and 5 p.m. Groups of 4-8 rats are treated with peptides at a variety of doses via intravenous (IV), subcutaneous (SC), intracerebroventricular (ICV), intraperitoneal (IP) injection or administered intranasally (IN) using a micropipetor to deliver 25 μ L of solution into one nostril. Immediately after treatment, rats are placed into individual polystyrene cages (27 cm long, 16 cm wide, and 25 cm high) for behavioral observation. Rats are observed for 30 minutes and the number of yawns, grooming bouts and PEs are recorded in three 10-minute bins.

Example 182 Effect on Food Intake and Body Weight

Food intake and body weight change are evaluated for selected melanocortin receptor-specific peptidomimetics. Male Sprague-Dawley rats weighing ~300 g at the beginning of the experiment are kept on a 12 hour on/of light cycle. Lights out is adjusted to 12:00 p.m. to allow for dosing just prior to the start of their dark period. Rats (12/group) are fed powdered chow and water *ad libitum*. For 1 week before treatment, 24-hour food intake and body weight change is recorded to assess a baseline for the group during vehicle treatment. The rats are dosed ICV, IV, SC or IP on day 0 and food intake and body weight measured daily for 1 week. Animals are dosed once per week for up to 6 weeks and their food intake and daily weight changed compared to their baseline.

Example 183 Conditioned Taste Aversion

Conditioned taste aversion is evaluated in rats using peptidomimetics employed in Example 182. Male Sprague-Dawley rats weighing ~300 g are kept on a 12 hour on/of light cycle. Lights out is adjusted to 12:00 p.m. with food *ad libitum*. Animals are trained to be accustomed to 30 minutes of access to water per day. On day 1 of the experiment, rats are given 30 minutes of access to water containing 0.15% saccharin immediately prior to being dosed ICV, IV or IP with compound. On day two they are given plain water for the appointed time. On day 3 the rats are given saccharin-containing water again. The amount of fluid these animals consumed on day 1 and day 3 is compared. Reduced intake on day 3 indicates a conditioned taste aversion due to illness induced by drug treatment on day 1. LiCl treatment (127mg/kg; IP) is used as a positive control.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

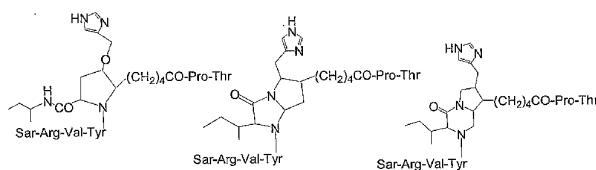
-138-

Example 184 Angiotensin Metallopeptide Derived Ring Compounds

As shown in FIG. 3, the Re-complexed angiotensin receptor-specific peptide Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Cys-Pro-Thr is utilized to derive ring structures. The peptide was synthesized and rhenium complexed as in Example 1. The metallopeptide was derived from a discrete library of peptides developed based on the known angiotensin ligand Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Thr, wherein Sar is sarcosine, which served as the parent peptide, as is set forth more fully in International Patent Application Serial No. PCT/US01/50075, entitled *Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins*, filed December 19, 2001, incorporated here by reference.

The metallopeptide was screened for binding to the angiotensin-II receptor using cell membranes obtained from human neuroblastoma cells (KAN-TS). The assay was performed in triplicates, using a radiiodinated tracer ligand. A final 1-3 nM concentration of ^{125}I -Tyr⁴, Sar¹, Ile⁸-Angiotensin II ligand (obtained from Perkin Elemer – NEN Life Sciences) was used as radiotracer and angiotensin-II (1 μM final assay concentration) was used to measure non-specific binding. After filtration of the incubation medium, followed by washings, drying the filters and punching the filters into test tubes, the filters were counted for radioactivity in a gamma counter. An activity profile for test compounds was generated by ability to inhibit specific binding of the radiotracer to its receptor. In this assay, the metallopeptide exhibited 60% inhibition at 1 μM .

Derived ring structures based on the metallopeptide include:

**Example 185 Vasopressin Metallopeptide Derived Ring Compounds**

As shown in FIG. 4, the Re-complexed vasopressin receptor-specific peptide Cyclohexylacetyl-D-Trp-Ile-Cys-Thr-Dap-Ala-Pro-Orn-NH₂ is utilized to derive ring structures. The metallopeptide was selected from a discrete library of peptides developed based on the known vasopressin ligand Pmp-D-Trp-Ile-Thr-Dap-Cys-Pro-Orn, wherein Pmp is β -mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl and Dap is diamino propionic acid, as is set forth more fully in International Patent Application Serial No. PCT/US01/50075, entitled *Identification of Target-Specific Folding Sites in Peptides and Proteins*, filed December 19, 2001, incorporated here by reference.

The peptides were made as described generally in Example 1, and were complexed with rhenium as described therein. The screening of compounds for vasopressin-1 receptor was performed using

WO 03/013571

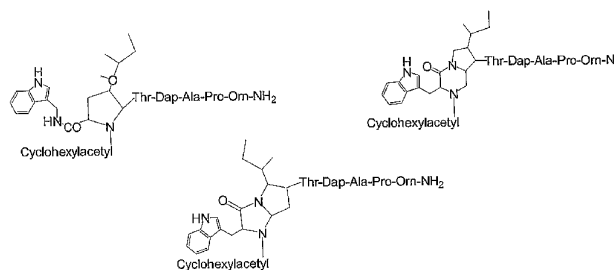
PCT/US02/25574

-139-

cell membranes prepared from rat liver. The assay was essentially performed as described for the oxytocin receptor assay in the following example. In this assay 2-4 nM ^3H -vasopressin-1 antagonist (obtained from Perkin Elemer -- NEN Life Sciences) was used as the radiotracer and Arg ^{8} -vasopressin (1 μM final concentration in the assay) was used to determine non-specific binding.

- 5 The assay was performed in triplicates. Activity profile for the test compounds was generated by their ability to inhibit specific binding of the radiotracer to its receptor. In this assay, the metallopeptide exhibited 52% inhibition at 1 μM .

