

公告本

申請日期	85.6.28
案 號	85101813
類 別	C07D227/46, 211/56, C07C 227/48, 461k 3/6 31/435

458958

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

21/16

一、發明 名稱	中 文	具有生長激素釋放特性之化合物
	英 文	Compounds with Growth Hormone Releasing Properties
二、發明人 創作	姓 名	1. 尼爾斯.朗戈蘭德.喬漢森 2. 捷斯柏.劉 3. 克爾得.麥得生 4. 漢寧.托洛森 5. 貝倫得.弗雷得克.朗特 6. 柏恩特.沛謝克 7. 湯瑪斯.克魯斯.韓森 8. 伯吉特.錫賀斯堤得.韓森
	國 籍	丹麥 6. 德國
	住、居所	1. 丹麥 DK-2100, 哥本哈根, 奈爾斯 W, 葛茲 45 號 2. 丹麥 DK-3520, 法朗, 洛森瓦格 3 號 3. 丹麥 DK-3500, 菲洛斯, NY 維特嘉茲維耶 3 號 4. 丹麥 DK-3520, 法朗, 葛雷戈斯敏得維耶 8 號 5. 丹麥 DK-2980, 寇克達爾, 洛森海芬 118 號 6. 丹麥 DK-2760, 馬洛耶夫, 耶斯科伯加得 56 號 7. 丹麥 DK-2730, 荷雷夫, 堤柏凡根 78 號 8. 丹麥 DK-3660, 史坦洛斯, 格林母斯卡爾 1 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	諾佛.儂迪克股份有限公司
	國 籍	丹 麥
	住、居所 (事務所)	丹麥 2880, 貝格史法爾德, 諾佛路
	代 表 人 姓 名	安.史卻爾

裝

訂

線

458958

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

丹麥 國(地區) 申請專利，申請日期：1995.6.22 案號：719/95 ，☐有 ☐無主張優先權
1995.12.4 1371/95

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明相關於新穎的肽衍生物類，包含該衍生物類之組成物類，以及其作為治療由於生長激素缺乏所造成之醫學紊亂症的用途。

發明背景

生長激素為一種刺激所有能夠生長的組織進行生長的激素。另外，生長激素已知對於代謝途徑具有多種效果，例如，刺激蛋白質合成及游離脂肪酸固著並造成能量代謝由碳水化合物類轉換成脂肪酸的代謝。生長激素的缺乏會導致許多嚴重的醫學紊亂症，例如，矮小症。

生長激素係自腦下腺釋出。該釋出經由一些激素及神經傳導物質或直接或間接地緊密控制。生長激素的釋出可以經由生長激素釋出激素 (GHRH) 刺激並經由生長激素釋放抑制因子 (somatostatin) 加以抑制。在此兩種情況下，該激素自下視丘中釋出，但是其作用主要經由位於腦下腺之特異性受體加以媒介。其他刺激生長激素自腦下腺釋出的化合物類已被描述。例如，精胺酸，L-3,4-二羥基苯基丙胺酸 (L-Dopa)，昇糖激素，血管壓力素 (vasopressin)，PACAP (腦下腺腺苷酸環接酶活化肽)，

五、發明說明(2)

蕁蕁素 (muscarinic) 受體激化劑及一種合成性六肽，
GHRP (生長激素釋出性肽) 可經由直接影響腦下腺或經由
影響 GHRH 及 / 或生長激素釋放抑制因子 (somatostatin)
自下視丘之釋出而釋放內源性生長激素。

在希望提升生長激素之水平的紊亂症或情況中，生長
激素的蛋白質特性必須經腸道施用。進而，其他直接性作
用之天然促泌素 (secretagogues)，例如，GHRH 及 PACAP
，為較大分子量的多肽類，為此理由，非經腸道施用為偏
好的。

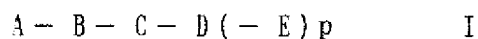
短肽類在哺乳動物中提升生長激素水平之用途先前已
被提出，，例如在 EP 18 072，EP 83 864，WO 89/
07110，WO 89/01711，WO 89/10933，WO 88/9780
，WO 83/02272，WO 91/18016，WO 92/01711 及 WO
93 / 04081。

生長激素釋出肽類或肽衍生物類之結構物對於生長激
素釋出效能及其生物可利用性為重要的。因此本發明之目
的在於提供具有生長激素釋出性特質的新穎肽類，其具由
相對於此類型已知肽類之改良特質。

發明總論

五、發明說明 (3)

通式 I 之化合物



其中 p 為 0 或 1；

A 為 氫 或 $R^1 - (CH_2)_q - (X)_r - (CH_2)_s - CO -$ ，其中

q 為 0 或選擇自以下一組之整數：1, 2, 3, 4, 5；

r 為 0 或 1；

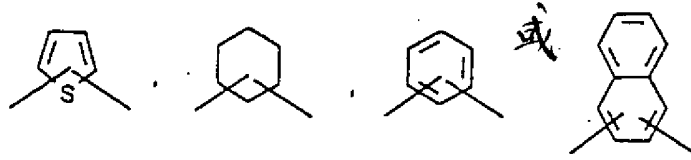
s 為 0 或選擇自以下一組之整數：1, 2, 3, 4, 5；

R^1 為 氫，咪唑基，胍基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基或
 $N(R^2) -$

R^3 ，其中 R^2 及 R^3 個別獨立為 氫 或 選擇性地經由一
 或更多羥基，吡啶基或呋喃基團加以取代之較低級烷基；
 且

X，當 r 為 1 時，為 $-NH-$ ， $-CH_2-$ ， $-CH=CH-$ ，

五、發明說明 (4)



其中 R^{18} 及 R^{17} 個別獨立為氫或較低級烷基，

B為 (G)t-(H)u 其中 t 及 u 個別獨立為 0 或 1；

G 及 H 為選擇自包含一組天然 L-胺基酸或其相對應 D-異構物之胺基酸殘基，或非一天然胺基酸，如 1,4-二胺基丁酸，胺基-異丁酸，1,3-二胺基丙酸，4-胺基苯基丙胺酸，3-吡啶基丙胺酸，1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸，1,2,3,4-四氫降哈爾滿 (norharman)-3-羧酸，N-甲基胺茴酸，胺茴酸，N-苄基甘胺酸，3-胺基甲基苯甲酸，3-胺基-3-甲基丁酸，肌胺酸，哌啶甲酸或異-哌啶甲酸；

