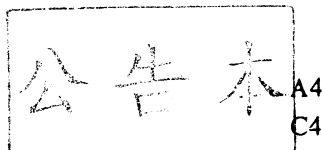


申請日期	85.7.11
案 號	85108390
類 別	Int. Cl. 67k 106. 14/635



482766

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	副甲狀腺素之類似物
	英 文	Analog of Parathyroid Hormone
二、發明 創作人	姓 名	董正欣
	國 籍	大陸地區
	住、居所	美國麻州法拉明罕·安吉利卡道40號
三、申請人	姓 名 (名稱)	生物測量股份有限公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國麻州密爾福特·楓木街27號
	代 表 人 名 姓	席微安·莫瑞

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 3/29/1996 案號： 08/626,186' ☐有 ☒無主張優先權
7/13/1996 60/001,105
9/6/1996 60/003,305

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

五、發明說明 (1)

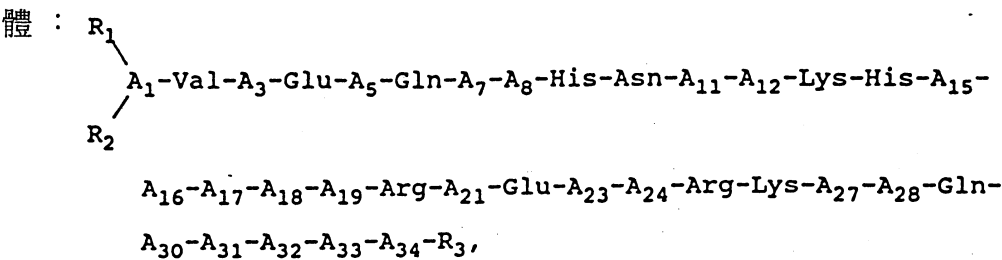
發明背景

副甲狀腺素(PTH)為產自副甲狀腺之多肽。此激素之成熟循環型乃由84胺基酸殘基組成。PTH之生物學作用可由其N終端(如胺基酸殘基1-34)之胜肽片段產生。副甲狀腺素相關蛋白質(PTHrP)為有N-終端類同PTH之139-173胺基酸。PTHrP與PTH共同許多生物學作用，包括結合共同PTH/PTHrP受體。Tregear, et al., Endocrinol., 93:1349 (1983). 從如人，牛，鼠，雞等許多不同來源之PTH胜肽已特徵化。Nissenson, et al., Receptor, 3:193 (1993)。

已知PTH增進骨的量及質。Dempster, et al., Endocrine Rev., 14:690 (1993); 及Riggs, Amer. J. Med., 91 (Suppl. 5B):37S (1991)。間歇服用PTH之同化效果，不拘有或無同時抗再吸收治療，均呈現在男女骨質疏鬆症。Slovik, et al., J. Bone Miner. Res., 1:377 (1986); Reeve, et al., Br. Med. J., 301:314 (1990); 及Hesch, R-D., et al., Calcif. Tissue Int'l, 44:176 (1989)。

發明要旨

首先，本發明為有關如下式PTH(1-34)之胜肽變



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

式中

A_1 爲 Ser, Ala, 或 Dap ;

A_3 爲 Ser, Thr, 或 Aib ;

A_5 爲 Leu, Nle, Ile, Cha, β -Nal, Trp, Pal, Phe, 或 p-X-Phe, 其中 X 爲 OH, 鹵素或 CH_3 ;

A_7 爲 Leu, Nle, Ile, Cha, β -Nal, Trp, Pal, Phe, 或 p-X-Phe, 其中 X 爲 OH, 鹵素或 CH_3 ;

A_8 爲 Met, Nva, Leu, Val, Ile, Cha, 或 Nle ;

A_{11} 爲 Leu, Nle, Ile, Cha, β -Nal, Trp, Pal, Phe 或 p-X-Phe, 其中 X 爲 OH, 鹵素或 CH_3 ;

A_{12} 爲 Gly 或 Aib ;

A_{15} 爲 Leu, Nle, Ile, Cha, β -Nal, Trp, Pal, Phe 或 p-X-Phe, 其中 X 爲 OH, 鹵素或 CH_3 ;

A_{16} 爲 Ser, Asn, Ala, 或 Aib ;

A_{17} 爲 Ser, Thr 或 Aib ;

A_{18} 爲 Met, Nva, Leu, Val, Ile, Nle, Cha 或 Aib ;

A_{19} 爲 Glu 或 Aib ;

A_{21} 爲 Val, Cha 或 Met ;

A_{23} 爲 Trp 或 Cha ;

A_{24} 爲 Leu 或 Cha ;

A_{27} 爲 Lys, Aib, Leu, hArg, Gln 或 Cha ;

A_{28} 爲 Leu 或 Cha ;

A_{30} 爲 Asp 或 Lys ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

A_{31} 爲 Val, Nle, Cha 或刪除；

A_{32} 爲 His 或刪除；

A_{33} 爲 Asn 或刪除；

A_{34} 爲 Phe, Try, Amp, Aib 或刪除；

R_1 及 R_2 各自爲 H, C_{1-12} 烷基, C_{2-12} 烯基, C_{7-20} 苯烷基, C_{11-20} 羧烷基, C_{1-12} 羧烷基, C_{2-12} 羧烯基, C_{7-20} 羧苯烷基或 C_{11-20} 羧羧烷基；或 R_1 及 R_2 之一及只一爲 COE₁ 而 E₁ 爲 C_{1-12} 烷基, C_{2-12} 烯基, C_{7-20} 苯烷基, C_{11-20} 羧烷基, C_{1-12} 羧烷基, C_{2-12} 羧烯基, C_{7-20} 羧苯烷基, 或 C_{11-20} 羧羧烷基；及

R_3 爲 OH, NH₂, C_{1-12} 烷氧基, 或 NH-Y-CH₂-Z 而 Y 爲 C_{1-12} 烴部分及 Z 爲 H, OH, CO₂H 或 CONH₂；

但 (i) A_5 , A_7 , A_8 , A_{11} , A_{15} , A_{18} , A_{21} , A_{23} , A_{24} , A_{27} , A_{28} 及 A_{31} 中至少一個爲 Cha 或 A_3 , A_{12} , A_{16} , A_{17} , A_{18} , A_{19} 及 A_{34} 中至少一個爲 Aib；或 (ii) 至少 A_1 爲 Dap, A_7 爲 β -Nal, Trp, Pal, Phe 或 p-X-Phe, A_{15} 爲 β -Nal, Trp, Pal, Phe 或 p-X-Phe, A_{27} 爲 hArg 或 A_{31} 爲 Nle；或其製藥容許鹽。