Derived ring structures based on the metallopeptide include:



10 **Example 186 Oxytocin Metallopeptide Derived Ring Compounds**

- As shown in FIG. 5, the Re-complexed oxytocin receptor-specific peptide Ala-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Ala-Pro-Leu-Gly-NH $_2$ is utilized to derive ring structures. The peptide was synthesized and rhenium complexed as in Example 1. Binding of the metallopeptide to oxytocin receptor was determined using cell membranes prepared from rat uterus. A Millipore Multi-Screen System was used for the assay, and was performed in 96-well Millipore filter plates (Durapore, 0.45 μm porosity) freshly blocked with 0.5% bovine serum albumin in phosphate buffered saline (PBS). The membrane preparations (10 - 50 μg /well) were incubated with 412-800 pM ^3H -oxytocin in HEPES Buffer containing 0.2% bovine serum albumin along with a test compound (1 μM final assay concentration) for 2 hours at 4° C. Non-specific binding was determined by addition of 10 $^{-6}$ M oxytocin instead of the test compound. After incubation, the membranes were filtered and washed three times with ice-cold PBS. The membranes were air-dried and punched directly into scintillation vials. After addition of the scintillation cocktail, the vials were capped and gently shaken for 12 hours to dissolve the radioactivity contained in the filters. The vials were then read for tritium counts in a scintillation counter. Specific binding was determined as the radioactivity in wells containing ^3H -oxytocin alone minus the radioactivity in wells containing 10 $^{-6}$ M oxytocin. The assay was performed

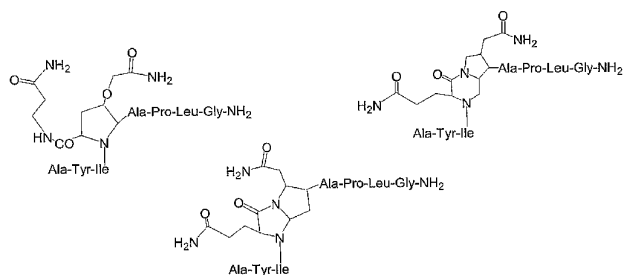
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-140-

in triplicates. The activity profile for the test compounds was generated by their ability to inhibit specific binding of the radiotracer to its receptor. In this assay, the metallopeptide exhibited 42% inhibition at 1 μ M.

Derived ring structures based on the metallopeptide include:



5

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

Although the invention has been described in detail with particular reference to these preferred embodiments, other embodiments can achieve the same results. Variations and modifications of the present invention will be obvious to those skilled in the art and it is intended to cover in the appended claims all such modifications and equivalents. The entire disclosures of all references, applications, patents, and publications cited above are hereby incorporated by reference.

15

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-141-

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metalloprotein comprising the steps of:
 - (a) selecting a biologically active metalloprotein, the metalloprotein comprising at least a peptide sequence with a metal ion complexed thereto, wherein biological activity is related to at least two elements of such metalloprotein, the at least two elements independently comprising
 - 10 an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, and wherein the metal ion is complexed to at least three atoms in the peptide sequence, such at least three atoms being part of at least two amino acid residues comprising the peptide sequence, whereby such at least three atoms and the metal ion form a ring structure comprising at least one ring, the at least one ring of the ring structure defining a template space;
 - 15 (b) modeling a non-peptidic ring structure that is superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the biologically active metalloprotein; and
 - (c) forming a peptidomimetic by adding to the non-peptidic ring structure at least two elements independently comprising an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, such at least two elements occupying a similar descriptor space as corresponding
 - 20 elements of the biologically active metalloprotein.
 2. The method of claim 1, further comprising the step of comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein.
 - 25 3. The method of claim 1 wherein the metal ion is a tetradentate metal ion and the metal ion is complexed to four atoms in the peptide sequence.
 4. The method of claim 3 wherein the at least four atoms comprise an N_3S_1 ligand.
 - 30 5. The method of claim 3 wherein the at least four atoms comprise an N_2S_2 ligand.
 6. The method of claim 1 wherein at least one amino acid residue of the at least two amino acid residues of the biologically active metalloprotein to which the metal ion is complexed is
 - 35 an L- or D-3-mercapto amino acid.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-142-

7. The method of claim 6 wherein the L- or D-3-mercapto amino acid is L- or D-cysteine, L- or D-penicillamine, 3-mercapto phenylalanine, or a homologue of any of the foregoing.

8. The method of claim 1 wherein the metal ion is an ion of V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Y, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, At, Sm, Eu or Gd.

9. The method of claim 1 wherein the biologically active metalloprotein binds to a target of interest.

10. The method of claim 9 wherein the target of interest is a receptor, antibody, toxin, enzyme, hormone, nucleic acid, intracellular protein domain of biological relevance or extracellular protein domain of biological relevance.

11. The method of claim 1 wherein the template space of the metalloprotein is defined by fewer than all rings comprising the ring structure of the biologically active metalloprotein.

12. The method of claim 1 wherein the ring structure of the biologically active metalloprotein comprises a tricyclic ring structure.

13. The method of claim 12 wherein the template space is defined by one ring of the tricyclic ring structure.

14. The method of claim 12 wherein the template space is defined by two rings of the tricyclic ring structure.

15. The method of claim 1 wherein the ring structure of the biologically active metalloprotein comprises a 5,5,5-membered, 5-5-6-membered or 6-5-5-membered ring structure.

16. The method of claim 1 wherein the at least two elements and the defined template space of the biologically active metalloprotein define at least a portion of a pharmacophore.

17. The method of claim 1 wherein the at least two elements independently derived from an amino acid residue or amino acid side chain moiety of the biologically active metalloprotein comprise a naturally occurring amino acid, a synthetic amino acid, a modified amino acid, a side chain of a naturally occurring amino acid, a side chain of a synthetic amino acid, a side chain of a modified amino acid, a derivative of a side chain of a naturally occurring, synthetic or modified amino acid or a mimetic of any of the foregoing.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-143-

18. The method of claim 1 wherein the defined template space of the biologically active metalloprotein is defined, at least in part, by the coordination geometry of the metal ion.

5 19. The method of claim 2 wherein comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein comprises comparison to the biological activity of a third compound.

20. The method of claim 2 wherein comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein comprises screening for binding to the target of interest of claim 9.

21. The method of claim 20 where screening comprises competing a known binding partner for binding to the target of interest with the peptidomimetic.

15 22. The method of claim 2 wherein comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein comprises a functional assay.