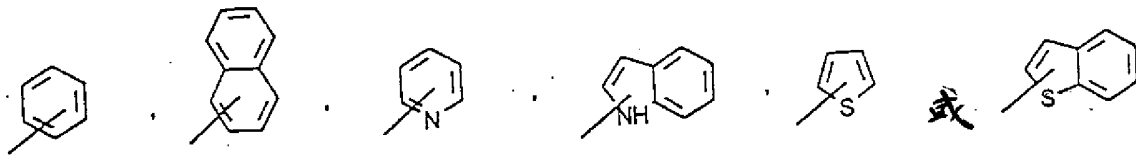
且其中，當 t 及 u 同時為 1，G 與 H 之間的鹽胺鍵為選擇性地經 $Y-NR^{18}$ 加以取代，其中 Y 為 $-CO-$ 或 $-CH_2-$ ，且 R^{18} 為氫，較低級烷基或較低級芳烷基，

C 為式 $-NH-CH((CH_2)_w-R^4)-CO-$ 之 D-胺基酸，其中

五、發明說明 (5)

w 為 0, 1 或 2; 且

R⁴ 為選擇自包含以下之一組



其個別為選擇性地經鹵素，較低級烷基，較低級烷基
氧，較低級烷基胺基，胺基或羥基加以取代；

D, 當 p 為 1 時，為式 $-NR^2 \circ -CH((CH_2)_k - R^5)$
- CO - 之 D-胺基酸

或，當 p 為 0 時，D 為 $-NR^2 \circ -CH((CH_2)_1 - R^5)$
) - CH₂ - R⁶

或 $-NR^2 \circ -CH((CH_2)_m - R^5) - CO - R^6$ ，其中

k 為 0, 1 或 2;

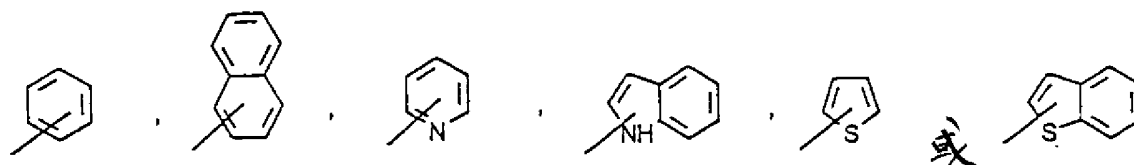
1 為 0, 1 或 2;

五、發明說明 (6)

m 為 0, 1 或 2 ;

R^2 為選擇自包含較低級烷基或較低級芳烷基之一組 ;

R^5 為選擇自包含以下之一組



其個別為選擇性地經鹵素，較低級烷基，較低級烷基氧，胺基或羥基加以取代；且

R^6 為哌嗪基，嗎啉基，哌啶基， $-OH$ 或 $-N(R^7)-$ R^8 ，其中 R^7 及 R^8 獨立為氫或較低級烷基；

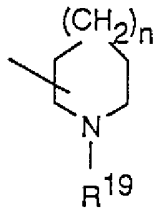
E ，當 p 為 1 時，為 $-NH-CH(R^{10})-(CH_2)_v-R^9$ ，其中

v 為 0 或選擇以下一組之整數：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ;

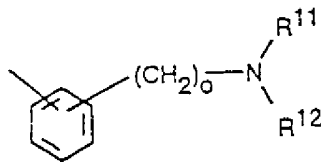
R^9 為氫，咪唑基，呋基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基， $-N(R^{11})-R^{12}$ ，

五、發明說明 (7)

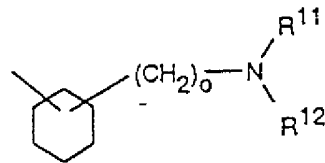
或



其中 n 為 0, 1 或 2, 且 R^{19} 為氫或較低級烷基,

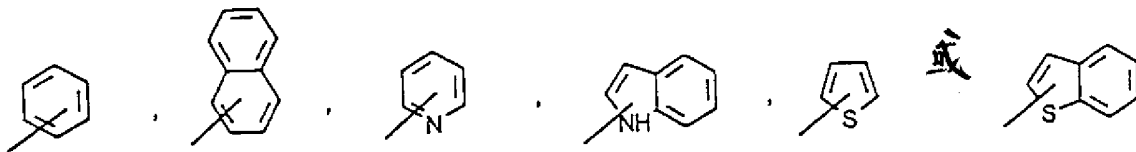


或



其中 o 為選擇自以下之一組的整數: 1, 2, 3,

R^{11} 及 R^{12} 個別獨立為氫或較低級烷基, 或



其個別為選擇性地經鹵素, 較低級烷基, 較低級烷基
氧, 胺基, 烷基胺基, 經基, 或得自胺基團及六環己糖或
六環己糖基-六環己糖之 Amadori 重組產物加以取代

且

R^{10} , 當 p 為 1 時, 為選擇自包含 $-H$, $-COOH$, $-CH_2-R^{13}$, $-CO-R^{13}$ 或 $-CH_2-OH$ 之一組, 其中

R^{13} 為哌嗪基, 嗎啉基, 哌啶基, $-OH$ 或 $-N(R^{14})$

五、發明說明(8)

4) - R¹⁵，其中 R¹⁴ 及 R¹⁵ 個別獨立為氫或較低級烷基；

式 I 中的所有鹽胺鍵，除了 C 與 D 之間的鍵結外，可獨立地經 - Y - NR¹⁸ - 加以取代，其中 Y 為 - CO - 或 - CH₂ -，且 R¹⁸ 為氫，較低級烷基或較低級芳烷基；或其醫藥上可接受的鹽；

下列化合物除外

(3-胺基甲基苯甲醯基) - D-2Nal - N-Me-D-Phe
- Lys - NH₂

H-Aib-His-D-2Nal-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂

H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-Lys
- NH₂

3- (H-Aib-His-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH)
- 1-嗎啉基丙烷

2- (H-Aib-His-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH)
- 2- (1-甲基-2-吡咯烷基) 乙烷

五、發明說明(9)

((3R) - 哌啶羰基) - N - Me - D - 2Nal - N - Me - D
- Phe - Lys - NH₂

3 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - D - 2Nal - N - Me - D
- Phe - NH) - 1 - 嗎啉基丙烷

2 - (H - Aib - His - N - Me - D - 2Nal - N - Me - D - Phe
- NH) - 1 - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷

2 - (((3R) - 哌啶羰基) - N - Me - D - 2Nal - N -
Me - D - Phe - NH) - 1 - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷

2 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - N - Me - D - 2Nal - N
- Me - D - Phe - NH) - 1 - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基)
乙烷

3 - (H - Aib - His - N - Me - D - 2Nal - N - Me - D - Phe
- NH) - 1 - 嗎啉基丙烷

3 - (((3R) - 哌啶羰基) - N - Me - D - 2Nal - N -
Me - D - Phe - NH) - 1 - 嗎啉基丙烷

五、發明說明(10)

