(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-137362
(P2017-137362A)
(43)公開日　平成29年8月10日(2017.8.10)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 14/58	(2006.01)	C07K	14/58	ZNA	4C084
C07K 7/06	(2006.01)	C07K	7/06		4H045
C07K 7/08	(2006.01)	C07K	7/08		
A61K 38/08	(2006.01)	A61K	38/08		
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02		

審査請求 有　請求項の数 5　ＯＬ　外国語出願　（全 136 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-101128 (P2017-101128)
(22)出願日　平成29年5月22日 (2017.5.22)
(62)分割の表示　特願2015-86575 (P2015-86575)の分割
原出願日　平成22年9月23日 (2010.9.23)
(31)優先権主張番号　61/245,960
(32)優先日　平成21年9月25日 (2009.9.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　505100942
シャイア・オーファン・セラピーズ・ゲーエムベーハー
Ｓｈｉｒｅ　Ｏｒｐｈａｎ　Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ　ＧｍｂＨ
ドイツ国、１０１１７　ベルリン、フリードリヒシュトラーセ　１４９
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規ＮＰＲ－Ｂアゴニスト

(57)【要約】
【課題】新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストの提供。
【解決手段】ＮＰＲ－Ｂアゴニスト活性を有する新規化合物が開示される。好ましい化合物は、ペプチド結合を介して互いに接続された８～１３個の通常または通常でないＬ－またはＤ－アミノ酸残基を含む直鎖ペプチドである。本発明は、眼内圧（ＩＯＰ）を低下させるため、およびＢ型ナトリウム利尿ペプチドレセプターの活性化が有益である他の障害を処置するために治療上有用である、本明細書中でナトリウム利尿ペプチド模倣物または類似物とも呼ばれる、新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを提供する。具体的には、本発明は、上記Ｂ型ナトリウム利尿ペプチドレセプター（ＮＰＲ－Ｂ）を活性化する新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを提供する。
【選択図】図１

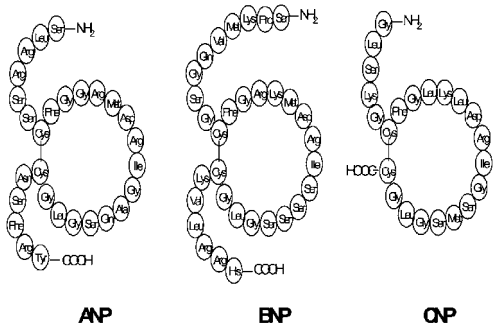


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物であって、
【化１０１】
Hex-Ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ala-NH_2 (配列番号 22);

Hex-Gly-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ala-NH_2 (配列番号 24);

Hex-Gly-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Gly-NH_2 (配列番号 25);

Occ-Nip-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 52);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 53);

Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 62);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-565 (配列番号 67);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-2797 (配列番号 68);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1860 (配列番号 86);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Che (配列番号 90);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1934 (配列番号 92);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1906 (配列番号 93);

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5119 (配列番号 96);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1860 (配列番号 103);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 107);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 109);

Occ-aze-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 125);

Occ-ala-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 126);

Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 128);

【化１０２】

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Apr-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 136);

Occ-ala-Phe-ser-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 153);

Occ-ala-Phe-thr-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 154);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 156);

Occ-ala-Phe-nle-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 157);

Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 158);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 159);

Occ-ala-Phe-asn-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 160);

Occ-ala-Phe-met-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 161);

Occ-ala-Phe-abu-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 162);

Occ-ala-Phe-dap-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 163);

Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 164);

Occ-Sni-Nmf-nle-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 165);

Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 167);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 168);

Occ-ala-Phe-nva-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 169);

Occ-ala-Phe-phe-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 170);

Occ-ala-Phe-ctb-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 171);

Occ-ala-Phe-lys-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 172);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 173);

Occ-ala-Phe-his-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 174);

【化１０３】

Ac-Hgl-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 175);

Ac-hgl-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 176);

Occ-ala-Pmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 191);

Occ-ala-Phe-lys-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 197);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 199);

Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 200);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tfp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 206);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tfp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 207);

Occ-ala-Phe-dab-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 209);

Occ-ala-Phe-nar-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 210);

Occ-ala-Phe-gdp-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 211);

Oct-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 212);

832-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 215);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 216);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Ebe-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 219);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Lys-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 220);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Nmk-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 221);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Sar-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 223);

Occ-ala-Phe-arg-Nva-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 224);

Occ-ala-Phe-arg-Ebe-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 225);

6014-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 226);

【化１０４】

6015-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 227);

6054-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 228);

6056-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 229);

6057-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 230);

6058-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 231);

6059-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 232);

832-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 234);

Oct-Sni-FrL-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 236);

Occ-Sni-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 241);

(6072-OH)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 247);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap(2Me)-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 249);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap(2Me)-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 250);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap(2Me)-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 251);

Occ-Sni-Opa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 253);

Occ-ala-Nmf-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 255);

Occ-ala-Nmf-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 256);

Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Gup-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 257);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Gup-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 258);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Gup-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 259);

Oct-Sar-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 260);

Oct-aze-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 261);

【化１０５】

Oct-Az3-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 262);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Eal-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 263);

(AR-201-49)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 271);

6182-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 277);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Eca-NH_2 (配列番号 280);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 281);

(AR-201-54)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 283);

Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 286);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ac)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 288);

6059(O)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 291);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Orn-Ile-NH_2 (配列番号 294);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Orn-Ile-NH_2 (配列番号 295);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Glu-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 297);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 298);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 300);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 301);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 302);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Eca-NH_2 (配列番号 303);

Occ-ala-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 305);

(AR-201-62)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 309);

(AR-201-69)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 310);

【化１０６】

Nbt-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 312);

Occ-ala-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 315);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et2)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 316);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH_2 (配列番号 322);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ile-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 326);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Oic-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 327);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Pip-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 329);

Occ-ala-Phe-leu-Dap(Me2)-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 331);

Occ-Sni-Phe-dap(6263)2-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 333);

(AR-201-58)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 336);

(AR-201-62)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 337);

(AR-201-69)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 338);

(AR-201-73)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 341);

(AR-201-73)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 342);

(AR-201-68)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 344);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Oic-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 347);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Tic-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 352);

Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 354);

Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 357);

Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 359);

【化１０７】

Occ-ala-Phe-Apc(Ae)-Ala-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 363);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aib-NH_2 (配列番号 364);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 368);

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 376);

Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 377);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 378);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Aze-Ile-NH_2 (配列番号 379);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pip-Ile-NH_2 (配列番号 380);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Ile-NH_2 (配列番号 382);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Cpp-Ile-NH_2 (配列番号 383);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 384);

Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 385);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Apc-Ile-NH_2 (配列番号 391);

Occ-ala-Phe-dap(6238)2-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 393);

Occ-ala-Phe-dap(6238)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 394);

Occ-ala-Phe-dap(3846)2-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 395);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-558 (配列番号 397);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-(NH-CH_3) (配列番号 399);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Chy-Ile-NH_2 (配列番号 400);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-H3p-Ile-NH_2 (配列番号 401);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Dhp-Ile-NH_2 (配列番号 402);

【化１０８】

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Udp-Ile-NH_2 (配列番号 403);

Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Bhk-Ile-NH_2 (配列番号 404);

Occ-Sni-Nif-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 405);

Occ-Sni-Pmy-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 407);

Occ-Sni-Eay-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 410);

Occ-Sni-Paf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 411);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-2118 (配列番号 415);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1381 (配列番号 417);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1381 (配列番号 418);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1906 (配列番号 420);

Occ-Sni-Phe-Leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 424);

Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2 (配列番号 430);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH_2 (配列番号 434);

Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Nml-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 441);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Pro-Che (配列番号 444);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Pro-Che (配列番号 446);

Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che (配列番号 450);

Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che (配列番号 451);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Chg-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 472);

Occ-(aFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 475);

Occ-(afL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 476);

【化１０９】

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eal-Che (配列番号 478);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-(ES-283-049) (配列番号 479);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Glu-Pro-Che (配列番号 480);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-(BB726)-Pro-Che (配列番号 494);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Apc(Gly)-Che (配列番号 501);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-(BB785)-Che (配列番号 503);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ble-Arg-Che (配列番号 513);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che (配列番号 520);

Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 522);

Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 527);

Occ-Nhpr-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 528);

Occ-Nbhp-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 529);

Occ-hse-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 531);

H-Adx-hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 540);

Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che (配列番号 542);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Pro-Che (配列番号 543);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che (配列番号 544);

Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che (配列番号 546);

Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che (配列番号 547);

Oct-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che (配列番号 549);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Cpg-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 552);

【化１１０】

(AR-314-169)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 554);

(AR-314-172)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 558);

Occ-Sni-Phe-abu(pip)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 561);

(AR-385-042)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 562);

Occ-Sni-Phe-Fhz-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 563);

Occ-Sni-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 564);

Occ-Sni-Phe-his-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 566);

Occ-Sni-Phe-metO2-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 567);

Occ-Sni-Phe-(AR-385-017)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 568);

Occ-Sni-Phe-opa-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 569);

Occ-Sni-Phe-mpa-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 570);

Occ-Sni-Phe-ppa-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 571);

Occ-Sni-Phe-Eao-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 573);

Occ-Sni-Phe-Aic-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 574);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che (配列番号 575);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Dim-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 584);

Occ-Sni-Phe-Dha-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 587);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Pth-Arg-Che (配列番号 590);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Pth-Arg-Che (配列番号 591);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 592);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Cya-Arg-Ile-NH_2 (配列番号 594);

【化１１１】

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Cya-Arg-Ile-NH_2 (**配列番号** 595);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH_2 (**配列番号** 596);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp(Asp(-))-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (**配列番号** 597);

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp(2581)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (**配列番号** 598);

Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-OH (**配列番号** 600); **および**

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Asp(-))-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2 (**配列番号** 602)

から選択される化合物。

【請求項２】

眼内圧を低下させることを必要とする被験体において、眼内圧を低下させるための、請求項１に記載の化合物を含む組成物。

【請求項３】

前記眼内圧が緑内障と関連する、請求項２に記載の組成物。

【請求項４】

眼疾患を処置することを必要とする被験体において、眼疾患を処置するための、請求項１に記載の化合物を含む組成物であって、該眼疾患が緑内障、高い眼内圧または高眼圧症である、組成物。

【請求項５】

請求項１に記載の化合物および１つ以上の賦形剤を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

発明の背景

本願は、２００９年９月２５日に出願された米国仮特許出願６１／２４５、９６０号への優先権を主張する。

【０００２】

１．発明の分野

本発明は、概して、ナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿タンパク質によって媒介される障害の処置および予防において有用な新規化合物に関する。より詳細には、本発明は、新規ペプチド、本明細書中に記載される１つ以上の新規ペプチドを含む薬学的組成物、ならびに眼の障害（例えば、緑内障、高眼圧症および視神経障害）、心血管疾患、腎疾患、肺疾患、およびナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿タンパク質によって媒介される他の障害を処置するまたは予防する方法におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００３】

２．関連技術の説明

上記ナトリウム利尿ペプチド（ＮＰ）は、ナトリウム排泄増加の制御、利尿および血圧調節への関与によって初めて記載された環状ペプチドホルモンのファミリーである。現在までに、４種のナトリウム利尿ペプチド、すなわち、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ；配列番号１）、Ｂ型または脳性ナトリウム利尿ペプチド（ＢＮＰ；配列番号；２）、Ｃ型ナトリウム利尿ペプチド（ＣＮＰ；配列番号３）およびウロジラチン（配列番号４）がヒトにおいて発見されている（図１；およびＣｈｏら、１９９９，Ｈｅａｒｔ　Ｄｉｓ．１：３０５－３２８を参照のこと）。すべてのＮＰが、タンパク分解性切断によって活性化された後に循環中に放出されるプレプロホルモンとして合成される。ＮＰは、グア

ニリルシクラーゼ活性を有する３つの異なる膜結合型レセプターの１群であるナトリウム利尿ペプチドレセプター（ＮＰＲ）に結合する（Ｐａｎｄｅｙ ２００５，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ２６：９０１－９３２）。

【０００４】

ＡＮＰは、１９８１年にラット心房のホモジネート中の血圧降下因子として初めて発見された（ｄｅ Ｂｏｌｄ １９８１，Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ ２８：８９－９４）。ヒトプレプロＡＮＰ（配列番号５）は、１５１アミノ酸を含み、Ｎ末端切断後に１２６アミノ酸のプロＡＮＰ（配列番号６）として主に心房顆粒中に貯蔵される。全身循環血液量過剰（ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｖｏｌｕｍｅ ｏｖｅｒｌｏａｄ）に起因する心臓の拡張によって、これらの貯蔵物からのＡＮＰの急速な放出が誘導される。循環中に分泌される際、プロＡＮＰのＣ末端部分は、心房のペプチダーゼであるコリン（ｃｏｒｉｎ）によって、ＡＮＰ（配列番号１）の生物学的に活性な２８アミノ酸の形態に切断される（Ｙａｎ ２０００，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ９７：８５２５－８５２９）。残りのＮ末端の部分はさらに、３つの異なるホルモン、すなわち、長時間作用性ナトリウム利尿ペプチド（ＬＡＮＰ，アミノ酸１～３０；配列番号７）、血管拡張物質（ＶＳＤＬ，アミノ酸３１～６７；配列番号８）およびカリウム利尿ペプチド（ＫＰ，アミノ酸７９～９８；配列番号９）に切断され得る（Ｖｅｓｅｌｙ ２００４，Ｅｕｒ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ ３４：６７４－６８２）。

【０００５】

ＢＮＰは、平滑筋弛緩活性を示す因子としてブタの脳において発見された後（Ｓｕｄｏｈ Ｔ，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：７８）、心室の調製物においてより高い組織発現が見出された（Ｍｕｋｏｙａｍａ １９９１，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ ８７：１４０２－１４１２）ことから、ＢＮＰがＡＮＰと同様に心臓のペプチドホルモンであるという結論に至った。ＢＮＰは、心房内の貯蔵顆粒に見出され得るが、心室における発現は、転写段階で制御される（Ｔａｍｕｒａ ２０００，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ９３：４２３９－４２４４）。プレプロＢＮＰの合成は、心臓壁の拡張によって誘導され、１３４アミノ酸長のペプチド（配列番号１０）をもたらし、そのペプチドは、未知のプロテアーゼによってさらに切断されて１０８アミノ酸長のプロＢＮＰ（配列番号１１）を生じる。さらなる切断は、ＢＮＰ（配列番号２）の活性な３２アミノ酸のＣ末端フラグメント、およびＮＴ－プロＢＮＰ（配列番号１２）とも呼ばれる不活性な７６アミノ酸のＮ末端フラグメントを遊離させる。現在のところ、ヒトＢＮＰのスプライスバリアントは知られていない。

【０００６】

ＣＮＰは、ＡＮＰ発見のおよそ１０年後にブタの脳から初めて単離された（Ｓｕｄｏｈ １９９０，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍ １６８：８６３－８７０）。ＣＮＰは、主に中枢神経系および内皮細胞において発現される。ＣＮＰは、他のＮＰとは異なり、心臓組織にほとんど存在しないことから、血管緊張および筋細胞成長に対するより大きなパラクリン機能が示唆される。その１２６アミノ酸の前駆体分子プロＣＮＰ（配列番号１３）は、細胞内のエンドプロテアーゼであるフーリンによって、成熟した５３アミノ酸のペプチドＣＮＰ－５３（配列番号１４）にプロセシングされる（これは、脳（Ｔｏｔｓｕｎｅ １９９４，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ １５：３７－４０）、内皮細胞（Ｓｔｉｎｇｏ，１９９２，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓ ２６３：Ｈ１３１８－Ｈ１３２１）および心臓（Ｍｉｎａｍｉｎｏ １９９１，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍ １７９：５３５－５４２）における最も豊富な形態である）。脳脊髄液（Ｔｏｇａｓｈｉ １９９２，Ｃｌｉｎ Ｃｈｅｍ ３８：２１３６－２１３９）とヒト血漿（Ｓｔｉｎｇｏ １９９２，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓ ２６３：Ｈ１３１８－Ｈ１３２１）との両方において、最も一般的な形態は、未知の細胞外プロテアーゼによってＣＮＰ－５３から生成されるＣＮＰ－２２（配列番号３）である。ＣＮＰ－２２は、他のＮＰとは異なり、１７アミノ酸の環のＣ末端の伸長を欠く（図１を参照のこと）。

【０００７】

ＡＮＰ（配列番号１）、ＢＮＰ（配列番号２）およびＣＮＰ（配列番号３）は、種々の脊椎動物種の間で高度に保存されたアミノ酸配列を示す（図１；およびＣｈｏ １９９９，Ｈｅａｒｔ Ｄｉｓ．１：３０５－３２８を参照のこと）。それらのＮＰは、２つの異なる機構、すなわち、中性エンドペプチダーゼによる酵素的切断、およびＮＰクリアランスレセプター（ＮＰＲ－Ｃ；配列番号１５）への結合の後のそのＮＰの内部移行および細胞内分解によって不活化される（Ｓｔｏｕｐａｋｉｓ ２００３，Ｈｅａｒｔ Ｄｉｓ．５：２１５－２２３）。

【０００８】

ナトリウム利尿ペプチドであるＡＮＰ、ＢＮＰおよびＣＮＰの発見の後、それらの特異的なレセプターであるナトリウム利尿ペプチドレセプター－Ａ、－Ｂおよび－Ｃ（ＮＰＲ－Ａ、－Ｂ、－Ｃ）の記載およびクローニングが行われた（Ｆｕｌｌｅｒ １９８８，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２６３：９３９５－９４０１；Ｃｈａｎｇ １９８９ Ｎａｔｕｒｅ ３４１：６８－７２；Ｃｈｉｎｋｅｒｓ １９８９，Ｎａｔｕｒｅ ３３８：７８－８３）。ＮＰＲ－Ａ（配列番号１６）は、ＡＮＰおよびＢＮＰに優先的に結合し、ＮＰＲ－Ｂ（配列番号１７）は、最もＣＮＰに特異的であり、そしてＮＰＲ－Ｃ（配列番号１５）は、すべてのナトリウム利尿ペプチドに結合する（Ｋｏｌｌｅｒ １９９１，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５２：１２０－１２３）。

【０００９】

ＮＰＲ－ＡおよびＮＰＲ－Ｂの１次構造は、細胞外のリガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、リン酸化部位を含む細胞内のキナーゼ相同ドメイン、およびＣ末端のグアニル酸シクラーゼドメインを含む（Ｍｉｓｏｎｏ ２００５，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ２６：９５７－６８に概説されている）。後者は、ＧＣ－ＡおよびＧＣ－Ｂとしても知られる粒状のグアニル酸シクラーゼとしてＮＰＲ－ＡおよびＮＰＲ－Ｂを分類する（Ｅ．Ｃ．４．６．１．２）。対照的に、ＮＰＲ－Ｃは、細胞内の相同ドメインを欠いているが、ナトリウム利尿ペプチドに対するスカベンジャーレセプターとしてだけでなく、阻害性Ｇ－タンパク質へのその機能的な結合およびホスホイノシチドの代謝回転についてのＮＰＲ－Ｃの役割に対する証拠が増えてきている（Ｍａａｃｋ １９８７，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：６７５－６７８；Ｍｕｒｔｈｙ ａｎｄ Ｍａｋｈｌｏｕｆ １９９９，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７４：１７５８７－１７５９２；Ａｎａｎｄ－Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ ２００５，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ２６：１０４４－１０５９）。ナトリウム利尿ペプチドにおける配列相同性の程度を反映して、ナトリウム利尿ペプチドレセプターは、それらの細胞外のリガンド結合ドメインにおいて高い相同性の程度を示す（算出された類似性は、ＮＰＲ－ＡとＮＰＲ－Ｂとの間で４１％であり、ＮＰＲ－ＡとＮＰＲ－Ｃとの間で２９％である）（ｖａｎ ｄｅｎ Ａｋｋｅｒ ２００１，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．３１１：９２３－９３７）。

【００１０】

ＮＰＲへのリガンド結合には、グリコシル化されたレセプターサブユニットの二量体が必要であり（Ｆｅｎｒｉｃｋら、１９９４，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ．１３７：１７３－１８２；Ｋｕｈｎ ２００３，Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ．９３：７００－７０９）、その結合に続いて、グアニル酸シクラーゼドメインの活性化をもたらすコンフォメーション変化が起きる。その後、粒状のグアニル酸シクラーゼの活性は、リン酸化によって制御される（Ｋｕｈｎ ２００３，Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ．９３：７００－７０９に概説されている）。ＮＰＲのリン酸化は、その基底状態において最大であり、リガンドの結合の後、脱リン酸化が起き、続いてそのレセプターの脱感作が生じる。

【００１１】

ナトリウム利尿レセプターは、生物全体にわたる多くの組織において発現される。ＮＰＲ－Ａ、ＮＰＲ－ＢおよびＮＰＲ－Ｃは、心臓血管系および腎臓に存在し、ＮＰＲ－Ｃは、いくつかの組織においてＮＰＲの発現の８０％を占める最も豊富なレセプターサブタイプである。ＮＰＲ－Ｂは、ラットの松果体、精巣および卵巣において特に高レベルで存在する。ＡＮＰおよびＢＮＰが主に動脈構造に対して作用する場合、ＮＰＲ－Ａリガンドと

ＮＰＲ－Ｂリガンドの両方が、内皮非依存性の血圧降下を誘導する。対照的に、ＣＮＰは、冠状動脈を例外として、静脈系を主に標的とし、ＣＮＰ刺激に応答してそれらを弛緩する（Ｍａｒｔｏｎら、２００５，Ｖａｓｃｕｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ４３：２０７－２１２）。重要なことには、ＮＰＲ－Ｂ活性化を介した緊張低下の誘導には、ＮＰＲ－Ａの活性化に応答した血圧低下と比べて１０倍高い濃度のリガンドが必要である（Ｗｅｉら、１９９３，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２６４：Ｈ７１－Ｈ７３；Ｗｏｏｄｓ ａｎｄ Ｊｏｎｅｓ １９９９，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２７６：Ｒ１４４３－Ｒ１４５２）。ＮＰＲ－Ｂの活性化による平滑筋の弛緩は、血管、輸精管および子宮をはじめとした種々の組織において示されている。また、眼球の線維柱帯組織の収縮が、ナトリウム利尿ペプチドレセプターの活性化によって低下することから、線維柱帯細胞と平滑筋細胞との機能的類似性が確認される（Ｓｔｕｍｐｆｆ ａｎｄ Ｗｉｅｄｅｒｈｏｌｔ ２０００，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｉｃａ ２１４：３３－５３）。

【００１２】

ナトリウム利尿ペプチドの別の主要な標的器官は、腎臓である。ＮＰＲ－Ａのリガンドは、二重機構によってナトリウム排泄増加および利尿を誘導する（Ｂｅｌｔｏｗｓｋｉ ａｎｄ Ｗｏｊｃｉｃｋａ ２００２，Ｍｅｄ Ｓｃｉ Ｍｏｎｉｔ．８：ＲＡ３９－ＲＡ５２に概説されている）：（１）遠位尿細管におけるナトリウムイオンの再取り込みの減少によるナトリウムの排出増加、それに続く最終的な尿へのより多くの水の貯留；および（２）流入側の（ａｆｆｌｕｅｎｔ）糸球体毛細管の拡張と、同時に起きる流出側の（ｅｆｆｌｕｅｎｔ）糸球体毛細管の収縮による、腎灌流の低下を犠牲にした糸球体濾過速度の上昇（Ｅｎｄｌｉｃｈ ａｎｄ Ｓｔｅｉｎｈａｕｓｅｎ １９９７，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．５２：２０２－２０７）。ＮＰＲ－Ａ特異的リガンドとは対照的に、ＮＰＲ－Ｂ特異的リガンドは、顕著なナトリウム排泄増加および利尿を誘導せず、さらに、糸球体流量調節に関する特色を示す：ＣＮＰは、糸球体における流入毛細管と流出毛細管の両方を拡張し、ゆえに、腎血流量を増加させるが糸球体濾過を増加させないことが示された（Ｅｎｄｌｉｃｈ ａｎｄ Ｓｔｅｉｎｈａｕｓｅｎ １９９７，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．５２：２０２－２０７）。

【００１３】

血圧および腎臓機能に対するＮＰ－レセプター（ＮＰＲ）活性化の作用に加えて、種々の細胞型における増殖プロセスに対するナトリウム利尿ペプチドの強力な作用が、上記文献に記述されている。ＮＰＲ活性化の抗増殖性の特性が、血管平滑筋細胞、種々の起源の線維芽細胞、メサンギウム細胞、癌細胞および軟骨細胞に対して記述されている（Ｓｃｈｕｌｚ ２００５，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ２６：１０２４－１０３４に概説されている）。少なくともＶＳＭＣについては、増殖の制御における転写因子ＧＡＸの関与についての証拠が、細胞内の機構がＮＰＲによる成長の制御に関与し得るという示唆を与えている（Ｙａｍａｓｈｉｔａら、１９９７，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ ２９：３８１－３８７）。組織の成長は、主に増殖活性によって制御されるが、いくつかの器官は、組織の集団（ｔｉｓｓｕｅ ｍａｓｓ）に影響する細胞サイズの変動を特徴とする。これは、肥大、すなわち慢性心不全に先立つことが多い心肥大におけるような病理学的事象を経験することによって軟骨細胞が成熟するときの軟骨内骨化の間におけるような生理学的プロセスであり得る。上で述べた肥大事象の両方が、ＮＰＲ－Ｂによって制御される。ＮＰＲ－Ｂ欠乏は、骨端軟骨板の肥大部のサイズの減少を特徴とする異常な軟骨内骨化に起因して小人症を引き起こす（Ｂａｒｔｅｌｓら、２００４，Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ．７５：２７－３４；Ｔａｍｕｒａら、２００４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．１０１：１７３００－１７３０５）。

【００１４】

かなり異なって、ラットにおけるＮＰＲ－Ｂの部分的なノックアウトが、心肥大、すなわち、心筋細胞の肥大を促進した（Ｌａｎｇｅｎｉｃｋｅｌら、２００６，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．１０３：４７３５－４７４０）。

【００１５】

後に、ナトリウム利尿レセプターにおいて活性を有するナトリウム利尿ペプチドが、同様に様々な組織において発見された。例えば、ＡＮＰは、その主要な循環型が２８アミノ酸（配列番号１）からなる内因性の利尿ペプチドおよび血管弛緩ペプチドとして１９８０年代初めに発見された。続いて、他のナトリウム利尿ペプチド（例えば、ＢＮＰ（配列番号２）およびＣＮＰ（配列番号３））が発見された。眼組織におけるナトリウム利尿ペプチドおよびそれらのレセプターの存在、特に、ＩＯＰの制御に関与するそれらの存在が実証されている。例えば、ラットおよびウサギの眼において、ＡＮＰ、ＢＮＰおよびＣＮＰ、ならびにＮＰＲ－Ａ、ＮＰＲ－ＢおよびＮＰＲ－ＣのｍＲＮＡが、毛様体突起、網膜および脈絡膜において見出された（Ｍｉｔｔａｇら、１９８７，Ｃｕｒｒ Ｅｙｅ Ｒｅｓ．６：１１８９－１１９６；Ｎａｔｈａｎｓｏｎ １９８７，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．２８：１３５７－１３６４；Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｄｕｒａｎｇｏら、１９９５，Ｅｘｐ Ｅｙｅ Ｒｅｓ．６１：７２３－７２９）。同様の結果が、ウシの毛様体突起および培養されたウシの毛様体上皮細胞において見出された（Ｍｉｌｌａｒら、１９９７，Ｊ Ｏｃｕｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ．１３：１－１１；Ｓｈａｈｉｄｕｌｌａｈ ａｎｄ Ｗｉｌｓｏｎ １９９９，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１２７：１４３８－１４４６）。毛様体上皮における上記ペプチドおよびそれらのレセプターの存在は、それらが、房水の生成において役割を果たし得ることを示唆する。

【００１６】

ナトリウム利尿ペプチドレセプターは、上記毛様体突起に加えて、房水流出に関連する組織においても見出された。ＡＮＰ結合部位は、モルモットの長軸方向の毛様体筋に局在した（Ｍａｎｔｙｈら、１９８６，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．８：７１２－７２１）。培養されたヒトのＴＭ細胞および毛様体筋細胞では、ＣＮＰが、サイクリックＧＭＰの生成を刺激する際に最も強力かつ効果的であり、このことから、機能的なＮＰＲ－Ｂの存在が示される。このレセプターの活性化は、カルバコール誘発性のカルシウム流入を減少させる（Ｐａｎｇら、１９９６，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３７：１７２４－１７３１）。この結果から、ＮＰＲ－Ｂの活性化がこれらの組織の弛緩を引き起こすことが予測される。実際に、ＣＮＰは、サルおよびヒトの毛様体筋のカルバコール誘発性の収縮を有意に減少させる（Ｄｉｎｇ ａｎｄ Ａｂｄｅｌ－Ｌａｔｉｆ，１９９７，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３８：２６２９－２６３８）。ＴＭおよび毛様体筋における収縮性の変化は、房水流出能に影響し得る。

【００１７】

サイクリックＧＭＰ、および眼組織においてサイクリックＧＭＰを増加させる化合物（例えば、一酸化窒素供与体）により、ＩＯＰを低下させることが示されている（Ｎａｔｈａｎｓｏｎ １９８８，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１４７：１５５－１５６；Ｂｅｃｋｅｒ １９９０，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３１：１６４７－１６４９；Ｎａｔｈａｎｓｏｎ １９９２，Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ．２６０：９５６－９６５；Ｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｌａｃｋ １９９４，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３５：２７６５－２７６８）。ナトリウム利尿ペプチドは、サイクリックＧＭＰの生成を大きく増加させるので、ナトリウム利尿ペプチドもまた、ＩＯＰを低下させることが予測された。過去２０年に、そのナトリウム利尿ペプチドは、ＩＯＰ低下剤として高度に有効であることが示されてきた。例えば、様々な研究者が独立して、ウサギにＡＮＰを硝子体内注射することによって、一貫しておよび顕著にＩＯＰが低下することを示した。この効果は、長時間にわたって継続する（Ｓｕｇｒｕｅ ａｎｄ Ｖｉａｄｅｒ，１９８６，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１３０：３４９－３５０；Ｍｉｔｔａｇら、１９８７，Ｃｕｒｒ Ｅｙｅ Ｒｅｓ．６：１１８９－１１９６；Ｎａｔｈａｎｓｏｎ １９８７ Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．２８：１３５７－１３６４；Ｋｏｒｅｎｆｅｌｄ ａｎｄ Ｂｅｃｋｅｒ １９８９，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３０：２３８５－２３９２；Ｔａｋａｓｈｉｍａら、１９９６，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍ

ｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３７：２６７１－２６７７）。ＡＮＰのＩＯＰへの作用は、虹彩－毛様体におけるサイクリックＧＭＰ生成の増加と相関する（Ｋｏｒｅｎｆｅｌｄ ａｎｄ Ｂｅｃｋｅｒ １９８９，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３０：２３８５－２３９２）。ＢＮＰ（Ｔａｋａｓｈｉｍａら、１９９６，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３７：２６７１－２６７７）またはＣＮＰ（Ｔａｋａｓｈｉｍａら、１９９８，Ｅｘｐ Ｅｙｅ Ｒｅｓ．６６：８９－９６）の硝子体内注射もまた、ＩＯＰ低下において高度に効果的である。硝子体内注射に加えて、上記ナトリウム利尿ペプチドの結膜下（Ｙａｎｇら、１９９７，Ｃｈｉｎ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．３３：１４９－１５１）または前房内（Ｓｕｇｒｕｅ ａｎｄ Ｖｉａｄｅｒ １９８６，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１３０：３４９－３５０；Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｄｕｒａｎｇｏら、１９９９，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３６４：１０７－１１３）注射が、同様に眼圧降圧性（ｏｃｕｌａｒ ｈｙｐｏｔｅｎｓｉｖｅ）であることが示された。ウサギ（Ｔｓｕｋａｈａｒａら、１９８８，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｉｃａ．１９７：１０４－１０９）またはヒト（Ｄｉｅｓｔｅｌｈｏｒｓｔ ａｎｄ Ｋｒｉｅｇｌｓｔｅｉｎ １９８９，Ｉｎｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．１３：９９－１０１）におけるＡＮＰの全身投与もまた、ＩＯＰを低下させる。残念なことに、これらのペプチドが角膜を通ることができないことに起因して、これらのペプチドを局所的に送達することができなかった。それゆえ、これらの強力かつ効果的なＩＯＰ低下化合物は、そのような使用法のために開発されていない。

【００１８】

ナトリウム利尿ペプチドによって媒介される障害（例えば、眼の障害、糖尿病関連の障害、血管障害、心臓および心臓血管の病態、炎症、ならびに本明細書中に記載される他の障害）の処置において使用され得る、単離されたまたは合成されたナトリウム利尿ペプチドと比べて改善されたバイオアベイラビリティを有する新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストが必要とされている。本発明の新規ＮＰＲ－Ｂアゴニスト、組成物および方法が、これらのニーズを満たす。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１９】

発明の要旨

本発明は、眼内圧（ＩＯＰ）を低下させるため、およびＢ型ナトリウム利尿ペプチドレセプターの活性化が有益である他の障害を処置するために治療上有用である、本明細書中でナトリウム利尿ペプチド模倣物または類似物とも呼ばれる、新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを提供する。具体的には、本発明は、上記Ｂ型ナトリウム利尿ペプチドレセプター（ＮＰＲ－Ｂ）を活性化する新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを提供する。本発明はさらに、そのような新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む組成物を提供する。本明細書中に提供される組成物は、好ましくは、そのような新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを使用して眼内圧を低下させることによって、緑内障などの特定の眼疾患を処置するまたは予防する方法において使用するための眼科用組成物であり得る。あるいは、本明細書中に提供される組成物は、心臓血管障害、腎疾患、肺疾患、骨格障害、不妊症、およびナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿タンパク質によって媒介される他の障害を処置するまたは予防する方法において使用され得る。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目１）　式Ｉのアミノ酸配列：

$B-Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3-Xaa_4-Xaa_5-Xaa_6-Xaa_7-Xaa_8-Xaa_9-Xaa_{10}-Z$（Ｉ）

を含む化合物であって、

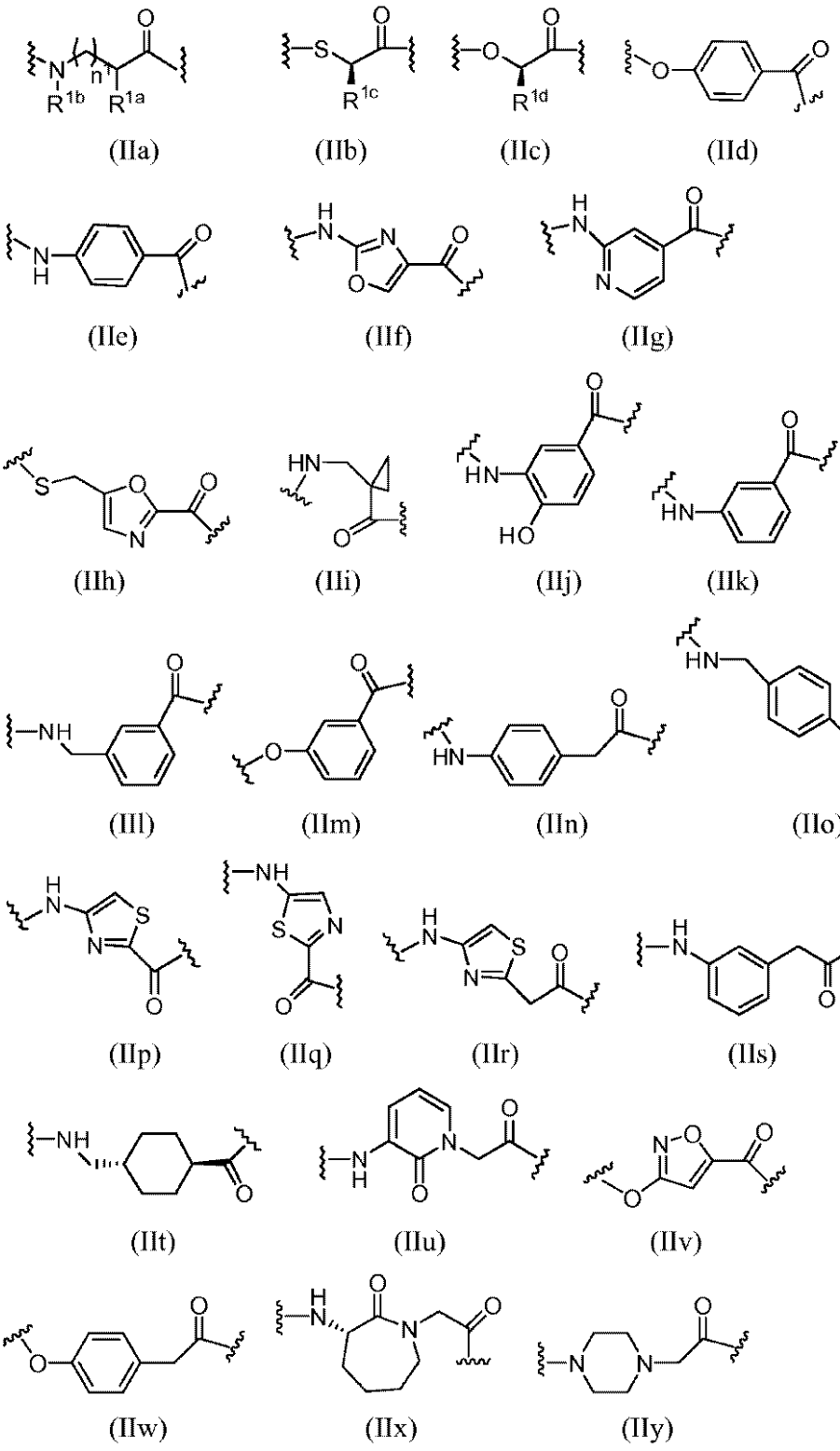
ここで、

Ｂは、Ｈ、$R^{b1}-$、$R^{b2}-C(O)-$、$R^{b2}-S(O_2)-$、$R^{b3}-Baa-$からなる群から選択され；

Ｂａａは、通常のα－アミノ酸、通常でないα－アミノ酸またはβ－アミノ酸であり；
R^{b1}は、$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルケニル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨまたはOR^{b6}によって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルアリール；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキニル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたアリールC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルC_3～C_8環状アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_3～C_6環状アルキルC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルチオC_2～C_{10}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホニルC_1～C_4アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホキシルC_1～C_{10}アルキル；$C_{1\sim8}$アルキルによって必要に応じて置換された$CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}-$，２－チアゾロから選択され；
ｑｂ＝０～３であり、
ｎｂ＝１～３であり、
ｍｂ＝１～３であり、
ｐｂ＝１～３であり、
R^{b2}は、$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルケニル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたアリールC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキニル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨまたはOR^{b6}によって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルアリール；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルC_3～C_8環状アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_3～C_6環状アルキルC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルチオC_1～C_{10}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホニルC_1～C_{10}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、ＯＨ、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホキシルC_1～C_4アルキル、$CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}-$から選択され；
ｑｂ＝０～３であり、