包括在上式之一小組化合物爲其中 A_5 , A_7 , A_{11} , A_{15} , A_{18} , A_{21} , A_{23} , A_{24} , A_{27} , A_{28} 及 A_{31} 中至少一個爲 Cha。例如, A_3 爲 Ser； A_5 爲 Ile； A_7 爲 Leu 或 Cha； A_8 爲 Met, Nva, Leu, Val, Ile 或 Nle； A_{11} 爲 Leu 或 Cha； A_{12} 爲 Gly； A_{15} 爲 Leu 或 Cha； A_{16} 爲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

Asn或Aib；A₁₇為Ser；A₁₈為Met或Nle；A₂₁為Val；A₂₇為Lys，hArg或Cha；A₃₂為His；A₃₁為Val，Nle或Cha；A₃₃為Asn；A₃₄為Phe，Tyr，Amp或Aib；R₁為H；R₂為H；R₃為NH₂；但A₅，A₇，A₈，A₁₁，A₁₅，A₁₈，A₂₁，A₂₃，A₂₄，A₂₇，A₂₈及A₃₁中至少一個為Cha或A₃，A₁₂，A₁₆，A₁₇，A₁₈，A₁₉及A₃₄中至少一個為Aib。必要時，A₇及A₁₁中至少一個可為Cha；或A₁₅，A₂₃，A₂₄，A₂₇，A₂₈及A₃₁中至少一個為Cha。

在另一小組，A₃，A₁₂，A₁₆，A₁₇，A₁₈，A₁₉及A₃₄中至少一個為Aib，例如，A₃為Ser或Aib；A₅為Ile；A₇為Leu或Cha；A₈為Met，Nva，Leu，Val，Ile或Nle；A₁₁為Leu或Cha；A₁₅為Leu或Cha，A₁₆為Asn或Aib；A₁₈為Met，Aib或Nle；A₂₁為Val；A₂₇為Lys，Aib，Leu，hArg或Cha；A₃₁為Val，Nle或Cha；A₃₂為His；A₃₃為Asn；A₃₄為Phe，Tyr，Amp或Aib；R₁為H；R₂為H；R₃為NH₂；但A₅，A₇，A₈，A₁₁，A₁₅，A₁₈，A₂₁，A₂₃，A₂₄，A₂₇，A₂₈及A₃₁中至少一個為Cha或A₃，A₁₂，A₁₆，A₁₇，A₁₈，A₁₉及A₃₄中至少一個為Aib。必要時，A₇及A₁₁中至少一個可為Cha；或A₁₅，A₂₃，A₂₄，A₂₇，A₂₈及A₃₁中至少一個為Cha。

在另一組，至少一個A₅，A₇，A₈，A₁₁，A₁₅，A₁₈，A₂₁，A₂₃，A₂₄，A₂₇，A₂₈及A₃₁為Cha，至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

少一個 A_3 , A_{12} , A_{16} , A_{17} , A_{18} , A_{19} 及 A_{34} 爲 Aib 。例如 , A_3 爲 Ser 或 Aib ; A_5 爲 Ile ; A_7 爲 Leu 或 Cha ; A_8 爲 Met , Nva , Leu , Val , Ile 或 Nle ; A_{11} 爲 Leu 或 Cha ; A_{15} 爲 Leu 或 Cha ; A_{16} 爲 Asn 或 Aib ; A_{18} 爲 Met , Aib 或 Nle ; A_{21} 爲 Val ; A_{27} 爲 Lys , Aib , Leu , hArg 或 Cha ; A_{31} 爲 Val , Nle 或 Cha ; A_{32} 爲 His ; A_{33} 爲 Asn ; A_{34} 爲 Phe , Tye , Amp 或 Aib ; R_1 爲 H ; R_2 爲 H ; 及 R_3 爲 NH_2 。必要時至少一個 A_7 及 A_{11} 爲 Cha 而至少一個 A_{16} , A_{19} 及 A_{34} 爲 Aib ; 或至少一個 A_{24} , A_{28} 及 A_{31} 爲 Cha 而至少一個 A_{16} 及 A_{17} 爲 Aib 。

在另一組 , 至少一個 A_1 爲 Dap , A_7 爲 β -Nal , Trp , Pal , Phe 或 p-X-Phe , A_{13} 爲 β -Nal , Trp , Pal , Phe 或 p-X-Phe 。例如 , A_1 爲 Ser , Gly 或 Dap ; A_3 爲 Ser 或 Aib ; A_8 爲 Met , Nva , Leu , Val , Ile 或 Nle ; A_{16} 爲 Asn 或 Aib ; A_{18} 爲 Met , Aib 或 Nle ; A_{21} 爲 Val ; A_{27} 爲 Lys , Aib , Leu , hArg 或 Cha ; A_{31} 爲 Val , Nle 或 Cha ; A_{32} 爲 His ; A_{33} 爲 Asn ; A_{34} 爲 Phe , Tyr , Amp 或 Aib ; R_1 爲 H ; R_2 爲 H ; 而 R_3 爲 NH_2 。

包括在上式之本發明胜肽之例如下 : $[Cha^7]hPTH(1-$

$34)NH_2$; $[Cha^{11}]hPTH(1-34)NH_2$; $[Cha^{15}]hPTH(1-34)NH_2$; $[Cha^7,^{11}]hPTH(1-34)NH_2$; $[Cha^7,^{11}, Nle^{8,18}, Tyr^{34}]hPTH(1-34)NH_2$; $[Cha^{23}]hPTH(1-34)NH_2$; $[Cha^{24}]hPTH(1-34)NH_2$; $[Nle^{8,18},$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