3- ((3- 胺基甲基苯甲鹽基) - N-Me-D-2Nal-N
- Me-D-Phe-NH) - 1 - 嗎啉基丙烷

2- ((3- 胺基甲基苯甲鹽基) - D-2Nal-N-Me-D
- Phe-NH) - 1 - (1-甲基-2-吡咯烷基) 乙烷

2- (((3R) 哌啶羧基) - D-2Nal-N-Me-D-Phe
- NH) - 1 - (1-甲基-2-吡咯烷基) 乙烷。

式 I 之肽衍生物類對於酵素之蛋白水解降解作用呈現改良之抵抗性，因為肽序列中出現鄰近的 D-胺基酸，其選擇性地伴隨如上所示之 $-Y-NR^1$ 8 - 之取代鹽胺鍵 ($-CO-NH-$)，如胺基亞甲基 ($-CH_2-NH-$)，及 / 或肽末端之 N- 或 C- 端之修飾作用。本發明肽衍生物類之生物可利用性之增加，與先前技藝文獻中所建議的肽類相比較下，即，被認為是因為其對於蛋白水解降解作用之抗性與小尺寸相結合所造成。

在以上的結構式以及本說明書通篇中，以下專有名詞具有指示之意義：

上述指稱之較低級烷基團意欲包括直線型或分枝型或環狀構形之具有設計長度之烷基團，偏好具有 1 至 6 個

五、發明說明 (||)

碳原子。直線型烷基的實施例為甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，及己基。分枝型烷基的實施例為異丙基，第二—丁基，第三—丁基，異戊基，及異己基。環狀烷基的實施例為環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

上述指稱之較低級烷氧基團意欲包括直線型或分枝型或環狀構形之具有設計長度之烷氧基團，偏好具有 1 至 6 個碳原子。直線型烷氧基的實施例為甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，戊氧基，及己氧基。分枝型烷氧基的實施例為異丙氧基，第二—丁氧基，第三—丁氧基，異戊氧基，及異己氧基。環狀烷氧基的實施例為環丙基氧，環丁基氧，環戊基氧及環己基氧。

上述指稱之較低級烷基胺基團意欲包括直線型或分枝型或環狀構形之具有設計長度之烷基胺基團，偏好具有 1 至 6 個碳原子。直線型烷基胺基的實施例為甲基胺基，乙基胺基，丙基胺基，丁基胺基，戊基胺基，及己基胺基。分枝型烷基胺基的實施例為異丙基胺基，第二—丁基胺基，第三—丁基胺基，異戊基胺基，及異己基胺基。環狀烷基胺基的實施例為環丙基胺基，環丁基胺基，環戊基胺基及環己基胺基。

在本文中，專有名詞“芳基”意欲包含芳香性環類，

五、發明說明 (12)

如碳環性及雜環性芳香性環類，其選自包括苯基，萘基，吡啶基，1-H-四唑-5-基，噻唑基，咪唑基，吡嗪基，噻啉基，噻二唑基，吡唑基，噁唑基，異噁唑基，硫吩基，喹啉基，吡嗪基，或異噻唑基之一組，其選擇性地經由一個或多個 C_{1-6} -烷基， C_{1-6} -烷氧基，鹵素，胺基或芳基進行取代。芳基偏好為苯基，噻吩基，咪唑基，吡啶基，吡嗪基，噻啉或萘基，其選擇性地經由鹵素，胺基，羥基， C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基進行取代。

上述指稱之較低級芳烷基係由較低級烷基團及芳基團所組成，其中較低級烷基團及芳基團為如上所定義。

專有名詞“鹵素”意欲包括 Cl，F，Br 及 I。

一般的三字母密碼被使用於天然胺基酸，如 Ala 指丙胺酸。

發明詳述

式 I 化合物之偏好的具體事實中，A 為氫，3-N-Me-AMB，-3-AMB 或 Aib。當 t 為 1 時，式 I 化合物中 G 偏好為 Ala，Gly，肌胺酸，3-胺基甲基苯甲醯基，R

五、發明說明 (13)

- 哌啶羧基 (nipecotinyI), 哌啶甲酸或異哌啶甲酸, 更加
 偏好為 3-胺基甲基苯甲鹽基, R-哌啶羧基
 (nipecotinyI), 哌啶甲酸或異哌啶甲酸。當 u 為 1 時, H
 偏好為 His, Phe, Tic, Phe (4-NH₂), 3-Pyal,
 Gly, Ala, Sar, Pro, Tyr, Arg, Orn, 3-胺基甲
 基苯甲酸或 D-Phe, 更加偏好 H 為 His, Phe 或 Ala, 最
 偏好 H 為 His 或 Ala。式 I 化合物中 C 偏好為 D-2-萘基
 丙胺酸 (D-2Nal), D-1-萘基丙胺酸 (D-1Nal), D
 -Phe 或 D-Trp, 更加偏好為 D-2Nal 或 D-Phe 且最偏好
 為 N-Me-D-2Nal, D-2Nal, D-Phe, 或 N-Me-D-
 Phe。式 I 化合物中 D 偏好為 -NR²。-CH((CH₂)_k-R⁵)
)-CO-, 其中 k 偏好為 1 且 R²。為較低級烷基,
 更加偏好 D 為 D-Phe 或 D-2Nal。最偏好 D 為 N-Me-D-
 Phe-醇, N-Me-D-Phe, N-Me-D-2Nal-醇, N-
 Me-D-Phe-NH₂, N-Me-D-Phe-NH-Me, 或 N-Me-
 D-(4-1)Phe-NH-Me。

當式 I 化合物中 p 為 1 時, E 偏好為 Lys-NH₂,
 Ser-NH₂, NH-(2-(1-哌嗪基)乙基), NH-(3-
 (1-嗎啉基)丙基), NH-(2-胺基乙基), NH-
 (4-胺基甲基苄基), NH-(苄基); Lys-OH, NH-
 (1-羥基-6-胺基-2S-己基), NH-(2-(1-甲基
 -2-吡咯烷基)乙基), 或 3-N,N-二甲基-胺基丙基

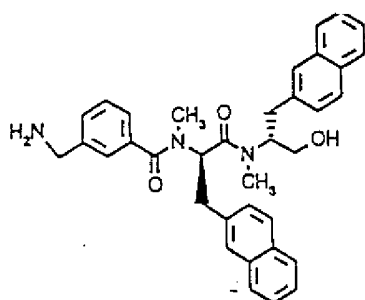
五、發明說明 (14)

，最偏好 E 為 $\text{NH}-(2-(1\text{-甲基}-2\text{-吡咯烷基})\text{乙基})$ ， 3-N,N-二甲基-胺基丙基 ， Lys-NH_2 ，或 Ser-NH_2

或式 I 化合物中 R^4 偏好為 2-萘基。 R^5 偏好為苯基。 v 偏好為 2 至 6，且 R^9 為 NH_2 ，2-嗎啉基乙基，3-嗎啉基丙基或 $(1\text{-甲基吡咯烷基})\text{乙基}$ 。 R^{10} 偏好為 $-\text{COOH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ， $-\text{H}$ ， $-\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。