20 23. The method of claim 2 wherein comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein comprises a biological receptor capable of transmitting a signal, and comparing further comprises determining whether the peptidomimetic induces transmission of the signal.

24. The method of claim 2 wherein comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein comprises a biological receptor capable of transmitting a signal, and comparing further comprises determining whether the peptidomimetic inhibits transmission of the signal in the presence of a binding partner to the target of interest known to induce transmission of the signal.

25 25. The method of claim 1 wherein the biologically active metalloprotein is an agonist.

26. The method of claim 1 wherein the biologically active metalloprotein is an antagonist.

30 27. The method of claim 1 wherein the biologically active metalloprotein is specific for one or more melanocortin receptors.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-144-

28. The method of claim 1 wherein the biologically active metallopeptide is specific for an angiotensin receptor.

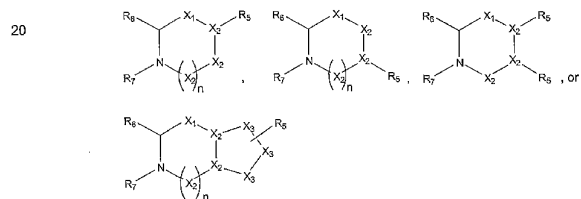
29. The method of claim 1 wherein the biologically active metallopeptide is specific for a vasopressin receptor.

30. The method of claim 1 wherein the biologically active metallopeptide is specific for an oxytocin receptor.

31. The method of claim 1 wherein the non-peptidic ring structure comprises a 5-, 6-, 7-, or 8-membered ring, a 5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic ring, or a 5-5-5-, 5-5-6- or 5-6-6-fused tricyclic ring.

32. The method of claim 31 wherein the ring structure is a bicyclic or tricyclic ring structure and at least one ring of the ring structure is superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the biologically active metallopeptide.

33. The method of claim 1 wherein the peptidomimetic comprises the formula:



25

X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ;

X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ;

X_3 is independently $(CH_2)_n$, CH , NH , N , O , $C=O$, $C=S$, S , $S=O$, or SO_2 ;

R_6 is any moiety other than H ;

30

R_7 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

R_7 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

R_7 and at least one of R_6 or R_5 each constitute an element occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the biologically active metallopeptide;

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-145-

n is 0, 1, 2 or 3; and

m is 0 or 1;

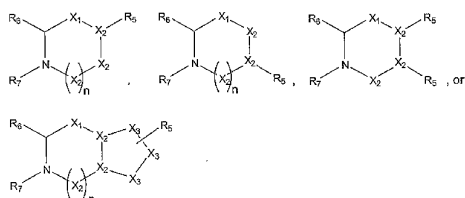
provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent NH groups may optionally form a double bond.

5

34. A peptidomimetic made by the method of claim 1.

35. The peptidomimetic of claim 34 comprising the formula:

10



15

wherein

X₁ is (CH₂)_n or X₃;

X₂ is independently CH₂, CH, NH or N;

X₃ is independently (CH₂)_m, CH, NH, N, O, C=O, C=S, S, S=O, or SO₂;

R₆ is any moiety other than H;

20

R₆ is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

R₇ is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

R₇ and at least one of R₆ or R₅ each constitute an element occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the biologically active metallopeptide;

25

n is 0, 1, 2 or 3; and

m is 0 or 1;

provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent NH groups may optionally form a double bond.

30

36. A peptidomimetic comprising a template space including a ring structure that is 5-, 6-, 7-, or 8-membered, 5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic, or 5-5-5-, 5-5-6- or 5-6-6-fused tricyclic ring structure, and at least two descriptor spaces including elements that are amino acid side chain moieties or derivatives thereof joined by covalent bonds to the ring structure, wherein the descriptor spaces occupy a similar descriptor space as descriptor

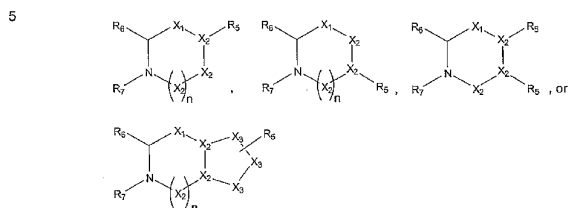
WO 03/013571

PCT/US02/25574

-146-

spaces defined by corresponding elements that are amino acid side chain moieties or derivatives thereof of a metalloprotein that binds to the same receptor as the peptidomimetic.

37. The peptidomimetic of claim 36 comprising the formula:



25 38. A biologically active peptidomimetic comprising the structure X_1 - X_2 - X_3 , wherein X_1 and X_3 comprise an amino acid side chain or mimetic thereof and X_2 comprises a ring structure.

39. The peptidomimetic of claim 38 wherein X_2 comprises a 5-, 6-, 7-, or 8-membered ring, a 5-5-, 5-6-, 5-7-, 5-8-, 6-6-, 6-7-, 6-8-, 7-7-, 7-8-, or 8-8-fused bicyclic ring, or a 5-5-5-, 5-5-6- or 5-6-6-fused tricyclic ring.

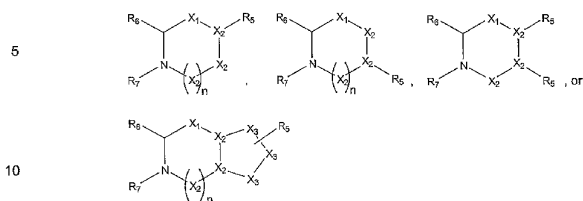
40. The peptidomimetic of claim 38 wherein the selection of X_1 and X_3 and the position and orientation of X_1 and X_3 relative to X_2 are derived from a biologically active metalloprotein.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-147-

41. A peptidomimetic of the formula:



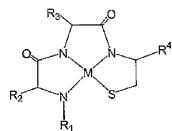
wherein

- 15
- X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ;
- X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ;
- X_3 is independently $(CH_2)_m$, CH , NH , N , O , $C=O$, $C=S$, S , $S=O$, or SO_2 ;
- R_8 is any moiety other than H ;
- R_6 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
- R_7 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a
- 20 terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;
- n is 0, 1, 2 or 3; and
- m is 0 or 1;
- provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent
- NH groups may optionally form a double bond.