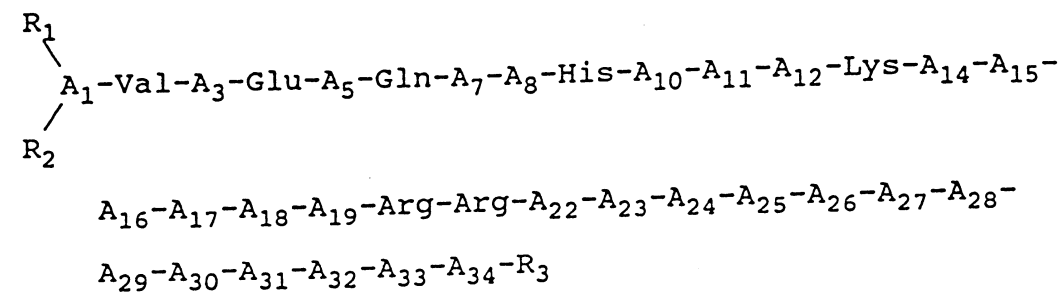
Cha²⁷]hPTH(1-34)NH₂; [Cha²⁸]hPTH(1-34)NH₂; [Cha³¹]hPTH(1-34)NH₂; [Cha²⁷]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{27, 29}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha²⁸]bPTH(1-34)NH₂; [Cha²⁸]rPTH(1-34)NH₂; [Cha^{24, 28, 31}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib¹⁶]hPTH(1-34)NH₂; [Aib¹⁹]hPTH(1-34)NH₂; [Aib³⁴]hPTH(1-34)NH₂; [Aib^{16, 19}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib^{16, 19, 34}]bPTH(1-34)NH₂; [Aib^{16, 34}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib^{19, 34}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Nle^{8, 18, Aib^{16, 19, Tyr³⁴}}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Nle^{8, 18, 31, Aib^{16, 19, Tyr³⁴}}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, Aib¹⁶}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{11, Aib¹⁶}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, Aib³⁴}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{11, Aib³⁴}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{27, Aib¹⁶}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{27, Aib³⁴}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{28, Aib¹⁶}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{28, Aib³⁴}]hPTH(1-34)NH₂; [Nle³¹]hPTH(1-34)NH₂; [hArg²⁷]hPTH(1-34)NH₂; [Dap^{1, Nle^{8, 18, Tyr³⁴}}]hPTH(1-34)NH₂; [Nle³¹]bPTH(1-34)NH₂; [Nle³¹]rPTH(1-34)NH₂; [hArg²⁷]bPTH(1-34)NH₂; [hArg²⁷]rPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Aib^{19, Lys³⁰}}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib¹²]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{24, 28, 31, Lys³⁰}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{28, 31}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Nle^{8, 18, Aib³⁴}}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib³]hPTH(1-34)NH₂; [Cha⁸]hPTH(1-34)NH₂; [Cha¹⁵]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Aib¹⁹}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Aib¹⁶}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib¹⁷]hPTH(1-34)NH₂; [Cha⁵]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 15}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Nle^{8, 18, Aib^{19, Tyr³⁴}}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Nle^{8, 18, Aib^{19, Lys³⁰}}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 15}]hPTH(1-34)NH₂; [Aib¹⁷]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, Leu²⁷}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 15, Leu²⁷}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 27}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 15, 27}]hPTH(1-34)NH₂; [Trp¹⁵]hPTH(1-34)NH₂; [Nal¹⁵]hPTH(1-34)NH₂; [Trp^{15, Cha²³}]hPTH(1-34)NH₂; [Cha^{15, 23}]hPTH(1-34)NH₂; [Phe^{7, 11}]hPTH(1-34)NH₂; [Nal^{7, 11}]hPTH(1-34)NH₂; [Trp^{7, 11}]hPTH(1-34)NH₂; [Phe^{7, 11, 15}]hPTH(1-34)NH₂; [Nal^{7, 11, 15}]hPTH(1-34)NH₂; [Trp^{7, 11, 15}]hPTH(1-34)NH₂; 及 [Tyr^{7, 11, 15}]hPTH(1-34)NH₂..}}}}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

另本發明也有關如下式胜肽：



式中

- A₁ 為 Ala，Ser 或 Dap；
- A₃ 為 Ser 或 Aib；
- A₅ 為 His，Ile 或 Cha；
- A₇ 為 Leu，Cha，Nle，β-Nal，Trp，Pal，Phe，或 p-X-Phe，其中 X 為 OH，鹵素或 CH₃；
- A₈ 為 Leu，Met 或 Cha；
- A₁₀ 為 Asp 或 Asn；
- A₁₁ 為 Lys，Leu，Cha，Phe 或 β-Nal；
- A₁₂ 為 Gly 或 Aib；
- A₁₄ 為 Ser 或 His；
- A₁₅ 為 Ile 或 CHa；
- A₁₆ 為 Gln 或 Aib；
- A₁₇ 為 Asp 或 Aib；
- A₁₈ 為 Leu，Aib 或 Cha；
- A₁₉ 為 Arg 或 Aib；
- A₂₂ 為 Phe，Glu，Aib 或 Cha；
- A₂₃ 為 Phe，Leu，Lys 或 Cha；
- A₂₄ 為 Leu，Lys 或 Cha；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8)

- A₂₅ 爲 His, Aib 或 Glu ;
- A₂₆ 爲 His, Aib 或 Lys ;
- A₂₇ 爲 Leu, Lys 或 Cha ;
- A₂₈ 爲 Ile, Leu, Lys 或 Cha ;
- A₂₉ 爲 Ala, Glu 或 Aib ;
- A₃₀ 爲 Glu, Cha, Aib 或 Lys ;
- A₃₁ 爲 Ile, Leu, Cha, Lys 或刪除 ;
- A₃₂ 爲 His 或刪除 ;
- A₃₃ 爲 Thr 或刪除 ;
- A₃₄ 爲 Ala 或刪除 ;

R₁ 及 R₂ 各爲 H, C₁₋₁₂ 烷基, C₇₋₂₀ 苯烷基, C₁₁₋₂₀ 萘烷基, C₁₋₁₂ 羥烷基, C₂₋₁₂ 羥烯基, C₇₋₂₀ 羥苯烷基或 C₁₁₋₂₀ 羥萘烷基 ; 或 R₁ 及 R₂ 只一爲 COE₁ 而 E₁ 爲 C₁₋₁₂ 烷基, C₂₋₁₂ 烷基, C₂₋₁₂ 烯基, C₇₋₂₀ 苯烷基, C₁₁₋₂₀ 萘烷基, C₁₋₁₂ 羥烷基, C₂₋₁₂ 羥烯基, C₇₋₂₀ 羥苯烷基, 或 C₁₁₋₂₀ 羥萘烷基 ; 及

R₃ 爲 OH, NH₂, C₁₋₁₂ 烷氧基, 或 NH-Y-CH₂-Z 而 Y 爲 C₁₋₁₂ 羥部分而 Z 爲 H, OH, CO₂H 或 CONH₂ ;

但(i)至少1個 A₅, A₇, A₈, A₁₁, A₁₅, A₁₈, A₂₂, A₂₃, A₂₄, A₂₇, A₂₈, A₃₀ 或 A₃₁ 爲 CHa 或至少一個 A₃, A₁₂, A₁₆, A₁₇, A₁₈, A₁₉, A₂₂, A₂₅, A₂₆, A₂₉, A₃₀ 或 A₃₄ 爲 Aib ; 或(ii)至少一個 A₂₃, A₂₄, A₂₇, A₂₈ 或 A₃₁ 爲 Lys ; 或其製藥容許

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(9)