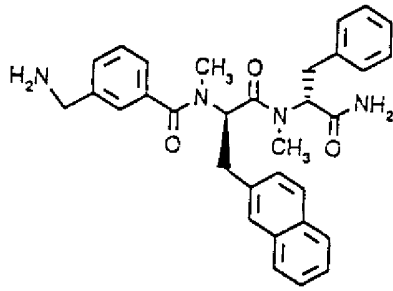
本發明之特殊化合物的實例為

$(2R)-2-((3\text{-胺基甲基苯甲醯基}))-N\text{-Me-D-2Na1-N-Me}-3-(2\text{-萘基})\text{丙醇}$ ：

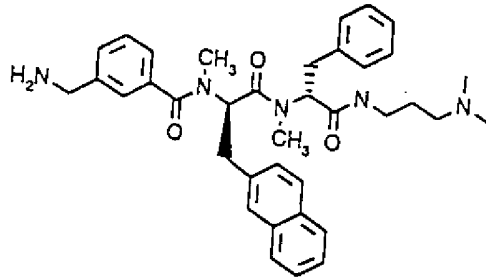


$(3\text{-胺基甲基苯甲醯基})-N\text{-Me-D-2Na1-N-Me}-D\text{-Phe-NH}_2$ ：

五、發明說明 (15)

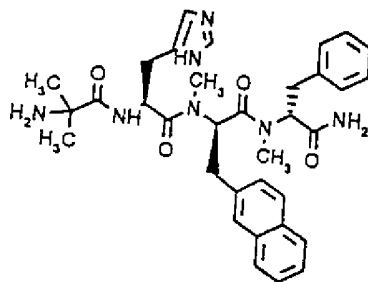


3- ((3- 胺基甲基苄基) - N-Me-D-2Nal-NMe-D-Phe-NH) - N,N-二甲基胺基丙烷 :

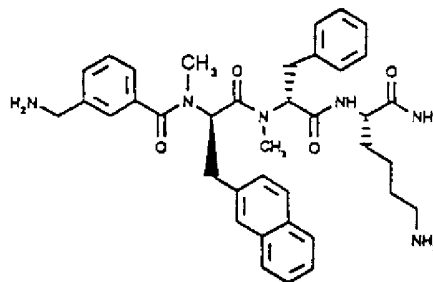


H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH

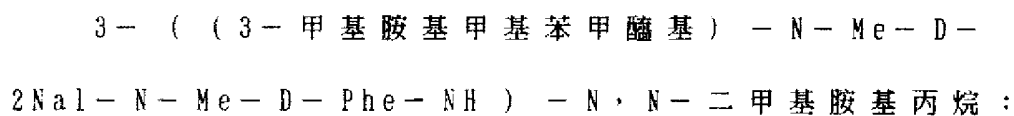
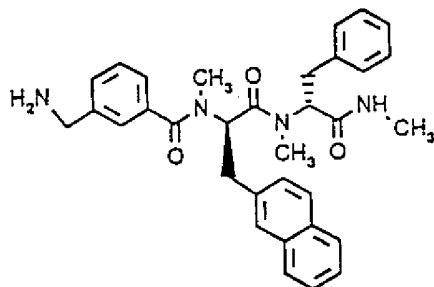
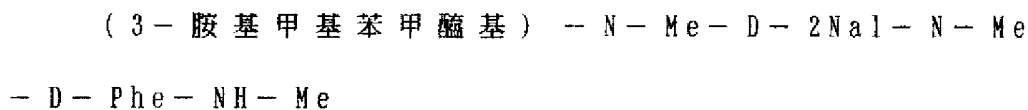
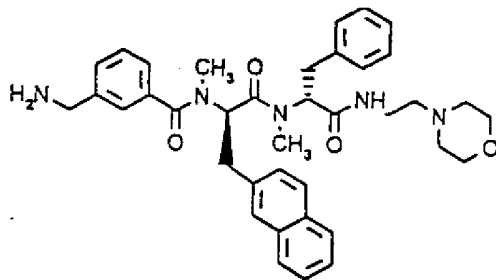
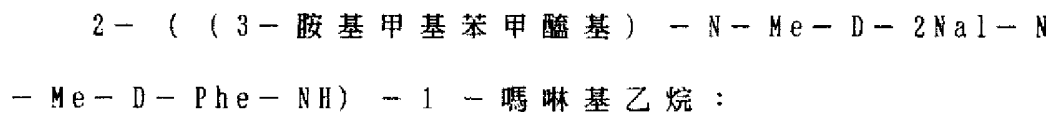
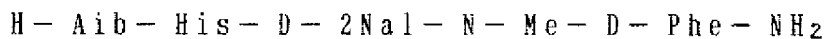
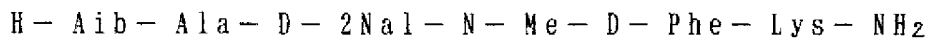
2 :



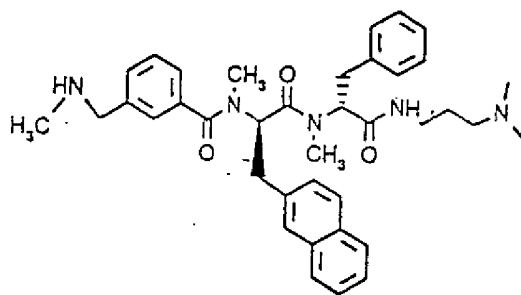
(3- 胺基甲基苯甲鹽基) - N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂ :



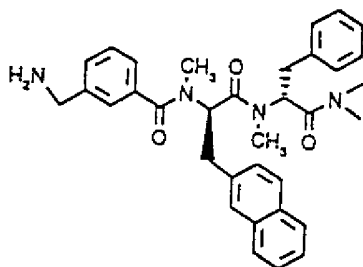
五、發明說明(16)



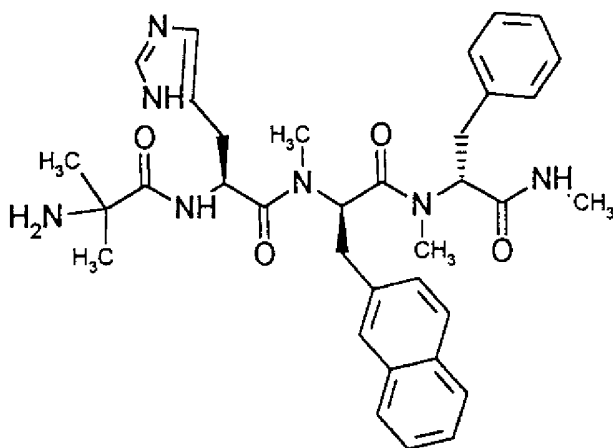
五、發明說明 (17)



(3-氨基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N-Me
- D-Phe-N-Me₂ :