25

42. The peptidomimetic of claim 41 wherein the peptidomimetic is derived from a biologically active metallopeptide.

30 43. The peptidomimetic of claim 42 wherein the biologically active metallopeptide is of the formula:



35

wherein

R_1 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-148-

R_2 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

R_3 is any moiety other than H;

R_4 is a terminal group moiety, one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or an amino acid side chain moiety or derivative thereof; and

5 M is a metal ion.

44. The peptidomimetic of claim 43 wherein R_7 occupies a similar descriptor space as R_1 , and at least either R_8 occupies a similar descriptor space as R_2 or R_9 occupies a similar descriptor space as R_3 .

10

45. The peptidomimetic of claim 43 wherein R_7 is a functional or structural homologue of R_1 , and at least either R_8 is a functional or structural homologue of R_2 or R_9 is a functional or structural homologue of R_3 .

15 46. The peptidomimetic of claim 41 that is specific for one or more melanocortin receptors.

47. The peptidomimetic of claim 41 that is specific for one or more vasopressin receptors.

20

48. The peptidomimetic of claim 41 that is specific for one or more oxytocin receptors.

49. The peptidomimetic of claim 41 that is specific for one or more melanocortin receptors.

25

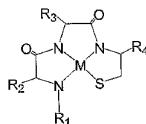
50. The peptidomimetic of claim 46, 47, 48 or 49 that is an agonist.

51. The peptidomimetic of claim 46, 47, 48 or 49 that is an antagonist.

52. A method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metallopeptide comprising the steps of:

30

(a) selecting a biologically active metallopeptide with a ring structure defining a template space, the metallopeptide being of the formula:



35

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-149-

wherein

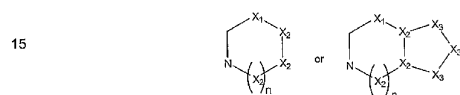
R_1 is at least one natural or unnatural L- or D-amino acid residues and optionally any terminal or capping group;

5 R_2 and R_3 are the same or different and independently selected from an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

R_4 is any terminal or capping group and optionally any one or more natural or unnatural L- or D-amino acid residues; and

M is a metal ion;

10 (b) providing a non-peptidic ring structure superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the biologically active metalloprotein, the non-peptidic ring structure being of the formula:



wherein

20 X_1 is $(CH_2)_m$ or X_3 ;

X_2 is independently CH_2 , CH , NH or N ;

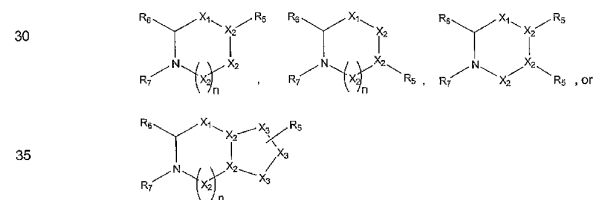
X_3 is independently $(CH_2)_m$, CH , NH , N , O , $C=O$, $C=S$, S , $S=O$, or SO_2 ;

n is 0, 1, 2 or 3; and

m is 0 or 1;

25 provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent NH groups may optionally form a double bond; and

(c) adding at least three elements R_5 , R_6 , and R_7 , to the non-peptidic ring structure, whereby a peptidomimetic of one of the following formulas results:



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-150-

wherein

 R_6 is any moiety other than H; R_6 is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

- 5 R_7 is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or is an amino acid side chain moiety or derivative thereof; and
 R_7 occupies a similar descriptor space as R_1 ; and at least either R_8 occupies a similar descriptor space as R_2 or R_8 occupies a similar descriptor space as R_3 .

53. The method of claim 52 wherein R_7 is a functional or structural homologue of R_1 , and
10 at least either R_8 is a functional or structural homologue of R_2 or R_8 is a functional or structural homologue of R_3 .

54. The method of claim 52, further comprising the step of comparing the biological
15 activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metallopeptide.

55. The method of claim 52 wherein the metal ion is an ion of V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn,
 Ga, As, Se, Y, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, At, Sm,
 Eu or Gd.

- 20 56. The method of claim 52 wherein the biologically active metallopeptide binds to a target of interest.

57. The method of claim 56 wherein the target of interest is a receptor, antibody, toxin,
 enzyme, hormone, nucleic acid, intracellular protein domain of biological relevance or extracellular
25 protein domain of biological relevance.

58. The method of claim 54 wherein comparing the biological activity of the
 peptidomimetic to that of the biologically active metallopeptide comprises screening for binding to
 the target of interest of claim 57.

59. The method of claim 58 where screening comprises competing a known binding
30 partner for binding to the target of interest with the peptidomimetic.

60. The method of claim 54 wherein comparing the biological activity of the
35 peptidomimetic to that of the biologically active metallopeptide comprises a functional assay.

61. The method of claim 54 wherein comparing the biological activity of the
 peptidomimetic to that of the biologically active metallopeptide comprises a biological receptor

WO 03/013571

PCT/US02/25574

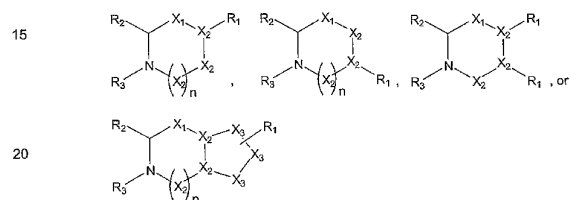
-151-

capable of transmitting a signal, and comparing further comprises determining whether the peptidomimetic induces transmission of the signal.

62. The method of claim 54 wherein comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the biologically active metalloprotein comprises a biological receptor capable of transmitting a signal, and comparing further comprises determining whether the peptidomimetic inhibits transmission of the signal in the presence of a binding partner to the target of interest known to induce transmission of the signal.

63. The method of claim 52 wherein the peptidomimetic is specific for one or more melanocortin receptors, an angiotensin receptor, a vasopressin receptor or an oxytocin receptor.