鹽。另，至少一個A₇及A₁₁為Cha。另，至少一個A₁₆或A₁₉為Aib。上式胜肽之特例包括(但不限於)：

[Cha⁷]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha¹¹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Aib¹⁶, Tyr³⁴]hPTHrP(1-34)NH₂; [Aib¹⁹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Aib^{16, 19}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Aib¹⁶]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Aib¹⁹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha²², Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{22, 23}, Glu^{25, 29}, Leu^{28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}, Leu^{28, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶, Cha³⁰]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶, Aib³⁰]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 31}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{22, 23, 24, 27, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Cha^{23, 24, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Cha^{23, 24, 27, 31}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}, Cha^{24, 27, 28, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha²², Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha²², Leu^{23, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha²², Lys^{23, 26, 30}, Glu^{25, 29}, Leu^{28, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha²², Leu^{23, 28, 31}, Glu²⁵, Lys^{26, 30}, Aib²⁹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha²², Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys²⁶, Aib³⁰]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}, Aib²⁹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25}, Lys^{23, 26, 30}, Leu^{28, 31}, Aib²⁹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25}, Leu^{23, 31}, Lys^{26, 28, 30}, Aib²⁹]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 22}, Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11, 22, 23}, Glu^{25, 29}, Leu^{28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}, Leu^{28, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Glu^{22, 25, 29},

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

Leu^{23, 31}, Lys^{26, 28, 30}] hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 11}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶, Aib³⁰]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha¹⁵, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34) NH₂; [Cha^{15, 22}, Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha¹⁵, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{15, 22, 23}, Glu^{25, 29}, Leu^{28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34) NH₂; [Cha¹⁵, Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha¹⁵, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}, Leu^{28, 31}]hPTHrP(1-34) NH₂; [Cha¹⁵, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶, Aib³⁰] hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha¹⁵, Glu^{22, 28, 29}, Leu^{23, 31}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{15, 30}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8, 22}, Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8, 22, 23}, Glu^{25, 29}, Leu^{28, 31}, Lys^{26, 30}] hPTHrP (1-34)NH₂; [Cha^{7, 8}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30}] hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8}, Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34) NH₂; [Cha^{7, 8}, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}, Leu^{28, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶, Aib³⁰] hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 31}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Cha^{7, 8, 30}, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11, 22}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 31}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}, Leu^{28, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys²⁶, Aib³⁰] PTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11, 22, 23}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{25, 29}, Leu²⁸,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(11)

31, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11, 15}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu¹¹, His¹⁴, Aib¹⁶]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 28, 31}, His¹⁴, Cha^{22, 23}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 11}, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, His¹⁴, Cha¹⁵, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Cha^{7, 8}, Asn¹⁰, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{24, 26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Aib²², Leu^{23, 28, 31}, Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁵, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Aib²⁶, Lys³⁰]hPTHrP(1-34)NH₂; [Glu^{22, 25, 29}, Leu^{23, 28, 31}, Lys^{26, 30, 31}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 23, 28, 31}, His¹⁴, Cha²², Glu^{25, 29}, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 28, 31}, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{23, 26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 23, 28, 31}, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{26, 27, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 23, 31}, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Lys^{26, 28, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 23, 28, 31}, His¹⁴, Glu^{22, 25}, Aib²⁹, Lys^{26, 30}]hPTHrP(1-34)NH₂; [Ser¹, Ile⁵, Met⁸, Asn¹⁰, Leu^{11, 23, 28, 31}, His¹⁴, Glu^{22, 25, 29}, Lys²⁶, Aib³⁰]hPTHrP(1-34)NH₂; 或 [Ser¹, Ile⁵, Met⁸]hPTHrP(1-34)NH₂.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(12)

排除N-終端胺基酸，在本文中胺基酸之所有簡寫(如Ala或A₁)為-NH-CH(R)-CO-，其中R為胺基酸之側鏈(如CH₃對Ala)。對於N-終端胺基酸，簡寫為=N-CH(R)-CO-，其中R為胺基酸之側鏈。 β -Nal，Nle，Dap，Cha，Nva，Amp，Pal及Aib分別為下列 α -胺基酸之簡寫： β -(2-羥基)丙胺酸，正白胺酸， α ， β -二胺基丙酸，環己基丙胺酸，正戊胺酸，4-胺苯基丙胺酸，3-吡啶基丙胺酸及 α -胺基異丁酸。在上式，羥烷基，羥苯烷基及羥羧烷基可含1-4羥基取代基。又COE₁為-C=O·E₁。其例包括但不限於乙醯基及苯丙醯基。

本發明之胜肽也由其他方式表示，例如[Cha^{7,11}]hPTH(1-34)NH₂，有從天然序列之取代胺基酸置於第2組括弧(如Cha⁷有Leu⁷，Cha¹¹有Leu¹¹在hPTH)。簡寫hPTH為人PTH，hPTHrP為人PTHrP，rPTH為鼠PTH，bPTH為牛PTH。括弧間之數字為此胜肽中胺基酸之數(如hPTH(1-34)為人PTH胜肽序列之胺基酸1-34。hPTH(1-34)，hPTHrP(1-34)，bPTH(1-34)及rPTH(1-34)之序列乃列在Nissenson等；Receptor，3:193 (1993)。在PTH(1-34)NH₂中"NH₂"表示此胜肽之C終端被醯胺化，而PTH(1-34)則有自由酸C-終端。

本發明之各胜肽能刺激患者等哺乳類之骨生長。故可單獨或併服如雙膦酸酯及降鈣素等抗再吸收治療劑來治療骨質疏鬆症及骨折。

五、發明說明(13)

本發明之胜肽可以製藥容許鹽之劑型提供。這種鹽之例包括但不限於與有機酸(如乙酸，乳酸，馬來酸，檸檬酸，蘋果酸，抗壞血酸，丁二酸，苯甲酸，甲磺酸，甲苯磺酸，或十六酸)，無機酸(如鹽酸，硫酸，磷酸)，及多元酸(如單寧酸，羧甲基纖維素，多乳酸，聚乙二醇酸或多乳酸-乙二醇酸之共聚物)。

本發明胜肽之治療有效量及製藥容許載體(如碳酸鎂，乳糖或能與治療化合物形成小胞之磷脂質)共形成治療組成物(如丸，錠，膠囊或液體)供患者投予(如經口，靜脈，經皮，經肺，陰道，皮下，經鼻，離子滲透，或氣管內)。口服之丸，錠或膠囊可包覆保護物質，使活性化合物不受胃酸或胃內腸酵素之消化，其時間足以通達小腸。此治療組成物也可呈生物降解性或非生物降解性續放處方來供皮下或肌肉內投予。見如美國專利3,773,919及4,767,628及PCT申請WO94/15587。連續投予也可用可植入型或外型泵(如INFUSAID泵)來達成。此投予也可間歇施行，如每日一次注射，或以低劑量持續投予，如續放處方。