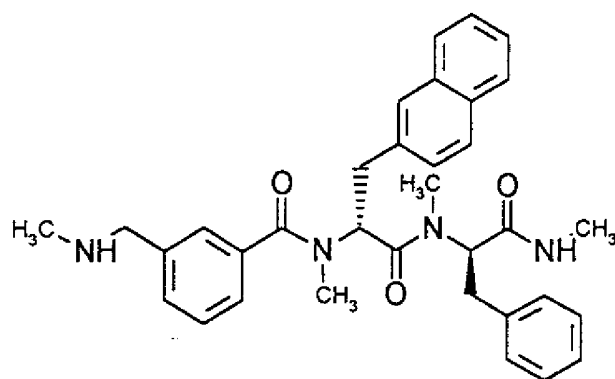


H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-
NHMe :

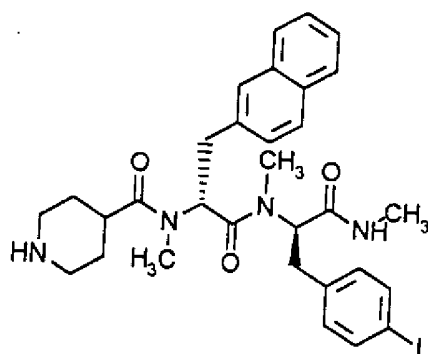


3-甲基氨基甲基-Nme-D-2Nal-Nme-D-Phe-NH
-CH₃

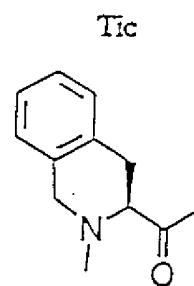
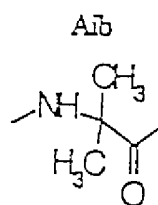
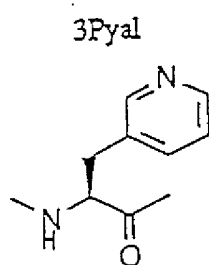
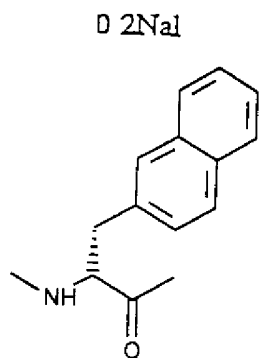
五、發明說明 (8)



哌啶-4-羧酸-N-((1R)-1-(N-((1R)-2-
-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲鹽基基)乙基)-N-甲
基胺基甲鹽基基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基鹽胺

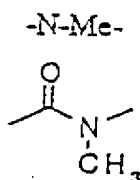


非天然胺基酸殘基之結構：



使用於肽鏈取代作用之縮寫：

五、發明說明(17)

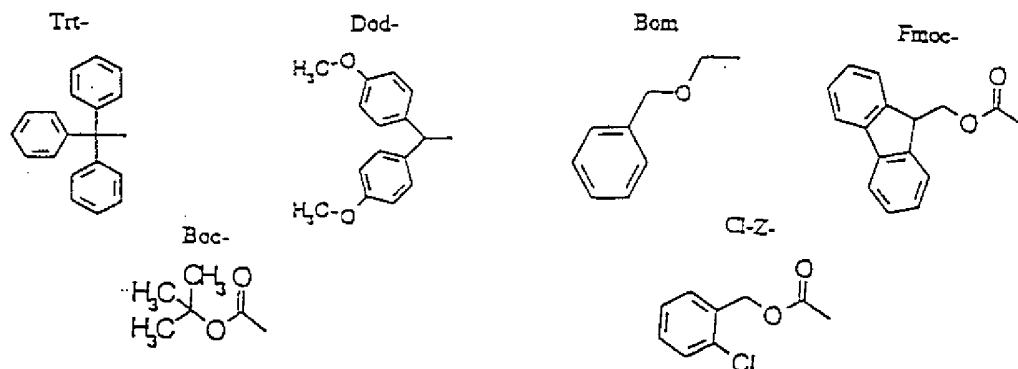


式 I 化合物可經由溶液或固相肽合成之傳統方法進行製備。舉例來說，固相合成基本上可依 Stewart 及 Young，Solid Phase Peptide Synthesis，第二版，Rockford，Illinois，USA，1976 所述施行。溶液肽合成基本上可例如依 Bodansky 等人，Peptide Synthesis，第二版，New York，USA，1976 所述施行。

作為取代之醯胺鍵胺基亞甲基可依據 Y. Sasaki 及 D.H. Coy，Peptides 8 (1)，1987，119-121 頁所描述之方法導入。包含單-或二-六環己糖衍生之胺基團的肽衍生物類可基本上經由 R. Albert 等人，Life Sciences 53，1993，517-525 頁所描述之方法以 Amadori 重組進行製備。適合的單-或二-六環己糖類實例為葡萄糖，半乳糖，麥芽糖，乳糖或纖維素二糖。合成中被使用作為起始材料之衍生物類可購自商品且，需要時，伴隨合適保護基團加以提供，或通式 I 中被使用來製備 "A" 基團之起始材料可經由著名方法進行製備且選擇性地以本身已知之方式選擇性地加以保護。

五、發明說明 (70)

使用於保護基團之縮寫：



式 I 化合物之醫藥上可接受的酸加成鹽類包括經由該肽與一無機性或有機性酸進行反應而製備者，這些酸如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，乙酸，磷酸，乳酸，順丁烯二酸，酞酸，檸檬酸，戊二酸，葡萄糖酸，甲烷磺酸，柳酸，丁二酸，酒石酸，草酸，甲苯磺酸，三氟乙酸，胺基磺酸及反丁烯二酸。

在另一方面，本發明相關於一種醫藥組成物，其包括作為活性成份之一種通式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽以及一種醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。

含有本發明之化合物的醫藥組成物可以經由傳統技術進行製備，例如，見述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985。該組成物類可以傳統的形式呈現，例如膠囊，錠劑，噴霧劑，溶液類，懸浮液類，貼布類或局部施用物。

五、發明說明 (21)

所使用的醫藥載劑或稀釋劑可為一傳統的固體或液體載劑。固體載劑類的實施例為乳糖，石膏粉，蔗糖，環糊精，滑石粉，明膠，瓊脂，果膠，阿拉伯膠，硬脂酸鎂，硬脂酸或纖維素之較低級烷基醚類。液體載劑類的實施例為糖漿，花生油，橄欖油，磷脂類，脂肪酸類，脂肪酸胺類，聚環氧乙烷及水。

同樣地，載劑或稀釋劑可以包括此技藝中習知的任何持續釋出物質，如單硬脂酸甘油鹽基酯或二硬脂酸甘油鹽基酯，其為單獨存在或與蠟混合。

當一固體載劑被使用於口服施用時，製劑可為壓片 (tabletted)，置於硬明膠膠囊中的粉末或沉澱形式或其可為含錠劑 (troche) 或藥片的形式。固體載劑的份量將變化很大但通常為自約 25 毫克至約 1 公克。