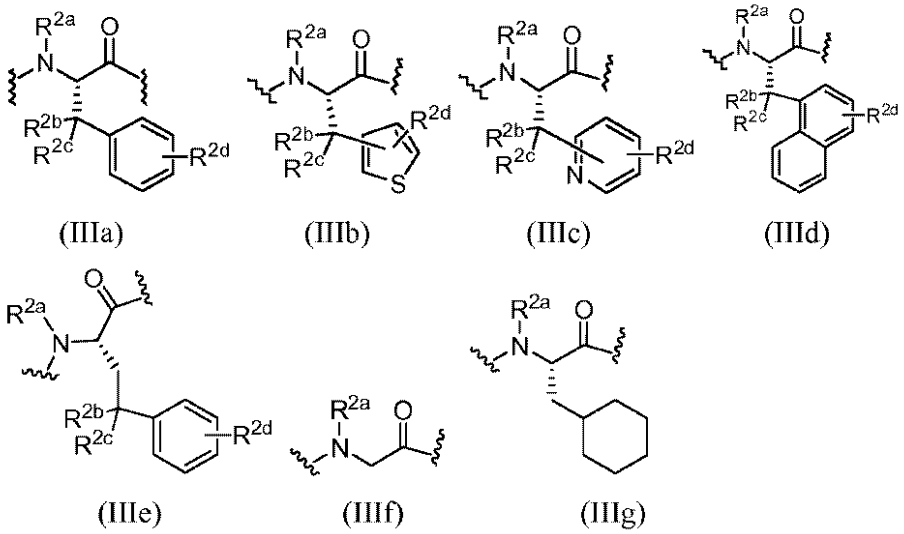
ｎｂ＝１～３であり、
ｍｂ＝１～３であり、
ｐｂ＝０～３であり、
R^{b3}は、Ｈ、R^{b1}－、R^{b2}－Ｃ（Ｏ）－またはR^{b2}－Ｓ（O_2）－から選択され；
R^{b4}、R^{b5}およびR^{b6}は、独立して、ＨまたはC_1～C_4アルキルからなる群から選択され、そして
Xaa_1は、直接の結合、通常のα－アミノ酸；通常でないα－アミノ酸；β－アミノ酸；γ－アミノ酸；または式ＩＩａ～ｙの残基：

【化３６】

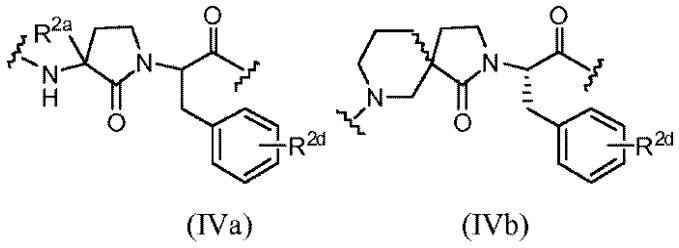


からなる群から選択され、
Ｒ^{1a}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；
Ｒ^{1b}は、Ｈ、ＯＨによって必要に応じて置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ＯＨによって必要に応じて置換されたヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；
Ｒ^{1c}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；
Ｒ^{1d}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、一緒にあわせて複素環式環を形成し得；

n^1は、０～３であり；
Xaa_2は、式ＩＩＩａ～ｇのアミノ酸残基：
【化３７】

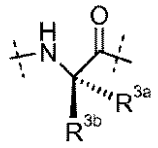


であり、ここで、
R^{2a}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、C_1～C_2アルキルC_3～C_7シクロアルキルおよびアリールC_1～C_2アルキルからなる群から選択され；
R^{2b}およびR^{2c}は、独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピル；およびイソプロピルからなる群から選択されるが、ただし、R^{2b}およびR^{2c}のうちの少なくとも１つはＨであり；
R^{2d}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、NO_2、NH_2、ＣＮ、CF_3、ＯＨ、OR^{2e}およびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{2a}およびR^{2b}またはR^{2a}およびR^{2c}は、一緒にあわせて複素環式環を形成し得；
R^{2e}は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択されるか；
または
Xaa_1およびXaa_2は、共に、式ＩＶａ～ｂのアミノ酸残基
【化３８】



から選択され得、
Xaa_3は、Ｇｌｙ、Ａｌａ、通常のＤ－α－アミノ酸、通常でないＤ－α－アミノ酸および式Ｖａのアミノ酸残基：

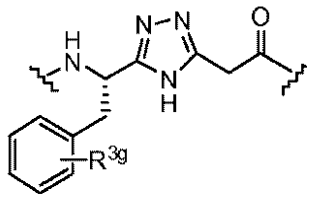
【化３９】



(Va)

からなる群から選択され、
ここで、Ｒ^{3a}は、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{3b}は、Ｈ、－（ＣＨ$_2$）$_{n3a}$－Ｘ^{3a}からなる群から選択され；
ｎ３ａは、１～５であり；
Ｘ^{3a}は、Ｈ、ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}からなる群から選択され；
Ｒ^{3c}およびＲ^{3d}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－（Ｃ＝Ｎ）－ＮＨ$_2$および－（ＣＨ$_2$）$_{n3b}$Ｘ^{3b}からなる群から選択され；
ｎ３ｂは、１～４であり；
Ｘ^{3b}は、ＮＲ^{3e}Ｒ^{3f}、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$ヘテロアリール、Ｃ$_4$～Ｃ$_7$ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（＝Ｎ）ＮＨ$_2$からなる群から選択され；
Ｒ^{3e}およびＲ^{3f}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルからなる群から選択され、
ここで、Ｒ^{3e}およびＲ^{3f}は、環状構造物を形成し得；
Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、連結されて環状構造物を形成し得るか；
もしくはＲ^{3a}およびＲ^{3b}は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて複素環式構造物を形成し得るか；
または
Ｘａａ$_2$およびＸａａ$_3$は、共に、式Ｖｂのアミノ酸残基：

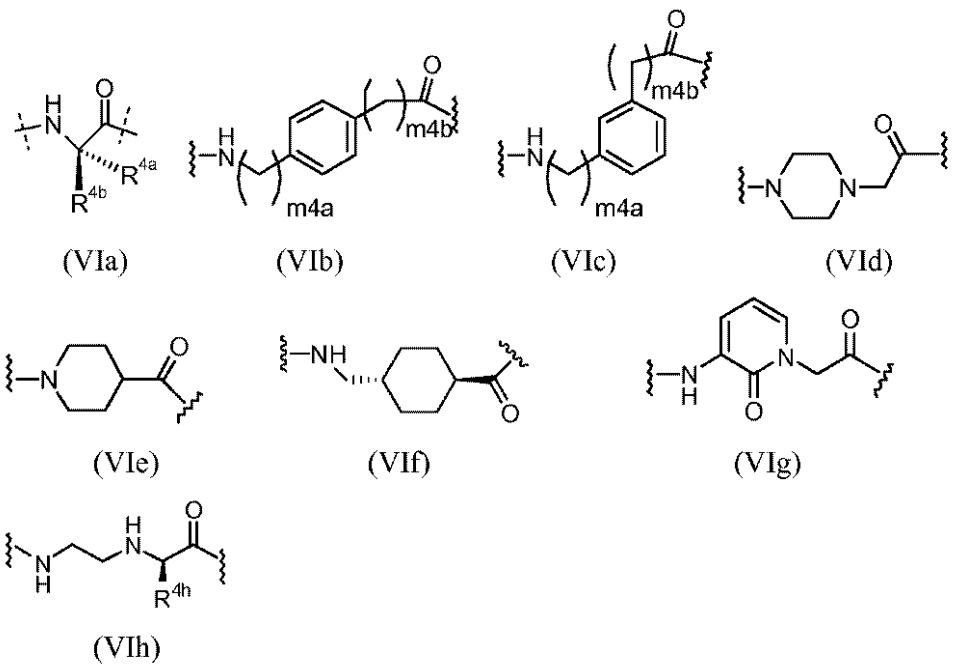
【化４０】



(Vb)

から選択され得、ここで、Ｒ^{3g}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、ＮＯ$_2$、ＮＨ$_2$、ＣＮ；ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＯＲ^{3h}およびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{3h}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され、
Ｘａａ$_4$は、式ＶＩａ～ｈのアミノ酸残基

【化４１】



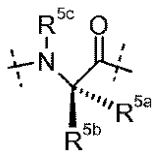
(VIa) (VIb) (VIc) (VId)

(VIe) (VIf) (VIg)

(VIh)

であり、ここで、R^{4a}は、Hと、OH、CO_2R^{4c}、C（＝O）－NH_2、５～６員のヘテロアリール、C_1～C_{10}アルキル、C_5～C_8シクロアルキルC_1～C_{10}アルキルおよびC_5～C_8シクロアルキルからなる群から選択される部分で置換され得るC_1～C_8アルキルと、－$(CH_2)_{n4a}$－X^{4a}とからなる群から選択され；
n４aは、１または２であり；
R^{4b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R^{4c}は、HおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；そして
X^{4a}は、OH、CO_2R^{4d}、$NR^{4e}R^{4f}$、SR^{4g}、４－イミダゾイル、４－ヒドロキシフェニルであり；
R^{4d}、R^{4e}およびR^{4f}は、独立して、HおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；
R^{4g}は、C_1～C_3アルキルからなる群から選択され；
m４aおよびm４bは、独立して、０または１から選択され；
R^{4h}は、C_2～C_6アルキルであるか；
または
Xaa_3およびXaa_4は、共に、式ＶＩｂ～ｈのアミノ酸残基から選択され得；
Xaa_5は、式ＶＩＩのアミノ酸残基：

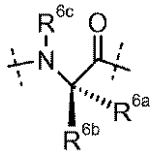
【化４２】



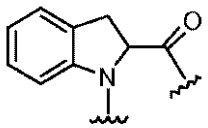
(VII)

であり、
ここで、R^{5a}は、$(CH_2)_{n5a}$－X^{5a}であり；
n５aは、１～６であり；
X^{5a}は、H、NH_2およびC_{4-7}アミン含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；

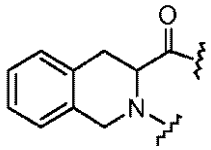
R^{5b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R^{5c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
ここで、R^{5c}およびR^{5a}は、連結されて、４～６員の複素環式環を形成し得るか、またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて、単環式もしくは二環式の複素環式構造物を形成し得；ここで、該複素環式環は、０～３個の置換基を有し得、そのような各置換基は、独立して、OH、OR^{5d}、F、C_1～C_4アルキル、－NHC（＝NH）NH_2、アリールおよび$NR^{5e}R^{5f}$からなる群から選択され；
R^{5d}は、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリールから選択され；
R^{5e}は、H、C_1～C_4アルキル、－C（＝O）$(CH_2)_{n5b}$－X^{5b}、－$CH_2(CH_2)_{n5c}$－X^{5b}からなる群から選択され；
R^{5f}は、H、C_1～C_4アルキル、－$CH_2(CH_2)_{n5d}$－X^{5c}からなる群から選択され；
ｎ５ｂは、１、２、３および４からなる群から選択され；
ｎ５ｃおよびｎ５ｄは、独立して、２、３および４からなる群から選択され；
X^{5b}およびX^{5c}は、独立して、H、$NR^{5g}R^{5h}$からなる群から選択され；
R^{5g}およびR^{5h}は、独立して、H、C_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
Xaa_6は、式ＶＩＩＩａ～ｄのアミノ酸残基：
【化４３】



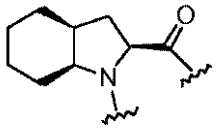
(VIIIa)



(VIIIb)



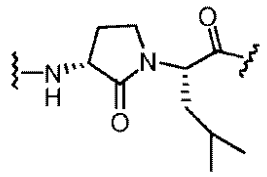
(VIIIc)



(VIIId)

であり、
ここで、R^{6a}は、C_1～C_8アルキル、アリールC_1～C_4アルキル、C_4～C_7シクロアルキルC_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルS（C_1～C_4アルキル）およびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該C_1～C_8アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルは、OH、O（C_1～C_4アルキル）、S（C_1～C_4アルキル）および$NR^{6d}R^{6e}$からなる群から選択される部分で置換され得；
R^{6b}は、Hであり；
R^{6c}は、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{6d}およびR^{6e}は、独立して、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
ここで、R^{6a}およびR^{6c}は、OH、C_1～C_4アルキル、NH_2およびFからなる群から選択される部分で置換され得る環状構造物を形成し得るか；
もしくはR^{6a}およびR^{6c}は、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて複素環式構造物を形成し得るか；
または
Xaa_5およびXaa_6は、共に、式ＶＩＩＩｅのアミノ酸残基：

【化４４】

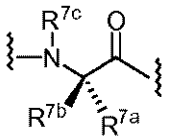


(VIIIe);

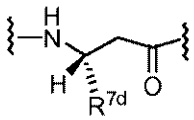
であり得、

Xaa_7は、式ＩＸａ～ｂのアミノ酸残基：

【化４５】



(IXa)



(IXb)

であり、

ここで、R^{7a}は、C_1～C_4アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、２－チエニル、$(CH_2)_{n7a}$－X^{7a}、およびＯＨで置換されたC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；

R^{7b}は、Ｈおよび２－チエニルであり；

R^{7c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；

R^{7d}は、$C_{1\sim4}$アルキルであり；

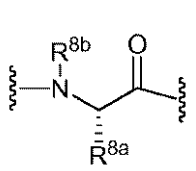
n^{7a}は、１および２からなる群から選択され；

X^{7a}は、２－チエニル、Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{7e}、Ｃ（＝Ｏ）NH_2、$S(=O)_2OH$、$OS(=O)_2OH$、$B(OH)_2$、$P(=O)(OH)_2$および$OP(=O)(OH)_2$からなる群から選択され；

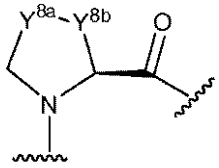
ここで、R^{7e}は、Ｈおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され；

Xaa_8は、式Ｘａ～ｇのアミノ酸残基：

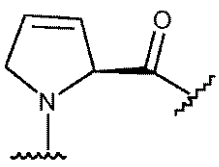
【化４６】



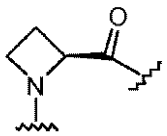
(Xa)



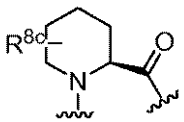
(Xb)



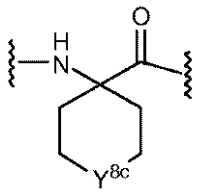
(Xc)



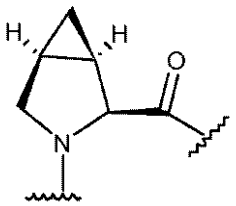
(Xd)



(Xe)



(Xf)



(Xg)

であり、ここで、R^{8a}は、$(CH_2)_{m8a}-X^{8a}$、およびC_4～C_7窒素含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；

m^{8a}＝１～５であり；

X^{8a}は、Ｈ、NH_2および－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2からなる群から選択され；

R^{8b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；

R^{8c}は、Ｈ、NH_2およびＯＨからなる群から選択され；

Y^{8a}は、ＣＨ（R^{8d}）およびＳからなる群から選択され；

R^{8d}は、Ｈ、アリールおよびＯＨからなる群から選択され；

Y^{8b}は、ＣＨ（R^{8e}）およびＮＨからなる群から選択され；

R^{8e}は、Ｈ、NH_2およびＯＨからなる群から選択され；

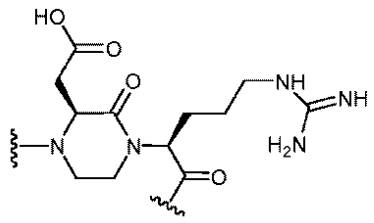
Y^{8c}は、CH_2およびNR^{8f}の群から選択され；

R^{8f}は、Ｈ、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2および－Ｃ（＝Ｏ）CH_2NH_2の群から選択されるか；

または

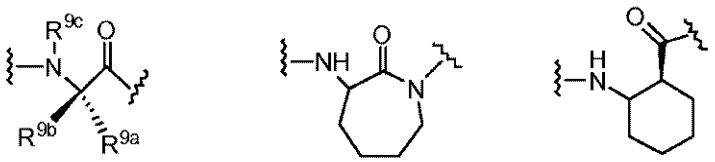
Xaa_7およびXaa_8は、共に、式Ｘｈのアミノ酸残基：

【化４７】



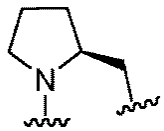
(Xh);

であり得；
Ｘａａ$_9$は、直接の結合および式ＸＩａ～ｃのアミノ酸残基
【化４８】



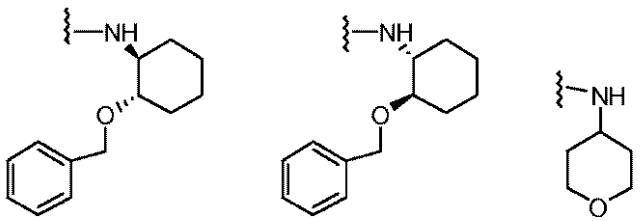
(XIa) (XIb) (XIc)

からなる群から選択され、
ここで、Ｒ^{9a}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキルおよびＣ$_4$～Ｃ$_7$シクロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{9b}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキルからなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、５～７員のシクロアルキル環を形成し得；
Ｒ^{9c}は、Ｈ、メチルからなる群から選択されるか；
または
Ｘａａ$_8$およびＸａａ$_9$は、共に、式ＸＩｄの残基：
【化４９】



(XId);

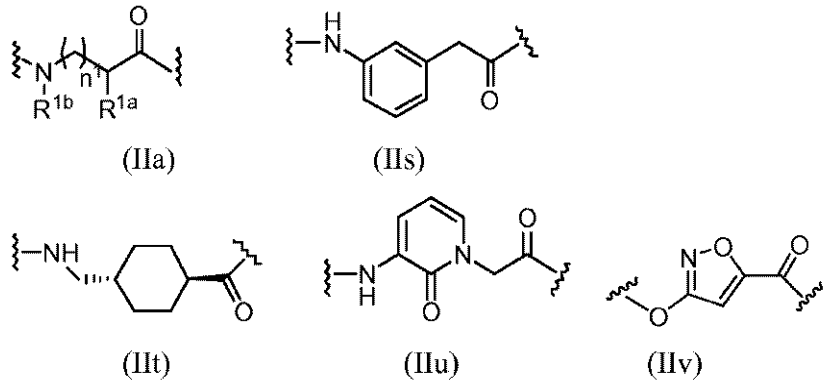
であり得；
そして
Ｚは、Ｈ、ＯＲ^{11a}、ＮＨＲ^{11b}、通常のα－アミノ酸、通常でないα－アミノ酸、β－アミノ酸；ならびに通常のα－アミノ酸、通常でないα－アミノ酸およびβ－アミノ酸からなる群から選択される２～３０個のアミノ酸からなるペプチドからなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{11a}およびＲ^{11b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_7$～Ｃ$_{12}$ビシクロアルキル、Ｃ$_7$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＣ$_4$～Ｃ$_8$シクロアルキルまたは式ＸＩＩａ～ｃの残基：
【化５０】



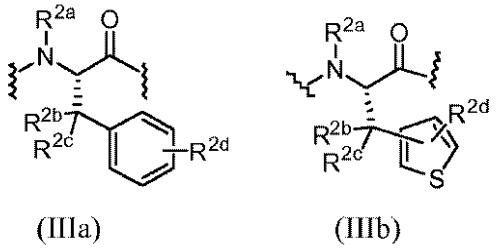
(XIIa) (XIIb) (XIIc).

からなる群から選択される、
化合物。

（項目２）　項目１に記載の化合物であって、ここで、
Ｂは、Ｒ^{b1}－およびＲ^{b2}－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択され；
Ｒ^{b1}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキル、およびＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}によって置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{b2}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキル、およびＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}によって置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{b4}およびＲ^{b5}は、独立して、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択され、そして
Ｘａａ$_{1}$は、直接の結合、通常のα－アミノ酸；通常でないα－アミノ酸；β－アミノ酸；または式ＩＩａ、ＩＩｓ、ＩＩｔ、ＩＩｕおよびＩＩｖ：
【化５１】

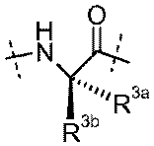


からなる群から選択される残基からなる群から選択され、
Ｒ^{1a}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{1b}は、Ｈ、ＯＨによって必要に応じて置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ＯＨによって必要に応じて置換されたヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{1c}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、一緒にあわせて、複素環式環を形成し得；
ｎ^{1}は、０～３であり；そして
Ｘａａ$_{2}$は、式ＩＩＩａおよび式ＩＩＩｂ：
【化５２】



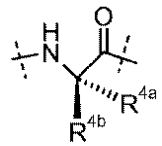
からなる群から選択されるアミノ酸残基であり、
ここで、
Ｒ^{2a}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキルＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキルおよびアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}は、独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択されるが、ただし、Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}のうちの少なくとも１つはＨであり；
Ｒ^{2d}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、ＮＯ$_{2}$、ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ＯＨ、ＯＲ^{2e}およびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからな

る群から選択され；
R^{2a}およびR^{2b}またはR^{2a}およびR^{2c}は、一緒にあわせて、複素環式環を形成し得；
R^{2e}は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され；そしてXaa_3は、式Ｖａのアミノ酸残基：
【化５３】



(Va)

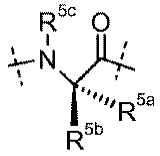
であり、
ここで、R^{3a}は、ＨおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{3b}は、Ｈおよび－（CH_2）$_{n3a}$－X^{3a}からなる群から選択され；
ｎ３ａは、１～５であり；
X^{3a}は、Ｈおよび$NR^{3c}R^{3d}$からなる群から選択され；
R^{3c}およびR^{3d}は、独立して、Ｈ、C_1～C_8アルキル、－（Ｃ＝Ｎ）－NH_2および－（CH_2）$_{n3b}$$X^{3b}$からなる群から選択され；
ｎ３ｂは、１～４であり；
X^{3b}は、$NR^{3e}R^{3f}$、C_5～C_6ヘテロアリール、C_4～C_7ヘテロシクリルおよび－ＮＨＣ（＝Ｎ）NH_2からなる群から選択され；
R^{3e}およびR^{3f}は、独立して、ＨおよびC_1～C_8アルキルからなる群から選択され、
ここで、R^{3e}およびR^{3f}は、環状構造物を形成し得；
R^{3a}およびR^{3b}は、連結されて環状構造物を形成し得るか；
またはR^{3a}およびR^{3b}は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて、複素環式構造物を形成し得；
そして
Xaa_4は、式ＶＩａのアミノ酸残基：
【化５４】



(VIa)

であり、
ここで、R^{4a}は、Ｈ、およびC_1～C_8アルキル、ならびにＯＨ、CO_2R^{4c}、Ｃ（＝Ｏ）－NH_2、５～６員のヘテロアリール、C_1～C_{10}アルキル、C_5～C_8シクロアルキルC_1～C_{10}アルキルおよびC_5～C_8シクロアルキルからなる群から選択される部分で置換されたC_1～C_8アルキルからなる群から選択され；
ｎ４ａは、１または２であり；
R^{4b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
R^{4c}は、ＨおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；そして
Xaa_5は、式ＶＩＩのアミノ酸残基：

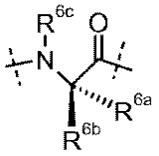
【化５５】



(VII)

であり、
ここで、Ｒ^{5a}は、（ＣＨ$_2$）$_{n5a}$－Ｘ^{5a}であり；
ｎ５ａは、１～６であり；
Ｘ^{5a}は、Ｈ、ＮＨ$_2$およびＣ$_4$～Ｃ$_7$アミン含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；
Ｒ^{5b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{5c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{5c}およびＲ^{5a}は、連結されて、４～６員の複素環式環を形成し得、ここで、該複素環式環は、０～２個の置換基を有し得、そのような各置換基は、独立して、ＯＨ、ＯＲ^{5d}、Ｆ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、アリールおよびＮＲ^{5e}Ｒ^{5f}からなる群から選択され；
Ｒ^{5d}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルアリールからなる群から選択され；
Ｒ^{5e}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_{n5b}$－Ｘ^{5b}および－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{n5c}$－Ｘ^{5b}からなる群から選択され、
Ｒ^{5f}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルおよび－ＣＨ$_2$（ＣＨ$_2$）$_{n5d}$－Ｘ^{5c}からなる群から選択され；
ｎ５ｂは、１、２、３および４からなる群から選択され；
ｎ５ｃおよびｎ５ｄは、独立して、２、３および４からなる群から選択され；
Ｘ^{5b}およびＸ^{5c}は、独立して、ＨおよびＮＲ^{5g}Ｒ^{5h}からなる群から選択され；
Ｒ^{5g}およびＲ^{5h}は、独立して、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；そして
Ｘａａ$_6$は、式ＶＩＩＩａのアミノ酸残基：

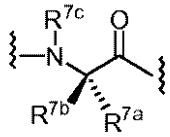
【化５６】



(VIIIa)

であり、
ここで、Ｒ^{6a}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、アリールＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_4$～Ｃ$_7$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルＳ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）、Ｃ$_4$～Ｃ$_7$シクロアルキル、ＯＨ、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）およびＳ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）からなる群から選択される部分で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル；ならびにＯＨ、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）およびＳ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）からなる群から選択される部分で置換されたＣ$_4$～Ｃ$_7$シクロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{6b}は、Ｈであり；
Ｒ^{6c}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；そして
Ｘａａ$_7$は、式ＩＸａのアミノ酸残基：

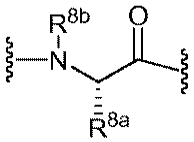
【化５７】



(IXa)

であり、
ここで、Ｒ^{7a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、２－チエニル、およびＯＨで置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{7b}は、Ｈおよび２－チエニルであり；
Ｒ^{7c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
そして
Ｘａａ$_{8}$は、式Ｘａのアミノ酸残基：

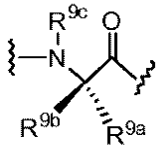
【化５８】



(Xa)

であり、
ここで、Ｒ^{8a}は、（ＣＨ$_{2}$）$_{m8a}$－Ｘ^{8a}であり；
ｍ^{8a}＝１～５であり；
Ｘ^{8a}は、Ｈ、ＮＨ$_{2}$および－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$からなる群から選択され；
Ｒ^{8b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；そして
Ｘａａ$_{9}$は、直接の結合、および式ＸＩａのアミノ酸残基

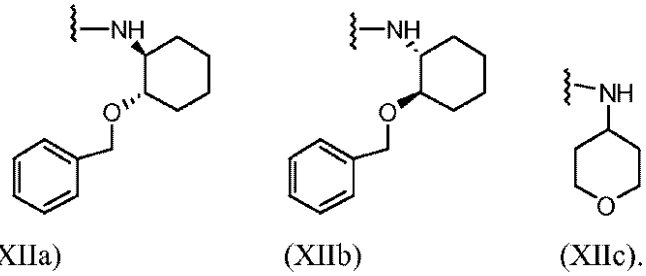
【化５９】



(XIa)

からなる群から選択され、
ここで、Ｒ^{9a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルおよびＣ$_{4}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{9b}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルからなる群から選択されるか；
またはＲ^{9a}およびＲ^{9b}は、５～７員のシクロアルキル環を形成し得；
Ｒ^{9c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
そして
Ｚは、ＮＨＲ^{11b}であり；
ここで、Ｒ^{11b}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{12}$ビシクロアルキル、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルＣ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、式ＸＩＩａの残基、式ＸＩＩｂの残基および式ＸＩＩｃの残基

【化６０】



(XIIa) (XIIb) (XIIc).

からなる群から選択される、項目１に記載の化合物。

（項目３）　項目１に記載の化合物であって、ここで、

Ｂは、Ｒ^{b1}－およびＲ^{b2}－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択され；

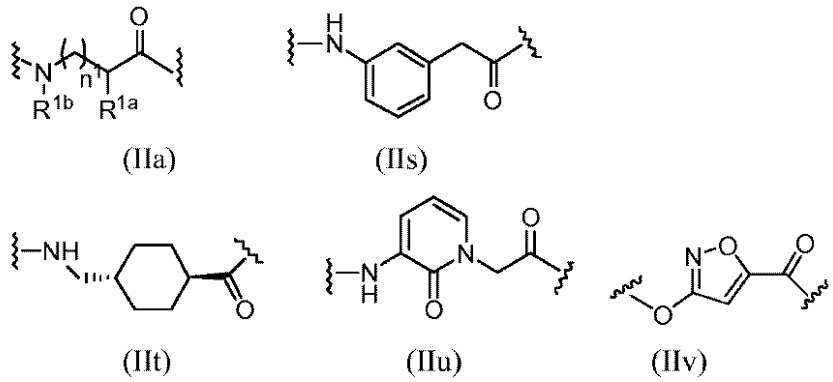
Ｒ^{b1}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アルキル、およびＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}によって置換されたＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{b2}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アルキル、およびＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}によって置換されたＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{b4}およびＲ^{b5}は、独立して、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択され、そして

Ｘａａ$_{1}$は、直接の結合、通常のα－アミノ酸；通常でないα－アミノ酸；β－アミノ酸；式ＩＩａの残基、式ＩＩｓの残基、式ＩＩｔの残基、式ＩＩｕの残基および式ＩＩｖの残基

【化６１】



(IIa) (IIs)

(IIt) (IIu) (IIv)

からなる群から選択され、

ここで、Ｒ^{1a}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；

Ｒ^{1b}は、Ｈ、ＯＨによって必要に応じて置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、およびＯＨによって必要に応じて置換されたヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；

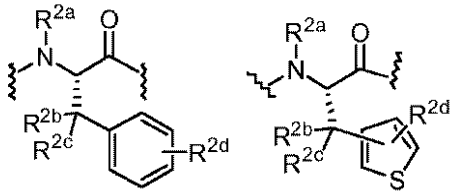
Ｒ^{1c}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、一緒にあわせて、複素環式環を形成し得；

ｎ^{1}は、０、１であり；そして

Ｘａａ$_{2}$は、式ＩＩＩのアミノ酸残基：

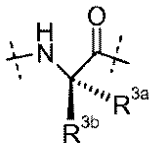
【化６２】



(IIIa) (IIIb)

であり、ここで、
Ｒ^{2a}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキルおよびアリールＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}は、独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピル；およびイソプロピルからなる群から選択されるが、ただし、Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}のうちの少なくとも１つはＨであり；
Ｒ^{2d}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＯＲ^{2e}およびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{2e}は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され；そして
Ｘａａ$_3$は、式Ｖａのアミノ酸残基：

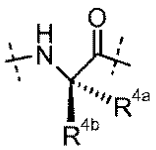
【化６３】



(Va)

であり、
ここで、Ｒ^{3a}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{3b}は、Ｈおよび－（ＣＨ$_2$）$_{n3a}$－Ｘ^{3a}からなる群から選択され；
ｎ３ａは、１～５であり；
Ｘ^{3a}は、ＨおよびＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}からなる群から選択され；
Ｒ^{3c}およびＲ^{3d}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルおよび－（Ｃ＝Ｎ）－ＮＨ$_2$からなる群から選択され；
Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、連結されて環状構造物を形成し得るか；
またはＲ^{3a}およびＲ^{3b}は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて、複素環式構造物を形成し得；
そして
Ｘａａ$_4$は、式ＶＩａのアミノ酸残基：

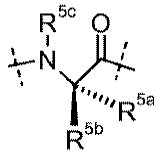
【化６４】



(VIa)

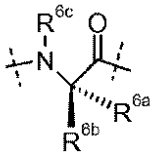
であり、

ここで、R^{4a}は、Hと、OHおよびCO_2R^{4c}からなる群から選択される部分で置換され得るC_1～C_8アルキルとからなる群から選択され；
R^{4b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R^{4c}は、HおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；そして
Xaa_5は、式ＶＩＩのアミノ酸残基：
【化６５】



(VII)

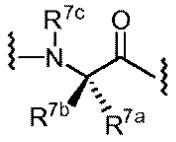
であり、
ここで、R^{5a}は、$(CH_2)_{n5a}-X^{5a}$であり；
ｎ５ａは、１～６であり；
X^{5a}は、H、NH_2およびC_4～C_7アミン含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；
R^{5b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R^{5c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
ここで、R^{5c}およびR^{5a}は、連結されて、４～６員の複素環式環を形成し得、ここで、該複素環式環は、０～２個の置換基を有し得、そのような各置換基は、独立して、OH、F、C_1～C_4アルキル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2、アリールおよび$NR^{5e}R^{5f}$からなる群から選択され；
R^{5e}は、H、C_1～C_4アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_{n5b}-X^{5b}$および－$CH_2(CH_2)_{n5c}-X^{5b}$からなる群から選択され；
R^{5f}は、H、C_1～C_4アルキルおよび$-CH_2(CH_2)_{n5d}-X^{5c}$からなる群から選択され；
ｎ５ｂは、１、２、３および４からなる群から選択され；
ｎ５ｃおよびｎ５ｄは、独立して、２、３および４からなる群から選択され；
X^{5b}およびX^{5c}は、独立して、Hおよび$NR^{5g}R^{5h}$からなる群から選択され；
R^{5g}およびR^{5h}は、独立して、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され、そして
Xaa_6は、式ＶＩＩＩａのアミノ酸残基：
【化６６】



(VIIIa)

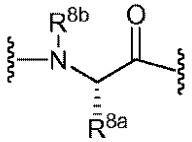
であり、
ここで、R^{6a}は、C_1～C_8アルキル、アリールC_1～C_4アルキル、C_4～C_7シクロアルキルC_1～C_4アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該C_1～C_8アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルは、OHおよびＯ（C_1～C_4アルキル）からなる群から選択される部分で置換され得；
R^{6b}は、Hであり；

R^{6c}は、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；そして
Xaa_7は、式ＩＸのアミノ酸残基：
【化６７】



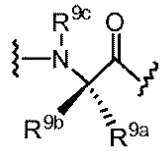
(IXa)

であり、
ここで、R^{7a}は、C_1～C_4アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、２－チエニル、およびC_1～C_4アルキルで置換されたOHからなる群から選択され；
R^{7b}は、Hおよび２－チエニルであり；
R^{7c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
そして
Xaa_8は、式Ｘａのアミノ酸残基：
【化６８】



(Xa)

であり、
ここで、R^{8a}は、$(CH_2)_{m8a}-X^{8a}$であり；
m^{8a}＝１～５であり；
X^{8a}は、Ｈ、NH_2および－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2からなる群から選択され；
R^{8b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；そして
Xaa_9は、直接の結合および式ＸＩａのアミノ酸残基
【化６９】



(XIa)

からなる群から選択され、
ここで、R^{9a}は、C_1～C_5アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され；
R^{9b}は、HおよびC_1～C_5アルキルからなる群から選択され；
ここで、R^{9a}およびR^{9b}は、５～７員のシクロアルキル環を形成し得；
R^{9c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
そして
Ｚは、NHR^{11b}であり；
ここで、R^{11b}は、Ｈ、C_1～C_8アルキル、C_4～C_8シクロアルキル、C_7～C_{12}ビシクロアルキル、C_7～C_{12}シクロアルキルアリールおよびC_1～C_4アルキルC_4～C_8シクロアルキルからなる群から選択される、項目１に記載の化合物。

（項目４）
【化７０】

Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:166);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:180);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:181);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:182);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:183);
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:184);
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:185);
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:187);
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:190);
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:192);
Occ-pro-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:193);
Occ-pip-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:194);
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:195);
Occ-ala-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:196);
Occ-pip-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:201);
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:202);
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:203);
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:204);
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:205);
Occ-ala-Pbf-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:208);
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Npg-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:217);
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:237);
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:238);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:239);
Occ-ala-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:240);
Occ-Sni-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:242);

【化７１】

Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:243）;
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:252）;
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:254）;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:265）;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:266）;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:267）;
Occ-ala-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:268）;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:269）;
(AR-201-49)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:273）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:274）;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:275）;
Oct-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:276）;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:278）;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH_2（配列番号:279）;
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:284）;
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:285）;
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:287）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(G)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:289）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Bal)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:290）;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:292）;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:293）;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2（配列番号:299）;
Occ-ala-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:304）;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:306）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:317）;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:318）;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:319）;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH_2（配列番号:320）;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH_2（配列番号:321）;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:330）;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:332）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ac)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:334）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ap)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:335）;
(AR-201-68)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:343）;
Sbt-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:345）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2（配列番号:353）;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2（配列番号:356）;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2（配列番号:358）;

【化７２】

Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:360);
Occ-ala-Phe-Apc(Me)-Met-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:361);
Occ-ala-Phe-Apc(Et)-Glu-thr--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:362);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aml-NH_2（**配列番号**:365);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Deg-NH_2（**配列番号**:366);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH_2（**配列番号**:367);
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:372);
Miy-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:373);
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2（**配列番号**:386);
Occ-ala-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2（**配列番号**:387);
Occ-ala-Phe-Egz-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:388);
Occ-ala-Phe-dap(1464)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:396);
Occ-Sni-Pff-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:406);
Occ-Sni-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:412);
Occ-Sni-Pmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:413);
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:414);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1860（**配列番号**:419);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:421);
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:425);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB725)-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:426);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB727)-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:428);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2（**配列番号**:429);
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2（**配列番号**:431);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:432);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Nmi-NH_2（**配列番号**:433);
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:436);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH_2（**配列番号**:439);
Occ-Sni-Nmf-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:442);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2（**配列番号**:443);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Npg-Asp-Pro-Che（**配列番号**:445);
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:447);
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:449);
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:452);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:453);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che（**配列番号**:454);
1319-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:455);
1320-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:456);
Occ-Sni-Mcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:463);
Occ-Sni-Pbf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（**配列番号**:464);

【化７３】

Occ-Sni-Thk-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:465);
Occ-Sni-Mtf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:466);
Occ-Sni-Phe-ctb-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:468);
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:469);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:470);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Cpg-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:471);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Che（配列番号:477);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che（配列番号:481);
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che（配列番号:482);
5587-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:488);
Occ-(AFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:491);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pca-Che（配列番号:495);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che（配列番号:496);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Che（配列番号:497);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che（配列番号:498);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che（配列番号:506);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che（配列番号:507);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che（配列番号:510);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che（配列番号:511);
(AR-314-87)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:516);
(AR-314-102)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:517);
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che（配列番号:518);
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che（配列番号:519);
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che（配列番号:521);
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2（配列番号:523);
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che（配列番号:525);
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:526);
H-Adx-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:538);
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che（配列番号:541);
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che（配列番号:548);
Occ-Sni-Phe-(AR-385-12)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:559);
Occ-Sni-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:572);
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che（配列番号:576);
H-Lys-Pro-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:581);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH_2（配列番号:601);
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2（配列番号:603).