64. A melanocortin receptor-specific peptidomimetic of the formula:



wherein

X₁ is (CH₂)_n or X₃;

X₂ is independently CH₂, CH, NH or N;

X₃ is independently (CH₂)_m, CH, NH, N, O, C=O, C=S, S, S=O, or SO₂;

R₁ is any moiety other than H;

R₂ is an amino acid side chain moiety or derivative thereof;

30 R₃ comprises R₅-R₆, where R₅ is an L- or D-amino acid with an aromatic side chain group, such aromatic side chain group optionally functionalized with one or more halogen, alkyl or aryl groups, and R₆ is optionally not present, is one or more amino acid residues or derivatives thereof and optionally a terminal group moiety, or is a terminal group moiety;

n is 0, 1, 2 or 3; and

m is 0 or 1;

35 provided that any two adjacent CH groups, adjacent NH and CH groups or adjacent NH groups may optionally form a double bond.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-152-

65. The peptidomimetic of claim 64 wherein R_4 is an L- or D-configuration of Phe, Phe(2-Cl), Phe(4-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-NO₂), Phe(4-Me), Phe(4-Phenyl), HPhe, Pgl, Trp, Nal 1, Nal 2, Bip, Dip, Bpa, Ser(Bzl), Lys(Z), Lys(Z-2'Br), Lys(Bz), Thr(Bzl), Cys(Bzl), Tyr(BzlC₆), pF-Phe, Phe(4-Br), Phe(4-CF₃), Phe(3,4-diF), Phe(4-I) or Phe(3,4-di-OMe).

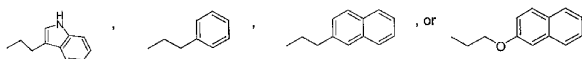
5

66. The peptidomimetic of 65 wherein R_5 comprises an L- or D-configuration of His, Ser(Bzl), Tic, heptanoyl-Ser(Bzl), hexanoyl-Ser(Bzl), Hyp(Bzl), 4-phenylPro, 5-phenylPro, Tiq, Atc, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Alc, Idc, 1-Alc, NH₂(CH₂)₆CO-, Benzyl, Beta-homoSer(Bzl), Ser(O-2-Naphthyl), Ser(O-Phenyl), Ser(O-4-Cl-Phenyl), Ser(O-2-Cl-Phenyl), Thr(Bzl), Tic, heptanoyl-Thr(Bzl), hexanoyl-Thr(Bzl), Beta-homoThr(Bzl), Thr(O-2-Naphthyl), Thr(O-Phenyl), Thr(O-4-Cl-Phenyl) or Thr(O-2-Cl-Phenyl).

10

67. The peptidomimetic of claim 64 wherein R_1 is

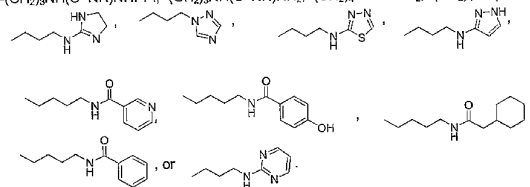
15



20

68. The peptidomimetic of claim 64 wherein R_2 is $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(NH_2)=NH$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_2NHCOOCH_3$, $-(CH_2)_2NHC(NH_2)=NH$, $-(CH_2)_2NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCOH$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_2NHCONHCH_3$, $-(CH_2)_2NHOSO_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHOSO_2CH_3$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHMe$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHEt$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NHPr$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH(C=NH)NH_2$.

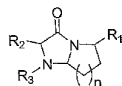
25



30

69. The peptidomimetic of claim 64 of the formula:

35



WO 03/013571

PCT/US02/25574

-153-

70. The peptidomimetic of claim 64 of the formula:



71. The peptidomimetic of claim 64 of the formula:



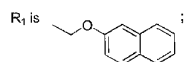
72. The peptidomimetics of claim 64 of the formula:



73. A melanocortin receptor-specific peptidomimetic of the formula:



wherein

R₂ is -(CH₂)₄NH₂ or -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂; and

R₃ comprises R₆-R₄-, where R₄ is L- or D-Phe, pF-Phe, Phe(4-Br), Phe(4-CF₃), Phe(4-Cl), Phe(2-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(3,4-diF), Phe(4-I), Phe(3,4-di-OMe), Phe(4-Me) or Phe(4-NO₂) and R₆ is optionally not present or is L- or D-His, Ser(Bzl), Tic, heptanoyl-Ser(Bzl), Hyp(Bzl), 4-phenylPro, 5-phenylPro, Tiq, Aic, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-Aic, NH₂(CH₂)₆CO-, Benzyl, Beta-homoSer(Bzl), Ser(O-2-Naphthyl), Ser(O-Phenyl), Ser(O-4-Cl-Phenyl) or Ser(O-2-Cl-Phenyl).

30

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-154-

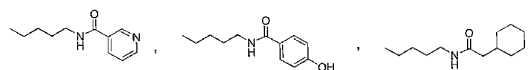
74. A melanocortin receptor-specific peptidomimetic of the formula:



wherein R₁ is , , or ;

R₂ is -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHC(NH₂)=NH, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCOOCH₃,
 10 -(CH₂)₃NHC(NH₂)=NH, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₃NHCOH, -(CH₂)₃NHCOCH₃,
 -(CH₂)₃NHCONHCH₃, -(CH₂)₃NHSO₂NH₂, -(CH₂)₃NHSO₂CH₃, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃CONH₂,
 -(CH₂)₃NH(C=NH)NHMe, -(CH₂)₃NH(C=NH)NHEt, -(CH₂)₃NH(C=NH)NHPr,
 -(CH₂)₃NH(C=NH)NHPr-i, -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂,

15 -(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂, , ,



20 , , or ;

R₃ comprises R₅-R₄, where R₄ is L- or D-Phe, pF-Phe, Phe(4-Br), Phe(4-CF₃), Phe(4-Cl),
 25 Phe(2-Cl), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(3,4-diF), Phe(4-I), Phe(3,4-di-OMe), Phe(4-Me) or
 Phe(4-NO₂) and R₅ is optionally not present or is L- or D-His, Ser(Bzl), Tic, heptanoyl-Ser(Bzl),
 Hyp(Bzl), 4-phenylPro, 5-phenylPro, Tiq, Aic, Igl, Hyp(O-2-Naphthyl), Hyp(O-Phenyl), 2-Aic, Idc, 1-
 Aic, NH₂(CH₂)₆CO-, Benzyl, Beta-homoSer(Bzl), Ser(O-2-Naphthyl), Ser(O-Phenyl), Ser(O-4-Cl-
 Phenyl) or Ser(O-2-Cl-Phenyl).