治療上述疾病之本發明胜肽之劑量乃視投予方式，患者之年齡及體重及體況而異，最後取決於醫師或獸醫。

本發明也包括用上式胜肽治療隨伴如骨質疏鬆症或骨折等骨生長不全等疾病。

本發明之其他特點可由詳細說明及申請專利範圍明白。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

發明之詳細說明

如以上說明，本發明可充分利用下列特例僅供說明，不構成任何限制。所有引用文獻列入參考。

結構

PTH(1-34)有二個丙性 α 螺旋體。見如Barden等，Biochem., 32:7126 (1992)。第1 α -螺旋體在胺基酸殘基4-13之間形成，第2 α -螺旋體在胺基酸殘基21-29間形成。本發明之若干胜肽含Cha之取代供PTH(1-34)之二區內或附近之一以上殘基，如第1 α -螺旋體內之Cha⁷及Cha¹¹，或第2 α -螺旋體內之Cha²⁷及Cha²⁸。

本發明也包括PTH(1-34)之變體，有Aib之取代供鄰接 α -螺旋體之殘基，如Aib¹⁶，Aib¹⁹及Aib³⁴；hArg²⁷及Nle³¹或Dap之取代供N-終端殘基。

合成

本發明之胜肽可由標準固相合成製造。見如Stewart, J. M., 等，固相合成(Pierce Chemical Co., 2d ed. 1984)。[Aib³⁴]hPTH(1-34)NH₂之製法如下。本發明之其他胜肽可由業者以類似方式製造。

此胜肽合成在Applied Biosystems (Foster市，CA)430A型胜肽合成機，此改良以加速生化固相胜肽合成。見Schnoize等，Int. J. Peptide Protein Res.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(15)

90:180 (1992)。使用4-甲基二苯甲胺(MBHA)樹脂(Peninsula, Belmont, CA)有0.93 mmol/g之取代。用Boc胺酸(Bachem, CA, Torrance, CA, Nova Biochem., LaJolla, CA)有下列側鏈保護：
 Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Asp(OCH₂CH₂)-OH,
 Boc-Asn(Xan)-OH, Boc-Glu(OCH₂CH₂)-OH,
 Boc-His(DNP)-OH, Boc-Asn-GH,
 Boc-Val-OH, Boc-Leu-OH, Boc-Ser-OH,
 Boc-Gly-OH, Boc-Met-OH, Boc-Gln-OH,
 Boc-Ile-OH, Boc-Lys(2ClZ)-OH,
 Boc-Ser(Bzl)-OH, 及Boc-Trp(Fm)-OH。合成以0.14 mmol規模施行。以100% TFA處理2×1分來除去Boc基。Boc胺基酸(2.5 mmol)在4 ml DMF中以HBTU(2.0 mmol)及DIEA(1.0 ml)預活化，而不預先將胺基樹脂TFA鹽之中性化就偶合。偶合時間為5分，惟Boc-Aib-OH及如下殘基Boc-Asn(Xan)-OH則20分。

胺基鏈組合後，此樹脂以20%氫硫酸乙醇/10% DIEA之DMF溶液處理2×30分來除去His側鏈上之DNP。次將N終端Boc由100% TFA處理2×2分來除去。胺基樹脂用10% DIEA在DMF(1×1分)中和後，以15%乙醇胺/15%水/20% DMF溶液處理2×30分來除去Trp之側鏈之甲醯基。部份脫保護胺基樹脂以DMF及DCM洗淨而減壓乾燥。將此胺基在含1 ml甲氧苯之HF 10 ml中於0℃攪拌75分來進行最後裂解。HF由氮氣流去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

除。殘渣以乙醚(6×10 ml)洗淨，而以4N乙酸(6×10 ml)萃取。

在水層之胜肽混合物之精製用逆相Vydac™C₁₈柱(Nest Group, Southborough, MA)予以逆相製備高速液體層析(HPLC)，以直線梯度(10%→45%溶液B，130分)(溶液A=0.1% TFA水溶液；溶液B=含0.1% TFA之乙腈)以流速10 ml/分溶離。分劃收集而在分析HPLC檢查。合併含純品者而凍乾，得62.3 mg白色固體。依HPLC分析之純度為>99%。電子噴霧質譜分析，分子量為4054.7(與計算值4054.7一致)。

[Cha^{7,11}]hPTH(1-34)NH₂之合成及精製乃仿上述[Aib³⁴]hPTH(1-34)NH₂進行。此被保護胺基酸Boc-Cha-OH乃購自Bachem, CA。最後產物之純度為>98%，電子噴霧質譜得分子量4197.0(計算值4196.9)。

以上所用簡寫之全名如下：Boc為第三丁氧羰基，HF為氟化氫，Fm為甲醯基，Xan為呋基，Bzl為苄基，Tos為甲苯磺醯基，DNP為2,4-二硝苯基，DMF為二甲基甲醯胺，DCM為二氯甲烷，HBTU為2-91H-苯駢三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鈷六氟磷酸鹽，DIEA為二異丙乙胺，HOAC為乙酸，TFA為三氟乙酸，2ClZ為2-氯苄氧羰基，OcHxl為O-環己基。

上述之取代基R₁及R₂可由標準常法附著在N-終端胺酸之自由胺。例如C₁₋₁₂烷基等烷基可以還原性烷基化來

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(17)

附著。如 C_{1-12} 羥烷基等羥烷基也可以還原性烷基化來附著，其中自由羥基以第三丁酯來保護。如 COE_1 等鹽基可偶合自由酸如 E_1COOH ，至 N 終端胺基酸之自由酸來附著，係由此完成樹脂與自由酸及二異丙基碳化二亞胺均 3 莫耳在二氯甲烷混合 1 小時而將所得樹脂在上述洗淨程序經步驟(a)~(f)循環。若自由酸含自由羥基，如對羥苯基丙酸，則偶合須追加 3 莫耳倍 $HOBt$ 來施行。

本發明之其他肽胜可以類似方式由業者製備。

功能分析

A. 結合於 PTH 受體

試驗本發明胜肽結合 $SaOS-2$ (人骨瘤細胞) 上 PTH 受體之能力。 $SaOS-2$ 細胞(ATCC, Rockville, MD; ATCC #HTB 85)維持在補充 10% 牛胎血清(FBS)及 2mM 麩胺之 RPMI 1640 培養基(Sigma St. Louis, MO)於 $37^{\circ}C$ 5% CO_2 空氣之濕大氣中。每 3 或 4 日更換培養基，細胞每週以胰蛋白酶作用來次培養。