からなる群から選択される、項目１に記載の化合物。
（項目５）

【化７４】

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2(**配列番号**:81);
Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:127);
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:130);
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:135);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:182);
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:203);
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:187);
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:204);
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:183);
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:195);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:267);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:274);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:355);
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:292);
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:332);
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:372);
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:414);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che(**配列番号**:421);
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:425);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che(**配列番号**:481);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che(**配列番号**:506);
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che(**配列番号**:507);
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2(**配列番号**:269).

からなる群から選択される、項目１に記載の化合物。

【００２０】

本発明は、本明細書中に記載される新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストが、公知のナトリウム利尿ペプチドと比べて分子サイズが著しく減少したことに起因して、体液または組織において改善されたバイオアベイラビリティ、高い化学安定性および高い代謝的安定性を提供し得るという本発明者らの知見に一部基づく。本願のある特定の実施形態は概して、本明細書中で詳細に記載されるような、改変されたアミノ酸を含み、高特異性でＮＰＲ－Ｂに結合してＮＰＲ－Ｂを活性化する、新規ペプチドに関する。

【００２１】

本発明の１つの実施形態に関して議論されるいずれの限定も、本発明の他の任意の実施形態に適用され得ることが特に企図される。さらに、本発明の任意の組成物は、本発明の任意の方法において使用され得、本発明の任意の方法を用いることにより、本発明の任意の組成物が生成され得るかまたは利用され得る。

【００２２】

本明細書中で使用されるとき、用語「ＮＰＲ－Ｂアゴニスト」とは、ＮＰＲ－Ｂを強力に活性化する本明細書中に記載される新規分子のことを指す。

【００２３】

本特許請求の範囲における用語「または」の使用は、どれか一方（ａｌｔｅｒｎａｔｉ

ｖｅ）だけを指すと明示的に示されないか、またはそのどれか一方が相互排他的でない限り、「および／または」を意味するために使用されるが、本開示は、どれか一方だけおよび「および／または」のことを指すという定義を支持する。

【００２４】

本願全体を通して、用語「約」は、ある値が、その値を決定するために使用されたデバイスおよび／または方法に対する誤差の標準偏差を含むことを指すために使用される。

【００２５】

本明細書中で使用されるとき、「ａ」または「ａｎ」は、明らかに他のことを示さない限り、１つ以上を意味し得る。本明細書の請求項（複数可）において使用されるとき、単語「ａ」または「ａｎ」は、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」とともに使用されるとき、１つまたは１つより多いということを意味し得る。本明細書中で使用されるとき、「別の」は、少なくとも第２またはそれ以上のことを意味し得る。

【００２６】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかしながら、本発明の精神内および範囲内での様々な変更および改変がこの詳細な説明から当業者に明らかになるので、その詳細な説明および特定の例は、本発明の好ましい実施形態を示すが、例示の目的だけで与えられることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００２７】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明のある特定の局面をさらに実証するために含められる。本発明は、本明細書中に提示される特定の実施形態の詳細な説明とともにこれらの図面の１つ以上を参照することにより、より良く理解され得る。

【図１】図１は、ＡＮＰ（配列番号１）、ＢＮＰ（配列番号２）およびＣＮＰ（配列番号３）のアミノ酸配列を図示している。

【図２】図２は、ＧＴＭ－３細胞におけるサイクリックＧＭＰ生成に対するＣＮＰ、ＡＮＰ、ＢＮＰおよびミニ－ＡＮＰ（配列番号１８）の作用を図示している。ＧＴＭ－３細胞は、ＮＰＲ－Ｂを発現することが示されている（Ｐａｎｇら、１９９６，Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ．３７：１７２４－１７３１）。それらの細胞をＣＮＰ（三角）、ＡＮＰ（四角）、ＢＮＰ（菱形）およびミニ－ＡＮＰ（丸）で処理した。これらの記号は、平均値および標準偏差を表している。使用した化合物の最高濃度は、ＡＮＰ、ＢＮＰおよびミニ－ＡＮＰについては４５μＭであり、ＣＮＰについては５μＭだった。４パラメータロジスティック方程式を用いて、ＥＣ５０値を決定した。ＣＮＰ ＥＣ５０＝３８．８ｎＭ、ＡＮＰ ＥＣ５０＝１．６３μＭ、ＢＮＰ ＥＣ５０＝１．１８μＭ、ミニ－ＡＮＰ ＥＣ５０＞４５μＭ。各化合物のＥｍａｘ（最大活性化）を、ＣＮＰの最大活性化と比較して決定した。すなわち、ＣＮＰ Ｅｍａｘ＝１００％、ＡＮＰ Ｅｍａｘ＝１５％、ＢＮＰ Ｅｍａｘ＝２０％およびミニ－ＡＮＰ Ｅｍａｘ＝０％。

【図３】図３は、ＮＰＲ－Ａをトランスフェクトされた２９３－Ｔ細胞におけるサイクリックＧＭＰ生成に対するＣＮＰ、ＡＮＰ、ＢＮＰおよびミニ－ＡＮＰの作用を図示している。ＮＰＲ－Ａをトランスフェクトされた２９３－Ｔ細胞をＣＮＰ（三角）、ＡＮＰ（四角）、ＢＮＰ（菱形）およびミニ－ＡＮＰ（丸）で処理した。これらの記号は、平均値および標準偏差を表している。４パラメータロジスティック方程式を用いて、EC_{50}を決定した。ＡＮＰのEC_{50}＝７３．０ｎＭ、ＣＮＰのEC_{50}＝１．６０μＭ、ＢＮＰのEC_{50}＝１．８５μＭ，ミニ－ＡＮＰのEC_{50}＝１．５４μＭ。

【発明を実施するための形態】

【００２８】

例示的な実施形態の説明

本発明は、公知のナトリウム利尿ペプチドと比べて改善されたバイオアベイラビリティを有する新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストが、高い眼内圧を低下させるためおよび緑内障を処置するために有用であるという知見に一部基づく。したがって、本発明は概して、新規ＮＰＲ－Ｂアゴニスト、およびナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿タンパク質によ

って媒介される障害を処置するまたは予防する方法におけるそれらの使用に関する。１つの特に好ましい実施形態において、本明細書中に記載される新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、好ましくは、本明細書中に記載されるような１つ以上の新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む薬学的組成物を用いて、緑内障に関連することが多い高い眼内圧を低下させることによって、緑内障などの眼疾患の処置のために製剤化される。他の好ましい実施形態において、本明細書中に記載される新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、他のナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿タンパク質によって媒介される障害（例えば、心臓血管障害、腎障害、肺障害、骨格障害、受精能障害（ｆｅｒｔｉｌｉｔｙ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）および線維症）を処置するために製剤化される。

【００２９】

すべての公知のＮＰの顕著な特徴は、分子内のシステイン架橋によって形成される１７アミノ酸の環である（図１を参照のこと）。上記ＮＰの環状構造の完全性は、機能活性、すなわち、ＮＰレセプターによって形質導入されるｃＧＭＰ生成にとって重要であると考えられる。本発明者らは、公知のＮＰと比べて、高い化学的安定性および代謝的安定性ならびに改善されたバイオアベイラビリティを有する、本明細書中に記載される新規ペプチドなどのある特定の直鎖ペプチドが、ナトリウム利尿ペプチドまたはナトリウム利尿タンパク質によって媒介される障害の処置において有用であることを発見した。

【００３０】

Ａ．新規ペプチド

本発明は、公知のナトリウム利尿ペプチドの生物学的活性と比べて、ある特定の局面において改善された生物学的活性を有する新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを提供する。本発明の新規ペプチドは、通常および通常でないアミノ酸を含む。通常のアミノ酸は、下記の表１に示されるような標準的な３文字コードに従って特定される。

【００３１】

表１：通常のアミノ酸については、３文字コードを使用した：

【００３２】

【表１】

３文字コード	アミノ酸	３文字コード	アミノ酸
Ala	アラニン	Met	メチオニン
Cys	システイン	Asn	アスパラギン
Asp	アスパラギン酸	Pro	プロリン
Glu	グルタミン酸	Gln	グルタミン
Phe	フェニルアラニン	Arg	アルギニン
Gly	グリシン	Ser	セリン
His	ヒスチジン	Thr	トレオニン
Ile	イソロイシン	Val	バリン
Lys	リジン	Trp	トリプトファン
Leu	ロイシン	Tyr	チロシン

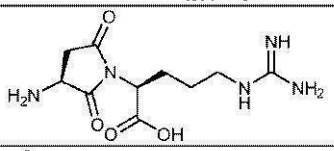
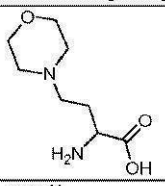
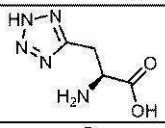
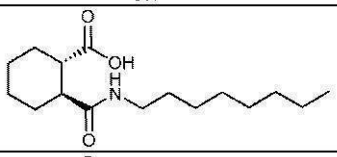
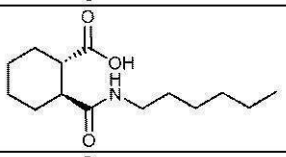
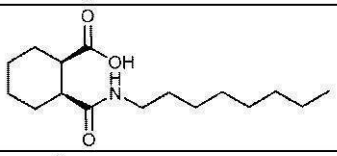
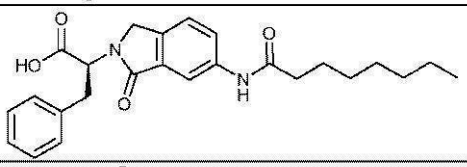
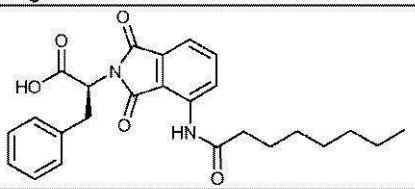
通常でないアミノ酸は、本発明の新規ＮＰＲ－Ｂアゴニスト内に存在するとき、３文字コードまたは他の省略形に従って特定される。下記の表２は、正式な名称、３文字コードまたは省略形、および本明細書中に記載される新規ペプチドの配列中に現れる通常でないアミノ酸の各々の構造物を提供する。

【００３３】

表２：通常でないアミノ酸および他の化学構造物の省略形のリスト

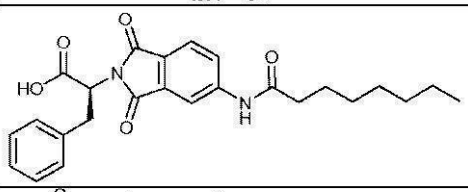
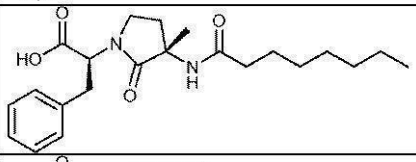
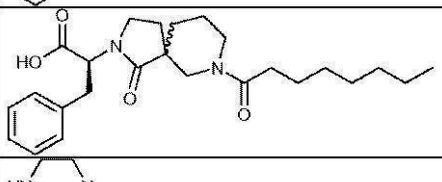
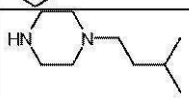
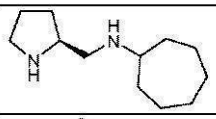
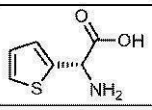
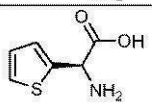
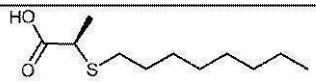
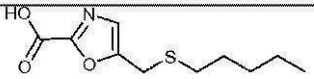
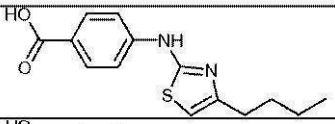
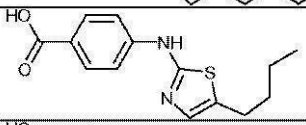
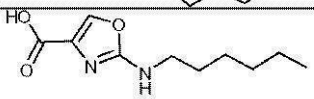
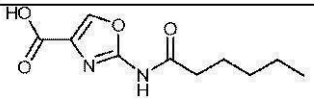
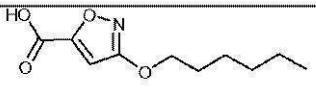
【００３４】

【表２－０１】

名称	省略形	構造物
(S)-2-((S)-3-アミノ-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)-5-グアニジノペンタン酸	Dim-Arg	
rac-2-アミノ-4-モルホリノブタン酸	AR-385-017	
(S)-2-アミノ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン酸	AR-314-145	
rac(1S,2S)-2-(オクチルカルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	AR-314-171	
rac(1S,2S)-2-(ヘキシルカルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	AR-314-170	
rac(1R,2S)-2-オクチルカルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	AR-314-169	
(S)-2-(6-オクタンアミド-1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-フェニルプロパン酸	AR-385-008	
(S)-2-(4-オクタンアミド-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-フェニルプロパン酸	AR-314-172	

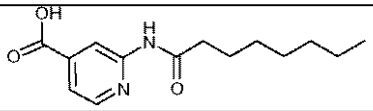
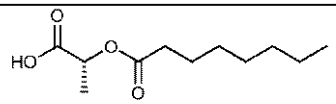
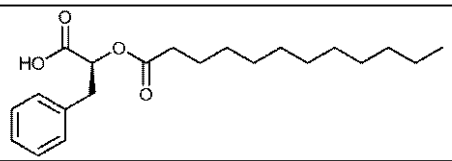
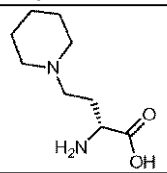
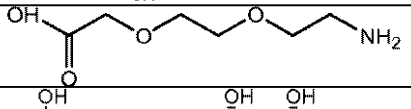
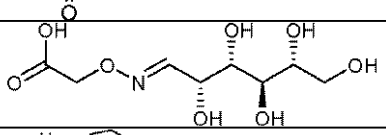
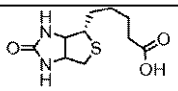
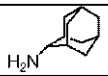
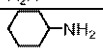
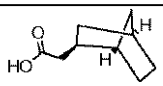
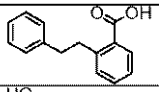
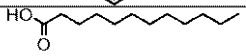
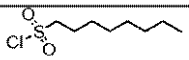
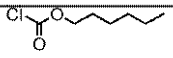
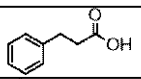
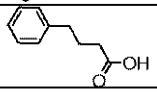
【００３５】

【表２－０２】

名称	省略形	構造物
(S)-2-(5-オクタンアミド-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-フェニルプロパン酸	AR-385-042	
(S,S)-2-(3-メチル-3-オクタノイルアミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-3-フェニル-プロピオン酸	AR-314-102	
2-(7-オクタノイル-1-オキソ-2,7-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-2-イル)-3-フェニル-プロピオン酸	AR-314-087	
1-(3-メチル-ブチル)-ピペラジン	AR-201-124	
シクロヘプチル-ピロリジン-2-イルメチル-アミン	ES-283-049	
(S)-アミノ-チオフェン-2-イル-酢酸	BB727	
(R)-アミノ-チオフェン-2-イル-酢酸	BB726	
2-オクチルスルファニル-プロピオン酸	AR-201-073	
5-ペンチルスルファニルメチル-オキサゾール-2-カルボン酸	AR-201-072	
4-(4-ブチル-チアゾール-2-イルアミノ)-安息香酸	AR-201-069	
4-(5-ブチル-チアゾール-2-イルアミノ)-安息香酸	AR-201-068	
2-ヘキシルアミノ-オキサゾール-4-カルボン酸	AR-201-062	
2-ヘキサノイルアミノ-オキサゾール-4-カルボン酸	AR-201-059	
3-ヘキシルオキシ-イソオキサゾール-5-カルボン酸	AR-201-058	

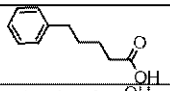
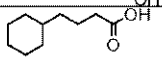
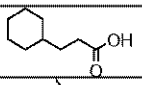
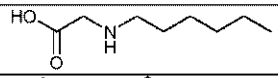
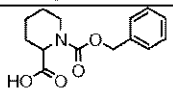
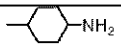
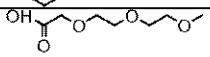
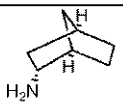
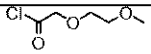
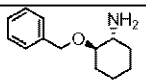
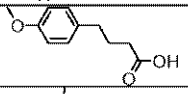
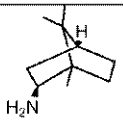
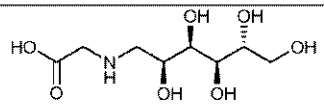
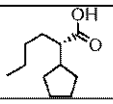
【００３６】

【表２－０３】

名称	省略形	構造物
2-ヘキサノイルアミノ-イソニコチン酸	AR-201-054	
オクタン酸1-カルボキシ-エチルエステル	AR-201-049	
ドデカン酸1-カルボキシ-2-フェニル-エチルエステル	AR-201-048	
(R)-2-アミノ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタン酸	abu(pip)	
8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸	Adx	
(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシ-ヘキシリデンアミノオキシ)-酢酸	Gluc-Aoa	
5-((4S)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタン酸	74	
アダマンタン-2-イル-アミン	504	
シクロヘキシルアミン	558	
シクロペンチルアミン	559	
2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)酢酸	779	
2-フェネチル-安息香酸	785	
ドデカン酸	832	
アニリン	873	
オクタンスルホニルクロリド	933	
クロロギ酸ヘキシル	1270	
3-フェニル-プロピオン酸	1281	
4-フェニル-酪酸	1319	

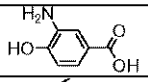
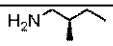
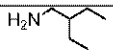
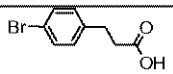
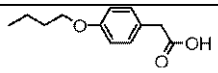
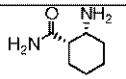
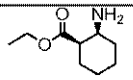
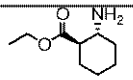
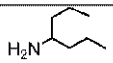
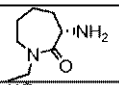
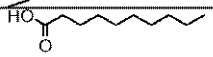
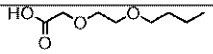
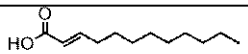
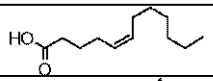
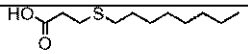
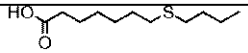
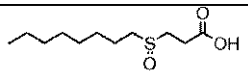
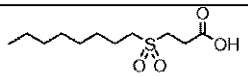
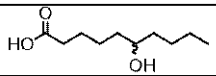
【００３７】

【表２－０４】

名称	省略形	構造物
5-フェニル-ペンタン酸	1320	
4-シクロヘキシル-酪酸	1339	
3-シクロヘキシル-プロピオン酸	1340	
(S)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン	1381	
2-(ヘキシルアミノ)酢酸	1625-Ac	
ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル	1695	
4-メチル-シクロヘキシル-アミン	1859	
(1R,2R)-2-メチルシクロヘキサンアミン	1860	
2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸	1888	
(1R,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン	1906	
(2-メトキシ-エトキシ)-アセチルクロリド	1913	
(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキサンアミン	1934	
(S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン	2118	
(S)-3-メチルピペリジン	2137	
4-(4-メトキシ-フェニル)-酪酸	2553	
(1R,2R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン	2797	
2-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシルアミノ)酢酸	2857-Ac	
シクロブチル-アミン	2906	
(S)-2-シクロペンチルヘキサン酸	3218	

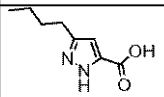
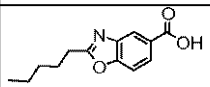
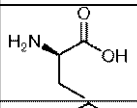
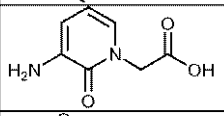
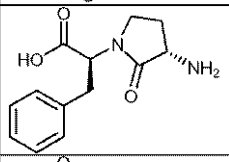
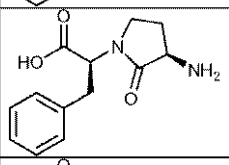
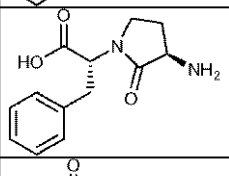
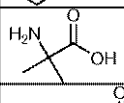
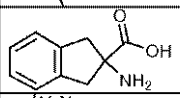
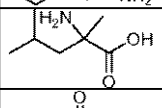
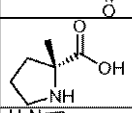
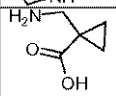
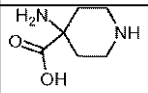
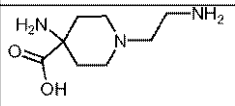
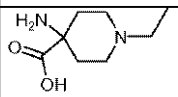
【００３８】

【表２－０５】

名称	省略形	構造物
3-アミノ-4-ヒドロキシ-安息香酸	3421	
1-エチル-プロピル-アミン	3791	
(R)-2-メチルブタン-1-アミン	3806	
2-エチル-ブチル-アミン	3816	
3-(4-ブロモ-フェニル)-プロピオン酸	4703	
(4-ブトキシ-フェニル)-酢酸	4734	
(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキサンカルボキサミド	5116	
(1R, 2S)-エチル2-アミノシクロヘキサンカルボキシレート	5118	
(1R, 2R)-エチル2-アミノシクロヘキサンカルボキシレート	5119	
1-プロピル-ブチル-アミン	5121	
(S)-3-アミノ-1-エチルアゼパン-2-オン	5164	
デカン酸	5587	
(2-ブトキシ-エトキシ)-酢酸	6013	
(E)-ドデカ-2-エン酸	6014	
(Z)-ドデカ-5-エン酸	6015	
(2S)-2-オクチルシクロプロパンカルボン酸	6056	
3-オクチルスルファニル-プロピオン酸	6057	
7-ブチルスルファニル-ヘプタン酸	6058	
3-(オクタン-1-スルフィニル)-プロピオン酸	6059	
3-(オクタン-1-スルホニル)-プロピオン酸	6059(O)	
rac-6-ヒドロキシ-デカン酸	(6071-OH)	

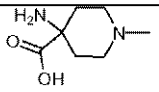
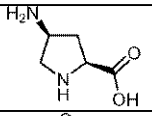
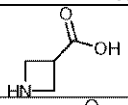
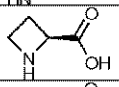
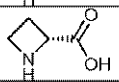
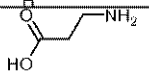
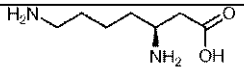
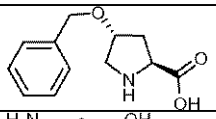
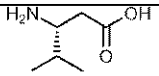
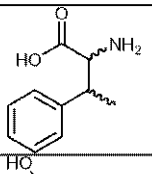
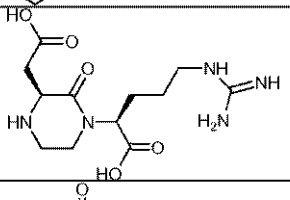
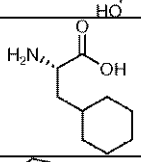
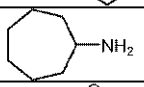
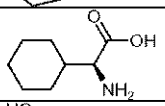
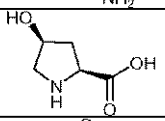
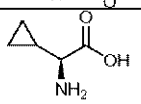
【００３９】

【表２－０６】

名称	省略形	構造物
rac-7-ヒドロキシ-ドデカン酸	(6072-OH)	
5-ブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸	6182	
2-ペンチル-ベンゾオキサゾール-5-カルボン酸	6988	
(R)-2-アミノブタン酸	abu	
3-アミノ-1-カルボキシメチル-ピリジン-2-オン	Acp	
(S)-2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパン酸	AFL	
(S)-2-((R)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパン酸	aFL	
(S)-2-((R)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパン酸	afL	
2-アミノイソ酪酸	Aib	
2-アミノインダン-2-カルボン酸	Aic	
rac-α-メチル-ロイシン	Aml	
(R)-α-メチル-プロリン	Amp	
1-アミノメチル-シクロプロパンカルボン酸	Amcp	
4-アミノ-ピペリジン(piperdine)-4-カルボン酸	Apc	
4-アミノ-1-(2-アミノ-エチル)-ピペリジン-4-カルボン酸	Apc(Ae)	
4-アミノ-1-エチル-ピペリジン-4-カルボン酸	Apc(Et)	

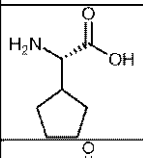
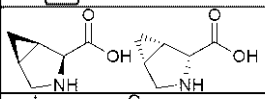
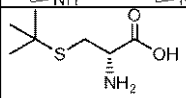
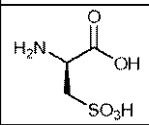
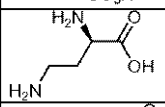
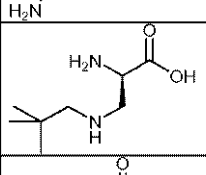
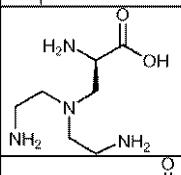
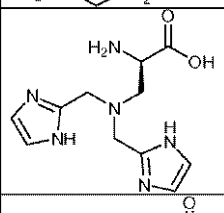
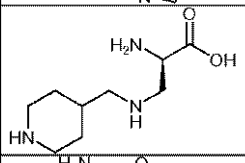
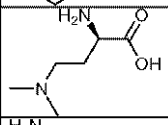
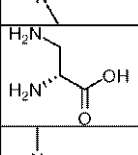
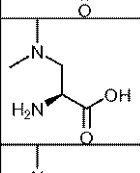
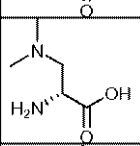
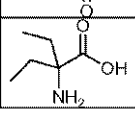
【００４０】

【表２－０７】

名称	省略形	構造物
4-アミノ-1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸	Apc(Me)	
(2S, 4S)-4-アミノピロリジン-2-カルボン酸	Apr	
アゼチジン-3-カルボン酸	Az3	
(S)-アゼチジン-2-カルボン酸	Aze	
(R)-アゼチジン-2-カルボン酸	aze	
β-アラニン	Bal	
(S)-β-ホモリジン	Bhk	
(2S, 4R)-4-(ベンジルオキシ)ピロリジン-2-カルボン酸	Bhp	
(R)-β-ホモロイシン	Ble	
rac-2-アミノ-3-フェニル-酪酸	Bmf	
(S)-2-((S)-3-(カルボキシメチル)-2-オキソピペラジン-1-イル)-5-グアニジノペンタン酸	cDR	
(S)-β-シクロヘキシルアラニン	Cha	
シクロヘプチル-アミン	Che	
(S)-シクロヘキシルグリシン	Chg	
(2S, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	Chy	
(S)-2-アミノ-2-シクロプロピル酢酸	Cpa	

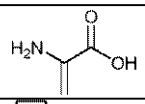
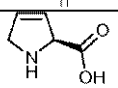
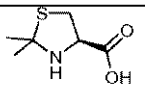
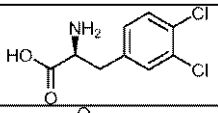
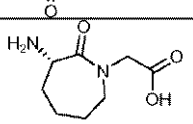
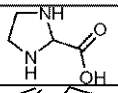
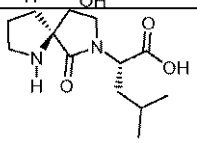
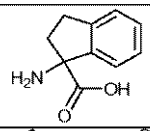
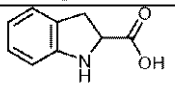
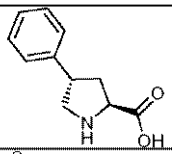
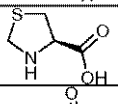
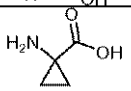
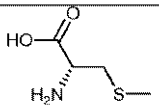
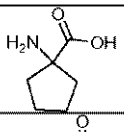
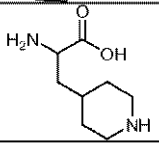
【００４１】

【表２－０８】

名称	省略形	構造物
(S)-2-アミノ-2-シクロペンチル酢酸	Cpg	
rac-(3R,4S)-cis-メタノプロリン	Cpp	
(S)-2-アミノ-3-(tert-ブチルチオ)プロパン酸	ctb	
(S)-2-アミノ-3-スルホプロパン酸	Cya	
(R)-2,4-ジアミノブタン酸	dab	
(R)-2-アミノ-3-(ネオペンチルアミノ)プロパン酸	dap(1464)	
(R)-2-アミノ-3-(ビス(2-アミノエチル)アミノ)プロパン酸	dap(6263)2	
(R)-2-アミノ-3-(ビス((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)プロパン酸	dap(3846)2	
(R)-2-アミノ-3-(ピペリジン-4-イルメチルアミノ)プロパン酸	dap(6238)	
((R)-2-アミノ-4-(ジメチルアミノ)ブタン酸	dab(Me2)	
(R)-2,3-ジアミノプロパン酸	dap	
(S)-2-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロパン酸	Dap(Me2)	
(R)-2-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロパン酸	dap(Me2)	
2-アミノ-2-エチル-酪酸	Deg	

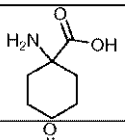
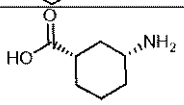
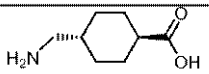
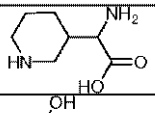
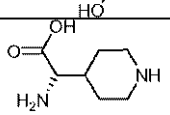
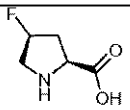
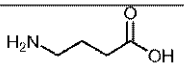
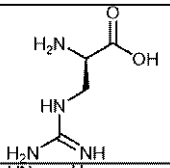
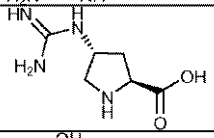
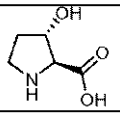
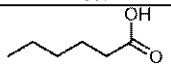
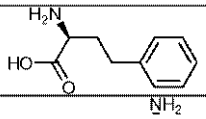
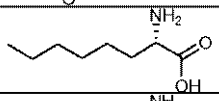
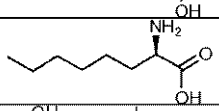
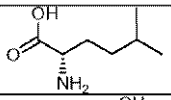
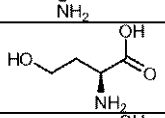
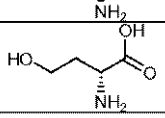
【００４２】

【表２－０９】

名称	省略形	構造物
2-アミノアクリル酸	Dha	
(S)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸	Dhp	
(R)-2,2-ジメチルチアゾリジン-4-カルボン酸	Dtp	
(S)-3,4-ジクロロ-フェニルアラニン	Eaa	
(S)-2-(3-アミノ-2-オキソアゼパン-1-イル)酢酸	Eah	
rac-イミダゾリジン-2-カルボン酸	Eal	
(S)-4-メチル-2-((S)-6-オキソ-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ペンタン酸	Eam	
rac-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸	Eao	
2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸	Eat	
(2S,4S)-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	Eay	
(R)-チアゾリジン-4-カルボン酸	Eaz	
1-アミノシクロプロパンカルボン酸	Ebc	
(R)-2-アミノ-3-(メチルスルファニル)プロパン酸	Ebe	
1-アミノ-シクロペンタンカルボン酸	Eca	
2-アミノ-3-ピペリジン-4-イル-プロピオン酸	Egg	

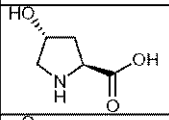
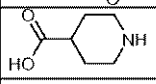
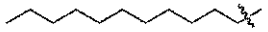
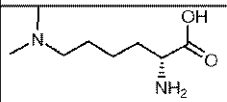
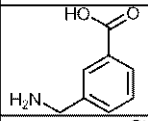
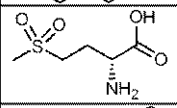
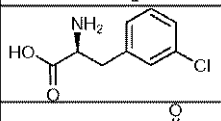
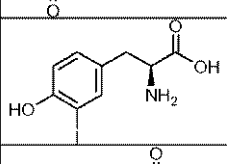
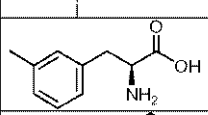
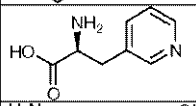
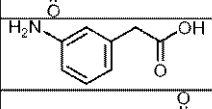
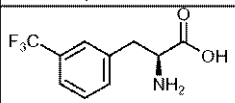
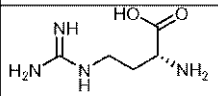
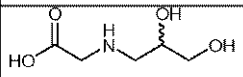
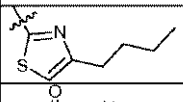
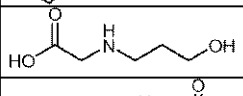
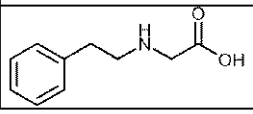
【００４３】

【表２－１０】

名称	省略形	構造物
1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	Egz	
(1S, 3R)-3-アミノシクロヘキサンカルボン酸	Fio	
trans-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸	Fir	
アミノ-ピペリジン-3-イル-酢酸	Fhy	
(S)-2-アミノ-2-(ピペリジン-4-イル)酢酸	Fhz	
(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸	Fpr	
4-アミノ酪酸	Gab	
(R)-2-アミノ-3-グアニジノプロパン酸	gdp	
(2S, 4R)-4-グアニジノピロリジン-2-カルボン酸	Gup	
(2S, 3S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	H3p	
ヘキサン酸	Hex	
(S)-ホモ-フェニルアラニン	Hfe	
(S)-2-アミノオクタン酸	Hgl	
(R)-2-アミノオクタン酸	hgl	
(S)-2-アミノ-5-メチルヘキサン酸	Hle	
(S)-ホモ-セリン	Hse	
(R)-ホモ-セリン	hse	

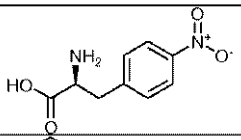
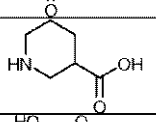
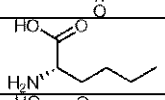
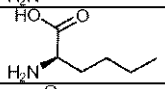
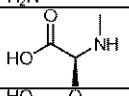
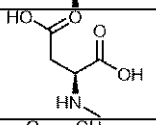
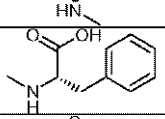
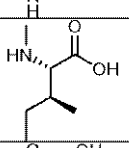
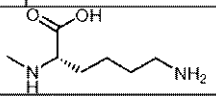
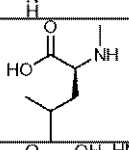
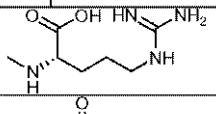
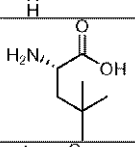
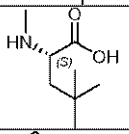
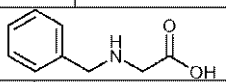
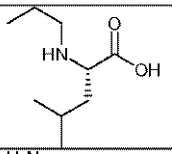
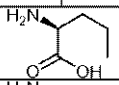
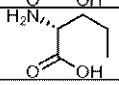
【００４４】

【表２－１１】

名称	省略形	構造物
(2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸	Hyp	
ピペリジン-4-カルボン酸	Inp	
ドデカン	*Lau*	
(R)-2-アミノ-6-(ジメチルアミノ)ヘキサン酸	lys(Me2)	
3-アミノメチル-安息香酸	Mam	
(R)-2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ブタン酸	$metO_2$	
(S)-メタ-クロロ-フェニルアラニン	Mcf	
(S)-4-ヒドロキシ-3-ヨード-フェニルアラニン	Miy	
(S)-メタ-メチル-フェニルアラニン	Mmf	
(S)-3-(3-ピリジル)-アラニン	Mpa	
(3-アミノ-フェニル)-酢酸	Mpe	
(S)-メタ-トリフルオロメチル-フェニルアラニン	Mtf	
(R)-2-アミノ-4-グアニジノブタン酸	nar	
rac-(2,3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ)-酢酸	Nbhp	
4-ブチル-チアゾール	Nbt	
(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)酢酸	Nhpr	
フェネチルアミノ-酢酸	NHfe	

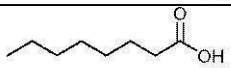
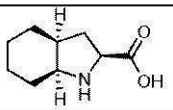
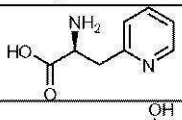
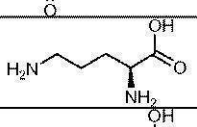
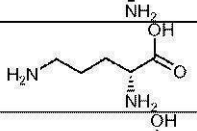
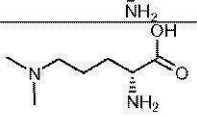
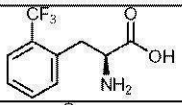
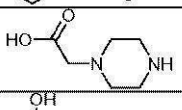
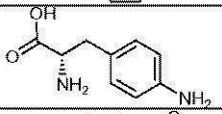
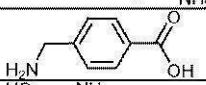
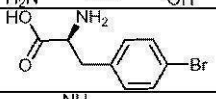
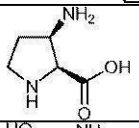
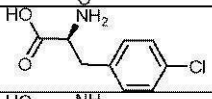
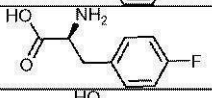
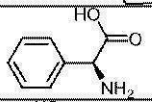
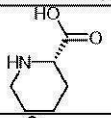
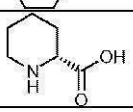
【００４５】

【表２－１２】

名称	省略形	構造物
(S)-パラ-ニトロ-フェニルアラニン	Nif	
rac-ニペコチン酸	Nip	
(S)-ノルロイシン	Nle	
(R)-ノルロイシン	nle	
(S)-N-メチル-アラニン	Nma	
(S)-N-メチル-アスパラギン酸	Nmd	
(S)-N-メチル-フェニルアラニン	Nmf	
(S)-N-メチル-イソロイシン	Nmi	
(S)-N-メチル-リジン	Nmk	
(S)-N-メチル-ロイシン	Nml	
(S)-N-メチル-アルギニン	Nmr	
(S)-2-アミノ-4,4-ジメチルペンタン酸	Npg	
4,4-ジメチル-2-メチルアミノ-ペンタン酸	SH-112-158	
ベンジルアミノ-酢酸	NPhe	
(S)-4-メチル-2-(プロピルアミノ)ペンタン酸	Npl	
(S)-ノルバリン	Nva	
(R)-ノルバリン	nva	