一經由傳統壓片 (tableting) 技巧製備之典型錠劑可包含：

核心：

活性化合物 (為游離化合物或其鹽)	100 毫克
膠態二氧化矽 (Aerosil)	1.5 毫克

五、發明說明 (22)

纖維素，微晶 (Avicel) 70 毫克

修飾之纖維素膠 (Ac-Di-Sol) 7.5 毫克

硬脂酸鎂

被覆：

HPMC 約 9 毫克

*Mywacett 9-40 T 約 0.9 毫克

*醃化單甘油酯被使用作為薄層被覆之塑化劑。

當使用一液體載劑時，製劑的形式可為糖漿，乳化物，軟明膠膠囊或無菌可注射液體，如一水性或非水性液體懸浮液或溶液。

對於鼻腔或肺部施用而言，製劑可包含一種溶解於或懸浮於液體載劑中之式 I 化合物，特別是一水性載劑，以供噴霧施用。載劑可以包含添加物類，如助溶劑類，例如伸丙基乙二醇，界面活性劑類，如膽酸鹽類，聚乙烯乙二醇類或聚氧乙烯較高級醇醚類，吸收促進劑類如卵磷脂（磷脂醯基膽鹼）或環糊精，或防腐劑類，如 parabenes。

對於穿皮施用而言，製劑可為適於貼布或離子滲透療法之形式。

五、發明說明 (27)

通常，本發明之化合物類以單位劑量形式進行分散，其於每單位劑量中包括0.0001--100毫克之活性成分以及一種醫藥上可接受的載劑。

當施用至如人類之病人作為藥物時，本發明之化合物類的劑量適合為1--500毫克/天，例如每劑量約100毫克。

已證明通式I之化合物類具有在活體內釋出內源性生長激素的能力。此化合物類可因此被使用於治療需要提升血漿生長激素水平的情況，例如在生長激素缺乏的病人或在年老病人或在家畜。

因此，在特別的方面，本發明相關於一種醫藥組成物以供刺激生長激素自腦下腺釋出，該組成物包括一種通式I的化合物或其醫藥上可接受的鹽以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑作為活性成分。

在進一步的方面，本發明相關於一種刺激生長激素自腦下腺釋出的方法，該方法包括將一有效量之通式I化合物或其醫藥上可接受的鹽施用至有此需要的個體。

五、發明說明 (24)

在進一步的方面，本發明相關於一種通式 I 之化合物或其醫藥上可接受的鹽作為製備供醫藥品刺激生長激素自腦下腺釋出之用途。

式 I 化合物具有令人感興趣的藥理學特性。該性質之實例為刺激生長激素自腦下腺釋出，其具有如同生長激素本身的相似效果或用途。生長激素的用途可被總結如下：在老年人身上刺激生長激素釋出；預防葡萄糖皮質素類的代謝副作用，骨質疏鬆症之治療，刺激免疫系統，加速傷口癒合，加速骨折復原，治療生長遲緩，治療生長遲緩造成的腎功能喪失或功能不足，治療生理上矮小，其包括生長激素缺乏之孩童及與慢性疾病相關之矮小外形，治療肥胖症及與肥胖症相關的生長遲緩，治療與 Prader-Willi 症候群及 Turner 氏症候群相關之生長遲緩；加速燒傷病人的復原及減少住院時間；治療子宮內生長遲緩，骨骼發育不良，腎上腺皮質官能過旺及 Cushing 氏症候群；誘發脈動性生長激素釋出；在受到壓力的病人身上恢復生長激素，治療骨軟骨發育不良，Noonan 氏症候群，精神分裂症，沮喪，阿滋海默氏症，遲緩性傷口癒合及精神社會性脫離，治療肺功能喪失及呼吸器依賴性，減少大手術後的蛋白質分解反應，降低肇因於慢性疾病，如癌症或 AIDS，之厭食症及蛋白質損耗；治療血胰島素過多症，其包括胰島母細胞增殖，排卵促進之輔助性治療；刺激胸腺發育並預

五、發明說明 (75)

防胸腺功能之年齡相關性衰退，治療免疫受抑制病人，肌肉強度，運動性之改善，維持皮膚厚度，代謝恆定性，衰弱老年人之腎恆定性，刺激骨母細胞，骨重建及軟骨生長，刺激寵物的免疫系統並治療寵物的老化紊亂症，促進家畜的生長並刺激綿羊的羊毛生長。

對於上述徵候而言，劑量視所使用的式 I 化合物，施用的模式及希望的治療而定。然而，通常介於 0.0001 至 100 毫克／公斤體重每天之劑量水平被施用至病人及動物以得到內源性生長激素的有效釋出。通常，適合口服或鼻腔施用的劑量形式包括與一醫藥上可接受的載劑或稀釋劑混合之自約 0.0001 毫克至約 100 毫克，偏好自約 0.001 毫克至約 50 毫克之式 I 化合物類。

式 I 化合物類可以醫藥上可接受的酸加成鹽形式或，合適時，以鹼金屬或鹼土金屬或較低級烷基銨鹽的形式進行施用。此種鹽形式據信可以表現與游離鹼形式大致相同等級的活性。

選擇性地，本發明之醫藥組成物可以包括與一或多種表現不同活性之化合物相結合之式 I 化合物，例如，與一種抗生素或其他醫藥活性物質進行結合。此可能為另一種促泌素 (secretagogue)，如 GHR1 (1 或 6) 或 GHRH 或

五、發明說明 (26)

其相似物，生長激素或其相似物或生長調節素 (somatomedin)，如 IGF-1 或 IGF-2。

施用的途徑可為任何有效運輸活性化合物至合適的或希望的作用位置之途徑，如口服，鼻腔，肺，穿皮性或非經腸道的施用，口服途徑為偏好的。

除了式 I 化合物之醫藥用途以外，其可作為有用的體外工具以研究生長激素釋出之調控。

式 I 之化合物類亦可為有利之活體內工具以供評估腦下腺之生長激素釋出能力。舉例來說，施用這些化合物至人類之前或之後所採取之血清檢體可以針對生長激素加以試驗。比較在每個血清檢體中的生長激素可以直接決定病人腦下腺釋出生長激素的能力。

式 I 之化合物類可以被施用於商業上重要的動物以增加其生長速度及程度，並增加畜奶產量。

藥理學方法

式 I 之化合物類可在初級大鼠促生長激素細胞 (somatotroph) 中對釋出生長激素的效果及能力進行活體外

五、發明說明(7)