$SaOS-2$ 細胞維持 4 日直至達成匯合，培養基在 RPMI 1640 培養基以 5% FBS 更換，與 10×10^4 cpm 單一- ^{125}I -[Nle^{8,18}, Tyr³⁴(3- ^{125}I)]bPTH(1-34)NH₂ 有 $10^{-11}M \sim 10^{-4}M$ 各種濃度本發明之對抗胜肽之存在下保持溫度 2 小時後，以冰冷 PBS 洗 4 次，而以 0.1M NaOH 分解，在閃爍計計數附在細胞之放射活性。單一- ^{125}I -[Nle^{8,18}, Tyr³⁴(3- ^{125}I)]bPTH(1-34)NH₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(18)

之合成依 Goldman, M.E., 等 Endocrinol., 123:1468 (1988) 施行。

用本發明之種種胜肽施行結合分析，對各胜肽計算 IC_{50} 值(結合單一- ^{125}I -[Nle^{8,18}, Tyr³⁴(3- ^{125}I)]bPTH(1-34)NH₂之半最大抑制)。

如表I所示，所有試驗肽胜對 SaOS-2 細胞上 PTH 受體有高結合親合性

B. 刺激腺苷酸酯環化酵素活性

測定本發明胜肽誘導 SaOS-2 細胞中生物學反應之能力。即測定 CAMP(腺苷 3', 5'-單磷酸酯)之合成濃度來決定腺苷酸酯環化酵素之任何刺激，參見 Rodan 等 J. Clin Invest. 72:1511 (1983) 及 Goldman 等, Endocrinol., 123:1468 (1988)。在 24 穴板之匯合 SaOS-2 細胞與 $0.5 \mu Ci$ [3H] 腺嘌呤 ($26.9 Ci/mmol$) 新英格蘭核子公司，波士頓，MA) 在新培養基保溫 $37^{\circ}C$ 2 小時後，以 Hank's 平衡鹽溶液 (Gibco, Gaithersburg, MD) 洗 2 次。此細胞在在新培養基以 $1mM$ IBMX (異丁基甲基黃嘌呤，Sigma, St. Louis, MO) 處理 15 分後，加本發明胜肽而培養 5 分。為停止反應，加 $1.2M$ 三氯乙酸 (TCA) (Sigma, St. Louis MO) 後，以 $4N$ KOH 中和樣品。以二柱層析法 (Salmon 等，1974, Anal. Biochem. 58, 541) 單離 cAMP。在閃爍計數器 (液體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

閃爍計數器 2200CA, PACKARD, Downers Grove, IL) 計數放射活性。

對試驗胜肽之各 EC_{50} 值(腺苷酸酯環化酵素之半最大刺激)計算如表 I。所有試驗胜肽呈強力刺激腺苷酸酯環化酵素活性，此為骨母細胞增殖(如骨生長)之近似信號之生化途徑指標。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

87年4月7日 修正 補充

A7
B7

五、發明說明

(20)

(1998年4月修正)

表 1

胜肽	MS	Kd (μM)	EC ₃₀ (nM)
[Cha ^{7,11}]hPTH(1-34)NH ₂	4196.8	0.01	0.6
[Cha ²³]hPTH(1-34)NH ₂	4083.2	0.2	20
[Cha ²⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4157.0	0.1	10
[Nle ^{8,18} ,Cha ²⁷]hPTH(1-34)NH ₂	4105.1	0.05	2
[Cha ²⁸]hPTH(1-34)NH ₂	4157.0	0.05	2.5
[Cha ³¹]hPTH(1-34)NH ₂	4169.5	0.03	4
[Aib ¹⁶]hPTH(1-34)NH ₂	4087.1	0.004	0.7
[Aib ¹⁹]hPTH(1-34)NH ₂	4073.4	0.005	0.6
[Aib ³⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4054.7	0.007	3
[Nle ³¹]hPTH(1-34)NH ₂	4130.5	0.004	0.7
[hArg ²⁷]hPTH(1-34)NH ₂	4158.6	0.007	1
[Dap,Nle ^{8,18} ,Tyr ³⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4095.8	0.150	10
[Cha ^{24,28,31} ,Lys ³⁰]hPTH(1-34)NH ₂	4264.2	0.5	7
[Cha ^{7,11} ,Nle ^{8,18} ,Tyr ³⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4176.4	0.006	0.6
[Cha ^{7,11} ,Nle ^{8,18} ,Aib ^{16,19} ,Tyr ³⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4103.9	0.005	1.5
[Cha ^{7,11} ,Nle ^{8,18,31} ,Aib ^{16,19} ,Tyr ³⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4117.9	0.04	4
[Cha ¹¹]hPTH(1-34)NH ₂	4156.2	0.005	2
[Cha ^{28,31}]hPTH(1-34)NH ₂	4210.4	0.06	7
[Cha ^{7,11} ,Nle ^{8,18} ,Aib ³⁴]hPTH(1-34)NH ₂	4097.8	0.03	1.5
[Cha ¹⁵]hPTH(1-34)NH ₂	4156.6	0.005	1.3
[Cha ^{7,11} ,Aib ¹⁹]hPTH(1-34)NH ₂	4152.8	0.007	0.5
[Cha ^{7,11} ,Aib ¹⁶]hPTH(1-34)NH ₂	4167.5	0.004	1.1
[Aib ^{16,19}]hPTH(1-34)NH ₂	4043.6	0.004	0.6
[Aib ¹²]hPTH(1-34)NH ₂	4144.9	0.005	2
[Aib ³]hPTH(1-34)NH ₂	4114.7	0.004	1.1
[Cha ^{7,11} ,Aib ¹⁹ ,Lys ³⁰]hPTH(1-34)NH ₂	4166.0	0.004	2
[Cha ⁷]hPTH(1-34)NH ₂	4157.2	0.02	2.3
[Cha ^{24,28,31}]hPTH(1-34)NH ₂	4251.4	1.0	30
[Aib ¹⁷]hPTH(1-34)NH ₂	4114.7	0.05	3
[Cha ^{7,11,15}]hPTH(1-34)NH ₂	4237.2	0.01	14

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

87年4月7日 修正
補正

五、發明說明 (2 1)

(1 9 9 8 年 4 月 修 正)