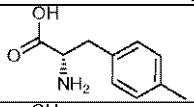
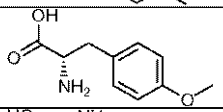
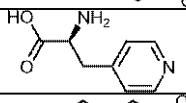
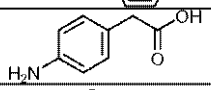
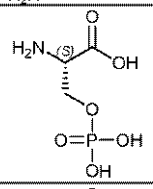
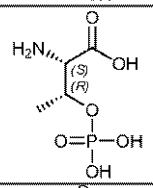
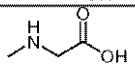
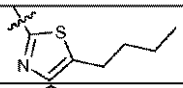
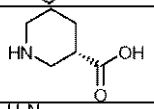
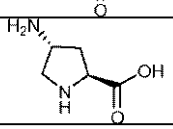
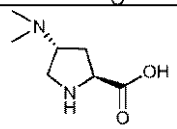
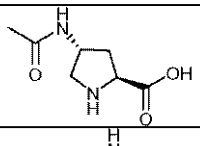
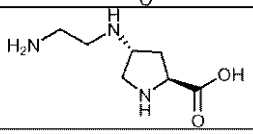
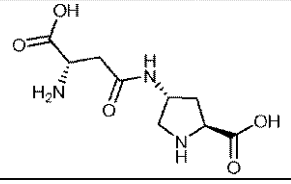
【００４６】

【表２－１３】

名称	省略形	構造物
オクタン酸	Occ	
オクタン	Oct	
(2S, 3aS, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸	Oic	
(S)-3-(2-ピリジル)-アラニン	Opa	
(S)-オルニチン	Orn	
(R)-オルニチン	orn	
(R)-2-アミノ-5-(ジメチルアミノ)ペンタン酸	orn(Me2)	
(S)-オルト-トリフルオロメチル-フェニルアラニン	Otf	
ピペラジン-1-イル-酢酸	Paa	
(S)-パラ-アミノ-フェニルアラニン	Paf	
(4-アミノメチル)-安息香酸	Pam	
(S)-パラ-ブロモ-フェニルアラニン	Pbf	
(2S, 3R)-3-アミノピロリジン-2-カルボン酸	Pca	
(S)-パラ-クロロ-フェニルアラニン	Pcf	
(S)-パラ-フルオロ-フェニルアラニン	Pff	
(S)-フェニルグリシン	Phg	
(S)-ピペコリン酸	Pip	
(R)-ピペコリン酸	pip	

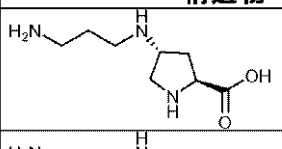
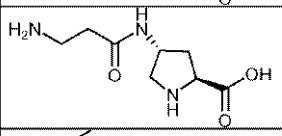
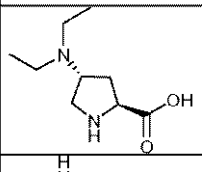
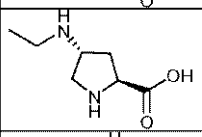
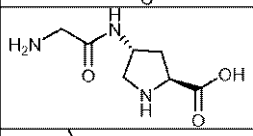
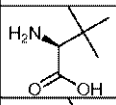
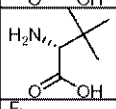
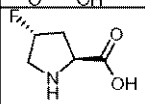
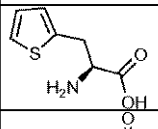
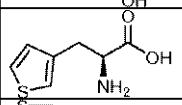
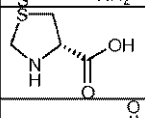
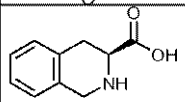
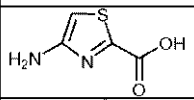
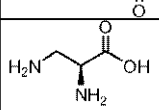
【００４７】

【表２－１４】

名称	省略形	構造物
(S)-パラ-メチル-フェニルアラニン	Pmf	
(S)-パラ-メトキシ-フェニルアラニン	Pmy	
(S)-3-(4-ピリジル)-アラニン	Ppa	
(4-アミノ-フェニル)-酢酸	Ppe	
(S)-2-アミノ-3-(ホスホノオキシ)プロパン酸	Pse	
(2S, 3R)-2-アミノ-3-(ホスホノオキシ)ブタン酸	Pth	
サルコシン	Sar	
5-ブチル-チアゾール	Sbt	
(S)-ニペコチン酸	Sni	
(2S, 4R)-4-アミノピロリジン-2-カルボン酸	Tap	
(2S, 4R)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(2Me)	
(2S, 4R)-4-アセトアミドピロリジン-2-カルボン酸	Tap(Ac)	
(2S, 4R)-4-(2-アミノエチルアミノ)ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(Ae)	
(2S, 4R)-4-(S)-3-アミノ-3-カルボキシプロパンアミド)ピロリジン-2-カルボン酸(carboxylic aicd)	Tap(Asp(-))	

【００４８】

【表２－１５】

名称	省略形	構造物
4-(3-アミノ-プロピルアミノ)-ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(Ap)	
(2S, 4R)-4-(3-アミノプロパンアミド)ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(Bal)	
(2S, 4R)-4-(ジエチルアミノ)ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(Et2)	
(2S, 4R)-4-(エチルアミノ)ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(Et)	
(2S, 4R)-4-(2-アミノアセトアミド)ピロリジン-2-カルボン酸	Tap(G)	
(S)-α-tert-ブチルグリシン	Tbg	
(R)-α-tert-ブチルグリシン	tbg	
(2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸	Tfp	
(S)-2-チエニル-アラニン	Thi	
(S)-3-チエニル-アラニン	Thk	
(S)-チアゾリジン-4-カルボン酸	Thz	
(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	Tic	
4-アミノ-チアゾール-2-カルボン酸	Tnc	
(S)-2, 3-ジアミノ-プロピオン酸(側鎖延長)	Udp	

本発明の新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、式Ｉの一般的なアミノ酸配列：

Ｂ－Ｘａａ$_{1}$－Ｘａａ$_{2}$－Ｘａａ$_{3}$－Ｘａａ$_{4}$－Ｘａａ$_{5}$－Ｘａａ$_{6}$－Ｘａａ$_{7}$－Ｘａａ$_{8}$－Ｘａａ$_{9}$－Ｘａａ$_{10}$－Ｚ（Ｉ）

を含み、ここで、

Ｂは、Ｈ、Ｒ^{b1}－、Ｒ^{b2}－Ｃ（Ｏ）－、Ｒ^{b2}－Ｓ（Ｏ$_{2}$）－、Ｒ^{b3}－Ｂａａ－からなる群から選択され；

Ｂａａは、通常のα－アミノ酸、通常でないα－アミノ酸またはβ－アミノ酸であり；

Ｒ^{b1}は、ＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}、ＯＨ、ＯＲ^{b6}、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$環状アルキル、アリール、ヘテ

ロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルケニル；$NR^{b4}R^{b5}$、OHまたはOR^{b6}によって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルアリール；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキニル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたアリールC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルC_3～C_8環状アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_3～C_6環状アルキルC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルチオC_2～C_{10}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホニルC_1～C_4アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホキシルC_1～C_{10}アルキル；$C_{1\sim8}$アルキルによって必要に応じて置換された$CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}-$，２－チアゾロから選択され；

$qb=0\sim3$であり、

$nb=1\sim3$であり、

$mb=1\sim3$であり、

$pb=1\sim3$であり、

R^{b2}は、$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、$OR^{b6}$$C_3$～$C_8$環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルケニル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたアリールC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、$OR^{b6}$$C_3$～$C_8$環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキニル；$NR^{b4}R^{b5}$、OHまたはOR^{b6}によって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルアリール；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_{12}アルキルC_3～C_8環状アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、$OR^{b6}$$C_3$～$C_8$環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_3～C_6環状アルキルC_1～C_{12}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルチオC_1～C_{10}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホニルC_1～C_{10}アルキル；$NR^{b4}R^{b5}$、OH、OR^{b6}、C_3～C_8環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたC_1～C_9アルキルスルホキシルC_1～C_4アルキル、$CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2_(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}-$から選択され；

$qb=0\sim3$であり、

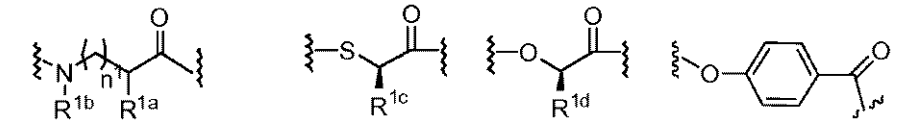
$nb=1\sim3$であり、

$mb=1\sim3$であり、

ｐｂ＝０～３であり、Ｒ^{b3}は、Ｈ、Ｒ^{b1}－、Ｒ^{b2}－Ｃ（Ｏ）－またはＲ^{b2}－Ｓ（Ｏ$_2$）－から選択され；
Ｒ^{b4}、Ｒ^{b5}およびＲ^{b6}は、独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され、そして
Ｘａａ$_1$は、直接の結合、通常のα－アミノ酸；通常でないα－アミノ酸；β－アミノ酸；γ－アミノ酸；または式ＩＩａ～ｙの残基：

【００４９】

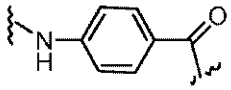
【化１】

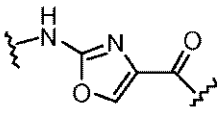

(IIa)

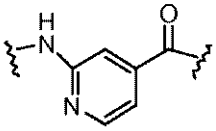
(IIb)

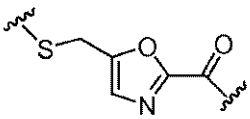
(IIc)

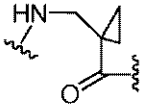
(IId)

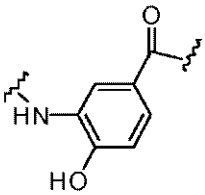

(IIe)

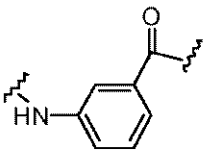

(IIf)

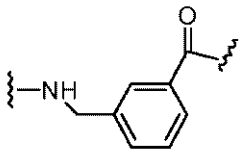

(IIg)

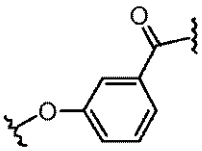

(IIh)

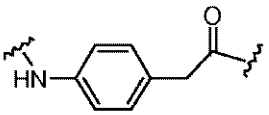

(IIi)

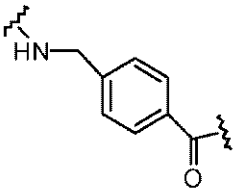

(IIj)

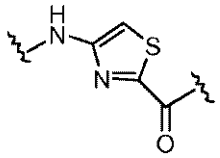

(IIk)

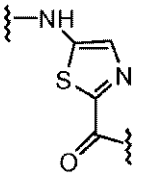

(IIl)

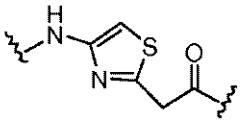

(IIm)

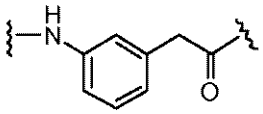

(IIn)

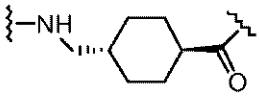

(IIo)

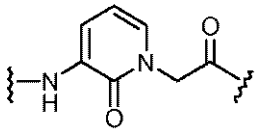

(IIp)

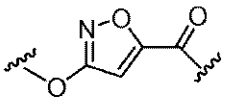

(IIq)

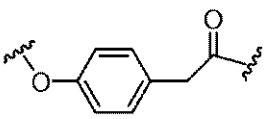

(IIr)

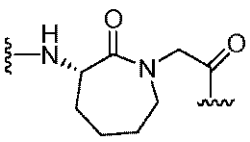

(IIs)

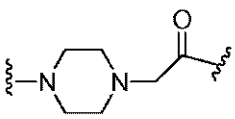

(IIt)


(IIu)


(IIv)

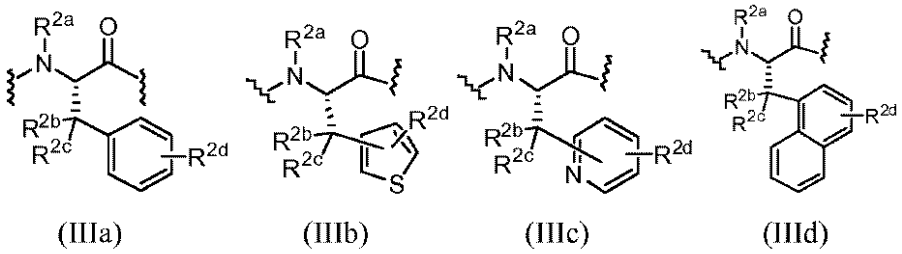

(IIw)


(IIx)

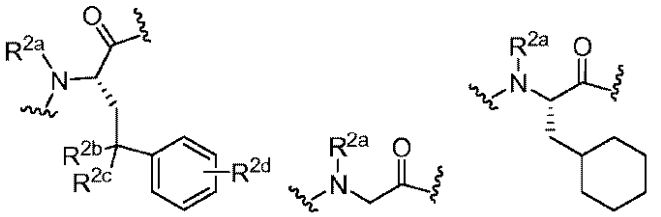

(IIy)

からなる群から選択され、

R^{1a}は、H、C_1～C_6アルキルから選択され；
R^{1b}は、H、OHによって必要に応じて置換されたC_1～C_6アルキル、OHによって必要に応じて置換された（ｓｕｂｓｔｉｕｔｅｄ）ヒドロキシC_1～C_6アルキルから選択され；
R^{1c}は、H、C_1～C_6アルキルから選択され；
R^{1d}は、H、C_1～C_6アルキルから選択され；
R^{1a}およびR^{1b}は、一緒にあわせて複素環式環を形成し得；
n^1は、０～３であり；
Xaa_2は、式ＩＩＩａ～ｇのアミノ酸残基：
【００５０】
【化２】

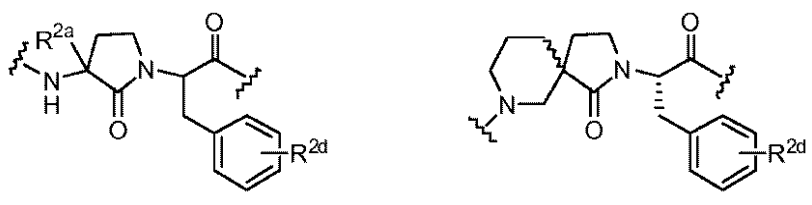


(IIIa)　(IIIb)　(IIIc)　(IIId)



(IIIe)　(IIIf)　(IIIg)

であり、ここで、
R^{2a}は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、C_1～C_2アルキルC_3～C_7シクロアルキルおよびアリールC_1～C_2アルキルからなる群から選択され；
R^{2b}およびR^{2c}は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル；およびイソプロピルからなる群から選択されるが、ただし、R^{2b}およびR^{2c}のうちの少なくとも１つはHであり；
R^{2d}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、H、Ｃｌ、F、Ｂｒ、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{2e}およびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{2a}およびR^{2b}またはR^{2a}およびR^{2c}は、一緒にあわせて複素環式環を形成し得；
R^{2e}は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択されるか；
または
Xaa_1およびXaa_2は、共に、式ＩＶａ～ｂのアミノ酸残基
【００５１】
【化３】



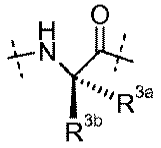
(IVa)　(IVb)

から選択され得、

Ｘａａ$_3$は、Ｇｌｙ、Ａｌａ、通常のＤ－α－アミノ酸、通常でないＤ－α－アミノ酸および式Ｖａのアミノ酸残基：

【００５２】

【化４】



(Va)

からなる群から選択され、

ここで、Ｒ^{3a}は、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{3b}は、Ｈ、－（ＣＨ$_2$）$_{n3a}$－Ｘ^{3a}からなる群から選択され；

ｎ３ａは、１～５であり；

Ｘ^{3a}は、Ｈ、ＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}からなる群から選択され；

Ｒ^{3c}およびＲ^{3d}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－（Ｃ＝Ｎ）－ＮＨ$_2$および－（ＣＨ$_2$）$_{n3b}$Ｘ^{3b}からなる群から選択され；

ｎ３ｂは、１～４であり；

Ｘ^{3b}は、ＮＲ^{3e}Ｒ^{3f}、Ｃ$_5$～Ｃ$_6$ヘテロアリール、Ｃ$_4$～Ｃ$_7$ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（＝Ｎ）ＮＨ$_2$からなる群から選択され；

Ｒ^{3e}およびＲ^{3f}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルからなる群から選択され、

ここで、Ｒ^{3e}およびＲ^{3f}は、環状構造物を形成し得；

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、連結されて環状構造物を形成し得るか；

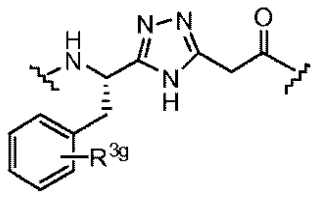
もしくはＲ^{3a}およびＲ^{3b}は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて複素環式構造物を形成し得るか；

または

Ｘａａ$_2$およびＸａａ$_3$は、共に、式Ｖｂのアミノ酸残基：

【００５３】

【化５】



(Vb)

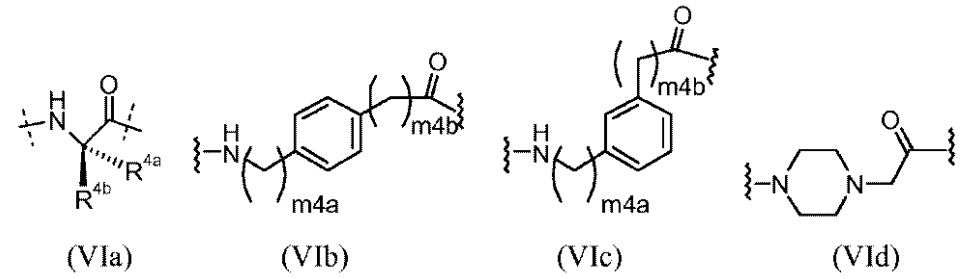
から選択され得、ここで、Ｒ^{3g}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、ＮＯ$_2$、ＮＨ$_2$、ＣＮ；ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＯＲ^{3h}およびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{3h}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され、

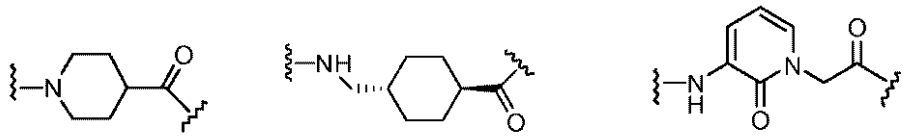
Ｘａａ$_4$は、式ＶＩａ～ｈのアミノ酸残基

【００５４】

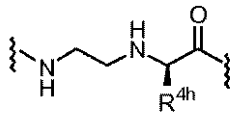
【化６】



(VIa) (VIb) (VIc) (VId)



(VIe) (VIf) (VIg)

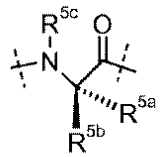


(VIh)

であり、ここで、R^{4a}は、Hと、OH、CO_2R^{4c}、C（＝O）－NH_2、５～６員のヘテロアリール、C_1～C_{10}アルキル、C_5～C_8シクロアルキルC_1～C_{10}アルキルおよびC_5～C_8シクロアルキルからなる群から選択される部分で置換され得るC_1_C_8アルキルと、－（CH_2）$_{n4a}$－X^{4a}とからなる群から選択され；
n^{4a}は、１または２であり；
R^{4b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R^{4c}は、HおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；そして
X^{4a}は、OH、CO_2R^{4d}、$NR^{4e}R^{4f}$、SR^{4g}、４－イミダゾイル、４－ヒドロキシフェニルであり；
R^{4d}、R^{4e}およびR^{4f}は、独立して、HおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；
R^{4g}は、C_1～C_3アルキルからなる群から選択され；
ｍ４ａおよびｍ４ｂは、独立して、０または１から選択され；
R^{4h}は、C_2～C_6アルキルであるか；
または
Xaa_3およびXaa_4は、共に、式ＶＩｂ～ｈのアミノ酸残基から選択され得；
Xaa_5は、式ＶＩＩのアミノ酸残基：

【００５５】

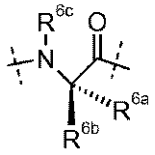
【化７】

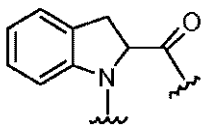


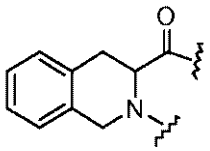
(VII)

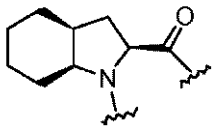
であり、
ここで、R^{5a}は、（CH_2）$_{n5a}$－X^{5a}であり；
ｎ５ａは、１～６であり；
X^{5a}は、H、NH_2およびC_{4-7}アミン含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；
R^{5b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；

R^{5c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
ここで、R^{5c}およびR^{5a}は、連結されて、４～６員の複素環式環を形成し得るか、またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて、単環式もしくは二環式の複素環式構造物を形成し得；ここで、上記複素環式環は、０～３個の置換基を有し得、そのような各置換基は、独立して、OH、OR^{5d}、F、C_1～C_4アルキル、－NHC（＝NH）NH_2、アリールおよび$NR^{5e}R^{5f}$からなる群から選択され；
R^{5d}は、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルアリールから選択され；
R^{5e}は、H、C_1～C_4アルキル、－C（＝O）$(CH_2)_{n5b}$－X^{5b}、－$CH_2(CH_2)_{n5c}$－X^{5b}からなる群から選択され；
R^{5f}は、H、C_1～C_4アルキル、－$CH_2(CH_2)_{n5d}$－X^{5c}からなる群から選択され；
n５bは、１、２、３および４からなる群から選択され；
n５cおよびn５dは、独立して、２、３および４からなる群から選択され；
X^{5b}およびX^{5c}は、独立して、H、$NR^{5g}R^{5h}$からなる群から選択され；
R^{5g}およびR^{5h}は、独立して、H、C_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
Xaa_6は、式ＶＩＩＩａ～ｄのアミノ酸残基：
【００５６】
【化８】


(VIIIa)

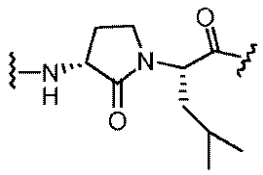

(VIIIb)


(VIIIc)


(VIIId)

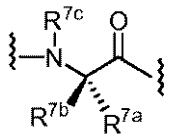
であり、
ここで、R^{6a}は、C_1～C_8アルキル、アリールC_1～C_4アルキル、C_4～C_7シクロアルキルC_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルキルS（C_1～C_4アルキル）およびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、上記C_1～C_8アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルは、OH、O（C_1～C_4アルキル）、S（C_1～C_4アルキル）および$NR^{6d}R^{6e}$からなる群から選択される部分で置換され得；
R^{6b}は、Hであり；
R^{6c}は、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{6d}およびR^{6e}は、独立して、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
ここで、R^{6a}およびR^{6c}は、OH、C_1～C_4アルキル、NH_2およびFからなる群から選択される部分で置換され得る環状構造物を形成し得るか；
もしくはR^{6a}およびR^{6c}は、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて複素環式構造物を形成し得るか；
または
Xaa_5およびXaa_6は、共に、式ＶＩＩＩｅのアミノ酸残基：
【００５７】

【化９】

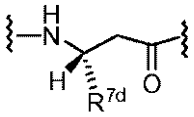


(VIIIe);

であり得、
Ｘａａ$_{7}$は、式ＩＸａ～ｂのアミノ酸残基：
【００５８】
【化１０】



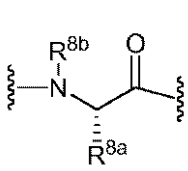
(IXa)



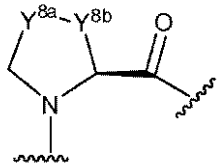
(IXb)

であり、
ここで、Ｒ^{7a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、２－チエニル、（ＣＨ$_{2}$）$_{n7a}$－Ｘ^{7a}、およびＯＨで置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{7b}は、Ｈおよび２－チエニルであり；
Ｒ^{7c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{7d}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルであり；
ｎ^{7a}は、１および２からなる群から選択され；
Ｘ^{7a}は、２－チエニル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7e}、Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$およびＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$からなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{7e}は、ＨおよびＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択され；
Ｘａａ$_{8}$は、式Ｘａ～ｇのアミノ酸残基：
【００５９】

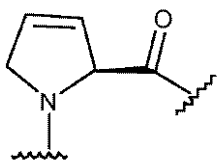
【化１１】



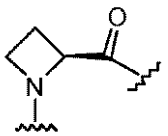
(Xa)



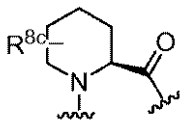
(Xb)



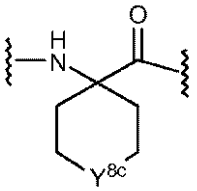
(Xc)



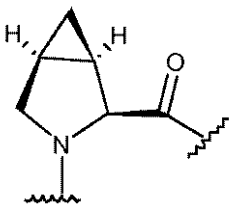
(Xd)



(Xe)



(Xf)

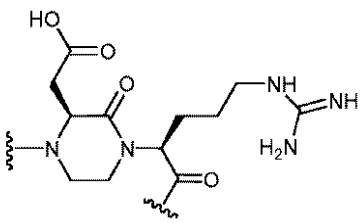


(Xg)

であり、ここで、Ｒ^{8a}は、（ＣＨ$_2$）$_{m8a}$－Ｘ^{8a}、およびＣ$_4$～Ｃ$_7$窒素含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；
ｍ^{8a}＝１～５であり；
Ｘ^{8a}は、Ｈ、ＮＨ$_2$および－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$からなる群から選択され；
Ｒ^{8b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{8c}は、Ｈ、ＮＨ$_2$およびＯＨからなる群から選択され；
Ｙ^{8a}は、ＣＨ（Ｒ^{8d}）およびＳからなる群から選択され；
Ｒ^{8d}は、Ｈ、アリールおよびＯＨからなる群から選択され；
Ｙ^{8b}は、ＣＨ（Ｒ^{8e}）およびＮＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8e}は、Ｈ、ＮＨ$_2$およびＯＨからなる群から選択され；
Ｙ^{8c}は、ＣＨ$_2$およびＮＲ^{8f}の群から選択され；
Ｒ^{8f}は、Ｈ、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$および－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$の群から選択されるか；
または
Ｘａａ$_7$およびＸａａ$_8$は、共に、式Ｘｈのアミノ酸残基：

【００６０】

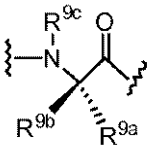
【化１２】

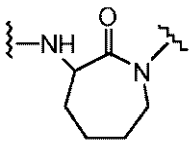


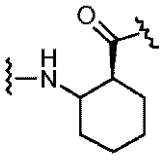
(Xh);

であり得；

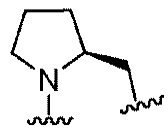
Ｘａａ$_{9}$は、直接の結合および式ＸＩａ～ｃのアミノ酸残基
【００６１】
【化１３】


(XIa)

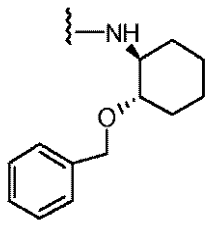

(XIb)

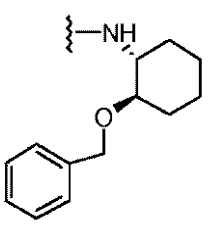

(XIc)

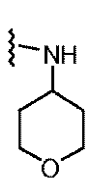
からなる群から選択され、
ここで、Ｒ^{9a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルおよびＣ$_{4}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{9b}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルからなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{9a}およびＲ^{9b}は、５～７員のシクロアルキル環を形成し得；
Ｒ^{9c}は、Ｈ、メチルからなる群から選択されるか；
または
Ｘａａ$_{8}$およびＸａａ$_{9}$は、共に、式ＸＩｄの残基：
【００６２】
【化１４】


(XId);

であり得；
そして
Ｚは、Ｈ、ＯＲ^{11a}、ＮＨＲ^{11b}通常のα－アミノ酸、通常でないα－アミノ酸、β－アミノ酸；ならびに通常のα－アミノ酸、通常でないα－アミノ酸およびβ－アミノ酸からなる群から選択される２～３０個のアミノ酸からなるペプチドからなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{11a}およびＲ^{11b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{12}$ビシクロアルキル、Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルＣ$_{4}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルまたは式ＸＩＩａ～ｃの残基：
【００６３】
【化１５】


(XIIa)


(XIIb)


(XIIc).

からなる群から選択される。
【００６４】
本明細書中で使用されるとき、句「必要に応じて置換された」は、その句が指している部分が、置換されなくてもよいし、ある特定の追加の部分で置換されてもよいことを意味することが当業者によって理解されるものとする。例えば、句「ＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}、ＯＨ、

ＯＲ^{b6}、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$環状アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルによって必要に応じて置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル」とは、置換されていないかまたはＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}、ＯＨ、ＯＲ^{b6}、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$環状アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から選択される部分によって置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル化合物のことを指す。化合物ヘキサンは、置換されていないＣ$_6$アルキル化合物であり、化合物３－ヘキサノールは、３番目の炭素原子においてＯＨ部分で置換されたＣ$_6$アルキル化合物である。

【００６５】

本発明のある特定の好ましいＮＰＲ－Ｂアゴニストにおいて：

Ｂは、Ｒ^{b1}－、Ｒ^{b2}－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択され；

Ｒ^{b1}は、ＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}によって必要に応じて置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルから選択され；

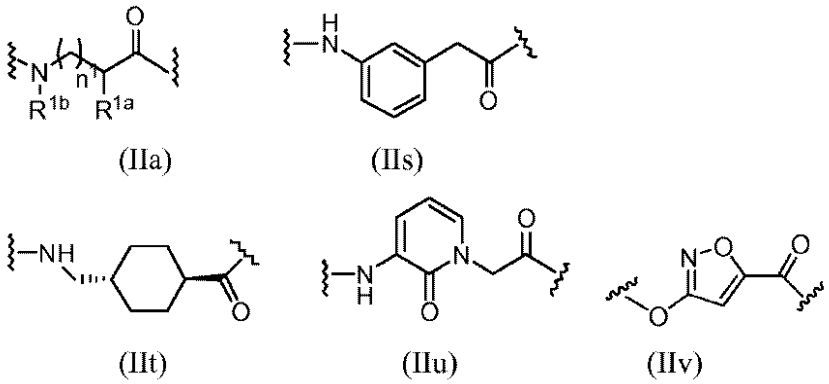
Ｒ^{b2}は、ＮＲ^{b4}Ｒ^{b5}によって必要に応じて置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルから選択され；

Ｒ^{b4}およびＲ^{b5}は、独立して、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され、そして

Ｘａａ$_1$は、直接の結合、通常のα－アミノ酸；通常でないα－アミノ酸；β－アミノ酸；または式ＩＩａ、ＩＩｓ、ＩＩｔ、ＩＩｕおよびＩＩｖ：

【００６６】

【化１６】



からなる群から選択される残基からなる群から選択され、

Ｒ^{1a}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；

Ｒ^{1b}は、Ｈ、ＯＨによって必要に応じて置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ＯＨによって必要に応じて置換されたヒドロキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；

Ｒ^{1c}は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され；

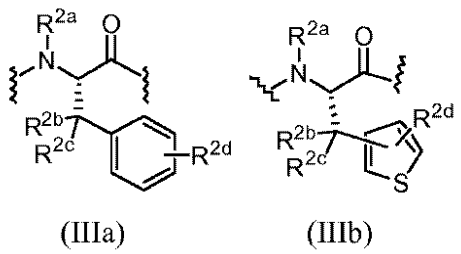
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、一緒にあわせて、複素環式環を形成し得；

ｎ^{1}は、０～３であり；そして

Ｘａａ$_2$は、式ＩＩＩａまたは式ＩＩＩｂのアミノ酸残基：

【００６７】

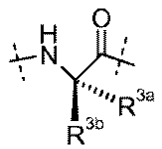
【化１７】



であり、ここで、

R^{2a}は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、C_1～C_2アルキルC_3～C_7シクロアルキルおよびアリールC_1～C_2アルキルからなる群から選択され；
R^{2b}およびR^{2c}は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル；およびイソプロピルからなる群から選択されるが、ただし、R^{2b}およびR^{2c}のうちの少なくとも１つはHであり；
R^{2d}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、H、Ｃｌ、F、Ｂｒ、NO_2、NH_2、CN、CF_3、OH、OR^{2e}およびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{2a}およびR^{2b}またはR^{2a}およびR^{2c}は、一緒にあわせて、複素環式環を形成し得；
R^{2e}は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され；そして
Xaa_3は、式Ｖａのアミノ酸残基：

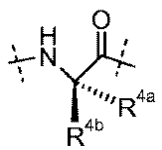
【００６８】
【化１８】



(Va)

であり、
ここで、R^{3a}は、HまたはC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{3b}は、H、－（CH_2）$_{n3a}$－X^{3a}からなる群から選択され；
ｎ３ａは、１～５であり；
X^{3a}は、Hおよび$NR^{3c}R^{3d}$からなる群から選択され；
R^{3c}およびR^{3d}は、独立して、H、C_1～C_8アルキル、－（Ｃ＝Ｎ）－NH_2および－（CH_2）$_{n3b}$$X^{3b}$からなる群から選択され；
ｎ３ｂは、１～４であり；
X^{3b}は、$NR^{3e}R^{3f}$、C_5～C_6ヘテロアリール、C_4～C_7ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（＝Ｎ）NH_2からなる群から選択され；
R^{3e}およびR^{3f}は、独立して、H、C_1～C_8アルキルからなる群から選択され、
ここで、R^{3e}およびR^{3f}は、環状構造物を形成し得；
R^{3a}およびR^{3b}は、連結されて環状構造物を形成し得るか；
またはR^{3a}およびR^{3b}は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて、複素環式構造物を形成し得；
そして
Xaa_4は、式ＶＩａのアミノ酸残基：

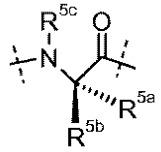
【００６９】
【化１９】



(VIa)

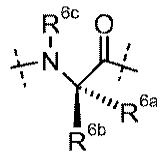
であり、
ここで、R^{4a}は、Hと、OH、CO_2R^{4c}、Ｃ（＝Ｏ）－NH_2、５～６員のヘテロアリール、C_1～C_{10}アルキル、C_5～C_8シクロアルキルC_1～C_{10}アルキルおよびC_5～C_8シクロアルキルからなる群から選択される部分で置換され得るC_1～C_8ア

ルキルとからなる群から選択され；
ｎ４ａは、１または２であり；
Ｒ^{4b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{4c}は、Ｈおよび$Ｃ_{1～3}$アルキルからなる群から選択され；そして$Ｘａａ_{5}$は、式ＶＩＩのアミノ酸残基：
【００７０】
【化２０】



(VII)

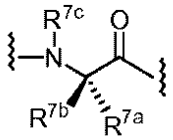
であり、
ここで、Ｒ^{5a}は、$（ＣＨ_{2}）_{n5a}－Ｘ^{5a}$であり；
ｎ５ａは、１～６であり；
Ｘ^{5a}は、Ｈ、$ＮＨ_{2}$および$Ｃ_{4-7}$アミン含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；
Ｒ^{5b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{5c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
ここで、Ｒ^{5c}およびＲ^{5a}は、連結されて、４～６員の複素環式環を形成し得、ここで、上記複素環式環は、０～２個の置換基を有し得、そのような各置換基は、独立して、ＯＨ、ＯＲ^{5d}、Ｆ、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$ＮＨ_{2}$、アリールおよびＮＲ^{5e}Ｒ^{5f}からなる群から選択され；
Ｒ^{5d}は、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキルアリールから選択され；
Ｒ^{5e}は、Ｈ、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル、$－Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ_{2}）_{n5b}－Ｘ^{5b}$、$－ＣＨ_{2}（ＣＨ_{2}）_{n5c}－Ｘ^{5b}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5f}は、Ｈ、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキルおよび$－ＣＨ_{2}（ＣＨ_{2}）_{n5d}－Ｘ^{5c}$からなる群から選択され；
ｎ５ｂは、１、２、３および４からなる群から選択され；
ｎ５ｃおよびｎ５ｄは、独立して、２、３および４からなる群から選択され；
Ｘ^{5b}およびＸ^{5c}は、独立して、Ｈ、$ＮＲ^{5g}Ｒ^{5h}$からなる群から選択され；
Ｒ^{5g}およびＲ^{5h}は、独立して、Ｈ、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキルからなる群から選択され、そして
$Ｘａａ_{6}$は、式ＶＩＩＩａのアミノ酸残基：
【００７１】
【化２１】



(VIIIa)

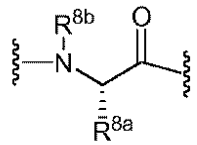
であり、
ここで、Ｒ^{6a}は、$Ｃ_{1}～Ｃ_{8}$アルキル、アリール$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル、$Ｃ_{4}～Ｃ_{7}$シクロアルキル$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル、$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキルＳ（$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル）および$Ｃ_{4}～Ｃ_{7}$シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、上記$Ｃ_{1}～Ｃ_{8}$アルキルおよび$Ｃ_{4}～Ｃ_{7}$シクロアルキルは、ＯＨ、Ｏ（$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル）およびＳ（$Ｃ_{1}～Ｃ_{4}$アルキル）からなる群から選択される部分で置換され得；

R^{6b}は、Hであり；
R^{6c}は、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；そして
Xaa_7は、式ＩＸａのアミノ酸残基：
【００７２】
【化２２】



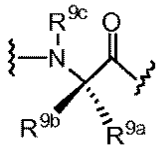
(IXa)

であり、
ここで、R^{7a}は、C_1～C_4アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、２－チエニル、およびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；
R^{7b}は、Hおよび２－チエニルであり；
R^{7c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
そして
Xaa_8は、式Ｘ（ａ）～（ｇ）のアミノ酸残基：
【００７３】
【化２３】



(Xa)

であり、
ここで、R^{8a}は、$(CH_2)_{m8a}-X^{8a}$であり；
m^{8a}＝１～５であり；
X^{8a}は、H、NH_2および－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2からなる群から選択され；
R^{8b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；そして
Xaa_9は、直接の結合、および式ＸＩａ～ｃのアミノ酸残基
【００７４】
【化２４】



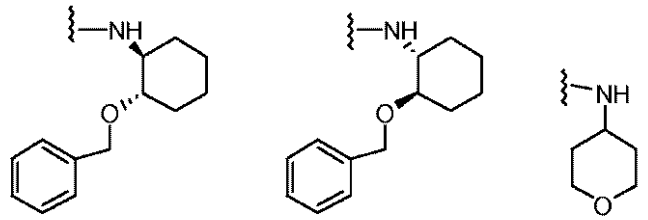
(XIa)

からなる群から選択され、
ここで、R^{9a}は、C_1～C_5アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され；
R^{9b}は、HおよびC_1～C_5アルキルからなる群から選択されるか；
またはR^{9a}およびR^{9b}は、５～７員のシクロアルキル環を形成し得；
R^{9c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
そして
Ｚは、NHR^{11b}であり；
ここで、R^{11b}は、H、C_1～C_8アルキル、C_4～C_8シクロアルキル、C_7～C_1

$_2$ビシクロアルキル、C_{7}～C_{12}シクロアルキルアリール、C_1～C_4アルキルC_4～C_8シクロアルキル、または式ＸＩＩａ～ｃの残基

【００７５】

【化２５】



(XIIa) (XIIb) (XIIc).