30 75. A method of deriving a peptidomimetic that binds to a target of interest comprising the steps of:

- (a) selecting a known amino acid sequence with a known primary structure of n
 residues, where n is at least 4, which known amino acid sequence binds to the target of interest;
 35 (b) designing a library of amino acid sequences by selecting at least two
 consecutive residues from a stretch of consecutive residues in the known primary structure and
 inserting a residue providing both an N and S for metal ion complexation on the carboxy terminal

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-155-

- end of two of the at least two selected consecutive residues, or alternatively selecting at least three consecutive residues from a stretch of consecutive residues in the known primary structure and substituting a residue providing both an N and S for metal ion complexation for the carboxy terminal residue of any consecutive stretch of three of the at least three selected consecutive residues, each
- 5 such sequence constituting a library member, wherein each library member differs by at least one residue or the location of the insertion of or substitution with the residue providing both an N and S for metal ion complexation;
- (c) constructing the library of designed amino acid sequences;
- (d) complexing each library member of designed amino acid sequences to a
- 10 metal ion, thereby forming a library of metallopeptides wherein the metal ion is complexed to at least three atoms in the peptide sequence, such at least three atoms being part of at least two amino acid residues comprising the peptide sequence, whereby such at least three atoms and the metal ion form a ring structure comprising at least one ring, the at least one ring of the ring structure defining a template space;
- 15 (e) screening the library of metallopeptides for binding to the target of interest;
- (f) selecting a metallopeptide exhibiting binding to the target of interest;
- (g) modeling a non-peptidic ring structure that is superimposable on the template space defined by at least one ring of the ring structure of the selected metallopeptide; and
- (h) forming a peptidomimetic by adding to the non-peptidic ring structure at least
- 20 two elements independently comprising an amino acid residue, amino acid side chain moiety or derivative thereof, such at least two elements occupying a similar descriptor space as corresponding elements of the selected metallopeptide.
76. The method of claim 75, further comprising the step of comparing the biological
- 25 activity of the peptidomimetic to that of the selected metallopeptide.
77. The method of claim 75, further comprising the step of comparing the biological activity of the peptidomimetic to that of the known amino acid sequence.
- 30 78. The method of claim 75 wherein the known amino acid sequence with a known primary structure of n residues is a peptide, a polypeptide or a protein.
79. The method of claim 75 wherein the library of designed amino acid sequences comprises at least one member wherein the residue providing both an N and S for metal ion
- 35 complexation is the carboxyl terminal end residue of the amino acid sequence.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-156-

80. The method of claim 75 wherein the library of designed amino acid sequences comprises at least one member wherein the residue providing both an N and S for metal ion complexation is not the carboxyl terminal end residue of the amino acid sequence.
- 5 81. The method of claim 75 wherein the library of designed amino acid sequences comprises at least one member with at least four residues, wherein the residue providing both an N and S for metal ion complexation is inserted between two adjacent consecutive residues from a stretch of consecutive residues in the known primary structure.
- 10 82. The method of claim 75 wherein the residue providing both an N and S for metal ion complexation is an L- or D-3-mercapto amino acid.
83. The method of claim 82 wherein the L- or D-3-mercapto amino acid is L- or D-cysteine, L- or D-penicillamine, 3-mercapto phenylalanine, or a homologue of any of the foregoing.
- 15 84. The method of claim 75 wherein the metal ion is an ion of V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Y, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, At, Sm, Eu or Gd.
- 20 85. The method of claim 75 wherein the target of interest is a receptor, antibody, toxin, enzyme, hormone, nucleic acid, intracellular protein domain of biological relevance or extracellular protein domain of biological relevance.
86. The method of claim 75 wherein screening for binding to the target of interest comprises competing a known binding partner for binding to the target of interest with members of the library of metallopeptides.
- 25 87. The method of claim 86 wherein the known binding partner is the known amino acid sequence with a known primary structure of n residues.
- 30 88. The method of claim 75 wherein any cysteine residue in the library of amino acid sequences other than the inserted residue providing both an N and S for metal ion complexation is substituted with a homologue not containing a free sulfhydryl group.
- 35 89. The method of claim 88 wherein the cysteine is substituted with a glycine, alanine, serine, aminoisobutyric acid or dehydroalanine residue.

WO 03/013571

PCT/US02/25574

-157-

90. The method of claim 88 wherein the cysteine is substituted with an S-protected cysteine.

5 91. The method of claim 88 wherein the cysteine is substituted with a neutral mimetic of an amino acid residue of less than about 150 MW.

92. The method of claim 75 wherein the library of amino acid sequences is constructed by a chemical method of peptide synthesis.

10 93. The method of claim 75 wherein any proline residue in the two residues immediately adjacent the amino-terminus side of the residue providing both an N and S in any library member is substituted with a residue providing an N for metal ion complexation.

15 94. The method of claim 93 wherein the proline is substituted with a glycine, alanine, serine, aminoisobutyric acid or dehydroalanine residue.

95. The method of claim 93 wherein the proline is substituted with a neutral mimetic of an amino acid of less than about 150 MW and providing an N for metal ion complexation.

20 96. The method of claim 75 wherein if n is at least about 15 the method further comprises the step of dividing the primary structure into at least three divided primary structures, each such divided primary structure overlapping the primary structure of each adjacent divided primary structure by at least two residues, and thereafter following steps (b) through (f) with respect to each such secondary parent polypeptide.

25 97. The method of claim 75 wherein at least one residue of the selected at least two consecutive residues is a homologue of the corresponding residue in the stretch of consecutive residues in the known primary structure.