評估。

大鼠初級促生長激素細胞 (somatotroph) 基本上可經由先前之描述 (Chen 等人, Endocrinology 1991, 129, 3337-3342 及 Chen 等人, Endocrinology 1989, 124, 2791-2798) 進行製備。簡單地說, 大鼠以斬首方式殺死。腦下腺快速地被除下。該腦下腺利用於 Hanks 平衡鹽溶液中之 0.2% 膠原酶及 0.2% 透明質酸酶進行切割。細胞再懸浮於 Dulbecco's Modified Eagle's 培養基, 其包含 0.37% 碳酸氫鈉, 10% 馬血清, 2.5% 胎牛血清, 1% 非必需胺基酸, 1% 麩胺酸以及 1% 盤尼西林/鏈黴素, 並調整至 1.5×10^5 細胞/毫升。施行釋出實驗前, 1 毫升的此懸浮液被放置 24-孔盤的每個孔中並靜置 2 至 3 天。

在實驗的第 1 天, 細胞利用含有 25 mM HEPES, pH 7.4 之上述培養基加以清洗兩次。生長激素釋出係由加入含有 25 mM HEPES 之培養基及試驗化合物起始。培育是在 37°C 下施行達 15 分鐘。培育後釋放至培養基之生長激素係利用標準的 RIA 進行測定。

式 I 化合物可在如先前所述之戊巴比妥麻醉之雌性大鼠 (Bercu 等人 Endocrinology 1991, 129, 2592-

五、發明說明 (58)

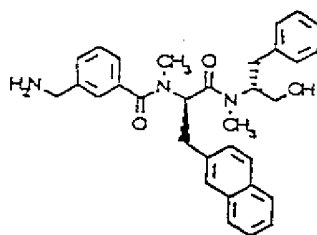
2598) 中針對它們在生長激素釋出上的活體內效果進行評估。簡單地，雄性成熟 Sprague-Dawley 大鼠利用 50 毫克／公斤腹腔方式之戊巴比妥加以麻醉。大鼠被完全麻醉後被植入氣管套管及頸動脈與頸靜脈中之導管。經過 15 分鐘之恢復後，在時間 0 採取血液檢體。腦下腺促泌素進行靜脈內施予且動脈血液檢體被放置於冰上達 15 分鐘然後在 $12,000 \times g$ 離心 2 分鐘。血清被丟棄且生長激素的量係使用標準 RIA 加以測定。

本發明進而在以下實例中加以描述，其決不欲限制如本發明主張之範圍。

下列實施例中製備之化合物係以三氟乙酸 (TFA) 鹽加以單離。

實施例 1

2(R) - 2 - ((3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D - 2NaI - N-Me) - 3-苯基丙醇之製備



五、發明說明 (5)

165.7 毫克之 Boc-N-Me-D-2Nal-OH 與 165.2 毫克之 (R)-甲基胺基-3-苯基-丙-1-醇 (依據 McKennon, M. J.; Meyers, A. I. J. Org. Chem. 1993, 58, 3568-71 自 H-N-Me-D-Phe-OH 進行製備) 以及 68.1 毫克之 HOAt 在 0℃ 下被溶解於 2 毫升 DMF 與 4 毫升 DCM 之混合物中。115 毫克 EDAC 被加入且混合物在 0℃ 下進行攪拌達 1 小時然後在室溫下進行 18 小時。

之後在 50 毫升 EtOAc 被加入前利用氮氣流將 DCM 自混合物除去, 且產生之混合物依序利用 100 毫升之 5% 水性 NaHCO₃, 100 毫升 H₂O, 100 毫升之 5% 水性 KHSO₄ 及 100 毫升 H₂O 進行萃取。產生之有機相利用 Na₂SO₄ 進行乾燥並於迴轉揮發器上真空中進行濃縮成為一油狀物。

502.6 毫克之 3-Boc-胺基甲基苯甲酸經由加入 2 滴 DMF 而被溶解於 10 毫升之 DCM 中, 然後經由與 191.6 毫克 EDAC 進行攪拌達 10 分鐘而被轉換成對稱性的酐。

上述冷凍乾燥之 2 (R) - (H-N-Me-D-2Nal-N-Me) - 3-苯基丙醇與 342 微升 DIEA 於 5 毫升 DCM 中的溶液被加至此混合物然後在室溫下進行反應達 20 小時

五、發明說明 (30)

。然後反應混合物被濃縮成為一油狀物並再溶解於 50 毫升 EtOAc 中。此溶液依序利用 100 毫升之 5% 水性 NaHCO₃，100 毫升 H₂O，100 毫升之 5% 水性 KHSO₄ 及 100 毫升 H₂O 進行萃取。產生之有機相利用 Na₂SO₄ 進行乾燥並於迴轉揮發器上真空中進行濃縮成為一油狀物。該油狀物之後被溶解於 4 毫升 DCM / TFA 1:1 中並進行攪拌。經 10 分鐘後，混合物經由氮氣流進行濃縮且產生之油狀物再溶解於 20 毫升之 70% CH₃CN / 0.03 M HCl 中且 480 毫升之 H₂O 被加入。

粗製產物之後利用半製備之 HPLC 進行純化，其在 7 μ C-18 矽膠裝填之 25 毫米 x 250 毫米管柱上操作 7 次，該管矽膠係利用以 4M H₂SO₄ 調整至 pH 2.5 之於 0.05M (NH₄)₂SO₄ 中的 28% CH₃CN 進行前平衡化。

管柱利用於 0.05M (NH₄)₂SO₄，pH 2.5 中之 28% 至 38% 梯度 CH₃CN，以 10 毫升 / 分鐘在 40℃ 下 47 分鐘期間進行洗提，且含有肽之分管進行收集，利用 3 倍體積之 H₂O 加以稀釋並加注至 Sep-Pak® C18 (Waters part.#: 51910) 之柱體上，其經 0.1% TFA 加以平衡化。肽利用 70% CH₃CN 0.1% TFA 自 Sep-Pak® 柱體洗提出來並利用水稀釋後之冷凍乾燥自洗提物進行

五、發明說明 (31)

單離。

得到之終產物經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 加以定性。質譜分析與預期結構相一致，在該方法之實驗誤差內 (質譜分析 ± 0.9 原子質量單位)。

RP-HPLC 分析係使用 UV 在 214 nm 之偵測以及 Vydac 218TP54 4.6毫米 x 250毫米 5 μ C-18 矽膠管柱 (The Separations Group, Hesperia) 施行，其在 42℃ 下以 1 毫升 / 分鐘進行洗提。兩個不同的洗提條件被使用：

A1：管柱利用於含有 0.1 M (NH₄)₂ SO₄ 緩衝液，其經 4 M H₂SO₄ 調整至 pH 2.5，之 5% CH₃ CN 進行平衡化並利用於相同緩衝液中之 5% 至 60% CH₃ CN 之梯度在 50 分鐘期間進行洗提。