からなる群から選択される。

【００７６】

本発明のより好ましい実施形態において、Ｂは、R^{b1}－およびR^{b2}－Ｃ（Ｏ）－からなる群から選択され；

R^{b1}は、C_6～C_{10}アルキル、および$NR^{b4}R^{b5}$によって置換されたC_6～C_{10}アルキルからなる群から選択され；

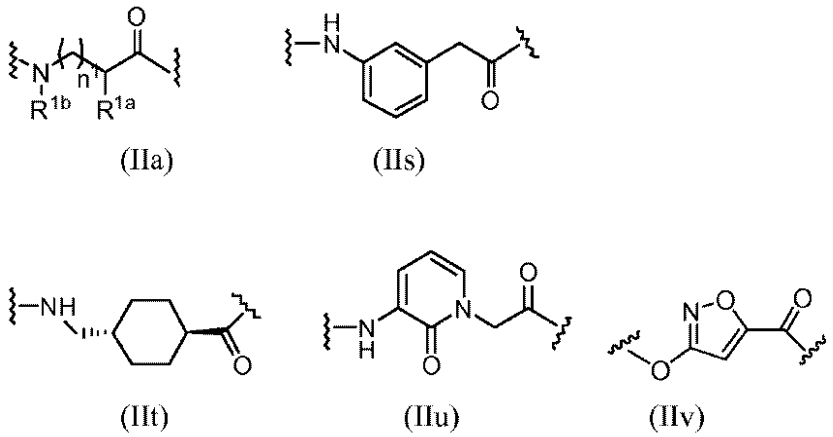
R^{b2}は、C_6～C_{10}アルキル、および$NR^{b4}R^{b5}$によって置換されたC_6～C_{10}アルキルからなる群から選択され；

R^{b4}およびR^{b5}は、独立して、ＨおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され、そして

Xaa_1は、直接の結合、通常のα－アミノ酸；通常でないα－アミノ酸；β－アミノ酸；式ＩＩａの残基、式ＩＩｓの残基、式ＩＩｔの残基、式ＩＩｕの残基および式ＩＩｖの残基

【００７７】

【化２６】



(IIa) (IIs)

(IIt) (IIu) (IIv)

からなる群から選択され、

ここで、R^{1a}は、ＨおよびC_1～C_4アルキルから選択され；

R^{1b}は、Ｈ、ＯＨによって必要に応じて置換されたC_1～C_4アルキル、およびＯＨによって必要に応じて置換されたヒドロキシC_1～C_4アルキルから選択され；

R^{1c}は、Ｈ、C_1～C_6アルキルから選択され；

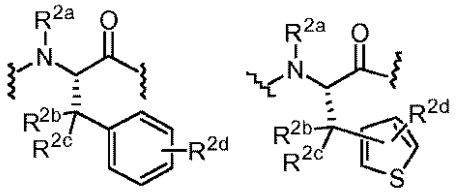
R^{1a}およびR^{1b}は、一緒にあわせて、複素環式環を形成し得；

n^1は、０、１であり；そして

Xaa_2は、式ＩＩＩのアミノ酸残基：

【００７８】

【化２７】

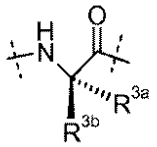


(IIIa)　　(IIIb)

であり、ここで、
Ｒ^{2a}は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキルおよびアリールＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}は、独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピル；およびイソプロピルからなる群から選択されるが、ただし、Ｒ^{2b}およびＲ^{2c}のうちの少なくとも１つはＨであり；
Ｒ^{2d}は、０～３個の置換基を表し、そのような各置換基は、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＯＲ^{2e}およびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{2e}は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群から選択され；そして
Ｘａａ$_3$は、式Ｖａのアミノ酸残基：

【００７９】

【化２８】

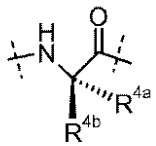


(Va)

であり、
ここで、Ｒ^{3a}は、ＨおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{3b}は、Ｈおよび－（ＣＨ$_2$）$_{n3a}$－Ｘ^{3a}からなる群から選択され；
ｎ３ａは、１～５であり；
Ｘ^{3a}は、ＨおよびＮＲ^{3c}Ｒ^{3d}からなる群から選択され；
Ｒ^{3c}およびＲ^{3d}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルおよび－（Ｃ＝Ｎ）－ＮＨ$_2$からなる群から選択され；
Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、連結されて環状構造物を形成し得るか；
またはＲ^{3a}およびＲ^{3b}は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から選択されるヘテロ原子と連結されて、複素環式構造物を形成し得；
そして
Ｘａａ$_4$は、式ＶＩａのアミノ酸残基：

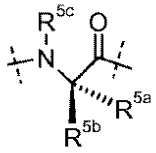
【００８０】

【化２９】



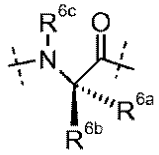
(VIa)

であり、ここで、R^{4a}は、Hと、OHおよびCO_2R^{4c}からなる群から選択される部分で置換され得るC_1～C_8アルキルとからなる群から選択され；
R^{4b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；
R^{4c}は、HおよびC_1～C_3アルキルからなる群から選択され；そして
Xaa_5は、式ＶＩＩのアミノ酸残基：
【００８１】
【化３０】



(VII)

であり、
ここで、R^{5a}は、$(CH_2)_{n5a}-X^{5a}$であり；
ｎ５ａは、１～６であり；
X^{5a}は、Ｈ、NH_2および$C_{4\sim7}$アミン含有脂肪族複素環式環からなる群から選択され；
R^{5b}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
R^{5c}は、Ｈおよびメチルからなる群から選択され；
ここで、R^{5c}およびR^{5a}は、連結されて、４～６員の複素環式環を形成し得、ここで、上記複素環式環は、０～２個の置換基を有し得、そのような各置換基は、独立して、ＯＨ、Ｆ、C_1～C_4アルキル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2、アリールおよび$NR^{5e}R^{5f}$からなる群から選択され；
R^{5e}は、Ｈ、C_1～C_4アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_{n5b}-X^{5b}$および－$CH_2(CH_2)_{n5c}-X^{5b}$からなる群から選択され；
R^{5f}は、Ｈ、C_1～C_4アルキルおよび－$CH_2(CH_2)_{n5d}-X^{5c}$からなる群から選択され；
ｎ５ｂは、１、２、３および４からなる群から選択され；
ｎ５ｃおよびｎ５ｄは、独立して、２、３および４からなる群から選択され；
X^{5b}およびX^{5c}は、独立して、Ｈおよび$NR^{5g}R^{5h}$からなる群から選択され；
R^{5g}およびR^{5h}は、独立して、ＨおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され、そして
Xaa_6は、式ＶＩＩＩａのアミノ酸残基：
【００８２】
【化３１】



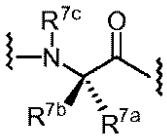
(VIIIa)

であり、
ここで、R^{6a}は、C_1～C_8アルキル、アリールC_1～C_4アルキル、C_4～C_7シクロアルキルC_1～C_4アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、上記C_1～C_8アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルは、ＯＨおよびＯ（C_1～C_4アルキル）からなる群から選択される部分で置換され得；
R^{6b}は、Ｈであり；

R^{6c}は、HおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；そしてXaa_7は、式ＩＸのアミノ酸残基：

【００８３】

【化３２】



(IXa)

であり、

ここで、R^{7a}は、C_1～C_4アルキル、C_3～C_7シクロアルキル、２－チエニル、およびC_1～C_4アルキルからなる群から選択され；

R^{7b}は、Hおよび２－チエニルであり；

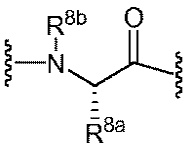
R^{7c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；

そして

Xaa_8は、式Ｘａのアミノ酸残基：

【００８４】

【化３３】



(Xa)

であり、

ここで、R^{8a}は、$(CH_2)_{m8a}-X^{8a}$であり；

m^{8a}＝１～５であり；

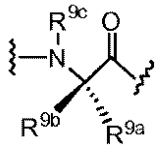
X^{8a}は、H、NH_2および－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2からなる群から選択され；

R^{8b}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；そして

Xaa_9は、直接の結合および式ＸＩａのアミノ酸残基

【００８５】

【化３４】



(XIa)

からなる群から選択され、

ここで、R^{9a}は、C_1～C_5アルキルおよびC_4～C_7シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{9b}は、HおよびC_1～C_5アルキルからなる群から選択され；

ここで、R^{9a}およびR^{9b}は、５～７員のシクロアルキル環を形成し得；

R^{9c}は、Hおよびメチルからなる群から選択され；

そして

Ｚは、NHR^{11b}であり；

ここで、R^{11b}は、H、C_1～C_8アルキル、C_4～C_8シクロアルキル、C_7～C_{12}ビシクロアルキル、C_7～C_{12}シクロアルキルアリールおよびC_1～C_4アルキルC_4～C_8シクロアルキルからなる群から選択される。

【００８６】
本発明の好ましい新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストの配列は、当業者によって理解されるような代表的なペプチド配列の形式で本明細書中に提供される。例えば、通常のアミノ酸の３文字コード、または通常でないアミノ酸に対する省略形は、その分子の配列内の特定の位置における特定のアミノ酸の存在を示し、各アミノ酸は、ハイフンによって次および／または前のアミノ酸に接続される。そのハイフンは、化学結合、代表的にはアミド結合を表すものであり、それがその省略形の右に置かれているときは、そのアミノ酸の１－カルボキシル基からＯＨを除去し、その省略形の左に置かれているときは、そのアミノ酸の２－アミノ基（または、２－アミノ基を欠くアミノ酸、例えば、Ｂａｌの場合は唯一存在するそのアミノ基）からＨを除去する。両方の修飾が１つのアミノ酸に適用され得ることが理解される。

【００８７】
通常または通常でないアミノ酸の側鎖に官能基が付加されている場合、２－アミノ基および／または１－カルボキシ基だけが、ペプチド結合の形成に使用される。

【００８８】
本明細書中に記載される新規ＮＰＲ－ＢアゴニストのＣ末端は、ＯＨ、ＮＨ２、またはＣ末端のアミノ酸の省略形の右側のハイフンによって分断される特定の末端アミンに対する省略形を付加することによって、明確な形態で示される。

【００８９】
これらの特定の末端アミンは、完全な式として表２に提供され、ハイフンおよびペプチドコンテクストにおけるその構造物に関する類似の慣習がそれらに適用される。例えば、
３７９１＝NH_2－ＣＨ（CH_2－CH_3）－CH_2－CH_3
－３７９１＝－ＮＨ－ＣＨ（CH_2－CH_3）－CH_2－CH_3
本明細書中に記載される新規ペプチドのＮ末端は、Ｈ（化合していないＮ末端に対して）または、特定の末端のカルボン酸、スルホン酸、もしくはＮ末端のアミノ酸の記号の前における別の末端基に対する省略形を付加することによって、明白な形態で示される。

【００９０】
これらの特定の末端のカルボン酸、スルホン酸、またはアルキルのような他の末端基が、完全な式として表２に提供されており、ハイフンおよびペプチドコンテクストにおけるその構造物に関する類似の慣習がそれらに適用される。例えば、
Ｈｅｘ＝ヘキサン酸
Ｈｅｘ－＝ヘキサノイル－　である。

【００９１】
通常のアミノ酸およびいくつかの通常でないアミノ酸については、３文字コードを使用し、ここで、１文字目がＣ－アルファ－原子の立体化学（ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）を示す。例えば、大文字の１文字目は、Ｌ型のアミノ酸がペプチド配列内に存在していることを示し、小文字の１文字目は、Ｄ型の対応するアミノ酸がペプチド配列内に存在していることを示す。

【００９２】
本発明の好ましい実施形態において、上記新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、表３に示されるような配列を有する８～１３アミノ酸のペプチドである。表３には好ましい化合物のアゴニスト活性も提供され、それは、以下の慣習に基づいて類別された：

【００９３】

【化３５】

NPR-B 活性化（GTM-3細胞を用いてアッセイした）		群
EC_{50}	Emax (CNP = 100%)	
≤ 1 μM	> 50%	**A**
≤ 5 μM	> 20%	**B**
≤ 15 μM	> 10%	**C**

各化合物のアゴニスト活性データをまず調べることにより、それがＡ群の活性に対する基準を満たすかどうかを決定した。それがＡ群の活性に対する基準を満たさない場合、それをＢ群の基準について調べた。それがＡ群の活性に対する基準もＢ群の活性に対する基準も満たさない場合、最後にそれをＣ群の基準について調べた。それがＣ群の活性に対する基準を満たさない場合、それを表３に含めなかった。

【００９４】

表３中のすべての例が、適用可能である場合に３文字コードで記載される直鎖ペプチドである。通常でないアミノ酸および他の化学部分については、表２に列挙された省略形を使用した。表３に報告されたインビトロ活性は、実施例４に記載される方法に従って行われた実験から得られた。

【００９５】

本発明のＮＰＲ－Ｂアゴニストのある特定の実施形態において、式１の化合物では：

Ｂは、結合、Ｏｃｃ、Ｏｃｔ、Ｓｂｔ、１３１９、１３２０および５５８７から選択され；

Xaa_1は、Ｇｌｙ、ＡＲ－２０１－４９、ＡＲ－２０１－６８、ａｌａ、ａｂｕ、ｈｉｓ、ａｚｅ、ｐｒｏ、ｐｉｐ、ｔｈｚ、ｔｈｉ、ａｓｎ、ｓｅｒ、Ｈｉｓ、Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｂａｌ、Ｓｎｉ、Ａｚ３およびＧａｂから選択され；

Xaa_2は、Ｐｈｅ、Ｐｃｆ、Ｎｍｆ、Ｐｂｆ、Ｐｆｆ、Ｐｍｆ、Ｅａａ．Ｍｃｆ、ＴｈｋおよびＭｔｆから選択され；

Xaa_3は、Ｇｌｙ、Ａｉｂ、Ｅｂｃ、通常のＤ－α－アミノ酸および通常でないＤ－α－アミノ酸から選択され得、好ましくは、Ｇｌｙ、Ｆｈｙ、Ａｐｃ、Ｅｇｚ、Ａｉｂ、Ｅｂｃ、ａｌａ、ｌｙｓ、ｌｙｓ（Ｍｅ２）、ａｒｇ、ｌｅｕ、ｎｌｅ、ｃｔｂ、ａｂｕ、ＡＲ－３８５－１２、Ｅｇｇ、ｓｅｒ、ｏｒｎ、ｏｒｎ（Ｍｅ２）およびｄａｐ（Me_2）から選択され；

Xaa_4は、Ｌｅｕ、Ｎｖａ、Ｎｌｅ、Ｈｌｅ、Ｎｐｇ、ＣｈａおよびＡｌａから選択され得；

Xaa_5は、Ｌｙｓ、Ｏｒｎ、Ｈｌｙ、Ｈｐａ、Ｄａｂ、Ａｒｇ、前述のアミノ酸のいずれかのＮ（アルキル）誘導体、Ｎｍｋ、Ｈｐｒ、Ｐｒｏ、Ｔｆｐ、Ａｐｒ、Ｅａｚ、Ｈｙｐ、Ｔａｐ、Ｔａｐ（Ｇ）、Ｔａｐ（Ｂａｌ）、Ｔａｐ（Ｅｔ）、Ｔａｐ（Ａｅ）、Ｔａｐ（Ａｐ）、Ａｍｐ、ＰｉｐおよびＣｈｙから選択され；

Xaa_6は、結合、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｎｍｌ、Ｔａｐ、Ｎｐｇ、ＳＨ－１５８、Ｄａｐ（Ｍｅ２）、Ｃｐｇ、Ｖａｌ、Ｔｂｇ、Ｃｈｇ、Ｈｌｅ、Ｎｌｅ、および上記のアミノ酸のいずれかのＮ（アルキル）誘導体から選択され；

Xaa_7は、Ａｓｐ、Ｖａｌ、ＢＢ７２５、ＢＢ７２７、Ｓｅｒ、ＴｈｒおよびＣｙａから選択され；

Xaa_8は、Ａｒｇ、Ｎｍｒ、Ｐｒｏ、Ｅａｚ、Ｐｃａ、Ｏｒｎ、Ｆｈｚ、Ｈａｒ、Ｎａｒ、Ｃｙｒ、Ｍｍｒ、Ｄｍｒ、Ｂｍｒ、Ｏｐｙおよび上記のアミノ酸のいずれかのＮ（アルキル）誘導体から選択され；

Xaa_9は、Ｉｌｅ、Ｔｂｇ、Ｄｅｇ、Ｅｇｚ、Ａｍｌ、１８６０、Ｃｈｅ、Ｎｍｉ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、ＥｃｂおよびＥｃａから選択され；そして

Ｘａａ$_{10}$は、結合、ＳｅｒおよびそのＮ（アルキル）誘導体から選択される。

【００９６】

表３：本発明の好ましい化合物およびインビトロアッセイにおけるそれらのアゴニスト活性

【００９７】

【表３－０１】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Hex-Ebe-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Ile-Asp-Arg-Ile-Ser-Ebe-NH_2;	JAL-0533	19	1446	C
Hex-Ebe-pro-Phe-Gly-Leu-Lys-Ile-Asp-Arg-Ile-Ser-Ebe-NH_2;	JAL-0534	20	1477	C
Hex-Ser-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ser-NH_2;	JAL-0535	21	1391	C
Hex-Ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ala-NH_2;	JAL-0536	22	1359	B
Hex-Ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Gly-NH_2;	JAL-0537	23	1345	C
Hex-Gly-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ala- NH_2;	JAL-0538	24	1345	B
Hex-Gly-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Gly- NH_2;	JAL-0539	25	1331	B
Hex-Ebe-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser- NH_2;	JAL-0540	26	1334	C
Hex-Ebe-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0541	27	1247	C
Hex-Gab-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ebe- NH_2;	JAL-0542	28	1348	C
Hex-Mam-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Ser-Ebe- NH_2;	JAL-0543	29	1396	C
Hex-Gly-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0631	30	1188	C
Hex-Ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0632	31	1202	C
Hex-Ser-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0633	32	1218	C
Hex-Pro-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0634	33	1228	C
Hex-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0635	34	1201	C
Hex-Gly-pro-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0636	35	1213	C
Hex-Ser-pro-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0638	36	1241	C

【００９８】

【表３－０２】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Hex-Mam-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0647	37	1193	C
Hex-Pam-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0648	38	1193	C
Hex-Mpe-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0649	39	1193	C
Hex-Ppe-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0650	40	1193	C
Hex-Inp-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0651	41	1171	C
Hex-Acp-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0652	42	1210	C
Hex-Fir-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0653	43	1199	C
Hex-Nip-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0654	44	1171	C
Hex-Eah-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0656	45	1228	C
Hex-Fio-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0657	46	1185	C
Hex-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Eca-NH_2;	JAL-0692	47	1199	C
1339-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0693	48	1255	C
Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0694	49	1184	C
1339-pro-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0695	50	1210	C
1320-pro-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0696	51	1218	C
Occ-Nip-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0697	52	1198	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0701	53	1229	B
1340-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0703	54	1241	C
Hex-Tnc-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0713	55	1186	C
Hex-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Chg-NH_2;	JAL-0718	56	1227	C
Hex-ala-ala-Phe-Paa-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0731	57	1157	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0738	58	1158	C
Occ-thz-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0739	59	1202	C
Occ-aze-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0740	60	1170	C
Occ-Az3-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-0742	61	1170	C

【００９９】

【表３－０３】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0743	62	1198	B
Occ-Rni-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0744	63	1198	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-2137;	JAL-0748	64	1199	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-3816;	JAL-0749	65	1201	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-3806;	JAL-0751	66	1187	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-565;	JAL-0752	67	1200	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-2797 ;	JAL-0754	68	1252	B
Occ-val-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0756	69	1186	C
Occ-tbg-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0758	70	1200	C
Occ-Amcp-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0760	71	1184	C
Occ-Ebc-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0761	72	1170	C
Occ-abu-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0762	73	1171	C
Occ-ser-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0763	74	1174	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0769	75	1229	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Ile-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0770	76	1229	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Val-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0771	77	1215	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Chg-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0772	78	1255	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Nle-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0775	79	1229	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0776	80	1243	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0781_01	81	1214	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Nmk-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0782	82	1243	C
933-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0786	83	1208	C
1270-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0787	84	1160	C
4956-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0788	85	1144	C

【０１００】

【表３－０４】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1860;	JAL-0789	86	1213	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-504;	JAL-0790	87	1251	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-559;	JAL-0791	88	1185	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-3791;	JAL-0792	89	1187	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Che ;	JAL-0797	90	1212	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1859 ;	JAL-0798	91	1211	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1934 ;	JAL-0799	92	1304	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1906 ;	JAL-0801	93	1209	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-873 ;	JAL-0824	94	1192	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5116 ;	JAL-0825	95	1241	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5119 ;	JAL-0826	96	1270	B
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5118 ;	JAL-0831	97	1270	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5163 ;	JAL-0833	98	1227	C
Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5164 ;	JAL-0834	99	1255	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0835	100	1127	C
Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0836	101	1153	C
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0837	102	1167	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-1860 ;	JAL-0839	103	1141	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Che ;	JAL-0840	104	1141	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-5121 ;	JAL-0841	105	1143	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Ile-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0894	106	1127	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0895	107	1141	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Npg-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0896	108	1141	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0898	109	1143	B
Occ-ala-Phe-Gly-Npg-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0903	110	1141	C

【０１０１】

【表３－０５】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0906	111	1141	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Nmr-Ile- NH_2;	JAL-0921	112	1141	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asn-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0924	113	1127	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Nva-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0926	114	1111	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0927	115	1111	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Thr-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0929	116	1113	C
Occ-ala-Phe-Gly-Cha-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0940	117	1167	C
Occ-ala-Phe-Gly-Nle-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0942	118	1127	C
Occ-ala-Phe-Aib-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0943	119	1155	C
Occ-ala-Phe-ala-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0944	120	1141	C
Occ-ala-Phe-Ebc-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0945	121	1153	C
Occ-ala-Mcf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0946	122	1161	C
Occ-Sar-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0950	123	1127	C
Occ-Gly-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0951	124	1113	C
Occ-aze-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0953	125	1139	B
Occ-ala-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0954	126	1155	B
Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0955_01	127	1167	B
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0956	128	1181	B
Occ-pro-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0957	129	1181	C
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0958_01	130	1195	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Hle-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0959	131	1141	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Amp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0962	132	1141	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Chy-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0964	133	1143	C
Occ-pro-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0966	134	1167	C

【０１０２】

【表３－０６】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0967_01	135	1181	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Apr-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0974	136	1142	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Eay-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0975	137	1204	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Fpr-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0978	138	1145	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Dtp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0979	139	1174	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Eaz-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0980	140	1146	C
Occ-Az3-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0985	141	1139	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Tbg- NH_2;	JAL-0989	142	1127	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Ser-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0992	143	1099	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Hse-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0993	144	1113	C
Occ-ala-Phe-Gly-Ile-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0995	145	1127	C
Occ-ala-Phe-Gly-Nva-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0996	146	1113	C
Occ-ala-Phe-Gly-Hle-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-0998	147	1141	C
Occ-ala-Thi-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1000	148	1133	C
Occ-ala-Pcf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1002	149	1161	C
Occ-ala-Thk-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1003	150	1133	C
Occ-ala-Mtf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1005	151	1195	C
Occ-ala-Mmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1006	152	1141	C
Occ-ala-Phe-ser-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1010	153	1157	B
Occ-ala-Phe-thr-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1011	154	1171	B
Occ-ala-Phe-val-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1012	155	1169	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1013	156	1183	B
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1014	157	1183	B
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1015	158	1197	B

【０１０３】

【表３－０７】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1016	159	1157	B
Occ-ala-Phe-asn-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1017	160	1184	B
Occ-ala-Phe-met-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1018	161	1201	B
Occ-ala-Phe-abu-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1019	162	1155	B
Occ-ala-Phe-dap-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1020	163	1156	B
Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1021	164	1223	B
Occ-Sni-Nmf-nle-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1022	165	1237	B
Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1024	166	1239	A
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1025	167	1199	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1026	168	1199	B
Occ-ala-Phe-nva-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1027	169	1185	B
Occ-ala-Phe-phe-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1028	170	1029	B
Occ-ala-Phe-ctb-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1029	171	1244	B
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1030	172	1198	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1031	173	1226	B
Occ-ala-Phe-his-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1032	174	1207	B
Ac-Hgl-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1033	175	1255	B
Ac-hgl-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1034	176	1255	B
Occ-pip-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1035	177	1167	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-cDR-Ile- NH_2;	JAL-1037	178	1153	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Bhp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1038	179	1234	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1039	180	1196	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1040	181	1236	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1041	182	1253	A

【０１０４】

【表３－０８】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1042	183	1213	A
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1043	184	1247	A
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1044	185	1213	A
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Npl-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1045	186	1169	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1047	187	1242	A
Occ-ala-Phe-asp-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1048	188	1201	C
Occ-ala-Phe-glu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1049	189	1215	C
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1050	190	1233	A
Occ-ala-Pmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1051	191	1213	B
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1052	192	1213	A
Occ-pro-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1053	193	1225	A
Occ-pip-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1054	194	1239	A
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1060	195	1228	A
Occ-ala-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1061	196	1214	A
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1065	197	1212	B
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Pro-Nml-Ala-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1068	198	1168	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1075	199	1240	B
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1076	200	1254	B
Occ-pip-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1077	201	1294	A
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1078	202	1280	A
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1085	203	1270	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1086	204	1256	A
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1087	205	1296	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tfp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1114	206	1244	B

【０１０５】

【表３－０９】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性(群)
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tfp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1115	207	1145	B
Occ-ala-Pbf-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1116	208	1321	A
Occ-ala-Phe-dab-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1120	209	1169	B
Occ-ala-Phe-nar-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1121	210	1212	B
Occ-ala-Phe-gdp-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1122	211	1198	B
Oct-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-115602	212	1227	B
Oct-pip-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-115702	213	1267	C
Occ-ala-Phe-arg-(KM-116-167)-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1159	214	1226	C
832-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1214	215	1241	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1224	216	1242	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Npg-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1225	217	1256	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Tbg-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1226	218	1242	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Ebe-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1227	219	1246	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Lys-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1228	220	1271	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Nmk-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1229	221	1285	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Nma-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1230	222	1228	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Sar-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1231	223	1214	B
Occ-ala-Phe-arg-Nva-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1232	224	1242	B
Occ-ala-Phe-arg-Ebe-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1233	225	1260	B
6014-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1237	226	1239	B
6015-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1238	227	1239	B
6054-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1239	228	1241	B
6056-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1240	229	1239	B
6057-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1241	230	1259	B

【０１０６】

【表３－１０】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
6058-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1242	231	1259	B
6059-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1243	232	1274	B
832-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1244	233	1255	C
832-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1245	234	1196	B
832-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1246	235	1225	C
Oct-Sni-FrL-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1248	236	1268	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1249	237	1142	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1250	238	1241	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1251	239	1198	A
Occ-ala-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1252	240	1187	A
Occ-Sni-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1253	241	1227	B
Occ-Sni-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1254	242	1268	A
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1255	243	1296	A
Occ-Sni-Mpa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1256	244	1254	C
Occ-Sni-Ppa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1257	245	1254	C
(6071-OH)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1259	246	1230	C
(6072-OH)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1260	247	1258	B
5587-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1261	248	1214	C
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap(2Me)-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1262	249	1170	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap(2Me)-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1263	250	1269	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap(2Me)-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1264	251	1226	B
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1265	252	1254	A
Occ-Sni-Opa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1266	253	1254	B
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1267	254	1227	A

【０１０７】

【表３－１１】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Nmf-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1268	255	1242	B
Occ-ala-Nmf-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1269	256	1228	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Gup-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1270	257	1184	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Gup-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1271	258	1283	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Gup-Leu-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1272	259	1240	B
Oct-Sar-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1273	260	1242	B
Oct-aze-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1274	261	1254	B
Oct-Az3-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1275	262	1254	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Eal-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1281_01	263	1198	B
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Eal-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1282	264	1144	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1283	265	1227	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1284	266	1271	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1287	267	1254	A
Occ-ala-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1288	268	1242	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1289	269	1282	A
(AR-201-48)-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1291	270	1242	C
(AR-201-49)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1292	271	1257	B
(AR-201-48)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1293	272	1199	C
(AR-201-49)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1294	273	1214	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1295	274	1252	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1296	275	1212	A
Oct-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1297	276	1282	A
6182-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1298	277	1280	B
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1302	278	1239	A

【０１０８】

【表３－１２】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH_2;	JAL-1305	279	1256	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Eca-NH_2;	JAL-1306	280	1254	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1314	281	1242	B
Occ-ala-Phe-arg-Dap(Me2)-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1315	282	1257	C
(AR-201-54)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1316	283	1277	B
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1317	284	1295	A
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1318	285	1253	A
Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1319	286	1252	B
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1320	287	1196	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ac)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1321	288	1294	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(G)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1322	289	1309	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Bal)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1323	290	1323	A
6059(O)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1324	291	1291	B
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1325	292	1253	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1326	293	1238	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Orn-Ile- NH_2;	JAL-1327	294	1214	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Orn-Ile- NH_2;	JAL-1328	295	1171	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Glu-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1329	296	1270	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Glu-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1330	297	1227	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1331	298	1240	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1332	299	1197	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1332_02	300	1197	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1333	301	1242	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1334	302	1199	B

【０１０９】

【表３－１３】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Eca-NH_2;	JAL-1335	303	1211	B
Occ-ala-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1336	304	1240	A
Occ-ala-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1337	305	1254	B
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1338	306	1226	A
(AR-201-58)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1339	307	1254	C
(AR-201-59)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1340	308	1267	C
(AR-201-62)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1341	309	1253	B
(AR-201-69)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1342	310	1317	B
Sbt-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1343	311	1309	A
Nbt-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1344	312	1309	B
Sbt-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1345	313	1269	C
Nbt-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1346	314	1269	C
Occ-ala-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1347	315	1213	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et2)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1348	316	1308	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1349	317	1280	A
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1350	318	1265	A
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1351	319	1265	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH_2;	JAL-1352	320	1213	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH_2;	JAL-1358	321	1225	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH_2;	JAL-1359	322	1268	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nle-Ile- NH_2;	JAL-1360	323	1170	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nle-Ile- NH_2;	JAL-1361	324	1213	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Ile-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1362	325	1254	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ile-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1363	326	1211	B

【０１１０】

【表３－１４】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性(群)
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Oic-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1364	327	1280	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Pip-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1365	328	1240	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Pip-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1366	329	1197	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1367	330	1200	A
Occ-ala-Phe-leu-Dap(Me2)-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1368	331	1214	B
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1369	332	1239	A
Occ-Sni-Phe-dap(6263)2-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1370	333	1311	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1371	334	1295	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ap)-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1372	335	1309	A
(AR-201-58)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1373	336	1211	B
(AR-201-62)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1374	337	1210	B
(AR-201-69)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1375	338	1274	B
(AR-201-72)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1376	339	1227	C
(AR-201-72)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1377	340	1270	C
(AR-201-73)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1378	341	1216	B
(AR-201-73)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1379	342	1259	B
(AR-201-68)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1380	343	1274	A
(AR-201-68)-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1381	344	1317	B
Sbt-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1382	345	1266	A
Nbt-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1383	346	1266	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Oic-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1386	347	1237	B
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Pro-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1387	348	1226	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Aze-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1393	349	1212	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Eat-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1394	350	1244	C

【０１１１】

【表３－１５】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Eaz-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1395	351	1244	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Tic-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1396	352	1288	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1398	353	1237	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1399	354	1223	B
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1400	355	1238	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1401	356	1236	A
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1402	357	1224	B
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1403	358	1237	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1404	359	1222	B
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1405	360	1223	A
Occ-ala-Phe-Apc(Me)-Met-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1406	361	1240	A
Occ-ala-Phe-Apc(Et)-Glu-thr--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1407	362	1254	A
Occ-ala-Phe-Apc(Ae)-Ala-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1408	363	1269	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aib- NH_2;	JAL-1413	364	1185	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aml- NH_2;	JAL-1414	365	1227	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Deg- NH_2;	JAL-1416	366	1213	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile- NH_2;	JAL-1417	367	1227	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1418	368	1254	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Tbg-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1420	369	1211	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Chg-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1421	370	1237	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Cpa-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1424	371	1195	C
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1429	372	1240	A
Miy-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1430	373	1561	A
Miy-Gab-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1431	374	1647	C

【０１１２】

【表３－１６】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Ac-Miy-Gab-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1432	375	1730	C
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1434	376	1198	B
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1435	377	1167	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1436	378	1194	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Aze-Ile- NH_2;	JAL-1437	379	1140	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pip-Ile- NH_2;	JAL-1438	380	1168	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Hyp-Ile- NH_2;	JAL-1441	381	1170	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Ile- NH_2;	JAL-1442	382	1173	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Cpp-Ile- NH_2;	JAL-1443	383	1167	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1450	384	1153	B
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1451	385	1207	B
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1452	386	1166	A
Occ-ala-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1453	387	1154	A
Occ-ala-Phe-Egz-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1454	388	1224	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eay-Ile- NH_2;	JAL-1456	389	1230	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Egz-Ile- NH_2;	JAL-1457	390	1182	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Apc-Ile- NH_2;	JAL-1458	391	1183	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Tap-Ile- NH_2;	JAL-1459	392	1169	C
Occ-ala-Phe-dap(6238)2-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1460	393	1380	B
Occ-ala-Phe-dap(6238)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1461	394	1282	B
Occ-ala-Phe-dap(3846)2-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1462	395	1345	B
Occ-ala-Phe-dap(1464)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1463	396	1255	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-558 ;	JAL-1464	397	1162	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-OH ;	JAL-1474	398	1194	C

【０１１３】

【表３－１７】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-($NH-CH_3$);	JAL-1475	399	1207	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Chy-Ile- NH_2;	JAL-1476	400	1170	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-H3p-Ile- NH_2;	JAL-1477	401	1170	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Dhp-Ile- NH_2;	JAL-1479	402	1152	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Udp-Ile- NH_2;	JAL-1482	403	1143	B
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Bhk-Ile- NH_2;	JAL-1483	404	1199	B
Occ-Sni-Nif-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1486	405	1298	B
Occ-Sni-Pff-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1487	406	1271	A
Occ-Sni-Pmy-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1488	407	1283	B
Occ-Sni-Tyr-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1489	408	1269	C
Occ-Sni-Bmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1490	409	1267	C
Occ-Sni-Eay-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1491	410	1279	B
Occ-Sni-Paf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1492	411	1268	B
Occ-Sni-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1493	412	1287	A
Occ-Sni-Pmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1494	413	1267	A
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1496	414	1322	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-2118 ;	JAL-1506	415	1210	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-2906 ;	JAL-1508	416	1134	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1381 ;	JAL-1509	417	1164	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1381 ;	JAL-1509_02	418	1164	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1860 ;	JAL-1510	419	1176	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1906 ;	JAL-1511	420	1174	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che ;	JAL-1512_02	421	1176	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-5121 ;	JAL-1513	422	1178	C

【０１１４】

【表３－１８】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-Ala-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1553	423	1211	C
Occ-Sni-Phe-Leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1554	424	1253	B
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1555	425	1266	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB725)-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1556	426	1224	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB726)-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1557	427	1238	C
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB727)-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1558	428	1238	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1559	429	1194	A
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1560	430	1138	B
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2;	JAL-1561	431	1207	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;	JAL-1568	432	1176	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Nmi-NH_2;	JAL-1569	433	1267	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH_2;	JAL-1570	434	1267	B
Occ-Sni-Phe-leu-Nml-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1572	435	1267	C
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1573	436	1267	A
Occ-Sni-Phe-nml-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1574	437	1267	C
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Nmi- NH_2;	JAL-1575	438	1268	C
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile- NH_2;	JAL-1576	439	1268	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Nmd-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1577	440	1268	C
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Nml-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1578	441	1268	B
Occ-Sni-Nmf-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1579	442	1268	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile- NH_2;	JAL-1580	443	1195	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Pro-Che ;	JAL-1594	444	1160	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Npg-Asp-Pro-Che ;	JAL-1595	445	1177	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Pro-Che ;	JAL-1596	446	1162	B

【０１１５】

【表３－１９】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che ;	JAL-1597	447	1191	A
Occ-Sni-Phe-leu-Nml-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;	JAL-1598	448	1190	C
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che ;	JAL-1599	449	1245	A
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;	JAL-1600	450	1120	B
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che ;	JAL-1601	451	1190	B
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che ;	JAL-1602	452	1190	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;	JAL-1603	453	1177	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;	JAL-1604	454	1177	A
1319-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1605	455	1272	A
1320-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1606	456	1286	A
2553-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1607	457	1302	C
4734-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1609	458	1316	B
4703-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1612	459	1339	B
6988-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1615	460	1342	C
Hex-(3421)-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1616	461	1360	B
1695-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1617	462	1372	C
Occ-Sni-Mcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1618	463	1287	A
Occ-Sni-Pbf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1619	464	1332	A
Occ-Sni-Thk-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1620	465	1259	A
Occ-Sni-Mtf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1621	466	1321	A
Occ-Sni-Otf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1622	467	1321	C
Occ-Sni-Phe-ctb-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1623	468	1299	A
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1624	469	1253	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1625	470	1239	A