續表 1

SaOS-2 Receptor Kd(nM) BIH	SaOS-2 cAMP EC50(nM) BIH	副 甲 狀 腺 素 之 類 似 物	MS(EC)	MS(calc)
13	0.2	[Cha22,Leu23,28,31,Glu25,29,Lys26,30]hPTHrP(1-34)NH2	4028.0	4028.86
>1000	80	[Glu22,25,29,Leu23,28,31,Lys26,27,30]hPTHrP(1-34)NH2	4019.7	4019.7
9.6	0.35	[Glu22,25,Leu23,28,31,Aib29,Lys26,30]hPTHrP(1-34)NH2	3960.8	3960.78
>1000	340	[Glu22,25,29,Leu23,31,Lys26,28,30]hPTHrP(1-34)NH2	4019.6	4019.7
>1000	60	[Glu22,25,29,Lys23,26,30,Leu28,31]hPTHrP(1-34)NH2	4019.4	4019.7
59	3.6	[Glu22,25,29,Leu23,28,31,Lys26,Aib30]hPTHrP(1-34)NH2	3961.3	3961.6
200	7	[Glu22,25,29,Leu23,28,31,Lys26,Cha30]hPTHrP(1-34)NH2	4029.2	4029.7
200	0.7	[Glu22,29,Leu23,28,31,Aib25,Lys26,30]hPTHrP(1-34)NH2	3960.9	3960.7
100	0.7	[Glu22,25,Cha23,Lys26,30,Leu28,31,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	4000.7	4000.7
800	0.4	[Glu22,25,Cha23,Lys26,30,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	4001.0	4000.7
200	3.7	[Glu22,25,Leu23,28,Lys26,30,Aib29,A6c31]hPTHrP(1-34)NH2	3972.4	3972.7
130	0.5	[Glu22,25,Cha23,Lys26,30,Leu28,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	4000.5	4000.7
70	3.9	[Glu22,25,A6c23,Lys26,30,Leu28,31,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3972.4	3972.7
5	0.3	[Cha22,Leu23,28,31,Glu25,Lys26,30,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3984.9	3984.8
230	3	[Glu22,25,Leu23,28,31,Lys26,30,A6c27,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3972.6	3972.7
30	2	[Cha22,Leu23,28,31,Glu25,29,Lys26,Aib30]hPTHrP(1-34)NH2	3985.8	3985.7
500	3	[Aib22,Leu23,28,31,Glu25,29,Lys26,30]hPTHrP(1-34)NH2	3961.5	3960.7
400	60	[Glu22,25,29,Leu23,28,31,Aib26,Lys30]hPTHrP(1-34)NH2	3961.5	3961.6
230	20	[Glu22,25,29,Leu23,28,31,Lys26,A6c30]hPTHrP(1-34)NH2	4002.3	4001.7
60	2	[Cha22,Leu23,28,31,Glu25,Lys26,30,A6c27,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3997.2	3996.8
6	0.5	[Glu22,25,Leu23,28,31,A6c24,Lys26,30,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3973.0	3972.7
10	0.3	[A6c22,Leu23,28,31,Glu25,Lys26,30,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3956.9	3956.7
nd	0.5	[Glu22,25,Leu23,31,Lys26,30,A6c28,Aib29]hPTHrP(1-34)NH2	3972.8	3972.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

*A6c: α - 胺基環己烷羧酸

其他態樣

以上說明本發明，但不限制本發明範圍，本發明範圍係界定於下述申請專利範圍。其他方法，優點及修飾包括在申請專利範圍內。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 副甲狀腺素之類似物)

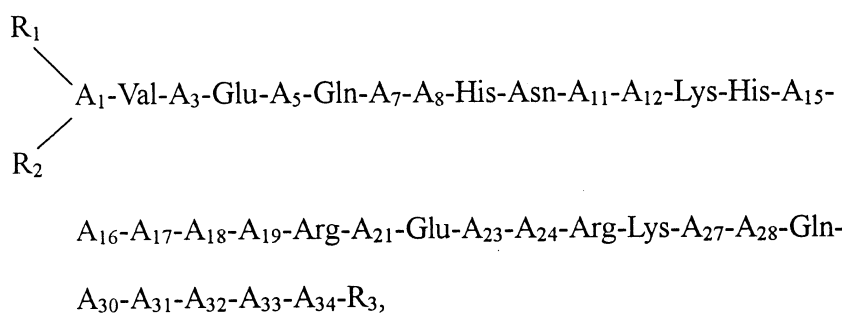
副甲狀腺素之片段(1-34)之胜肽變體，其中在 7，11，15，23，24，27，28 及 31 位之胺基酸殘物中至少一個為環己基丙胺酸，或在 3，12，16，17，19 及 34 位之胺基酸殘物中至少一個為 α -胺基異丁酸；或者至少在 1 位之胺基酸殘物為 α ， β -二胺基丙酸，在 27 位之胺基酸殘物為高精胺酸，或在 31 位之胺基酸殘物為正白胺酸。

英文發明摘要 (發明之名稱： Analogs of parathyroid hormone)

Peptide variants of fragment (1-34) of parathyroid hormone, in which at least one of the amino acid residues at positions 7, 11, 15, 23, 24, 27, 28, and 31 is cyclohexylalanine, or at least one of the amino acid residues at positions 3, 12, 16, 17, 19, and 34 is α -aminoisobutyric acid; or, alternatively, at least the amino acid residue at position 1 is α , β -diaminopropionic acid, the amino acid residue at position 27 is homoarginine, or the amino acid residue at position 31 is norleucine.

六、申請專利範圍

1. 一種如下式胜肽或其製藥容許鹽：



式中

- A₁ 為 Ser 或 Dap ；
- A₃ 為 Ser 或 Aib ；
- A₅ 為 Ile ；
- A₇ 為 Leu 或 Cha ；
- A₈ 為 Met 或 Nle ；
- A₁₁ 為 Leu 或 Cha ；
- A₁₂ 為 Gly 或 Aib ；
- A₁₅ 為 Leu 或 Cha ；
- A₁₆ 為 Asn 或 Aib ；
- A₁₇ 為 Ser 或 Aib ；
- A₁₈ 為 Met 或 Nle ；
- A₁₉ 為 Glu 或 Aib ；
- A₂₁ 為 Val ；
- A₂₃ 為 Trp, Cha, 或 Leu ；
- A₂₄ 為 Leu 或 Cha ；
- A₂₇ 為 Lys, hArg, 或 Cha ；
- A₂₈ 為 Leu 或 Cha ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

A₃₀為 Asp或 Lys；

A₃₁為 Nle, Cha, Leu或刪除；

A₃₂為 His或刪除；

A₃₃為 Asn或刪除；

A₃₄為 Tyr, Aib或刪除；

R₁及 R₂為 H；及

R₃為 NH₂；

但 A₇，A₈，A₁₁，A₁₅，A₂₃，A₂₄，A₂₇，A₂₈及 A₃₁中至少一個為 Cha或 A₃，A₁₂，A₁₆，A₁₇，A₁₉及 A₃₄中至少一個為 Aib，且其中該胜肽非為 [Aib¹²]PTH(1-34)NH₂。