WO 03/013571

PCT/US02/25574
u

1/5

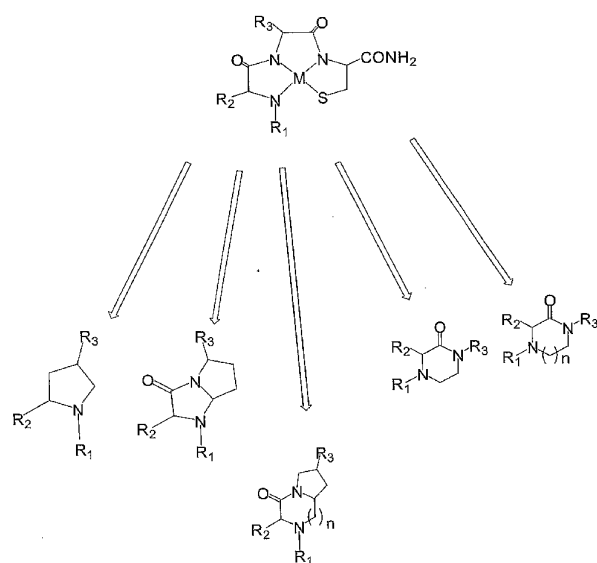


FIG. 1

WO 03/013571

PCT/US02/25574

2/5

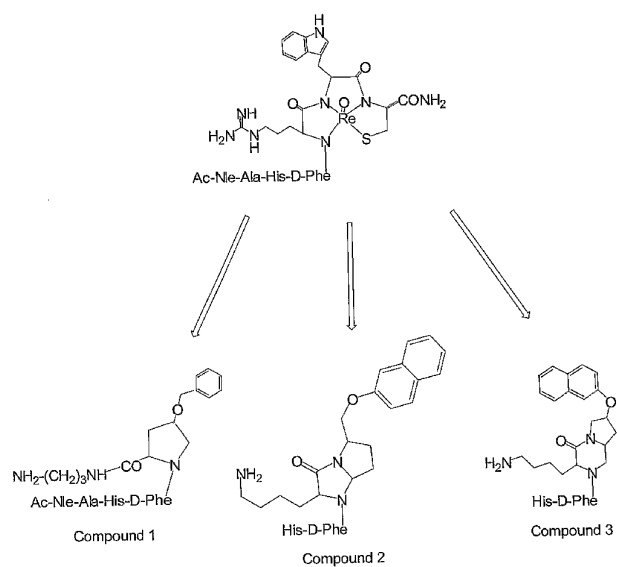


FIG. 2

WO 03/013571

PCT/US02/25574

3/5

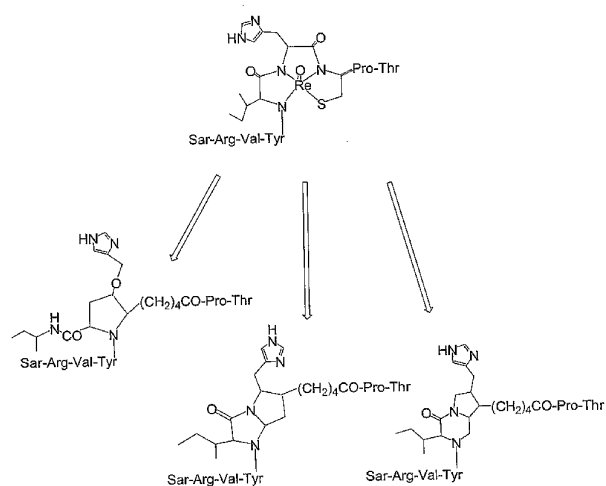


FIG. 3

WO 03/013571

PCT/US02/25574

4/5

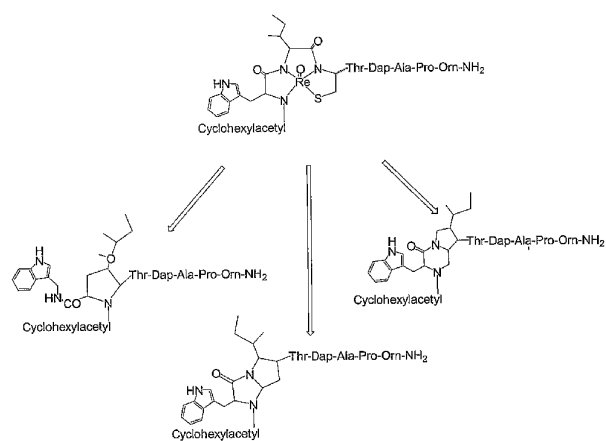


FIG. 4

WO 03/013571

PCT/US02/25574

5/5

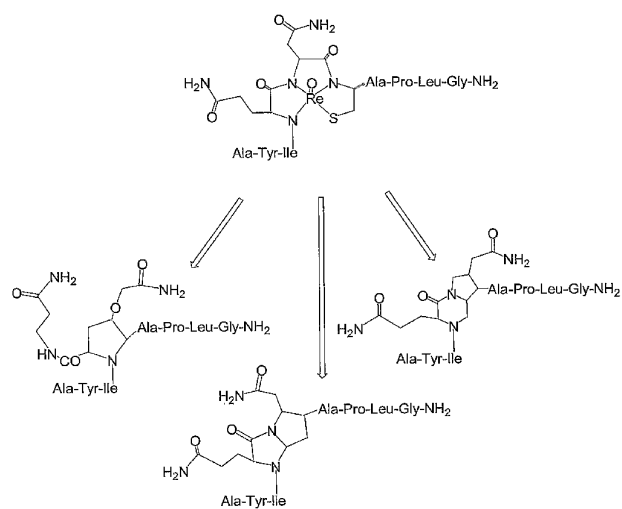


FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/23574
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 38/00; G01N 31/00, 33/53; G06F 19/00; C07K 1/00, 14/00; C07D 207/00, 209/02, 241/04, 295/00, 487/02 US CL : 435/7.1, 7.6; 530/323, 338, 345, 400; 544/358, 386; 548/ 452, 453, 530, 535; 702/19, 22, 27		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/7.1, 7.6; 530/323, 338, 345, 400; 544/358, 386; 548/ 452, 453, 530, 535; 702/19, 22, 27 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	DIMAIO et al. Synthesis of Chiral Piperazin-2-ones as Model Peptidomimetics. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, pp. 1687-1689, see entire document, especially page 1687.	38, 39, 41, 64, 70 ----- 1-37, 40, 42-63, 65-68, 74-97
X — Y	US 5,856,326 A (ANTHONY et al) 05 January 1999 (05.01.1999), see entire document, especially column 2, lines 20-59 and Tables 1-18.	38, 39, 41, 64, 70, 71 ----- 1-37, 40, 42-63, 65-68, 75-97
X — Y	CORNILLE et al. Anodic Amide Oxidations: Conformationally Restricted Peptide Building Blocks from the Direct Oxidation of Dipeptides. Tet. Letters, 1994, Vol. 35, No. 38, pp. 6989-6992, see entire document, especially Abstract and Schemes 1 & 4.	38, 39, 41, 64, 69, 72, 73 ----- 1-37, 40, 42-63, 65-68, 75-97
X — Y	MOORE et al. A Rapid Screening System to Determine Drug Affinities for the Intestinal Dipeptide Transporter 2: Affinities of ACE Inhibitors. Int. J. Pharmaceutics, 2000, Vol. 210, pp. 29-44, see entire document, especially Figure 1 and Tables 1-5.	38, 39, 41, 64, 72 ----- 1-37, 40, 42-63, 65-68, 75-97
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2002 (12.12.2002)	Date of mailing of the international search report 06 JAN 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Katherine Bell-Harris for</i> Melissa G. Baker Telephone No. (703) 308-0196	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/25574