【０１１６】

【表３－２０】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Cpg-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1626	471	1251	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Chg-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1627	472	1265	B
Occ-Sni-NPhe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1634	473	1253	C
Occ-Sni-NHfe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1635	474	1267	C
Occ-(aFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1636	475	1225	B
Occ-(afL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1637	476	1225	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Che ;	JAL-1638	477	1195	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eal-Che ;	JAL-1639	478	1177	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-(ES-283-049) ;	JAL-1646	479	1163	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Glu-Pro-Che ;	JAL-1652	480	1191	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che ;	JAL-1654	481	1160	A
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;	JAL-1657	482	1177	A
779-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1659	483	1263	B
785-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1660	484	1335	C
1281-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1661	485	1259	B
3218-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1664	486	1293	C
6013-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1665	487	1285	B
5587-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1666	488	1281	A
1281-G-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1668	489	1316	C
1281-Bal-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1669	490	1330	C
Occ-(AFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1671	491	1225	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Apc-Che ;	JAL-1672	492	1204	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-NP-Che ;	JAL-1673	493	1176	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-(BB726)-Pro-Che ;	JAL-1676	494	1200	B

【０１１７】

【表３－２１】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性(群)
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pca-Che ;	JAL-1679	495	1192	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che ;	JAL-1680	496	1236	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Che ;	JAL-1681	497	1278	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che ;	JAL-1682	498	1235	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Val-Arg-Che ;	JAL-1683	499	1262	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Apc(Gua)-Che ;	JAL-1685	500	1248	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Apc(Gly)-Che ;	JAL-1687	501	1263	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-(BB394)-Che ;	JAL-1694	502	1166	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-(BB785)-Che ;	JAL-1697	503	1192	B
Occ-Sni-Hfe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1701	504	1267	C
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1702	505	1227	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che ;	JAL-1729	506	1218	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che ;	JAL-1730	507	1219	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ala-Arg-Che ;	JAL-1750	508	1193	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asn-Arg-Che ;	JAL-1751	509	1236	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che ;	JAL-1752	510	1209	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che ;	JAL-1753	511	1223	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Nle-Arg-Che ;	JAL-1755	512	1235	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ble-Arg-Che ;	JAL-1756	513	1235	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thi-Arg-Che ;	JAL-1758	514	1275	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Chg-Arg-Che ;	JAL-1763	515	1261	C
(AR-314-87)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1765-2	516	1279	A
(AR-314-102)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1774	517	1239	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;	JAL-1776	518	1265	A

【０１１８】

【表３－２２】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;	JAL-1777	519	1279	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;	JAL-1778	520	1249	B
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che ;	JAL-1779	521	1263	A
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1781	522	1296	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1782	523	1266	A
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1783	524	1280	C
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che ;	JAL-1784	525	1235	A
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1785	526	1268	A
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1786	527	1252	B
Occ-Nhpr-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1798	528	1257	B
Occ-Nbhp-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1799	529	1273	B
Occ-ser-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1800	530	1229	B
Occ-hse-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1801	531	1243	B
Gluc-Aoa-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1802	532	1503	B
Gluc-Aoa-hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1803	533	1503	A
(1913)-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1804	534	1384	B
(1270)-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1805	535	1396	C
(1888)-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1806	536	1428	B
Occ-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1807	537	1394	C
H-Adx-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1808	538	1413	A
1888-hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1837	539	1428	B
H-Adx-hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1838	540	1413	B
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che;	JAL-1843	541	1221	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;	JAL-1844	542	1146	B

【０１１９】

【表３－２３】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Pro-Che;	JAL-1845	543	1190	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;	JAL-1846	544	1189	B
Oct-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Pro-Che;	JAL-1847	545	1176	C
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che ;	JAL-1848	546	1206	B
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;	JAL-1849	547	1205	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;	JAL-1850	548	1248	A
Oct-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;	JAL-1851	549	1235	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Bmf-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1857	550	1299	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Phg-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1858	551	1859	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Cpg-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1859	552	1263	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(AR-314-145)-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1864	553	1277	C
(AR-314-169)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1868-2	554	1281	B
(AR-314-170)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1869-2	555	1253	C
(AR-314-171)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1870-2	556	1281	C
(AR-385-008)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1873	557	1273	C
(AR-314-172)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1874	558	1287	B
Occ-Sni-Phe-(AR-385-12)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1877	559	1294	A
Occ-Sni-Phe-hse-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1878	560	1241	B
Occ-Sni-Phe-abu(pip)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1879	561	1308	B
(AR-385-042)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1880	562	1287	B
Occ-Sni-Phe-Fhz-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1881	563	1280	B
Occ-Sni-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1882	564	1280	B
Occ-Sni-Phe-thr-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1883	565	1241	C

【０１２０】

【表３－２４】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu] における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-his-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1884	566	1277	B
Occ-Sni-Phe-metO2-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1885	567	1303	B
Occ-Sni-Phe-(AR-385-017)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1886	568	1310	B
Occ-Sni-Phe-opa-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1887	569	1288	B
Occ-Sni-Phe-mpa-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1888	570	1288	B
Occ-Sni-Phe-ppa-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1889	571	1288	B
Occ-Sni-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1890	572	1294	A
Occ-Sni-Phe-Eao-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1892	573	1299	B
Occ-Sni-Phe-Aic-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1893	574	1299	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che;	JAL-1894	575	1237	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che;	JAL-1895	576	1251	A
H-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1896	577	1268	B
H-hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1897	578	1268	B
H-Lys-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1898	579	1396	B
H-Lys-hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1899	580	1396	B
H-Lys-Pro-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1900	581	1493	A
(2857-Ac)-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1901	582	1489	B
(1625-Ac)-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1907	583	1268	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Dim-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1910	584	1264	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Pse-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1912	585	1305	C
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Pth-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1913	586	1348	C
Occ-Sni-Phe-Dha-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1915_2	587	1209	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Pse-Arg-Che;	JAL-1916	588	1316	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Pse-Arg-Che ;	JAL-1917	589	1288	C

【０１２１】

【表３－２５】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Pth-Arg-Che;	JAL-1918	590	1330	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Pth-Arg-Che ;	JAL-1919	591	1302	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1920	592	1225	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Ile-NH_2;	JAL-1921	593	1254	C
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Cya-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1922	594	1289	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Cya-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1923	595	1318	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1924	596	1268	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp(Asp(-))-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1928	597	1368	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp(2581)-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1929	598	1338	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-OH ;	JAL-1930	599	1254	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-OH;	JAL-1931	600	1283	B
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1932	601	1239	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Asp(-))-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	JAL-1935	602	1367	B
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2	JAL-1936	603	1281	A

本発明の好ましいＮＰＲ－Ｂアゴニストは、上記の表３に示されているようなＢ群の活性内にあるペプチドである。本発明の最も好ましいＮＰＲ－Ｂアゴニストは、下記の表４に示されるようなＡ群の活性内にあるペプチドである。

【０１２２】

表４：本発明による最も好ましい化合物およびインビトロアッセイにおけるそれらのアゴニスト活性。

【０１２３】

【表４－１】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1024	166	1239	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1039	180	1196	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1040	181	1236	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1041	182	1253	A

【０１２４】

【表４－２】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1042	183	1213	A
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1043	184	1247	A
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1044	185	1213	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1047	187	1242	A
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1050	190	1233	A
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1052	192	1213	A
Occ-pro-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1053	193	1225	A
Occ-pip-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1054	194	1239	A
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1060	195	1228	A
Occ-ala-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1061	196	1214	A
Occ-pip-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1077	201	1294	A
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1078	202	1280	A
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1085	203	1270	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1086	204	1256	A
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1087	205	1296	A
Occ-ala-Pbf-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1116	208	1321	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Npg-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1225	217	1256	A
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1249	237	1142	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1250	238	1241	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1251	239	1198	A
Occ-ala-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1252	240	1187	A
Occ-Sni-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1254	242	1268	A
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1255	243	1296	A
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1265	252	1254	A

【０１２５】

【表４－３】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性(群)
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1267	254	1227	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1283	265	1227	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1284	266	1271	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1287	267	1254	A
Occ-ala-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1288	268	1242	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1289	269	1282	A
(AR-201-49)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1294	273	1214	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1295	274	1252	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1296	275	1212	A
Oct-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1297	276	1282	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1302	278	1239	A
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH_2	JAL-1305	279	1256	A
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1317	284	1295	A
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1318	285	1253	A
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1320	287	1196	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(G)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1322	289	1309	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Bal)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1323	290	1323	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1325	292	1253	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1326	293	1238	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2	JAL-1332	299	1197	A
Occ-ala-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1336	304	1240	A
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1338	306	1226	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1349	317	1280	A
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1350	318	1265	A

【０１２６】

【表４－４】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性(群)
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1351	319	1265	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH_2	JAL-1352	320	1213	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH_2	JAL-1358	321	1225	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1367	330	1200	A
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1369	332	1239	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1371	334	1295	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ap)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1372	335	1309	A
(AR-201-68)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1380	343	1274	A
Sbt-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1382	345	1266	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2	JAL-1398	353	1237	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2	JAL-1401	356	1236	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2	JAL-1403	358	1237	A
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2	JAL-1405	360	1223	A
Occ-ala-Phe-Apc(Me)-Met-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1406	361	1240	A
Occ-ala-Phe-Apc(Et)-Glu-thr--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1407	362	1254	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aml-NH_2	JAL-1414	365	1227	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Deg-NH_2	JAL-1416	366	1213	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH_2	JAL-1417	367	1227	A
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1429	372	1240	A
Miy-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1430	373	1561	A
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2	JAL-1452	386	1166	A
Occ-ala-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2	JAL-1453	387	1154	A
Occ-ala-Phe-Egz-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1454	388	1224	A
Occ-ala-Phe-dap(1464)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1463	396	1255	A

【０１２７】

【表４－５】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性(群)
Occ-Sni-Pff-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1487	406	1271	A
Occ-Sni-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1493	412	1287	A
Occ-Sni-Pmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1494	413	1267	A
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1496	414	1322	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1860	JAL-1510	419	1176	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-151202	421	1176	A
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1555	425	1266	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB725)-Arg-Ile-NH_2	JAL-1556	426	1224	A
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB727)-Arg-Ile-NH_2	JAL-1558	428	1238	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2	JAL-1559	429	1194	A
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2	JAL-1561	431	1207	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1568	432	1176	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Nmi-NH_2	JAL-1569	433	1267	A
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1573	436	1267	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH_2	JAL-1576	439	1268	A
Occ-Sni-Nmf-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1579	442	1268	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH_2	JAL-1580	443	1195	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Npg-Asp-Pro-Che	JAL-1595	445	1177	A
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1597	447	1191	A
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1599	449	1245	A
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1602	452	1190	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1603	453	1177	A
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1604	454	1177	A
1319-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1605	455	1272	A

【０１２８】

【表４－６】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性(群)
1320-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1606	456	1286	A
Occ-Sni-Mcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1618	463	1287	A
Occ-Sni-Pbf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1619	464	1332	A
Occ-Sni-Thk-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1620	465	1259	A
Occ-Sni-Mtf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1621	466	1321	A
Occ-Sni-Phe-ctb-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1623	468	1299	A
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1624	469	1253	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1625	470	1239	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Cpg-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1626	471	1251	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Che	JAL-1638	477	1195	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che	JAL-1654	481	1160	A
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che	JAL-1657	482	1177	A
5587-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1666	488	1281	A
Occ-(AFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1671	491	1225	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pca-Che	JAL-1679	495	1192	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che	JAL-1680	496	1236	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Che	JAL-1681	497	1278	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che	JAL-1682	498	1235	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che	JAL-1729	506	1218	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che	JAL-1730	507	1219	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che	JAL-1752	510	1209	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che	JAL-1753	511	1223	A
(AR-314-87)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1765-2	516	1279	A
(AR-314-102)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1774	517	1239	A

【０１２９】

【表４－７】

構造物	JAL	配列番号	MS [amu]における $(M+H)^+$	活性（群）
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che	JAL-1776	518	1265	A
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che	JAL-1777	519	1279	A
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che	JAL-1779	521	1263	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH_2	JAL-1782	523	1266	A
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che	JAL-1784	525	1235	A
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1785	526	1268	A
H-Adx-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1808	538	1413	A
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che	JAL-1843	541	1221	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che	JAL-1850	548	1248	A
Occ-Sni-Phe-(AR-385-12)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1877	559	1294	A
Occ-Sni-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1890	572	1294	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che	JAL-1895	576	1251	A
H-Lys-Pro-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1900	581	1493	A
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH_2	JAL-1932	601	1239	A
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2	JAL-1936	603	1281	A

Ｂ．処置されるおよび／または予防される疾患

本発明は、被験体における疾患を処置するまたは予防する方法にも関し、その方法は、本明細書中に記載されるような１つ以上のＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む治療有効量の組成物をその被験体に投与する工程を包含し、ここで、その疾患は、以下のうちの１つである。上記被験体は、哺乳動物（例えば、ヒト、霊長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、マウスまたはラット）であり得る。特定の実施形態において、上記被験体は、ヒトである。

【０１３０】

１．定義

「処置」および「処置する」とは、被験体に薬物を投与することもしくは適用すること、または疾患もしくは健康に関係する異常の治療上の利益を得る目的のために被験体に対して手技もしくはモダリティーを実施することを指す。本願全体にわたって使用される用語「治療上の利益」とは、上記被験体の状態の医学的処置に関してその被験体の福祉を促進するまたは向上させる任意のもののことを指す。これには、疾患の徴候または症状の頻度または重症度の低下が含まれるが、これらに限定されない。治療上の利益には、緑内障を有する被験体における緑内障に関連する徴候または症状の減少も含まれる。例えば、緑内障を有する患者における治療上の利益は、罹患している眼における視野喪失がさらに進行しないか、または罹患している眼における視野喪失の進行速度が遅くなるか、または視力が改善する場合に、得られる。

【０１３１】

「疾患」または「健康に関係する異常」は、任意の原因（例えば、感染、外傷、遺伝子

欠損、身体の機能の加齢に関連した悪化および／または環境ストレス）に由来する、身体の一部、器官または系の任意の病理学的な状態であり得る。その原因は、判明している場合もあり、判明していない場合もある。疾患の例としては、緑内障、網膜症、眼球の外傷および視神経障害が挙げられる。したがって、当業者は、処置が疾患の状態を改善し得るがその疾患に対する根治ではない場合もあることを明確に理解する。

【０１３２】

用語「予防」および「予防する」は、「～の前に作用する」またはそのような作用のことを意味する、それらの通常かつ平易な意味に従って本明細書中で使用される。特定の疾患または健康に関係する異常という状況では、それらの用語は、被験体への薬剤、薬物もしくは治療薬の投与もしくは適用、または疾患もしくは健康に関係する異常の発生を阻止するもしくは最小にする目的のための被験体に対する手技もしくはモダリティーの実施のことを指す。例えば、緑内障を発症するリスクのある眼を有する個体（例えば、高眼圧症を有する個体）は、緑内障の徴候もしくは症状の発生を阻止するまたは最小にする目的（すなわち、緑内障の予防）のために本明細書中に示されるようなＮＰＲ－Ｂアゴニストで処置され得る。特定の実施形態において、予防は、高い眼内圧の低下、被験体における緑内障の結果としての検出可能な視神経損傷の阻止、被験体における視力喪失速度の低下、または被験体における視力喪失の停止に関係する。上記被験体は、関連性のある予防薬が投与される時点において特定の疾患または健康に関係する異常がないと判明しているかまたは推測される被験体であり得る。例えば、その被験体は、疾患または健康に関係する異常を有することが知られていない被験体（すなわち、健常な被験体）であり得る。いくつかの実施形態において、上記被験体は、過去に処置された既往症を有し、現在は疾患がないことが判明しているかまたはそのように推測されている。

【０１３３】

当業者の場合、種々の疾患が、ある特定の用語または一般的な用語の下で摘要されると理解するのは容易である。これらの摘要は限定ではなく、各疾患は、それ自身について考察され得、本発明に記載の化合物で処置され得るかまたは予防され得る。

【０１３４】

２．緑内障および高眼圧症

緑内障は、世界的に失明の主原因の第２位である（Ｔｈｙｌｅｆｏｒｓ ａｎｄ Ｎｅｇｒｅｌ １９９４，Ｂｕｌｌ Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎ．７２：３２３－３２６）。開放隅角緑内障（ＯＡＧ）と閉塞隅角緑内障とをあわせると、世界的に失明の主原因の第２位である（Ｑｕｉｇｌｅｙ ａｎｄ Ｂｒｏｍａｎ，２００６ Ｂｒ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．９０：２６２－２６７）。閉塞隅角緑内障は、アジア人口においてより一般的であり（Ｆｏｓｔｅｒら、２０００，Ａｒｃｈ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．１１８：１１０５－１１）、開放隅角緑内障は、黒人の患者においてより一般的に見られる（Ｌｅｓｋｅら、２００７，Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．１４：１６６－１７２）。緑内障は、視力喪失のリスクが罹病期間とともに増大する進行性疾患である。世界中の高齢人口に照らして、この失明に至る障害の影響は、将来大きくなると予想され得る。

【０１３５】

緑内障と呼ばれるその疾患状態は、視神経に対する不可逆的な損傷に起因する視覚機能の永久喪失を特徴とする疾患のファミリーである。より詳細には、緑内障は、網膜神経節細胞（ＲＧＣ）の機能が失われた後にアポトーシス細胞死および視力喪失の漸進的増加に至る視神経障害をもたらす。形態学的または機能的に異なるタイプの緑内障は、代表的には、この疾患の病理学的な経過の重要な危険因子であると考えられる高い眼内圧（ＩＯＰ）を特徴とする。正常な房水流出が妨害されてＩＯＰの上昇がもたらされることは、緑内障の病態生理学につきものである。高眼圧症は、ＩＯＰが上昇しているが明らかな視覚機能喪失が起きていない状態であり；そのような患者は、緑内障に関連する視力喪失が最終的に発生するリスクが高いと考えられる。緑内障により視野が喪失した一部の患者は、比較的低いＩＯＰを有する。これらのいわゆる正常眼圧または低眼圧の緑内障患者もまた、

ＩＯＰを低下させるおよび調節する薬剤の恩恵を受け得る。

【０１３６】

緑内障は、代表的には、ＩＯＰの変化、視野欠損および／または視神経円板における眼底の変化によって同定される。ほとんどの緑内障患者に見られる高いＩＯＰは、眼の虹彩角膜角に位置する房水濾過組織である線維柱帯（ＴＭ）の形態学的および生化学的な変化の結果である。緑内障が進行するにつれて、ＴＭ細胞が失われ、正常な房水流出を阻害する細胞外の生成物が蓄積し、ＩＯＰ上昇をもたらす。高いＩＯＰに加えて、遺伝子欠損などの他の因子が、視神経乳頭（ＯＮＨ）の機械的変形をもたらし得、最終的には、ＯＮＨ陥凹ならびにＲＧＣおよびそれらの軸索の喪失を生じ得る。この病理学的なプロセスの厳密な機構は、現在のところ不明である。緑内障と診断された患者のＩＯＰを少なくとも２０～３０％低下させることにより、この疾患の進行性悪化が５０～６０％減少するということが示唆されている（Ｑｕｉｇｌｅｙ ２００５ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ １１２：１６４２－１６４３）。適正な診断および処置がなければ、緑内障は、不可逆的な完全な失明に進行し得る。

【０１３７】

初めに、ほとんどの開放隅角緑内障患者は、房水流出を増加させるおよび／または房水の生成を減少させるように作用する多種多様の局所眼用または経口の降圧剤の１つ以上、またはレーザー線維柱帯形成術および濾過手術などの外科手技で管理される。原因が何であれ、高いＩＯＰを示している患者に対して現在利用可能な処置レジメンとしては、代表的には、１日１回から１日あたり複数回の、低分子ＩＯＰ低下化合物を含む１または複数の点眼剤または丸剤による局所的適用が挙げられる。また、作り出される房水の量を減少させる丸剤が、１日に２～４回与えられ得る。代表的に処方される緑内障用の薬剤としては、コリン作動性アゴニスト、アドレナリン作動性アゴニスト、ベータアドレナリン遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬およびプロスタグランジンアナログが挙げられる。これらのクラスの薬剤は、ＩＯＰを調節する際に有効であるが、それらの各々は、有効性および有害作用においてある特定の限界を有する。例えば、ベータアドレナリン遮断薬は、夜間にＩＯＰを低下させず；多くの緑内障患者は、特定の薬物クラスに反応せず；そして緑内障患者の大部分は、薬物の併用を必要とする。さらに、それらの薬物の多くは、眼の局所刺激（例えば、灼けつく感覚（ｂｕｒｎｉｎｇ）、刺すような感覚（ｓｔｉｎｇｉｎｇ）、かゆみ、流涙、結膜充血、異物感、かすみ目および眼痛）を引き起こす。いくつかは時折、全身性の副作用を誘導する。ゆえに、新規および改善された緑内障用の薬剤が本当に必要とされ続けている。

【０１３８】

本明細書中で使用される「緑内障」および「緑内障性視神経障害」および「緑内障性網膜症」は、相互交換可能である。緑内障とは、網膜および視神経における網膜神経節細胞に対する不可逆的な損傷に起因する視覚機能の永久喪失を特徴とする疾患のことを指す。緑内障および関連する視覚機能喪失の主要な危険因子は、高い眼内圧である。緑内障には種々のタイプがあり、それらとしては、原発性開放隅角緑内障（ＰＯＡＧ）、閉塞隅角緑内障および先天性／発達性緑内障が挙げられる。

【０１３９】

本明細書中で使用されるとき、用語「眼内圧」または「ＩＯＰ」とは、眼の内側の内容物の圧力のことを指す。正常なヒトの眼では、ＩＯＰは、代表的には１０～２１ｍｍＨｇの範囲内である。ＩＯＰは、個体によって異なり、例えば、ＩＯＰは、解剖学的な問題に起因して、眼の炎症に起因して、薬剤からの副作用として、または遺伝因子に起因して、上昇するようになり得る。「高い」眼内圧は、現在のところ、≧２１ｍｍＨｇであると考えられており、これは、緑内障の発症に対する主要な危険因子であるとも考えられている。

【０１４０】

しかしながら、高いＩＯＰを有する一部の個体は、緑内障を発症しないことがあるが、その個体は高眼圧症を有すると考えられる。本明細書中で使用される「高眼圧症」とは、

被験体の眼の眼内圧が正常よりも高いが、視神経および視野が正常限界内である状態のことを指す。これらの個体は、代表的に緑内障に関連する視覚機能の喪失を生じやすい可能性がある。本明細書中で使用されるとき、用語「しやすい」または「感受性」とは、高い眼内圧に関連する視神経の損傷または網膜の損傷を生じているかまたは生じるリスクがある個体または被験体のことを指す。

【０１４１】

したがって、本発明は、被験体における眼疾患を処置するまたは予防する方法に関し、その方法は、本明細書中に記載されるような１つ以上のＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む治療有効量の組成物をその被験体に投与する工程を包含し、ここで、その眼疾患は、緑内障、高い眼内圧または高眼圧症である。上記被験体は、哺乳動物（例えば、ヒト、霊長類、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、マウスまたはラット）であり得る。特定の実施形態において、上記被験体は、ヒトである。

【０１４２】

好ましい局面において、本発明のＮＰＲ－Ｂアゴニストは、緑内障に関連する眼内圧を低下させる。その緑内障は、任意のタイプの緑内障（例えば、原発性開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障、正常眼圧緑内障、先天性緑内障、血管新生緑内障、ステロイド誘発性緑内障または眼の外傷に関係する緑内障（例えば、泡沫細胞緑内障または脈絡膜剥離に関係する緑内障）であり得る。

【０１４３】

本発明はまた、被験体における眼内圧を低下させる方法に関し、その方法は、本明細書中に記載されるＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む薬学的に有効な量の組成物をその被験体に投与する工程を包含し、ここで、眼内圧（ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ　ｐｒｅｓｓｅｄ）が低下される。特定の実施形態において、上記被験体は、ヒトである。例えば、特定の実施形態において、そのヒトは、高眼圧症または高いＩＯＰを有する患者である。

【０１４４】

３．糖尿病におけるようなＣＮＰ欠乏

糖尿病性腎症は、長年にわたる真性糖尿病に由来する進行性の腎疾患である。実験的証拠から、ナトリウム利尿ペプチドが、真性糖尿病に見られる糸球体の異常において病態生理学的役割を果たすことが示されている。ＢＮＰの過剰発現が、糖尿病のストレプトゾトシン誘発性マウスモデルにおいて糖尿病性腎症を予防した（Ｍａｋｉｎｏら、２００６，Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ．４９：２５１４－２５２４）。ストレプトゾトシン誘発性の糖尿病ラットを用いた別の研究では、心臓のＣＮＰ　ｍＲＮＡ濃度が２．６倍低下した（Ｗａｌｔｈｅｒら、２０００，Ｊ　Ｍｏｌ　Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．２４：３９１－３９５）。糖尿病の遺伝モデルである非肥満の糖尿病マウスでは、糖尿病マウスから得られたメサンギウム細胞が、ＮＰＲ－Ｃの恒常的な過剰発現を示した；これは、ＡＮＰまたはＣＮＰ処置に対してｃＧＭＰ生成の応答が弱いことに関連した（Ａｒｄａｉｌｌｏｕら、１９９９，Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ　５５：１２９３－１３０２）。

【０１４５】

４．血管平滑筋細胞の過剰増殖を伴う異常

血管平滑筋細胞（ＶＳＭＣ）の異常な成長は、多くの血管疾患の共通原因である。成長阻害物質と成長促進物質との均衡が乱れることにより、それらの細胞の過剰増殖、およびこのプロセスにおいて主要な役割を果たすと見られるナトリウム利尿ペプチドを含む血管作用性物質がもたらされる。初期の実験的知見は、グアニリルシクラーゼが結合したナトリウム利尿ペプチドレセプターが、血管平滑筋細胞の成長に対するナトリウム利尿ペプチドの抗増殖活性を媒介することを示している（Ｈｕｔｃｈｉｎｓｏｎら、１９９７，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ　Ｒｅｓ．３５：１５８－１６７）。エキソビボ実験は、ＣＮＰによるラットＶＳＭＣの成長の直接的な阻害を示した（Ｆｕｒｕｙａら、１９９１，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏｍｍｕｎ．１７７：９２７－９３１）。さらに、ラットＶＳＭＣの遊走を、ＣＮＰによって阻害することができた（Ｉｋｅｄａら、１９９７，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｖａｓｃ　Ｂｉｏｌ．１７：７３１－７３

６）。ＣＮＰ遺伝子導入が、インビボにおいてブタ大腿動脈のＶＳＭＣ増殖を減少させ、その作用は、ＣＮＰペプチドの適用よりも優れていた（Ｐｅｌｉｓｅｋら、２００６，Ｊ Ｇｅｎｅ Ｍｅｄ．８：８３５－８４４）。別の報告では、ＣＮＰ遺伝子導入が、インビボにおいてブタの冠状動脈の血管リモデリングを抑制し（Ｍｏｒｉｓｈｉｇｅら、２００００，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ．３５：１０４０－１０４７）、ゆえに、ＶＳＭＣの過剰増殖を相殺するためにＣＮＰを用いる理論的根拠がさらに強化された。

【０１４６】

５．心臓の病変、特に、心不全および心肥大

かなりの証拠が、心血管疾患、特に心不全におけるナトリウム利尿ペプチドについての中心的な病態生理学的役割を支持している。この適応症においてＣＮＰに焦点を合わせる利点は、ＮＰＲ－Ａ活性がこの異常において低下することが示された（Ｄｉｃｋｅｙら、２００７，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１４８：３５１８－３５２２，Ｎａｋａｍｕｒａら、１９９４，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．９０：１２１０－１２１４）一方で、ＮＰＲ－Ｂの反応性が変化しないことである。血漿ＣＮＰが心不全患者では高いという事実（Ｄｅｌ Ｒｙら、２００５，Ｅｕｒ Ｊ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌ．７：１１４５－１１４８，Ｄｅｌ Ｒｙら、２００７，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ．２８：１０６８－１０７３）は、末梢血管系において代償的な血管拡張反応の一部と解釈される（Ｄｅｌ Ｒｙら、２００５，Ｅｕｒ Ｊ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌ．７：１１４５－１１４８，Ｗｒｉｇｈｔら、２００４，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．４３：９４－１００）。心不全の伝統的な処置は、心筋細胞の喪失および肥大を防ぐことによって心機能の支持を目指すものである。ＣＮＰは、心筋細胞の活力に対する正の作用を介して心機能を支持することができる（Ｒｏｓｅｎｋｒａｎｚら、２００３，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｒｅｓ．５７：５１５－５２２，Ｔｏｋｕｄｏｍｅら、２００４，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１４５：２１３１－２１４０）。また、ＣＮＰは、心臓線維症を減少させ（Ｈｏｒｉｏら、２００３，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１４４：２２７９－２２８４）、その作用は、ＡＮＰまたはＢＮＰによる作用よりも強かった。イヌにおける研究の結果から、ＣＮＰの潜在的な変力作用が示された（Ｂｅａｕｌｉｅｕら、１９９７，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２７３：Ｈ１９３３－１９４０）ことから、ＣＮＰが心不全を処置する潜在能力が支持される。

【０１４７】

心臓の肥大は、その筋線維の体積の増加に起因するこの器官の拡大である。実験的証拠は、ＣＮＰが心臓内および冠循環内において重要なオートクリン機能およびパラクリン機能を示すことを示唆する（Ｄ’Ｓｏｕｚａら、２００４，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ．１０１：１１３－１２９）。ＣＮＰのインビボ投与は、ラットにおいて心筋梗塞後に心機能を改善し、心臓リモデリングを減弱することが示された（Ｓｏｅｋｉら、２００５，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ ４５：６０８－６１６）。別の最近の研究は、心筋細胞においてＣＮＰを過剰発現するトランスジェニックマウスにおいてＣＮＰが実験的心筋梗塞の後の心筋細胞の反応性肥大を減少させることができることを示している（Ｗａｎｇら、２００７，Ｅｕｒ Ｊ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌ．９：５４８－５５７）。

【０１４８】

６．心臓血管の病変、特にアテローム性動脈硬化症、高血圧症、内皮機能不全および血栓性事象

アテローム性動脈硬化症は、動脈の血管壁における慢性炎症反応である。インビトロでの証拠は、ＣＮＰが、血管平滑筋細胞の増殖および遊走において阻害性の役割を有することを示唆している（Ｆｕｒｕｙａら、１９９１，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．１７７：９２７－９３１，Ｓｈｉｎｏｍｉｙａら、１９９４，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．２０５：１０５１－１０５６）。Ｃ型ナトリウム利尿ペプチドは、インビボにおいてウサギおよびラットの損傷を受けた動脈における新生内膜肥厚を阻害した（Ｆｕｒｕｙａら、１９９５，Ａｎｎ Ｎ Ｙ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．７４８：５１７－５２３，Ｕｅｎｏら、１９９７，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．９６：２２７２－２２７９）。ウサギでのアテローム性動脈硬化症の実験モデルにおい

て、ＣＮＰの局所注入が、内皮の機能の保護および新生内膜肥厚（普通は内皮損傷に起因する）の防止をもたらした（Ｇａｓｐａｒｉら、２０００，Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２７：６５３－６５５）。

【０１４９】

肺高血圧症は、肺動脈系における圧の上昇を特徴とする進行性疾患である。通常の処置は、血管拡張性物質の使用である。おそらくＶＳＭＣとの直接的な相互作用を介して、動脈を弛緩するＣＮＰの能力は、単離されたブタ冠状動脈において以前に示されていた（Ｍａｒｔｏｎら、２００５，Ｖａｓｃｕｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４３：２０７－２１２）。より詳細には、ＣＮＰによる処置が症状発生の３週間後に開始されたとしても、ＣＮＰは、ラットにおけるモノクロタリン誘発性肺高血圧症を回復させることができ、生存を改善した（Ｉｔｏｈら、２００４，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．１７０：１２０４－１２１１）。

【０１５０】

内皮の機能不全は、アテローム性動脈硬化症および再狭窄の発症において基本的役割を果たす。初期のアテローム性動脈硬化症または再狭窄の特徴と類似の特徴を有するウサギモデルにおいて、ＡＮＰまたはＣＮＰの長期にわたる動脈周囲投与が、内皮の機能不全および新生内膜の発生を防止した（Ｇａｓｐａｒｉら、２０００，Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２７：６５３－６５５，Ｂａｒｂｅｒら、２００５，Ｊ Ｖａｓｃ Ｒｅｓ．４２：１０１－１１０）。

【０１５１】

血栓性事象の予防は、心血管疾患の管理にとって重要である。ＣＮＰの抗血栓作用は、周知である（Ａｈｌｕｗａｌｉａら、２００４，Ｂａｓｉｃ Ｒｅｓ Ｃａｒｄｉｏｌ．９９：８３－８９）。ＣＮＰがウサギ頚静脈自家（ａｎｔｉｌｏｇｏｕｓ）移植片内に存在するとき、血栓形成が有意に抑制された（Ｏｈｎｏら、２００２，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．１０５：１６２３－１６２６）。バルーン損傷のウサギ頚動脈のモデルにおいて、ＣＮＰは、おそらくは、誘導性ＮＯシンターゼの発現を増強することによるＮＯ生成の増加を介して、抗血栓活性を発揮することが示された（Ｑｉａｎら、２００２，Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ９１：１０６３－１０６９）。

【０１５２】

７．動脈形成の刺激

動脈形成は、側副小動脈が機能的な側副動脈に成長することを指し、それは、その小動脈の壁に対してずれ応力を引き起こす血圧の上昇および流量の増加に関連がある。この事象の刺激は、動脈閉塞性疾患を処置するストラテジーを提示する（ｖａｎ Ｒｏｙｅｎら、２００１，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｒｅｓ．４９：５４３－５５３）。冠動脈側副血流に対するＡＮＰの有益な作用は、それより以前に示されていた（Ｋｙｒｉａｋｉｄｅｓら、１９９８，Ｃｌｉｎ Ｃａｒｄｉｏｌ．２１：７３７－７４２）。

【０１５３】

８．炎症、特に炎症性メディエーター、例えば、ＴＮＦ－アルファ、他のサイトカインまたは任意の種類の炎症性メディエーターの減少

いくつかの刊行物が、炎症反応の調節におけるＣＮＰの役割を示唆している：バルーン損傷のウサギ頚動脈のモデルにおいて、ＣＮＰのインビボ発現が、炎症性マーカーＩＣＡＭ－１の発現を低下させ、推定ではＮＯ生成の増強を介して、マクロファージの浸潤を減少させた（Ｑｉａｎら、２００２，Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ９１：１０６３－１０６９）。別の研究では、インビトロでのラットの大動脈平滑筋細胞において、ＣＮＰが、炎症性サイトカイン（インターロイキン－１および腫瘍壊死因子－α）によって誘導されるｉＮＯＳの転写活性化、ゆえに、ＮＯの生成を増大させた（Ｍａｒｕｍｏら、１９９５，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１３６：２１３５－２１４２）。実験的急性心筋炎を有するラットにおけるＣＮＰ注入によって、ＣＤ６８陽性炎症細胞の浸潤が減少し、単球化学誘引物質タンパク質－１の心筋中および血清中のレベルが低下した（Ｏｂａｔａら、２００７，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．３５６：６０－６６）。Ｐ－セ

レクチンの発現を選択的に減弱することによって、ＣＮＰは、マウスにおいて急速かつ可逆的かつ濃度依存的な様式で、ＩＬ－１βまたはヒスタミンによって誘導される白血球ローリングを抑制した（Ｓｃｏｔｌａｎｄら、２００５，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０２：１４４５２－１４４５７）。マウスにおけるブレオマイシン誘発性肺線維症のモデルでは、ＣＮＰの注入によって、気管支肺胞洗浄液中のＩＬ－１βレベルが著しく低下した（Ｍｕｒａｋａｍｉら、２００４，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２８７：Ｌ１１７２－１１７７）。

【０１５４】

９．内皮への病理学的な白血球接着および組織への血管外遊出

基礎の白血球活性化が高い（内皮一酸化窒素シンターゼノックアウトマウス）または急性炎症状態（ＩＬ－１βまたはヒスタミンによって誘導される）下の動物におけるインビボのマウスの腸間膜後毛細管細静脈において、ＣＮＰは、急速、可逆的かつ濃度依存的な様式で基礎の白血球ローリングを抑制した。ＣＮＰは、血小板と白血球との相互作用を阻害することもできた（Ｓｃｏｔｌａｎｄら、２００５，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０２：１４４５２－１４４５７）。マウスにおけるブレオマイシン誘発性肺線維症のモデルにおいて、１４日間にわたるＣＮＰの注入は、肺胞および間質領域へのマクロファージの浸潤を有意に阻害した（Ｍｕｒａｋａｍｉら、２００４，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２８７：Ｌ１１７２－１１７７）。ＣＮＰは、ＩＣＡＭ－１（Ｑｉａｎら、２００２，Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ９１：１０６３－１０６９）およびＰ－セレクチン（Ｓｃｏｔｌａｎｄら、２００５，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０２：１４４５２－１４４５７）などの細胞接着分子の発現を低下させ、接着分子の調節におけるその役割をさらに強化することも知られている。

【０１５５】

１０．腎疾患、特に腎機能不全、腎灌流の減少に起因する腎不全、糸球体腎炎および腎線維症

局所的なＣＮＰ生成およびＣＮＰレセプター発現が、以前に糸球体（Ｔｅｒａｄａら、１９９４，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２６７：Ｆ２１５－２２２，Ｌｏｈｅら、１９９５，Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ．６：１５５２－１５５８，Ｍａｔｔｉｎｇｌｙら、１９９４，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．４６：７４４－７４７，Ｄｅａｎら、１９９４，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２６６：Ｆ４９１－４９６）、腎臓細胞（Ｚｈａｏら、１９９４，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．４６：７１７－７２５）およびメサンギウム細胞（Ｓｕｇａら、１９９２，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ．１９：７６２－７６５）において実証されていることから、腎臓の生理機能における役割が示唆される。いくつかの異常において、血漿中または尿中のＣＮＰレベルが変化する。血漿中または尿中のＣＮＰは、ネフローゼ症候群において増加し（Ｃａｔａｌｉｏｔｔｉら、２００２，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｒｅｎａｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２８３：Ｆ４６４－４７２）、ＣＮＰは、腎機能障害を伴う肝硬変における尿中で増加し（Ｇｕｌｂｅｒｇら、２０００，Ｇｕｔ．４７：８５２－８５７）、腎臓および尿におけるＣＮＰのレベルは、実験的糖尿病において増加し（Ｓｈｉｎら、１９９８，Ｊ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１５８：３５－４２）、そしてＮＰレベルは、慢性腎疾患において上昇したが、血液透析または移植の後に低下した（Ｈｏｒｌ ２００５，Ｊ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｍｅｄ ５３：３６６－３７０）。