2. 如申請專利範圍第1項之胜肽或其製藥容許鹽，其中

A₃為 Ser；

A₁₂為 Gly；

A₁₇為 Ser；

A₂₇為 Lys, hArg或 Cha；

A₃₁為 Nle或 Cha；

A₃₂為 His；

A₃₃為 Asn；

A₃₄為 Tyr或 Aib；

R₁為 H；

R₂為 H；及

R₃為 NH₂。

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第2項之胜肽或其製藥容許鹽，
[Cha^{7,11}]hPTH(1-34)NH₂，[Cha^{7,11}，Nle^{8,18}，
Tyr³⁴]hPTH(1-34)NH₂，[Cha^{7,11,15}]hPTH (1-34)NH₂；或
[Cha⁷]hPTH(1-34)NH₂。

4. 如申請專利範圍第2項之胜肽或其製藥容許鹽，其
中胜 為 [Cha²³]hPTH(1-34)NH₂，
[Cha²⁴]hPTH(1-34)NH₂，[Nle^{8,18}，Cha²⁷]
hPTH(1-34)NH₂，Cha²⁸]hPTH(1-34)NH₂，
[Cha³¹]hPTH(1-34)NH₂，[Cha^{24,28,31}] hPTH(1-34)NH₂；
[Cha^{24,28,31}，Lys³⁰]hPTH (1-34)NH₂；
[Cha^{28,31}]hPTH(1-34)NH₂；或 [Cha¹⁵]hPTH(1-34)NH₂。

5. 如申請專利範圍第1項之胜肽或其製藥容許鹽，其
中

- A₂₇為 Lys, hArg或 Cha；
- A₃₁為 Nle或 Cha；
- A₃₂為 His；
- A₃₃為 Asn；
- A₃₄為 Tyr或 Aib；
- R₁為 H；
- R₂為 H；及
- R₃為 NH₂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

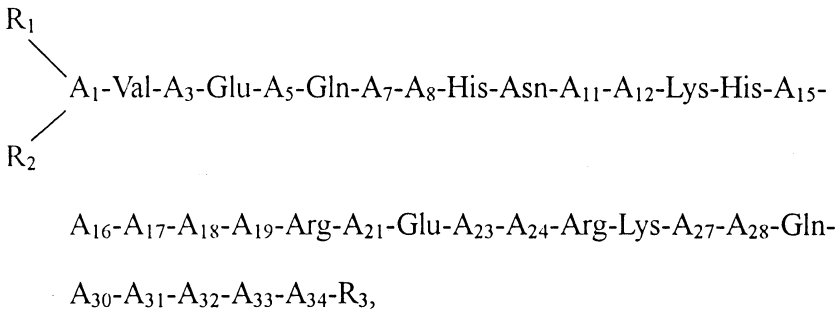
線

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第5項之胜肽或其製藥容許鹽，其中胜肽為 $[Aib^{16}]hPTH(1-34)NH_2$ ，
 $[Aib^{19}]hPTH(1-34)NH_2$ ， $[Aib^{34}]hPTH(1-34)NH_2$ ，
 $[Aib^{16,19}]hPTH(1-34)NH_2$ ， $[Aib^3]hPTH(1-34)NH_2$ ，或
 $[Aib^{17}]hPTH(1-34)NH_2$ 。

7. 如申請專利範圍第1項之胜肽或其製藥容許鹽，其中胜肽為 $[Cha^{28}, Nle^{8,18}, Aib^{16,19}, Tyr^{34}]hPTH(1-34)NH_2$ ，或 $[Cha^{28}, Aib^{16,19}]PTH(1-34)NH_2$ 。

8. 一種如下式胜肽或其製藥容許鹽：



式中

A_3 為 Ser 或 Aib；

A_5 為 Ile；

A_7 為 Leu 或 Cha；

A_8 為 Met 或 Nle；

A_{11} 為 Leu 或 Cha；

A_{12} 為 Gly 或 Aib；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

A₁₅ 爲 Leu 或 Cha ；

A₁₆ 爲 Asn 或 Aib ；

A₁₇ 爲 Ser 或 Aib ；

A₁₈ 爲 Met 或 Nle ；

A₁₉ 爲 Glu 或 Aib ；

A₂₁ 爲 Val ；

A₂₃ 爲 Trp, Cha, Leu, Lys 或 Acc，其中 Acc 爲選自 α -胺基環丙烷羧酸， α -胺基環丁烷羧酸， α -胺基環戊烷羧酸， α -胺基環己烷羧酸， α -胺基環庚烷羧酸， α -胺基環辛烷羧酸及 α -胺基環壬烷羧酸之胺基酸 ；

A₂₄ 爲 Leu 或 Cha ；

A₂₇ 爲 Lys, hArg, Acc 或 Cha，其中 Acc 的定義同上 ；

A₂₈ 爲 Leu 或 Cha ；

A₃₀ 爲 Asp 或 Lys ；

A₃₁ 爲 Nle, Cha, Leu, Acc 或刪除，其中 Acc 的定義同上 ；

A₃₂ 爲 His 或刪除 ；

A₃₃ 爲 Asn 或刪除 ；

A₃₄ 爲 Tyr, Aib 或刪除 ；

R₁ 及 R₂ 各自爲 H，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₇₋₁₂ 苯烷基，C₁₁₋₁₆ 萘烷基，C₁₋₆ 羥烷基，C₂₋₆ 羥烯基，C₇₋₁₂ 羥苯烷基或 C₁₁₋₁₆ 羥萘烷基 ；或 R₁ 及 R₂ 之一及只一爲 COE₁ 而 E₁ 爲 C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₇₋₁₂ 苯烷基，C₁₁₋₁₆ 萘烷基，C₁₋₆ 羥烷基，C₂₋₆ 羥烯基，C₇₋₁₂ 羥苯烷基，或 C₁₁₋₁₆ 羥萘烷基 ；
及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

R_3 為 OH, NH_2 , C_{1-6} 烷氧基, 或 $NH-Y-CH_2-Z$ 而 Y 為 C_{1-6} 烴部分及 Z 為 H, OH, CO_2H 或 $CONH_2$;

但至少 A_1 為 Dap, A_{27} 為 hArg 或 A_{31} 為 Nle。

9. 如申請專利範圍第8項之胜肽或其製藥容許鹽, 其中

A_1 為 Ser 或 Dap;

A_{27} 為 Lys, hArg 或 Cha;

A_{31} 為 Nle 或 Cha;

A_{32} 為 His;

A_{33} 為 Asn;

A_{34} 為 Tyr 或 Aib;

R_1 為 H;

R_2 為 H; 及

R_3 為 NH_2 。

10. 如申請專利範圍第9項之胜肽或其製藥容許鹽, 其中胜肽為 $[Nle^{31}]hPTH(1-34)NH_2$,

$[hArg^{27}]hPTH(1-34)NH_2$, 或 $[Dap^1, Nle^{8,18},$

$Tyr^{34}]hPTH(1-34)NH_2$ 。

11. 一種化合物, 其具有 $[Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib^{29}, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)NH_2$ 的結構式。