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/13112 A1 (PALATIN TECHNOLOGIES, INC.) 22 February 2001 (22.02.2001), see entire document, especially page 16, line 18 through page 17, line 15, Examples 1-2 and Figures 1-7.	1-68, 75-97
Y	US 6,027,711 A (SHARMA) 22 February 2000 (22.02.2000), see entire document, especially column 42, line 29 through column 44, line 47.	1-68, 75-97
Y	US 5,579,250 A (BALAJI et al) 26 November 1996 (26.11.1996), see entire document.	1-64, 75-97
Y	US 5,331,573 A (BALAJI et al) 19 July 1994 (19.07.1994), see entire document.	1-64, 75-97
Y	HRUBY et al. Molecular Organization of Receptors. Ann. NY Acad. Sci. 1995, Vol. 737, pp. 7-22, see entire document, especially Table 3.	1-64, 75-97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/25574

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

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

The technical feature that links some of the claims are the claimed "peptidomimetics". The groups lack unity because the claimed "peptidomimetics" are *known in the art* as disclosed by DiMaio et al (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1989, pp. 1687-1689). This reference is discussed below.

DiMaio et al disclose a peptidomimetic compound that reads directly on those of claims 34, 35, 36, 37, 38 and 41. See compound denoted (2) in Scheme 1. Note that in this compound, the moiety denoted "Ar" refers to the side chain of tyrosine.

Also, various groups of the claims have no technical feature in common. For example, each of the products of Groups VI - IX have a *different chemical structure* and their modes of action and chemical reactivity would be different. Thus, they each represent separate and distinct products (having different inventive concepts). They differ in respect to their properties, the synthetic methodology for making them and/or their use.

See 37 CFR § 1.475 Unity of invention before the International Searching Authority, the International Preliminary Examining Authority and during the national stage, cited in part below (especially sections (c) and (d)).

(a) An international and a national stage application shall relate to one invention only or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept (requirement of unity of invention). Where a group of inventions is claimed in an application, the requirement of unity of invention shall be fulfilled only when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression special technical features shall mean those technical features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

(b) An international or a national stage application containing claims to different categories of invention will be considered to have unity of invention if the claims are drawn only to one of the following combinations of categories:

A product and a process specially adapted for the manufacture of said product; or
A product and process of use of said product; or
A product, a process specially adapted for the manufacture of the said product, and a use of the said product; or
A process and an apparatus or means specifically designed for carrying out the said process; or
A product, a process specially adapted for the manufacture of the said product, and an apparatus or means specifically designed for carrying out the said process.

(c) If an application contains claims to more or less than one of the combinations of categories of invention set forth in paragraph (b) of this section, unity of invention might not be present.

(d) If multiple products, processes of manufacture or uses are claimed, the first invention of the category first mentioned in the claims of the application and the first recited invention of each of the other categories related thereto will be considered as the main invention in the claims, see PCT Article 17(3)(a) and § 1.476(c).

The instant international application contains multiple products and methods, where the feature that links the claims is known in the art, as set forth above. Thus, the instant claims lack unity of invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/25574

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

Group I, claim(s) 1-35, drawn to a method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metalloprotein.

Group II, claim(s) 36 and 37, drawn to a peptidomimetic comprising a template space.

Group III, claim(s) 38-40, drawn to a biologically active peptidomimetic.

Group IV, claim(s) 41-51, drawn to a peptidomimetic.

Group V, claim(s) 52-63, drawn to a second method of deriving a peptidomimetic of a biologically active metalloprotein.

Group VI, claim(s) 64-68 (in part), 69 and 73, drawn to a melanocortin receptor-specific peptidomimetic of a particular formula (i.e. claim 69).

Group VII, claim(s) 64-68 (in part), 70 and 74, drawn to a melanocortin receptor-specific peptidomimetic of a particular formula (i.e. claim 70).

Group VIII, claim(s) 64-68 (in part) and 71, drawn to a melanocortin receptor-specific peptidomimetic of a particular formula (i.e. claim 71).

Group IX, claim(s) 64-68 (in part) and 72, drawn to a melanocortin receptor-specific peptidomimetic of a particular formula (i.e. claim 72).

Group X, claim(s) 75-97, drawn to a method of deriving a peptidomimetic that binds to a target of interest.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST, STN (BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CAPLUS, REGISTRY, USPATFULL)

Structure searches; Text: computer, model?, simulat?, peptidomimetic?, descriptor, space, metal, bind?, site, peptide, metalloprotein

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/25574
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☐	Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	☐	Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please See Continuation Sheet		
1.	☒	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	☒	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	☐	No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/04	
A 6 1 P 15/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	C 0 7 D 207/32	
C 0 7 D 207/32	C 0 7 D 241/08	Z N A
C 0 7 D 241/08	C 0 7 K 5/06	
C 0 7 K 5/06	C 0 7 K 5/103	
C 0 7 K 5/103	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NZ,NL,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 シー, イークン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 1 6, イースト ブルンズウィック, アルドリッチ
ストリート 1 8

(72)発明者 ラジプロヒット, ラメッシュ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 1 6, ヒルスボロー, ノストランド ロード 5 4

(72)発明者 ウー, ジージャン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 3 6, プレインズボロ, マリオン ドライブ 7 1

F ターム(参考) 4C069 AC01 AC06

4C084 AA02 AA06 AA07 AA17 BA01 BA09 BA14 BA15 BA16 BA23
BA32 BA33 CA59 NA14 ZA362 ZA422 ZA812 ZB352 ZC022
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA36
ZA42 ZA81 ZB35 ZC02
4H045 AA10 AA20 BA01 BA05 BA09 BA14 BA31 BA52 DA30 DA34
EA30 FA10 FA20 FA53