【０１５６】

腎機能不全および腎不全などの適応症におけるＣＮＰ使用の恩恵は、導管動脈（ｃｏｎｄｕｉｔ ａｒｔｅｒｙ）における平滑筋を弛緩させる能力（Ｄｒｅｗｅｔｔら、１９９５，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７０：４６６８－４６７４，Ｍａｄｈａｎｉら、２００３，Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１３９：１２８９－１２９６）、静脈拡張（Ｃｈｅｎ ａｎｄ Ｂｕｒｎｅｔｔ １９９８，Ｊ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３２ Ｓｕｐｐｌ ３：Ｓ２２－２８，Ｗｅｉら、１９９３，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．９２：２０４８－２０５２）および水腎症のラット腎臓において示されるような

糸球体における輸入小動脈と輸出小動脈の両方の拡張（Ｅｎｄｌｉｃｈ ａｎｄ Ｓｔｅｉｎｈａｕｓｅｎ １９９７，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．５２：２０２－２０７）に由来する。

【０１５７】

糸球体腎炎のような糸球体症は、代表的には、メサンギウム細胞の増殖および白血球浸潤に関連する（Ｂｕｓｃｈｈａｕｓｅｎら、２００１，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｒｅｓ．５１：４６３－４６９）。ＩＣＡＭ－１のダウンレギュレーションを介した白血球浸潤に対するＣＮＰの阻害作用が、以前に示されている（Ｑｉａｎら、２００２，Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ９１：１０６３－１０６９，Ｂｕｓｃｈｈａｕｓｅｎら、２００１，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｒｅｓ．５１：４６３－４６９）。さらに、すべてのＮＰが、ラット細胞においてインビトロでメサンギウム細胞に対して抗増殖作用を示す（Ｓｕｇａｎａｍｉら、２００１，Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ １２：２６５２－２６６３）。インビボでのＣＮＰ注入は、ラットメサンギウム増殖性抗Ｔｈｙ１．１モデルにおいて免疫媒介性の糸球体腎炎を改善した（Ｃａｎａａｎ－Ｋｕｈｌら、１９９８，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ ５３：１１４３－１１５１）。なおも別の研究では、ＣＮＰは、糸球体メサンギウム細胞の増殖、ＭＣＰ－１の分泌を阻害し、メサンギウム細胞からのコラーゲンＩＶ生成を減少させた（Ｏｓａｗａら、２０００，Ｎｅｐｈｒｏｎ．８６：４６７－４７２）。

【０１５８】

糸球体メサンギウム細胞の増殖に対するＣＮＰの阻害作用（Ｓｕｇａｎａｍｉら、２００１，Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ １２：２６５２－２６６３，Ｃａｎａａｎ－Ｋｕｈｌら、１９９８，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ ５３：１１４３－１１５１，Ｏｓａｗａら、２０００，Ｎｅｐｈｒｏｎ．８６：４６７－４７２）は、腎線維症の処置におけるその使用を示唆する。

【０１５９】

１１．肝臓疾患、特に門脈高血圧症、肝硬変、肝臓腹水、肝線維症および肝腎症候群

ヒト肝臓における局所的なナトリウム利尿ペプチド系に対する証拠は、ｍＲＮＡ解析に由来する；３つすべてのＮＰＲ、すなわち、ＮＰＲ－Ａ、ＮＰＲ－ＢおよびＮＰＲ－Ｃに対する特定の転写物が、ＡＮＰおよびＣＮＰに対するｍＲＮＡとともに検出することができたが、ＢＮＰとともに検出することはできなかった（Ｖｏｌｌｍａｒら、１９９７，Ｇｕｔ．４０：１４５－１５０）。慢性肝疾患の間に、肝線維症および門脈高血圧症の病因において役割を果たすと考えられている肝星細胞（Ｆｒｉｅｄｍａｎ １９９３，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．３２８：１８２８－１８３５）は、筋線維芽細胞の表現型を獲得し、増殖し、そして線維症に関連する構成要素を合成する。筋線維芽細胞の肝星細胞におけるＣＮＰによるＮＰＲ－Ｂの活性化が、成長と収縮の両方を阻害することが示された（Ｔａｏら、１９９９，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７４：２３７６１－２３７６９）ことから、慢性肝疾患の間に、ＣＮＰが肝線維形成と、関連する門脈高血圧症との両方を妨げ得ることが示唆された。

【０１６０】

肝硬変は、線維性瘢痕組織による肝臓組織の置換を特徴とする慢性肝疾患の結果である。ヒトの腎臓および尿にＣＮＰが存在すること（Ｍａｔｔｉｎｇｌｙら、１９９４，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．４６：７４４－７４７）は、体液および電解質のホメオスタシスにおけるＣＮＰについての役割、ひいてはおそらくは、肝硬変を有する患者の腎機能障害における役割を示唆する。腎機能が損なわれた肝硬変患者の尿中のＣＮＰが増加した一方で、血漿レベルは正常だった（Ｇｕｌｂｅｒｇら、２０００，Ｇｕｔ．４７：８５２－８５７）。肝硬変患者では、ＡＮＰ注入により、門脈圧が低下し、肝臓の血流が増加したことから、門脈流に対する肝臓内の抵抗の減少が示された（Ｂｒｅｎａｒｄら、１９９２，Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．１４：３４７－３５６）。薬理学的用量のＣＮＰを肝硬変ラットに投与することにより、門脈圧および末梢血管抵抗が有意に低下し、心拍出量が増加した（Ｋｏｍｅｉｃｈｉら、１９９５，Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２２：３１９－３２５）。

【０１６１】

多くの障害が、腹水貯留を引き起こし得るが、肝硬変が最も一般的である。ゆえに、肝硬変などの障害の処置は、最終的には腹水貯留の回避に役立つ。

【０１６２】

血管拡張の理論によれば、肝腎症候群は、腎循環に対して作用する血管収縮物質系の作用の結果である。この血管収縮物質系の高い活性に起因して、腎灌流速度および糸球体濾過速度が著しく低下する一方で、尿細管機能は保存される。したがって、腎灌流速度および／または糸球体濾過速度を高める任意の物質が、肝腎症候群に対して使用されるのに適している。

【０１６３】

１２．肺疾患、特に肺高血圧症、喘息および肺線維症

ＣＮＰは、肺組織において局所的に合成されることが示されたので、気道開存性に対する作用を有し得る（Ｓｕｇａら、１９９２，Ｃｉｒｃ　Ｒｅｓ．７１：３４－３９）。インビトロでのＣＮＰは、培養された大動脈平滑筋細胞におけるｃＧＭＰ生成において、ＡＮＰよりも１桁強力だった。

【０１６４】

肺高血圧症は、肺動脈系における高い圧力を特徴とする進行性疾患である。通常の処置は、血管拡張性物質の使用である。おそらくＶＳＭＣとの直接的な相互作用を介して、動脈を弛緩する能力が、単離されたブタ冠状動脈において以前に示されていた（Ｍａｒｔｏｎら、２００５，Ｖａｓｃｕｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４３：２０７－２１２）。より詳細には、ＣＮＰによる処置が症状の発生の３週間後に開始されたとしても、ＣＮＰは、ラットにおけるモノクロタリン誘発性肺高血圧症を回復させることができ、生存を改善することができた（Ｉｔｏｈら、２００４，Ａｍ　Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｒｉｔ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ．１７０：１２０４－１２１１）。

【０１６５】

オボアルブミン誘発性喘息モルモットモデルにおいて、ＣＮＰは、用量依存的様式で気管支収縮および微小血管の漏出を有意に阻害することができた（Ｏｈｂａｙａｓｈｉら、１９９８，Ｅｕｒ　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３４６：５５－６４）。インビボでの喘息患者（ａｓｔｈｍａｔｉｃｓ）において、Ｆｌｕｇｅらは、静脈内のナトリウム利尿ペプチドの用量依存的な気管支拡張特性を実証することができた（Ｆｌｕｇｅら、１９９５，Ｒｅｇｕｌ　Ｐｅｐｔ．５９：３５７－３７０）。

【０１６６】

マウスにおけるブレオマイシン誘発性肺線維症のモデルにおいて、ＣＮＰの注入は、Ａｓｈｃｒｏｆｔスコアおよび肺ヒドロキシプロリン量の有意な減少によって示されるように、線維症を著しく減弱させた（Ｍｕｒａｋａｍｉら、２００４，Ａｍ　Ｊ　Ｐｈｙｓｉｏｌ　Ｌｕｎｇ　Ｃｅｌｌ　Ｍｏｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．２８７：Ｌ１１７２－１１７７）。肺の切片における免疫組織化学検査から、肺胞および間質領域へのマクロファージの浸潤が有意に減少したことが明らかになった。肺の線維性病変におけるＫｉ－６７陽性細胞数の著しい減少は、肺線維症に対するＣＮＰの抗増殖作用の能力をさらに支持する。

【０１６７】

１３．男性および女性の繁殖可能性に関する問題、特に勃起不全、男性の繁殖可能性の刺激および女性の繁殖可能性の刺激

陰茎勃起は、勃起組織のスポンジ様の領域の１つである海綿体の平滑筋の弛緩に依る。ラットおよびウサギの海綿体の（ｃａｖｅｒｎｏｓａｌ）膜にＮＰＲ－Ｂが存在することが、Ｋｉｍらによって示された（Ｋｉｍら、１９９８，Ｊ　Ｕｒｏｌ．１５９：１７４１－１７４６）。Ｋｉｍらは、ＣＮＰが、この組織におけるｃＧＭＰの生成の引き金を引くことができることおよびそのようにする際にＣＮＰがＢＮＰおよびＡＮＰよりもかなり強力であることも示した。ＮＰＲ－Ｂが、ヒト陰茎海綿体に位置することも示された；海綿体の筋条片を用いたオーガンバス（ｏｒｇａｎ　ｂａｔｈ）研究において、０．１ｎＭ～１μＭの濃度のＣＮＰが、平滑筋を５％～４０％弛緩させた（Ｋｕｔｈｅら、２００３，Ｊ　Ｕｒｏｌ．１６９：１９１８－１９２２）；勃起不全におけるＣＮＰの役割について

のさらなる支持は、ＣＮＰレベルが勃起不全の存在、重症度および持続期間に関連することを示している最近の研究（Ｖｌａｃｈｏｐｏｕｌｏｓら、２００８，Ｅｕｒ Ｕｒｏｌ．印刷中）に由来する。

【０１６８】

男性の繁殖可能性を刺激するためにＣＮＰを使用することに対する理論的根拠は、精巣への血液の供給、生殖細胞発生の調節および精子の運動性における潜在的な機能、ならびにその陰茎勃起における役割（上に記載されたような役割）に基づく。ＣＮＰは、いくつかの種の精漿（ｓｅｍｉｎａｌ ｐｌａｓｍａ）中に見出された（Ｈｏｓａｎｇ ａｎｄ Ｓｃｈｅｉｔ １９９４，ＤＮＡ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１３：４０９－４１７，Ｃｈｒｉｓｍａｎら、１９９３，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２６８：３６９８－３７０３）；精巣内の輸精管の近傍に位置するヒトライディッヒ細胞は、ＣＮＰとＮＰＲ－Ｂレセプターとの両方を含む（Ｍｉｄｄｅｎｄｏｒｆｆら、１９９６，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ．８１：４３２４－４３２８）。ＣＮＰは、精製されたマウスライディッヒ細胞においてインビトロで（Ｋｈｕｒａｎａ ａｎｄ Ｐａｎｄｅｙ １９９３，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１３３：２１４１－２１４９）、ならびにヒトの精巣の静脈においてインビボで（Ｆｏｒｅｓｔａら、１９９１，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ．７２：３９２－３９５）テストステロンレベルを上昇させることができた。テストステロンは、精子形成の開始、プロセシングおよび維持を活性化するので、ＣＮＰは、精子形成に対する即時型の影響力を有する。ラットへのインビボでのナトリウム利尿ペプチドの局所注射により、精巣の血流の、用量に関係した増加が引き起こされた（Ｃｏｌｌｉｎら、１９９７，Ｉｎｔ Ｊ Ａｎｄｒｏｌ．２０：５５－６０）。

【０１６９】

ブタの精漿中にＣＮＰが検出された後、受精、妊娠および胚発生におけるＣＮＰの機能が初めて提唱された（Ｃｈｒｉｓｍａｎら、１９９３，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２６８：３６９８－３７０３）。さらなる研究から、ヒト胎盤におけるＮＰＲ－Ａおよび－Ｂレセプターの発現（Ｉｔｏｈら、１９９４，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．２０３：６０２－６０７）、ならびに発情周期によるラット卵巣および子宮におけるそれらの調節（Ｈｕａｎｇら、１９９６，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２７１：Ｈ１５６５－１５７５，Ｄｏｓ Ｒｅｉｓら、１９９５，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１３６：４２４７－４２５３，Ｎｏｕｂａｎｉら、２０００，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１４１：５５１－５５９）が示された。マウスでは、子宮のＣＮＰ ｍＲＮＡ濃度が、妊娠中に上昇したのに対し、卵巣中のこれらのレベルは、非妊娠のコントロールと比べて低下した（Ｓｔｅｐａｎら、２００１，Ｒｅｇｕｌ Ｐｅｐｔ．１０２：９－１３）。ヒトの胎盤および子宮筋層において、ＣＮＰは、分娩第３期において在胎齢に依存することなく発現された。子宮内発育遅延を伴う妊娠は、胎盤および子宮筋層におけるＣＮＰの逆の制御を示したことから、このペプチドのヒト生殖組織における器官特異的機能が示された（Ｓｔｅｐａｎら、２００２，Ｆｅｔａｌ Ｄｉａｇｎ Ｔｈｅｒ．１７：３７－４１）。これは、ＮＰＲ－Ｂノックアウトマウスを研究することによって立証することができた；雌マウスは、雌性生殖輸管（ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｖｅ ｔｒａｃｔ）が発達しないことに起因して不妊だった（Ｔａｍｕｒａら、２００４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０１：１７３００－１７３０５）。

【０１７０】

１４．子癇前症および／または早産

妊娠の高血圧障害である子癇前症は、通常、高い血圧に関連し、妊娠の約２～８％に影響する。胎盤への不適当な血液の供給によって内皮の機能不全がもたらされ、最終的には、母体の内皮および腎臓および肝臓が損傷される。重篤な子癇前症では、ＢＮＰレベルが高く、これは、この異常に関連する心室のストレスおよび／または無症候性の心機能不全を反映し得る（Ｒｅｓｎｉｋら、２００５，Ａｍ Ｊ Ｏｂｓｔｅｔ Ｇｙｎｅｃｏｌ．１９３：４５０－４５４）。子宮内発育遅延または子癇前症を伴う妊娠は、正常妊娠と比べて胎盤において減少し、子宮筋層において増加するという、ＣＮＰの逆の制御を示した

（Ｓｔｅｐａｎら、２００２，Ｆｅｔａｌ Ｄｉａｇｎ Ｔｈｅｒ．１７：３７－４１）一方で、母体のＣＮＰ血漿レベルは、一定のままであった；これは、これらの病態生理学的異常のヒト生殖組織におけるこのペプチドの代償的なまたは原因となる器官特異的機能を示し得、これにより、ＣＮＰの適用が利点を有し得ることが示唆された。

【０１７１】

１５．骨格成長の妨害、特に低身長（小人症）

小人症は、２００を超える別個の病状によって引き起こされ得る。Ｃ型ナトリウム利尿ペプチドは、そのレセプターであるＮＰＲ－Ｂを通じて作用する、軟骨内骨化（ｅｎｄｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｏｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を刺激するので（Ｔａｍｕｒａら、２００４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０１：１７３００－１７３０５，Ｍｉｙａｚａｗａら、２００２，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１４３：３６０４－３６１０）、長軸方向の骨の成長において重要な役割を果たす（Ｏｌｎｅｙ ２００６，Ｇｒｏｗｔｈ Ｈｏｒｍ ＩＧＦ Ｒｅｓ．１６ Ｓｕｐｐｌ Ａ：Ｓ６－１４）。長骨異常（ｌｂａｂ）と呼ばれる、ＣＮＰ遺伝子における自然発生的な常染色体劣性の点変異は、マウスにおいて重篤な小人症を引き起こす（Ｙｏｄｅｒら、２００８，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ．２９：１５７５－１５８１，Ｔｓｕｊｉら、２００８，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．３７６：１８６－１９０）。マウスにおいてＣＮＰが完全に存在しないことにより、小人症および早期死亡がもたらされた（Ｃｈｕｓｈｏら、２００１，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９８：４０１６－４０２１）。

【０１７２】

１６．ＦＧＦ－Ｒ（線維芽細胞由来成長因子レセプター）シグナル伝達の欠陥、特に、長骨の成長板におけるＦＧＦ－Ｒの過活性、またはＣＮＰもしくはオステオクリン（ｏｓｔｅｏｃｒｉｎ）の欠損、またはＣＮＰもしくはオステオクリンのレベルの低下

インビトロおよびエキソビボ研究から、ＣＮＰが成長板内で作用することが示された。軟骨細胞を増殖することによって合成される可能性が最も高いＣＮＰ（Ｃｈｕｓｈｏら、２００１，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９８：４０１６－４０２１）は、局所的に作用してさらなる増殖を刺激する。相反するエレメントとして、ＥｒｋＭＡＰキナーゼ経路の活性化を介して軟骨内骨化を負に制御するがゆえに軟骨細胞の増殖および軟骨マトリックスの生成を阻害するＦＧＦ／ＦＧＦＲ－３経路が知られている（Ｋｒｅｊｃｉら、２００５，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１８：５０８９－５１００）。軟骨細胞において標的にされるＣＮＰ過剰発現は、軟骨において線維芽細胞成長因子レセプター３が活性化された軟骨形成不全のマウスモデルにおいて小人症を妨げることから、それらのシグナル伝達経路の直接的な相互作用が示唆される（Ｙａｓｏｄａら、２００４，Ｎａｔ Ｍｅｄ．１０：８０－８６）。さらに、Ｏｚａｓａらは、ＣＮＰが、ＦＧＦによるＭＡＰＫカスケードの活性化に拮抗することができることから、そのＣＮＰ／ＮＰＲ－Ｂ経路が軟骨形成不全の処置における新規の治療標的として魅力的であることを見出した（Ｏｚａｓａら、２００５，Ｂｏｎｅ．３６：１０５６－１０６４）。ＣＮＰはまた、ＦＧＦ２誘発性の発現、いくつかのマトリックスメタロプロテアーゼを含むいくつかのマトリックスリモデリング分子の放出および活性化にも部分的に拮抗した。ＣＮＰは、ＦＧＦシグナル伝達とは無関係に、マトリックス生成のアップレギュレーションを刺激した（Ｋｒｅｊｃｉら、２００５，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１８：５０８９－５１００）。

【０１７３】

オステオクリンは、骨の成長を調節するナトリウム利尿ペプチドクリアランスレセプターＮＰＲ－Ｃの特異的リガンドである（Ｔｈｏｍａｓら、２００３，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７８：５０５６３－５０５７１）。オステオクリンは、ＮＰＲ－Ｃのクリアランス機能を遮断することによって、ＣＮＰレベルを局所的に上昇させ、その結果として軟骨細胞の増殖をもたらす（Ｍｏｆｆａｔｔら、２００７，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２８２：３６４５４－３６４６２）。

【０１７４】

要約すれば、過活性のＦＧＦレセプターおよびＣＮＰまたはオステオクリンの欠乏または低レベルを代償するためにＣＮＰを使用する有力な理論的根拠が存在する。

【０１７５】

１７．関節炎、特に、軟骨組織の変性疾患、変形性関節症および軟骨変性ならびに外傷性軟骨損傷に応答した関節炎

関節炎疾患の処置および／または予防のためにナトリウム利尿ペプチドを使用することに対する理論的根拠は、ＣＮＰが骨格成長、特に、損傷を受けた軟骨を安定化することができる軟骨細胞外マトリックスの生成に関与するという観察結果に由来する（Ｃｈｕｓｈｏら、２００１，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９８：４０１６－４０２１，Ｙａｓｏｄａら、２００４，Ｎａｔ Ｍｅｄ．１０：８０－８６）。

【０１７６】

ＣＮＰの枯渇により、成長板の増殖軟骨細胞層と肥大軟骨細胞層の両方の幅が減少した類似の組織学的な像とともに、軟骨無形成症の骨において観察されるような骨成長の不全がもたらされることが示された（Ｃｈｕｓｈｏら、２００１，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９８：４０１６－４０２１）。軟骨細胞において標的にされるＣＮＰ過剰発現は、軟骨において線維芽細胞成長因子レセプター３が活性化された軟骨形成不全のマウスモデルにおいて小人症を妨げた。ＣＮＰは、ＦＧＦシグナル伝達のＭＡＰＫ経路の阻害によって成長板における細胞外マトリックス合成の減少を補正し、グルコサミノグリカンおよび軟骨コラーゲン（ＩＩ型）の合成が刺激された（Ｙａｓｏｄａら、２００４，Ｎａｔ Ｍｅｄ．１０：８０－８６）。

【０１７７】

ラット軟骨肉腫の軟骨細胞において、ＦＧＦ２によって媒介される成長停止の後、ＣＮＰは、ＭＭＰ誘導の阻害を媒介し、細胞外マトリックスの合成を刺激した（Ｋｒｅｊｃｉら、２００５，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１８：５０８９－５１００，Ｏｚａｓａら、２００５，Ｂｏｎｅ．３６：１０５６－１０６４）ことから、両方の作用が、軟骨の細胞外マトリックスの正味の増加をもたらした（Ｋｒｅｊｃｉら、２００５，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１８：５０８９－５１００）。

【０１７８】

１８．組織工学および軟骨再生、特に、細胞を患者に戻し移植するのに十分な細胞数まで軟骨細胞をエキソビボで増やすための組織工学および軟骨再生

ＣＮＰは、軟骨のインビボ再生にとって有益な特徴である、軟骨細胞におけるグルコサミノグリカンおよび軟骨コラーゲン（ＩＩ型）の合成に対して刺激性の活性を有する（Ｋｒｅｊｃｉら、２００５，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１８：５０８９－５１００，Ｙａｓｏｄａら、２００４，Ｎａｔ Ｍｅｄ．１０：８０－８６）。治療的な目的のために個体から抽出され得る限られた数の細胞からエキソビボで組織を生成するために、細胞増殖の刺激を有することも必要である。鍵となる刊行物において、Ｗａｌｄｍａｎらは、高密度の３Ｄ培養物において、低用量のＣＮＰ（１０～１００ｐＭ）が、最も高い用量での細胞充実性の最大４３％増加という軟骨細胞増殖を誘発したことを報告した。より高用量のＣＮＰ（１０ｎＭ）は、組織の細胞充実性に影響することなくマトリックス沈着を主に刺激した（Ｗａｌｄｍａｎら、２００８，Ｔｉｓｓｕｅ Ｅｎｇ Ｐａｒｔ Ａ．１４：４４１－４４８）。したがって、ＣＮＰは、インビトロでの軟骨成長中の軟骨細胞の増殖とＥＣＭの沈着の両方の調節因子（ｍｏｄｕｌａｔｏｒ）として適している。

【０１７９】

１９．組織工学および骨再生、特に、骨の治癒の加速のためのまたは骨組織再生の改善のための組織工学および骨再生

骨の成長の重要な制御因子としてのＮＰＲ－Ｂ／ＣＮＰ系の役割は、いくつかの刊行物によって確証された：ＮＰＲ－Ｂノックアウトマウスは、骨の成長の減少を示した（Ｔａｍｕｒａら、２００４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０１：１７３００－１７３０５，Ｐｆｅｉｆｅｒら、１９９６，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２７４：２０８２－２０８６）；ＣＮＰ遺伝子が欠失したマウスも、骨の成長の減少を示し、軟骨細胞にお

けるＣＮＰの過剰発現によってこの表現型をレスキューすることができた（Ｃｈｕｓｈｏら、２００１，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９８：４０１６－４０２１）；マウスにおけるＢＮＰの過剰発現は、骨格の過成長をもたらした（Ｓｕｄａら、１９９８，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．９５：２３３７－２３４２）。より詳細には、ＣＮＰは、軟骨細胞の増殖およびマトリックスの形成を促進することができた（Ｋｒｅｊｃｉら、２００５，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ．１１８：５０８９－５１００，Ｏｚａｓａら、２００５，Ｂｏｎｅ．３６：１０５６－１０６４）。軟骨内骨化のインビトロモデルである胎仔マウスの脛骨の器官培養物を用いたとき、長軸方向の骨の成長がＣＮＰによって刺激された（Ｙａｓｏｄａら、１９９８，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７３：１１６９５－１１７００）。

【０１８０】

要約すれば、この実験的証拠は、骨を再生する適用においてＣＮＰを使用することを強く支持する。

【０１８１】

２０．特に、「中枢神経機能」におけるＣＮＰを置き換えるための神経活動の調節

脳幹にＮＰＲ－Ｃレセプターが広範に分布することは、ナトリウム利尿ペプチドの神経調節作用においてＮＰＲ－Ｃが関与することを示唆し（Ａｂｄｅｌａｌｉｍら、２００８，Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ．１５５：１９２－２０２）、これにより、脳に適用されたときに種々の末梢作用を誘起することが示された（Ｐｕｕｒｕｎｅｎ ａｎｄ Ｒｕｓｋｏａｈｏ １９８７，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１４１：４９３－４９５，Ｂｉａｎｃｉｏｔｔｉら、２００１，Ｒｅｇｕｌ Ｐｅｐｔ．１０２：１２７－１３３）。麻酔下のラットにおける心房性ナトリウム利尿ペプチドの脳室内投与は、例えば、胃酸分泌の刺激をもたらし、それは迷走神経切断術によって完全に無効になることから、迷走神経の関与が示唆された（Ｐｕｕｒｕｎｅｎ ａｎｄ Ｒｕｓｋｏａｈｏ １９８７，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１４１：４９３－４９５）。Ｓａｂｂａｔｉｎｉらによる２つの研究において、ラットにおけるＣＮＰの脳室投与が、ＮＰＲ－Ｃレセプターの活性化および迷走神経反射によって外分泌の膵液の排出量を用量依存的に増強した（Ｓａｂｂａｔｉｎｉら、２００５，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５２４：６７－７４，Ｓａｂｂａｔｉｎｉら、２００７，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５７７：１９２－２０２）ので、内因性ＣＮＰの作用が模倣された。

【０１８２】

２１．腫瘍細胞、特に、神経膠腫細胞、神経芽腫細胞、腺癌細胞、乳房、膵臓および前立腺における腺癌細胞、メラノーマ細胞ならびに腎癌腫細胞の増殖の阻害による癌

いくつかの刊行物が、腫瘍細胞上にナトリウム利尿ペプチドレセプターが存在することを示していることから、一連の他の細胞型において示されているような、ＣＮＰの適用を介してそれらの細胞の増殖に影響する潜在能力が示唆される。

【０１８３】

培養されたラット神経膠腫細胞からの初期のインビトロデータは、ＣＮＰによる最も強い活性化、すなわち、ｃＧＭＰ生成を示す、それらの細胞上でのレセプターの存在を実証した（Ｅｇｕｃｈｉら、１９９２，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２２５：７９－８２）。別の細胞系であるＡｔＴ－２０下垂体腫瘍細胞系では、その細胞表面上に存在する唯一のナトリウム利尿レセプターがＮＰＲ－Ｂレセプターだった。これらのＡｔＴ－２０細胞におけるｃＧＭＰ生成は、ＣＮＰによって最大２００倍刺激された（Ｇｉｌｋｅｓら、１９９４，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．２９９（Ｐｔ２）：４８１－４８７）。

【０１８４】

ウエスタンイムノブロッティングから、ヒト結腸腺癌細胞においてＮＰＲ－Ａレセプターおよびレセプターが同定された。これらの細胞に１ｍＭ ＡＮＰを適用することによって、２４時間以内に細胞数が最大９７％減少したことから、抗増殖活性が示唆された（Ｇｏｗｅｒら、２００５，Ｉｎｔ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔ Ｃａｎｃｅｒ．３６：７７－８７）。

【０１８５】
ＣＮＰは、１００μＭにおいて小細胞肺癌細胞の数を３９％減少させた。成長阻害の機構はおそらく、ｃＧＭＰによって部分的に媒介されるＤＮＡ合成の阻害に基づく（Ｖｅｓｅｌｙら、２００５，Ｅｕｒ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．３５：３８８－３９８）。
【０１８６】
なおも別の細胞型であるヒト腎癌腫細胞において、ＣＮＰはまた、１００μＭの濃度においてその細胞数を１０％減少させた。この作用は、ＣＮＰで処理した後の３日間にいかなる細胞の増殖を生じることなく、持続した。３つのタイプのナトリウム利尿ペプチドレセプターであるＮＰＲ－Ａ、ＮＰＲ－ＢおよびＮＰＲ－Ｃのすべてが、腎癌細胞上で同定された（Ｖｅｓｅｌｙら、２００６，Ｅｕｒ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ．３６：８１０－８１９）。
【０１８７】
２２．線維症、特に、肺線維症、腎線維症、心臓線維症、肝臓線維症または全身性線維症／硬化症
種々の器官系における線維性の事象を調査しているいくつかの研究が、ナトリウム利尿ペプチド、特にＣＮＰの適用によって、疾患進行に対して有益な作用がもたらされることを示している。線維芽細胞におけるＣＮＰ媒介性のｃＧＭＰ生成のより一般的な作用は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼカスケードの活性化の遮断であり（Ｃｈｒｉｓｍａｎ ａｎｄ Ｇａｒｂｅｒｓ １９９９，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７４：４２９３－４２９９）、これは、任意の種類の線維症、特に多臓器の全身性の線維症／硬化症を処置するために利用され得る；ＣＮＰによる単一器官の線維症の処置は、以下のデータによって支持される：
マウスにおけるブレオマイシン誘発性肺線維症のモデルにおいて、ＣＮＰの注入は、気管支肺胞洗浄液中の炎症性ＩＬ－１βレベルを著しく低下させ、肺胞および間質領域へのマクロファージの浸潤を阻害し、そしてＡｓｈｃｒｏｆｔスコアおよび肺ヒドロキシプロリン量の有意な減少によって示されるように線維症を著しく減弱させた（Ｍｕｒａｋａｍｉら、２００４，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．２８７：Ｌ１１７２－１１７７）。
【０１８８】
腎線維症に関しては、ＣＮＰが、糸球体メサンギウム細胞の増殖に対して阻害作用を有することが記載された（Ｓｕｇａｎａｍｉら、２００１，Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ １２：２６５２－２６６３，Ｃａｎａａｎ－Ｋｕｈｌら、１９９８，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ ５３：１１４３－１１５１，Ｏｓａｗａら、２０００，Ｎｅｐｈｒｏｎ．８６：４６７－４７２）。特に、ＣＮＰは、ＭＣＰ－１の分泌も阻害し、糸球体メサンギウム細胞からのコラーゲンＩＶの生成を減少させた（Ｏｓａｗａら、２０００，Ｎｅｐｈｒｏｎ．８６：４６７－４７２）。
【０１８９】
間質性線維芽細胞の増殖および心臓の心室における細胞外マトリックス構成要素の生合成を特徴とする心臓線維症は、リモデリングプロセスの結果である。Ｓｏｅｋｉらは、ＣＮＰの適用が、心筋梗塞後のラットにおいて、心機能を改善し、心臓リモデリングから保護したことを示した（Ｓｏｅｋｉら、２００５，Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ ４５：６０８－６１６）。インビトロの心臓線維芽細胞において、ＣＮＰは、線維芽細胞の増殖および細胞外マトリックスの生成に対して抑制作用を有し、その作用は、ＡＮＰまたはＢＮＰによる作用よりも強かった（Ｈｏｒｉｏら、２００３，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ．１４４：２２７９－２２８４）。
【０１９０】
慢性肝疾患の間に、肝線維症および門脈高血圧症の病因において役割を果たすと考えられている肝星細胞（Ｆｒｉｅｄｍａｎ １９９３，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．３２８：１８２８－１８３５）は、筋線維芽細胞の表現型を獲得し、増殖し、そして線維症に関連する構成要素を合成した。筋線維芽細胞の肝星細胞におけるＣＮＰによるＮＰＲ－Ｂの活

性化が、成長と収縮の両方を阻害することが示された（Ｔａｏら、１９９９，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２７４：２３７６１－２３７６９）ことから、慢性肝疾患の間に、ＣＮＰが線維形成を妨げ得ることが示唆された。

【０１９１】

Ｃ．薬学的調製物

本発明の他の実施形態は、高いＩＯＰ、緑内障、高眼圧症および／または網膜神経節細胞の喪失に関連する被験体における疾患の処置または予防に関する、本明細書中に記載される少なくとも１つの新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む薬学的組成物に関する。

【０１９２】

１．有効量

本明細書中で使用されるとき、用語「有効量」または「治療有効量」とは、Ｂ型ナトリウム利尿ペプチドレセプターの機能および／または活性を活性化する薬剤の量のことを指す。本明細書中に記載される新規ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、高いＩＯＰまたは高眼圧症を有する患者において眼内圧を低下させるかまたは高眼圧症を処置する。したがって、有効量は、高い眼内圧または高眼圧症に関連する任意の疾患（例えば、上で議論された疾患のいずれか）の程度を検出可能におよび繰り返し回復させる、減少させる、最小にするまたは限定するのに十分な量である。

【０１９３】

処置および／または予防の方法は、治療有効量の少なくとも１つの本発明のＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む有効量の組成物で個体を処置する工程を包含する。治療有効量は、一般に、疾患の徴候または症状を減少させる際に有益であることが知られているかまたは有益であると考えられている量として記載される。本発明のいくつかの実施形態において、有効量は、一般に、被験体における緑内障および関連する視神経または網膜の損傷の徴候または症状を減少させる際に有益であることが知られているかまたは有益である量である。本明細書のＮＰＲ－Ｂアゴニストによる処置は、視覚機能を安定化するかまたは改善する（視力によって、視野によってまたは当業者に公知の他の方法によって測定されるとき）ことが想定される。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、被験体に投与され得るＮＰＲ－Ｂアゴニストの有効量は、１回の投与あたり約１マイクログラム／ｋｇ／体重～約５００マイクログラム／ｋｇ／体重またはそれより多くの用量、およびその中で導き出せる任意の範囲を含む。

【０１９５】

２．製剤

本明細書中に示される方法に関して、ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、当業者に公知の任意の様式で製剤化され得る。本明細書中に示される組成物において、ＮＰＲ－Ｂアゴニストの濃度は、高い眼内圧または高眼圧症に関連する眼疾患の処置および／または予防において有益であると当業者に知られているかまたは考えられている任意の濃度であり得る。

【０１９６】

被験体に投与される本発明の組成物の実際の投薬量は、身体的および生理学的な因子（例えば、体重、異常の重症度、処置される疾患のタイプ、以前のまたは同時の治療的介入、患者の特発性疾患、および投与経路）によって決定され得る。投与について責任がある従事者は、任意の事象において、組成物中の活性成分（複数可）の濃度および個別の被験体に対する適切な用量（複数可）を決定する。

【０１９７】

ある特定の非限定的な実施形態において、眼科用薬学的組成物は、例えば、少なくとも約０．０３重量％または約０．０３体積％の活性成分を含み得る。他の実施形態において、上記活性成分は、重量もしくは体積の単位の約０．００１％～約７５％または約０．０１％～約６０％、およびその中で導き出せる任意の範囲を含み得る。より特定の実施形態において、上記薬学的組成物は、約０．０３重量％～約２．０重量％または約０．０３体積％～約２．０体積％の活性成分を含み得る。より特定の実施形態において、上記組成物

は、約０．０５重量％～約１．５重量％または約０．０５体積％～約１．５体積％の活性成分を含む。さらなる実施形態において、上記組成物は、約０．０５重量％～約１．２重量％または約０．０５体積％～約１．２体積％の活性成分を含む。

【０１９８】

用量は、治療上の利益があると知られているかまたは考えられている薬学的組成物の任意の量であり得る。例えば、用量は、１回の投与あたり約１マイクログラム／ｋｇ／体重～約５００マイクログラム／ｋｇ／体重またはそれ以上、およびその中で導き出せる任意の範囲であり得る。投薬は、所望の治療効果を達成するために、当業者が決定するように必要に応じて繰り返されてもよい。例えば、投薬は、１回、２回、３回など繰り返され得る。いくつかの実施形態において、投薬は、１日に２回、１日に３回、１日に４回またはそれより多く頻繁に行われる。さらなる実施形態において、投薬は、１日おき、１週間に２回、１ヶ月に１回またはそれより長い間隔で行われる。

【０１９９】

本発明のある特定の実施形態において、本明細書中に示される組成物は、１つより多いＮＰＲ－Ｂアゴニストを含み得る。当業者は、１つより多い治療薬を含む薬学的組成物の調製および投与について精通している。いくつかの実施形態において、上記組成物は、ＮＰＲ－Ｂアゴニストではない１つ以上の追加の治療薬を含む。

【０２００】

本発明の組成物は、上記ＮＰＲ－Ｂアゴニストに加えて、１つ以上の賦形剤を必要に応じて含む。薬学的組成物において通常使用される賦形剤としては、キャリア、等張化剤（ｔｏｎｉｃｉｔｙ　ａｇｅｎｔ）、保存剤、キレート剤、緩衝剤、界面活性剤および酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０１】

当業者は、本発明の組成物が、任意の数の成分の組み合わせ（例えば、活性な薬剤、ポリマー、賦形剤など）を含み得ること認識する。これらの成分の濃度が変動し得ることも企図される。非限定的な局面において、蒸気組成物中の各成分のパーセンテージは、組成物全体の重量または体積によって計算され得る。当業者は、所与の組成物において成分を加えること、置換することおよび／または取り去ることに応じて、それらの濃度が変動し得ることを理解する。

【０２０２】

本発明のいくつかの実施形態において、特定の量のＮＰＲ－Ｂアゴニストが、本明細書中に記載される組成物を介して投与される。

【０２０３】

句「薬学的に許容され得るキャリア」は、当該分野で認識されており、任意の補充物もしくは組成物またはそれらの構成要素の保持、または１つの器官または身体の一部から、別の器官または身体の別の一部への輸送に関与する、例えば、薬学的に許容され得る材料、組成物またはビヒクル（例えば、液体または固体の増量剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料）のことを指す。各キャリアは、その補充物の他の成分と適合可能であり、患者にとって有害でないという意味において「許容され得る」ものでなければならない。

【０２０４】

任意の種々のキャリア（水、水と水混和性溶媒（例えば、０．５～５％の無毒性で水溶性のポリマーを含む、Ｃ１～７－アルカノール、植物油または鉱油）との混合物、天然物（例えば、ゼラチン、アルギネート、ペクチン、トラガカント、カラヤゴム、キサンタンガム、カラゲニン、寒天およびアカシア）、デンプン誘導体（例えば、酢酸デンプンおよびヒドロキシプロピルデンプン）、および他の合成生成物（例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、好ましくは、架橋されたポリアクリル酸、それらのポリマーの混合物）を含む）が、本発明の製剤において使用され得る。そのキャリアの濃度は、代表的には、活性成分の１～１０００００倍の濃度である。

【０２０５】

適当な張度調整剤としては、マンニトール、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトールなどが挙げられる。適当な保存剤としては、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンゾドデシニウム、ポリクオタニウム－１などが挙げられる。適当なキレート剤としては、エデト酸ナトリウムなどが挙げられる。適当な緩衝剤としては、ホスフェート、ボレート、シトレート、アセテートなどが挙げられる。適当な界面活性剤としては、イオン性および非イオン性の界面活性剤が挙げられるが、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート、ポリエトキシ化ひまし油誘導体およびオキシエチル化三級オクチルフェノールホルムアルデヒドポリマー（チロキサポール））が好ましい。適当な酸化防止剤としては、サルファイト、アスコルベート、ＢＨＡおよびＢＨＴが挙げられる。本発明の組成物は、必要に応じて追加の活性薬剤を含む。

【０２０６】

特定の実施形態において、上記組成物は、哺乳動物の眼への適用に適している。例えば、眼科用投与の場合、上記製剤は、溶液、懸濁液、ゲルまたは軟膏であり得る。

【０２０７】

好ましい局面において、ＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む組成物は、液滴の形態の水溶液として、眼への局所的適用のために製剤化される。用語「水性」は、代表的には水性組成物を表し、ここで、上記キャリアは、＞５０重量％、より好ましくは、＞７５重量％および特に＞９０重量％の程度の水である。これらの液滴は、好ましくは無菌であってよく、ゆえにその製剤の静菌性構成要素または殺菌性構成要素を不要にし得る単一用量のアンプルから送達され得る。あるいは、その液滴は、それが送達されるときにその製剤から保存剤を抜くデバイスを好ましくは備え得る、複数回投与用の（ｍｕｌｔｉ－ｄｏｓｅ）ボトルから送達され得る（そのようなデバイスは、当該分野で公知である）。

【０２０８】

他の局面において、本発明の構成要素は、眼瞼の下に置かれる溶解可能な挿入物を形成する濃縮されたゲルまたは類似のビヒクルとして眼に送達され得る。

【０２０９】

本発明の組成物は、眼に投与されたときにゲルに相転移を起こす溶液としても製剤化され得る。

【０２１０】

本発明の組成物は、１つ以上のＮＰＲ－Ｂアゴニストに加えて、他の成分を賦形剤として含み得る。例えば、本組成物は、１つ以上の薬学的に許容され得る緩衝剤、保存剤（保存剤の補助剤を含む）、非イオン性の張度調整剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、快適性を高める薬剤（ｃｏｍｆｏｒｔ－ｅｎｈａｎｃｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、ポリマー、軟化薬、ｐＨ調整剤および／または潤滑剤を含み得る。

【０２１１】

眼に対する局所用製剤の場合、その製剤は、蒸発および／または疾患によって引き起こされる涙の任意の高張性に対抗するために、好ましくは、等張性であるかまたはわずかに低張性である。本発明の組成物は、通常、２２０～３２０ｍＯｓｍ／ｋｇの範囲内の重量オスモル濃度を有し、好ましくは、２３５～２６０ｍＯｓｍ／ｋｇの範囲内の重量オスモル濃度を有する。本発明の組成物は、５～９、好ましくは、６．５～７．５、最も好ましくは、６．９～７．４の範囲内のｐＨを有する。

【０２１２】

本明細書中に示される製剤は、１つ以上の保存剤を含み得る。保存剤の例としては、四級アンモニウム化合物（例えば、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゾキソニウム）が挙げられる。保存剤の他の例としては、チオサリチル酸のアルキル水銀塩（例えば、チオメルサール、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀またはホウ酸フェニル水銀など）、過ホウ酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、パラベン（例えば、メチルパラベンまたはプロピルパラベンなど）、アルコール（例えば、クロロブタノール、ベンジルアルコールまたはフェニルエタノールなど）、グアニジン誘導体（例えば、クロロヘキシジンまたはポリヘキサメチレンビグアニドなど）、過ホウ酸ナトリウムまたはソルビン酸が挙げられる。

【０２１３】
ある特定の実施形態において、上記ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、１つ以上の代用涙液を含む組成物中に製剤化される。種々の代用涙液が当該分野で公知であり、それらとしては：単量体ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよびエチレングリコール）；重合体ポリオール（例えば、ポリエチレングリコール）；セルロースエステル（例えば（ｓｕｃｈ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロース）；デキストラン（例えば、デキストラン７０）；水溶性タンパク質（例えば、ゼラチン）；ビニルポリマー（例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポビドン）；およびカルボマー（例えば、カルボマー９３４Ｐ、カルボマー９４１、カルボマー９４０およびカルボマー９７４Ｐ）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の製剤は、コンタクトレンズまたは他の眼科用の製品とともに使用され得る。
【０２１４】
いくつかの実施形態において、本明細書中に示される組成物は、０．５～１０ｃｐｓ、好ましくは、０．５～５ｃｐｓ、最も好ましくは、１～２ｃｐｓの粘度を有する。この比較的低い粘度は、その生成物が快適なものであり、かすみを引き起こさず、製造、移動および充填の操作中に容易に処理されることを保証する。
【０２１５】
３．投与経路
本発明の組成物の投与は、当業者に公知の任意の方法によるものであり得るが、しかしながら、局所投与が好ましい。局所的、結膜下、眼周囲、眼球後、テノン嚢下（ｓｕｂｔｅｎｏｎ）、前房内、硝子体内、眼内、網膜下、強膜近傍（ｊｕｘｔａｓｃｌｅｒａｌ）および脈絡膜上（ｓｕｐｒａｃｈｏｒｏｉｄａｌ）の投与をはじめとした、眼への局所的な経路のすべてを使用し得ることが企図される。全身投与または非経口投与（静脈内、皮下、筋肉内および経口の送達を含むがこれらに限定されない）も実行可能であり得る。最も好ましい投与方法は、溶液もしくは懸濁液の硝子体内注射もしくはテノン嚢下注射、または生体崩壊性もしくは非生体崩壊性のデバイスの硝子体内留置もしくはテノン嚢下留置、または溶液もしくは懸濁液の局所的な眼への投与、またはゲル製剤の後強膜近傍（ｐｏｓｔｅｒｉｏｒ　ｊｕｘｔａｓｃｌｅｒａｌ）投与である。
【０２１６】
当業者は、本開示に照らして、本明細書中に開示される実施形態の明らかな改変が本発明の精神および範囲から逸脱することなく行われ得ることを認識する。本明細書中に開示される実施形態のすべてが、本開示に照らして、過度の実験なしに生成され得、実行され得る。本発明の全範囲は、本開示およびその等価な実施形態に記される。本明細書は、本発明が権利を与えられる保護の全範囲を不当に狭くされるように解釈されるべきでない。
【０２１７】
本発明の特定の実施形態が示され、記載されてきたが、数多くのバリエーションおよび代替の実施形態が当業者に想起される。したがって、本発明は、その精神または必須の特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化され得る。本記載される実施形態は、すべての点において単に例示的なものであって限定的なものではないと考えられるべきである。それゆえ、本発明の範囲は、前述の記載によってではなく、添付の本特許請求の範囲によって示される。本特許請求の範囲の等価の意味および範囲内に入る本特許請求の範囲に対するすべての変更が、その範囲内に包含されるべきである。さらに、本明細書中で述べられた刊行された書類、特許および出願のすべてが、それらの全体が示されたかのように、本明細書によって参考として援用される。
【０２１８】
Ｄ．第２の治療形態
本発明のある特定の実施形態において、上記被験体は、特定の眼疾患の処置または予防を対象にした１つ以上の第２の治療形態を受けている。
【０２１９】

本発明のＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む眼科用組成物は、別の薬剤または治療方法とともに施行され得る。例えば、本発明のＮＰＲ－Ｂアゴニストを含む組成物のヒト被験体への投与は、緑内障、高い眼内圧または高眼圧症に対する他の治療に先行してもよいし、その治療の後に行われてもよいし、その治療と同時に行われてもよい。いくつかの実施形態において、上記ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、上記第２の治療形態と同じ組成物中に製剤化される。他の実施形態において、ＮＰＲ－Ｂアゴニストは、第２の治療形態とは別に製剤化される。当業者は、疾患を有する被験体に１つより多い形態の薬理学的治療を施すためのプロトコルについて精通しているし、１つより多い薬理学的物質をその同じ組成物中に製剤化する方法についても精通している。

【０２２０】

第２の治療薬の例としては：抗緑内障剤（例えば、チモロール、ベタキソロール、レボベタキソロール、カルテオロール（ｃａｒｔｅｏｌｏｌ）を含むβ遮断薬、ピロカルピンを含む縮瞳薬、炭酸脱水酵素阻害薬、プロスタグランジン、セロトニン作用薬（ｓｅｒｅｔｏｎｅｒｇｉｃｓ）、ムスカリン作用薬、ドーパミン作動性アゴニスト、アプラクロニジンおよびブリモニジンを含むアドレナリン作動性アゴニスト）；抗血管新生剤；キノロン（例えば、シプロフロキサシン）およびアミノグリコシド（例えば、トブラマイシンおよびゲンタマイシン）を含む抗感染症剤；非ステロイド性およびステロイド性の抗炎症剤（例えば、スプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク、リメキソロン（ｒｉｍｅｘｏｌｏｎｅ）およびテトラヒドロコルチゾール）；成長因子（例えば、神経成長因子（ＮＧＦ）、塩基性線維芽細胞成長因子（ｂＦＧＦ）、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、毛様体神経栄養因子（ｃｉｌｉａｒｙ　ｎｅｕｔｒｏｐｈｉｃ　ｆａｃｔｏｒ）（ＣＮＴＦ））；免疫抑制剤；ならびにオロパタジンを含む抗アレルギー剤が挙げられるが、これらに限定されない。オロパタジン製剤に関する情報は、米国特許第６，９９５，１８６号、米国特許出願公開番号２００５／０１５８３８７および米国特許出願公開番号２００３／００５５１０２（これらの各々が明確に本明細書によって参考として援用される）に見られ得る。上記の眼科用の薬物は、薬学的に許容され得る塩（例えば、マレイン酸チモロール、酒石酸ブリモニジンまたはジクロフェナクナトリウム）の形態で存在し得る。

【０２２１】

第２の治療薬の他の例としては、レセプターチロシンキナーゼ（ＲＴＫ）阻害薬が挙げられる。例示的なＲＴＫ阻害薬は、米国特許出願公開番号２００６／０１８９６０８および米国特許第７，２９７，７０９号（両方とも明確に本明細書によって参考として援用される）に記載されている。好ましい実施形態において、上記レセプターチロシンキナーゼ阻害薬は、Ｎ－［４－［３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル］フェニル］－Ｎ’－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）尿素である。

【０２２２】

他の特定の実施形態において、上記第２の治療薬は、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンアナログである。例えば、上記プロスタグランジンアナログは、ラタノプロスト、ビマトプロスト、ウノプロストンまたはトラボプロストであり得る。

【０２２３】

特定の実施形態において、上記第２の治療薬は、ステロイドである。例えば、上記ステロイドは、糖質コルチコイド、プロゲスチン、鉱質コルチコイドまたはコルチコステロイドであり得る。例示的なコルチコステロイドとしては、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、フルオロメタロン（ｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈａｌｏｎｅ）、デキサメタゾン、メドリゾン、ベタメタゾン、ロテプレドノール、フルオシノロン、フルメタゾンまたはモメタゾン（ｍｏｍｅｔａｓｏｎｅ）が挙げられる。ステロイドの他の例としては、アンドロゲン（例えば、テストステロン、メチルテストステロン）またはダナゾールが挙げられる。上記第２の治療薬は、コルチセン（ｃｏｒｔｉｓｅｎｅ）などの、代表的な糖質コルチコイドの副作用を欠いている糖質コルチコイドであってもよい。本発明の方法において使用するための好ましいコルチセンとしては、酢酸アネコルタブおよびアネコルタブデスアセテート（ａｎｅｃｏｒ

ｔａｖｅ　ｄｅｓａｃｅｔａｔｅ）が挙げられる。ステロイドは、エステル、アセタールまたはケタールプロドラッグとして投与されることが多く、それらの多くは、水不溶性である。上記第２の治療薬は、単一の疾患の処置もしくは予防を対象にしているか、または２つ以上の疾患の処置もしくは予防を対象にしていることがある。

【０２２４】

薬理学的物質に加えて、外科手技が上記ＮＰＲ－Ｂアゴニストの投与と併用して行われ得る。そのような外科手技の１つとしては、レーザー線維柱帯形成術またはトラベクレクトミーが挙げられ得る。レーザー線維柱帯形成術では、レーザーからのエネルギーが、線維柱帯におけるいくつかの不連続なスポットに適用される。そのレーザーエネルギーは、線維柱帯の細胞の代謝を刺激し、線維柱帯における細胞外物質を変化させると考えられている。

【０２２５】

別の外科手技としては、濾過手術が挙げられ得る。濾過手術では、隅角付近の強膜に穴が開けられる。この穴のおかげで、上記房水が代替経路を通って眼から出ることが可能になる。最も一般的に行われる濾過手技は、トラベクレクトミーである。トラベクレクトミーでは、結膜の切開術が行われる（結膜は、強膜を覆っている透明な組織である）。その結膜をわきへ動かし、角膜輪部（ｌｉｍｂｕｓ）に強膜を露出させる。部分的な厚さの強膜弁（ｓｃｌｅｒａｌ　ｆｌａｐ）を作製し、角膜の方向に向け半分の厚さに切開する。前房がその強膜弁の下に入りこむ。強膜の深部の断面（ｓｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　ｄｅｅｐ　ｓｃｌｅｒａ）および／または線維柱帯を切開する。強膜弁は、所定の位置に緩く縫い戻される。結膜の切り口は、しっかり閉じられる。手術後、上記房水は、いくらかの抵抗力をもたらす強膜弁の下の穴を通り、濾過胞（ｂｌｅｂ）と呼ばれる結膜の下の膨らんだ空間に集まる。次いで、上記房水は、結膜における血管を通って吸収されるか、または結膜を横切って涙液膜に達する。

【０２２６】

Ｅ．実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含められる。以下の実施例において開示される手法は、本発明を実施する際に十分に機能することが本発明者らによって発見された手法であり、ゆえにその実施のための好ましい様式を構成すると考えられ得ることが当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示される特定の実施形態において多くの変更が行われ得、本発明の精神および範囲から逸脱することなくなおも同様または類似の結果が得られることを認識するべきである。

【実施例】

【０２２７】

実施例１

材料および方法

材料および方法ならびに一般的な方法は、以下の実施例によってさらに例証される：

溶媒：

さらに精製することなく、特定の品質で溶媒を使用した。

【０２２８】

アセトニトリル（グラジエントグレード，Ｊ．Ｔ．Ｂａｋｅｒ）；ジクロロメタン（合成用，ＶＷＲ）；ジエチルエーテル（合成用，ＶＷＲ）；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＬＡＢ，ＶＷＲ）；ジオキサン（合成用，Ａｌｄｒｉｃｈ）；メタノール（合成用，ＶＷＲ）。

【０２２９】

水：Ｍｉｌｌｉ－Ｑ　Ｐｌｕｓ，Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，脱塩。

【０２３０】

試薬：

使用した試薬は、Ａｄｖａｎｃｅｄ　ＣｈｅｍＴｅｃｈ（Ｂａｍｂｅｒｇ，Ｇｅｒｍａ

ｎｙ）、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ－Ｆｌｕｋａ（Ｄｅｉｓｅｎｈｏｆｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｂａｃｈｅｍ（Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｊ．Ｔ．Ｂａｋｅｒ（Ｐｈｉｌｌｉｐｓｂｕｒｇ，ＵＳＡ）、Ｉｒｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｍａｒｋｔｒｅｄｗｉｔｚ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ（Ｇｒｉｅｓｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、ＶＷＲ（Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、ＮｅｏＭＰＳ（Ｓｔｒａｓｂｏｕｒｇ，Ｆｒａｎｃｅ）、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ（Ｍｅｒｃｋ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｂａｄ Ｓｏｄｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ，２００３年からＤａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）および（ｕｎｄ） Ａｃｒｏｓ（Ｇｅｅｌ，Ｂｅｌｇｉｕｍ，配給元 Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＧｍｂＨ，Ｓｃｈｗｅｒｔｅ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｐｅｐｔｅｃｈ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ，ＵＳＡ）、Ｓｙｎｔｈｅｔｅｃｈ（Ａｌｂａｎｙ，ＯＲ，ＵＳＡ）、Ｐｈａｒｍａｃｏｒｅ（Ｈｉｇｈ Ｐｏｉｎｔ，ＮＣ，ＵＳＡ）、Ａｎａｓｐｅｃ（Ｓａｎ Ｊｏｓｅ，ＣＡ，ＵＳＡ）から購入し、さらに精製することなく、特定の品質で使用した。

【０２３１】

商業的に入手可能でない通常でないアミノ酸を、固相合成用の基本要素として、または固相合成における商業的に入手可能なアミノ酸の誘導体化によって、標準的なプロトコルに従って調製した。

【０２３２】

異なって述べられない限り、濃度は、体積パーセントとして与えられる。

【０２３３】

本発明に従うペプチドの解析：

ペプチドの解析を、分析用のＨＰＬＣ法の後にＥＳＩ－ＭＳまたはＭＡＬＤＩ－ＭＳ検出を用いて行った。分析的なクロマトグラフィのために、ＥＳＩ－ＭＳ（Ｆｉｎｎｉｇａｎ ＬＣＱイオントラップ質量分析計）を備えたＨｅｗｌｅｔｔ Ｐａｃｋａｒｄ １１００－システムを使用した。そのイオントラップにおける衝撃ガスとしてヘリウムを使用した。クロマトグラフィ分離のために、３０℃のＲＰ－１８－カラム（Ｖｙｄａｃ（Ｍｅｒｃｋ）を使用した。バイナリーグラジエントをすべてのクロマトグラムに適用した（５～９５％Ｂ，線形，Ａ：水中の０．１％ＴＦＡおよびＢ：ＣＨ３ＣＮ中の０．１％ＴＦＡ）。ＵＶ検出は、λ＝２２０ｎｍにおいて行われた。

【０２３４】

ＨＰＬＣ／ＭＳを用いた解析を、９５：５～５：９５（Ａ：水中の０．１％ＴＦＡおよびＢ：アセトニトリル中の０．１％ＴＦＡ）の直線勾配を用いて行い、ＲＰカラムは、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ社またはＷａｔｅｒｓ社製のものであり（それぞれ型（Ｔｙｐ） Ｌｕｎａ Ｃ－１８，３μｍ，２．００×５０ｍｍ，Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ１８ Ｃｏｌｕｍｎ ＭＶ Ｋｉｔ，５μｍ，４．６×２５０ｍｍ）；ＥＳＩ－ＭＳ測定のために、質量分析計ＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ Ａｄｖａｎｔａｇｅおよび／またはＬＣＱ Ｃｌａｓｓｉｃ（両方ともイオントラップ）を使用した。ＥＳＩイオン化のために、イオントラップにおける衝撃ガスとしてヘリウムを用いた。ＭＡＬＤＩ－ＭＳ解析の場合、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ Ｖｏｙａｇｅｒ ＲＰ ＭＡＬＤＩ質量分析計を、内部キャリブレーションマトリックスとしてα－シアノ－４－ヒドロキシ桂皮酸とともに使用した。

【０２３５】

分取ＨＰＬＣを用いたペプチドの精製：

以下のグラジエント溶媒：Ａ：H_2O中の０．０５％ＴＦＡおよびＢ：CH_3CN中の０．０５％ＴＦＡとともにＶａｒｉａｎ ＰＬＲＰ－Ｓ（１０μｍ，１００Å）カラム（１５０×２５ｍｍまたは１５０×５０ｍｍ）を用いて分取ＨＰＬＣ分離を行った。

【０２３６】

表４：省略形：

ＡＡＶ　　一般的な手順

Ａｃ　　アセチル

Ａｃｍ　アセトアミドメチル
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＩＣ　ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＰＥＡ　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　ジメチルスルホキシド
ｅｑ．　当量
ＥＳＩ　エレクトロスプレーイオン化
Ｆｉｇ．　図
Ｆｍｏｃ　９－フルオレニルメチルオキシカルボニル
Ｈ　時間
ＨＡＴＵ　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム－ヘキサフルオロホスフェート
ＨＢＴＵ　Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム－ヘキサフルオロホスフェート
ＨＯＢｔ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ　高圧液体クロマトグラフィ
ＭＡＬＤＩ　マトリックス支援レーザー脱離／イオン化
Ｍｅ　メチル
ｍｉｎ　分
ｍｌ　ミリリットル
ＭＳ　質量分析
ＭＷ　分子量
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
Ｐｈ　フェニル
ＲＰ　逆相
^{t}Ｂｕ　ｔｅｒｔ－ブチル
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＩＰＳ　トリイソプロピルシラン
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＵＶ　紫外線

実施例２

ペプチドの合成

Ｆｍｏｃ－ｔＢｕ－ストラテジーを用いて、直鎖ペプチドを合成した。ポリプロピレン注射器において手動で、または自動合成装置（Ｍｕｌｔｉｓｙｎｔｅｃｈ，Ｗｉｔｔｅｎ製のＳｙｒｏまたは Ｚｉｎｓｓｅｒ－Ａｎａｌｙｔｉｃ，Ｆｒａｎｋｆｕｒｔ製のＳｏｐｈａｓ）によって、合成を行った。

【０２３７】

Ｃ末端にカルボン酸を有するペプチドを調製するために、Ｃ末端のアミノ酸をトリチルクロリド樹脂（およそ１００ｍｇ樹脂；反応基のローディングおよそ１．５ｍｍｏｌ／ｇ；２時間にわたるＤＣＭ中の０．８当量（ｅｑ．）Ｆｍｏｃ－アミノ酸および３．０当量ＤＩＰＥＡを用いた結合；最初のアミノ酸のローディングおよそ０．２～０．４ｍｍｏｌ／ｇ）、またはＷａｎｇ樹脂（１００～２００ｍｇ樹脂；反応基のローディングおよそ０．６ｍｍｏｌ／ｇ；３時間にわたるＤＭＦ中の４当量Ｆｍｏｃ－アミノ酸、４当量ＤＩＣおよび３当量ＮＭＩを用いた結合；最初のアミノ酸のローディングおよそ０．２～０．６ｍｍｏｌ／ｇ）に付着させた。

【０２３８】

Ｃ末端にカルボン酸アミドを有するペプチドを調製するために、最初のアミノ酸を、Ｆｍｏｃ－Ｒｉｎｋアミド樹脂のＦｍｏｃ脱保護（およそ１００ｍｇ樹脂、およそ０．５ｍｍｏｌ／ｇのローディング；２０分間にわたるＤＭＦ中の２０％ピペリジンによるＦｍｏ

ｃ脱保護）によって樹脂に付着させ、続いて、Ｆｍｏｃアミノ酸を結合させた（３０～６０分間にわたるＮＭＰ中の５当量Ｆｍｏｃアミノ酸；５当量ＨＢＴＵまたは５当量ＨＡＴＵおよび１０当量ＤＩＰＥＡとの反応、およびこの工程を必要に応じて繰り返した）。

【０２３９】

最初のアミノ酸の結合の後、必要に応じて、Ｆｍｏｃ脱保護および対応するＦｍｏｃアミノ酸またはカルボン酸の結合からなる工程の順序の繰返しによってペプチドの合成を行った。Ｆｍｏｃ脱保護のために、樹脂をＤＭＦ中の２０％ピペリジンで２０分間処理した。ＤＭＦ中における５当量のアミノ酸、５当量ＨＢＴＵまたは５当量ＨＡＴＵおよび１０当量ＤＩＰＥＡとの３０～６０分間の反応によって、アミノ酸の結合を行った。各結合工程を必要に応じて繰り返した。

【０２４０】

Ｎ末端にアセチル基を導入するために、樹脂に結合されたＮ末端が化合していないペプチドを、ＤＭＦ中の１０％無水酢酸および２０％ＤＩＰＥＡの溶液とともに２０分間インキュベートした。Ｎ末端にスルホニル基を導入するために、樹脂に結合されたＮ末端が化合していないペプチドを、ＤＭＦまたはＤＣＭ中の２当量の対応する塩化スルホニルおよび４当量ＤＩＰＥＡの溶液とともに３０分間インキュベートし、この処理を１回繰り返した。

【０２４１】

ペプチドを樹脂から切断するためおよびその側鎖保護基から切断するために、９５％ＴＦＡ、２．５％Ｈ２Ｏ、２．５％ＴＩＰＳの混合物または同様の溶液を加えた。最後に、ロータリーエバポレーターを用いてＴＦＡを蒸発させるかまたは０℃のメチル－^{t}ブチル－エーテルの助けを借りて沈殿させることによって、粗ペプチドを単離した。

【０２４２】

実施例３

ＮＰＲ－Ａは、安定的にトランスフェクトされた細胞においてサイクリックＧＭＰの生成を誘導した

ＮＰＲ活性化に対する化合物の特異性を評価するために、ＮＰＲ－Ａでトランスフェクトされたヒト２９３－Ｔ細胞（Ｐｏｔｔｅｒ ａｎｄ Ｇａｒｂｅｒｓ １９９２，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２６７：１４５３１－１４５３４）を刺激実験に使用する。

【０２４３】

この均一（ｈｏｍｏｇｅｎｏｕｓ）アッセイでは、細胞を懸濁液中において試験化合物で刺激し、サイクリックＧＭＰ（ｃＧＭＰ）の生成を測定し、そこからＥＣ５０値を算出する。ＮＰＲ－Ａの天然に存在するリガンドであるＡＮＰを内部標準として使用し、細胞の最大ｃＧＭＰ生成を測定することにより、ＡＮＰに対する、試験化合物の活性化値が算出される。

【０２４４】

細胞の調製：ＮＰＲ－Ａをトランスフェクトされた２９３－Ｔ細胞をリン酸塩緩衝食塩水（ＰＢＳ）で１回洗浄し、３ｍｌの非酵素的細胞解離溶液（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を加えて室温で１０分間インキュベートすることによって、７５ｃｍ^{2}組織培養フラスコから剥がす。剥がされた細胞を２０ｍｌのＰＢＳ中に回収し、室温、２００×ｇで１０分間遠心分離する。その細胞を、１ｍＭのＩＢＭＸ（Ｍｅｄｉｕｍ）が補充されたＤＭＥＭ／Ｈａｍ’ｓ Ｆ１２混合液中に再懸濁し、１．２５×１０^{5}細胞／ｍｌの密度に調整し、室温で１５分間インキュベートする。

【０２４５】

細胞の刺激：２０μｌの細胞（２．５×１０^{3}細胞）を、９６ウェルの白色オプティカルボトム組織培養プレート（Ｎｕｎｃ，Ｇｅｒｍａｎｙ）の各ウェルに加える。１０μｌの化合物希釈物を加え、細胞を室温で２５分間刺激する。２０μｌの溶解緩衝液を加えることによって、刺激を停止する（試薬はｃＧＭＰアッセイキット内に含まれる）。

【０２４６】

ｃＧＭＰの測定：細胞において生成されたｃＧＭＰの量を、ＨｉｔＨｕｎｔｅｒＴＭ

ｃＧＭＰアッセイキット（ＤｉｓｃｏｖｅＲＸ）を製造者の指示書に従って用いて測定する。

【０２４７】

化合物の希釈：ＥＣ５０を決定するために、２つ組のウェルを１０ｍＭ　ＤＭＳＯ化合物原液の段階希釈物で刺激する。ＩＢＭＸ（１ｍＭ）が補充されたＭｅｄｉｕｍにおいて希釈物を調製する。このアッセイにおける最終的な化合物の濃度は、４５μＭから２０ｎＭの範囲である。内部標準化合物ＡＮＰを５μＭ～３１０ｐＭの範囲の濃度で使用する。

【０２４８】

実施例４

ＮＰＲ－Ｂはヒト緑内障線維柱帯細胞（ＧＴＭ－３）においてサイクリックＧＭＰの生成を誘導した

化合物がＮＰＲ－Ｂを活性化する能力を、内因的にＮＰＲ－Ｂを発現するＧＴＭ－３細胞を用いる機能アッセイ（Ｐａｎｇ，Ｓｈａｄｅら、１９９４）において評価した。このアッセイでは、サイクリックＧＭＰ（ｃＧＭＰ）の用量依存的な生成を測定し、EC_{50}値を算出する。ＮＰＲ－Ｂに対する天然に存在するリガンド、すなわち、ＣＮＰを内部標準として使用し、それらの細胞の最大ｃＧＭＰ生成を測定し、それによりＣＮＰに対する、試験化合物の活性化値を算出する。

【０２４９】

細胞の調製：９６ウェルの白色オプティカルボトム組織培養プレート（Ｎｕｎｃ，Ｇｅｒｍａｎｙ）において、1.5×10^{5}細胞／ウェルを、ゲンタマイシン（０．０５６ｍｇ／ｍｌ）が補充されたＤｕｌｂｅｃｃｏのＭＥＭ（ＤＭＥＭ，Ｂｉｏｃｈｒｏｍ）中に播種し、加湿雰囲気において１０％CO_2とともに１８時間インキュベートする。

【０２５０】

細胞の刺激：細胞培養培池を吸引し、各ウェルを２００μｌのＤＭＥＭ／Ｈａｍ’ｓＦ１２＝Ｍｅｄｉｕｍ（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄する。次いで、１．５ｍＭ　ＩＢＭＸ（３－イソブチル－１－メチル－キサンチン，Ｓｉｇｍａ）が補充された２００μｌのＭｅｄｉｕｍを各ウェルに加え、室温で１５分間インキュベートする。２５μｌの化合物希釈物を加え、細胞を室温で１５分間刺激する。その培地を吸引し、２０μｌの溶解緩衝液を加えることによって、刺激を停止する（試薬はｃＧＭＰアッセイキット内に含まれる）。

【０２５１】

ｃＧＭＰの測定：細胞において生成されたｃＧＭＰの量を、ＨｉｔＨｕｎｔｅｒ^{TM}ｃＧＭＰアッセイキット（ＤｉｓｃｏｖｅＲＸ）を製造者の指示書に従って用いて測定する。

【０２５２】

化合物の希釈：EC_{50}を決定するために、２つ組のウェルを１０ｍＭ　ＤＭＳＯ化合物原液の段階希釈物で刺激する。ＩＢＭＸ（１．５ｍＭ）が補充されたＭｅｄｉｕｍにおいて希釈物を調製する。最終的な化合物の濃度は、４５μＭ～２０ｎＭの範囲である。高度に活性な化合物、例えばＣＮＰを、５μＭ～６ｎＭの範囲の濃度で刺激のために使用する。

【０２５３】

実施例５

ウサギにおける有効性

３０μＬの試験品目の製剤１滴をウサギの眼に投与した（ｎ＝８～１０）。投薬の直前である０時間、および再度、投薬の４時間後まで１時間ごとに各眼の眼内圧（ＩＯＰ）を評価した。所与の製剤の有効性を、０時間における処置前のＩＯＰの読み取り値と処置後の読み取り値との差に基づいて決定した。１５％を超えるＩＯＰの最大パーセント減少が、「＋」記号で示された。１５％未満の最大ＩＯＰ減少には、「－」記号が割り当てられた。

【０２５４】

上に記載されたアッセイにおいて本発明の新規化合物を用いて得られた結果が、下記の

表５に提供される：

表５：実施例５に記載された方法に従って本発明の新規化合物を用いたときのインビボにおける結果

【０２５５】

【表５－１】

配列番号	JAL	構造物	RIOP 用量 300 ug - IOP 減少 < 15% + IOP 減少 > 15%
3	CNP	CNP	-
81	781^{+}	Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Lle-NH_2;	-
127	955^{++}	Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	-
130	958^{++}	Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	-
135	967^{+}	Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	-
182	1041^{+}	Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
203	1085^{+}	Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
187	1047^{++}	Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
204	1086^{++}	Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
183	1042^{+}	Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	-
195	1060^{++}	Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
267	1287	Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	+
274	1295^{+}	Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
355	1400^{+}	Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH_2;	+
292	1325^{+}	Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	+
332	1369^{+}	Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	+
372	1429^{++}	Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH_2;	+
414	1496+	Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	-
421	1512++	Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;	+
425	1555++	Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH_2;	+
481	1654+	Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;	-
506	1729+	Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;	+
507	1730+	Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;	+
269	1289+	Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-	+

【０２５６】

【表５－２】

配列番号	JAL	構造物	RIOP 用量 300 ug - IOP 減少 < 15% + IOP 減少 > 15%
		Arg-Ile- NH_2	

＊ＴＦＡを除くＨＣｌ塩；（＃＃）を除いて、用量は、眼球局所用の３００μｇである；ＮＺＡを除くＤＢウサギを１～４にスコア付けした（４＝ＩＯＰを得ることができなかった）；“ ”は、高血圧の相を示す；（ｎ＝＃Ｒ）は、試験された１０～１２匹の動物のうちのレスポンダーの数を意味する；１％は、＋ｓｕｓｐ＋＋ｓｏｌである。

【０２５７】

本明細書中に開示されるおよび特許請求される方法のすべてが、本開示に照らして過度の実験を行うことなく達成および実行され得る。本発明の方法は、好ましい実施形態に関して記載されてきたが、本発明の概念、精神および範囲から逸脱することなく、本明細書中に記載される方法にバリエーションが適用され得ることが当業者には明らかである。より詳細には、化学的かつ生理的に関係するある特定の薬剤を、本明細書中に記載される薬剤に代えて用いる場合でも、同じまたは同様の結果が達成されることが明らかである。当業者に明らかなそのような類似の代用および改変のすべてが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神、範囲および概念内であると見なされる。

【０２５８】

本明細書中で引用されたすべての参考文献は、それらが本明細書中に示される参考文献に対する補足である例示的な手順または他の詳細を提供する程度まで、明確に本明細書中で参考として援用される。

【図１】

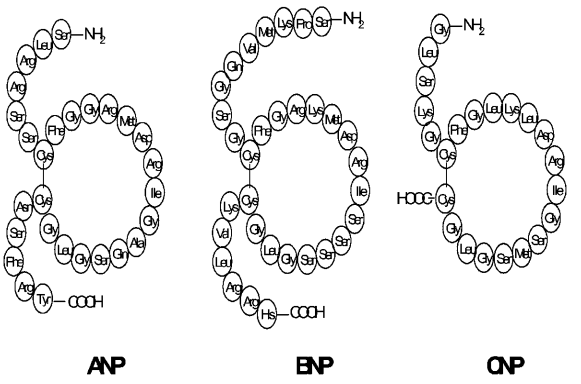


FIG. 1

【図２】

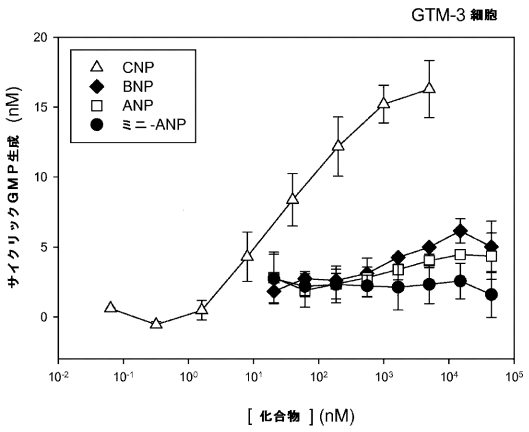


FIG. 2

【図３】

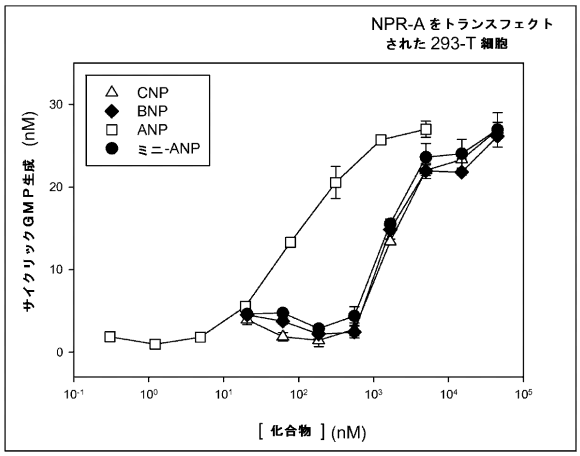


FIG. 3

【配列表】
2017137362000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 27/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	27/06	
Ａ６１Ｐ 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00 １１１	

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 フランク オステルカンプ
ドイツ国 １２４８９ ベルリン, ラーディケルシュトラーセ ３６デー
(72)発明者 ハイコ ハヴリシュ
ドイツ国 １０４３５ ベルリン, マルタスホフ ３
(72)発明者 ゲルト フンメル
ドイツ国 １３３５７ ベルリン, パンクシュトラーセ １２
(72)発明者 トビアス クナウテ
ドイツ国 １０３１７ ベルリン, ヴォニッヒシュトラーセ １０４
(72)発明者 ウルフ ライマー
ドイツ国 １０４３７ ベルリン, ドウンケルシュトラーセ ２５
(72)発明者 ウルリヒ ライネケ
ドイツ国 １４０５９ ベルリン, ダンケルマンシュトラーセ ５３
(72)発明者 ウーヴェ リヒター
ドイツ国 １２５５５ ベルリン, アルトーコペニク １８
(72)発明者 ベルナデット ジモーン
ドイツ国 ５３１２９ ボン, ケッセニヒェルシュトラーセ ２６７ベー
(72)発明者 エドガール シュペカー
ドイツ国 １０４３７ ベルリン, シュリーマンシュトラーセ ４１
(72)発明者 マルクス ヴォイシュニク
ドイツ国 １０４３５ ベルリン, ハーゲナウアー シュトラーセ ９
(72)発明者 マーク アール. ヘルバーグ
アメリカ合衆国 テキサス ７６０１７, アーリントン, オーク コーブ ロード ３００２

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA17 CA59 NA14 ZA33 ZC41
4H045 AA10 AA30 BA15 DA32 EA26 EA30 FA33

【外国語明細書】
2017137362000001.pdf