B1：管柱利用 5% CH₃ CN / 0.1% TFA / H₂O 進行平衡化並利用 5% CH₃ CN / 0.1% TFA / H₂O 至 60% CH₃ CN / 0.1% TFA / H₂O 之梯度在 50 分鐘期間進行洗提。

五、發明說明 (31)

使用洗提條件 A1 及 B1 之滯留時間被發現分別為 29.90 分鐘及 31.52 分鐘。

3-Boc-胺基甲基苯甲酸之合成

25 克的 3-氨基苯甲酸被溶解於 70 毫升 25% NH_3 / H_2O 及 200 毫升 H_2O 中且 5 克之 10% Pd/C 在氮氣下被加入。混合物在室溫大氣壓力下進行氫化而 pH 係持續地經由加入 12% NH_3 / H_2O 被調整至 10.5。在 18 小時期間吸收大約 4 公升的 H_2 後，反應被停止且觸酶經由過濾被去除。過濾物在真空中進行濃縮至 20 毫升且未反應之起始材料利用以 200 毫升 1.5 M 氫氨酸加以酸化之乙酸乙酯進行萃取而被除去。水溶液相被濃縮至乾燥並再溶解於 400 毫升 THF 與 343 毫升 1 M NaOH 中。30 克 Boc-酐於 100 毫升 THF 中之溶液被加入且混合物進行攪拌過夜。然後反應混合物利用 1 N HCl 加以酸化至 pH 3 並利用 3 x 300 毫升之 EtOAc 進行萃取。有機相進行揮發成為泡沫狀物。產率為 22 克。

縮寫：

r.t. 室溫

五、發明說明(33)

EDAC: N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺氫氯化物

EtOAc: 乙酸乙酯

Boc: t-丁基氧羰基

N-Me-D-2Nal: N-甲基-D-2-萘基丙胺酸

DCM: 二氯甲烷

DIEA: 二異丙基乙基胺

DMF: N,N-二甲基甲醯胺

HOAt: 1-羥基-7-氮雜苯並三唑

N-Me-D-Phe-ol: N-甲基-D-苯基丙胺醇

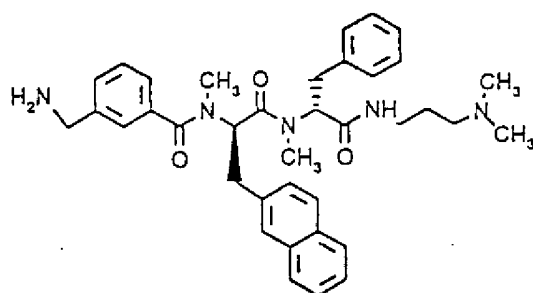
TFA: 三氟乙酸

THF: 四氫呋喃

五、發明說明 (34)

實施例 2

3-((3-胺基甲基苯甲醯基))-N-Me-D-2Na1
-N-Me-D-Phe-NH)-N,N-二甲基胺基丙烷



Boc-N-Me-D-Phe-OH (279 毫克) 被溶解於 DMF (4 毫升) 中並與 HOBt (168 毫克) 及 EDAC (230 毫克) 進行攪拌達 10 分鐘。3-二甲基胺基-1-丙基胺 (188 微升) 被加入且混合物在室溫下進行攪拌 18 小時。然後 5% 碳酸氫鈉 (50 毫升) 水溶液被加入且產生之混合物利用 EtOAc (50 毫升) 加以萃取且有機相於 Na₂SO₄ 上進行乾燥並於真空中進行濃縮成為一油狀物。

此油狀物與 TFA/DCM 1:1 (6 毫升) 在室溫下進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA/DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物再溶解於 70% CH₃CN (10 毫升), 1 N HCl (3 毫升) 與水 (37 毫升) 之混合物中且產生之混合物立即加以冷凍並進行冷凍乾燥。

五、發明說明 (35)

得自冷凍乾燥之產物被溶解於 DMF (6 毫升) 及 DCM (12 毫升) 中。在攪拌期間將 Boc-N-Me-D-2Nal-OH (494 毫克), HOAt (204 毫克), DIEA (171 微升) 加至此混合物, 且冷卻至 0 °C 後加入 EDAC (288 毫克)。室溫下攪拌達 18 小時後, DCM 利用氮氣流進行揮發且 EtOAc (100 毫升) 被加入。此混合物利用 5% 碳酸氫鈉 (100 毫升) 及利用水 (100 毫升) 加以萃取兩次並於 Na₂SO₄ 上進行乾燥且於真空中進行濃縮成為一油狀物 (480 毫克)。

此油狀物在室溫下與 TFA / DCM 1:1 (6 毫升) 進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA / DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物被溶解於 70% CH₃CN (10 毫升) 中。1 N HCl (1 毫升) 及水 (47 毫升) 被加入且產生之混合物立即加以冷凍並冷凍乾燥成為一油狀物 (2 HCl, H-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂)。

上述油狀物 (2 HCl, H-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂) 之半量被溶解於 DCM (9 毫升) 中且 2 滴 DMF 及 DIEA (342 微升) 被加入。此溶液被加至 Boc-3AMB-OH (503 毫克) 與 EDAC (192 毫克) 於 DCM (5 毫升) 中之溶液, 其已在室

五、發明說明(36)

溫下進行攪拌達 15 分鐘。

攪拌達 20 分鐘後反應混合物利用氮氣流進行濃縮成為一油狀物並與 5% 之碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 進行攪拌達 15 分鐘。

然後 EtOAc (50 毫升) 被加入，有機相被分開並利用 5% 碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 及利用水 (100 毫升) 加以萃取然後於 Na_2SO_4 上進行乾燥並於真空中進行濃縮成為一油狀物 (340 毫克)。

此油狀物與 TFA / DCM 1:1 (6 毫升) 在室溫下進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA / DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物被溶解於 70% CH_3CN (10 毫升) 中並以水稀釋至最終體積 50 毫升。

然後粗製產物經由半製備 HPLC 以 8 次操作進行純化並使用如實施例 1 中所述之相似步驟進行冷凍乾燥。

得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 608.2 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ 608.8 原子質量單位) 相一致，位於方法之

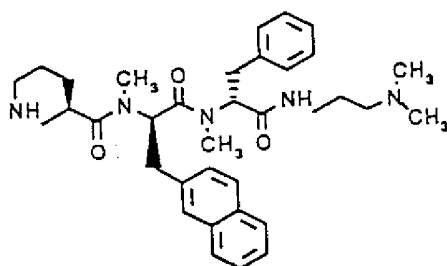
五、發明說明 (37)

實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 25.23 分鐘及 26.58 分鐘。

實施例 3

3-((3R)-3-哌啶羰基)-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH)-1-N,N-二甲基胺基丙烷



半量的 2 HCl, H-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH-(CH₂)₃-N(CH₃)₂, 其在實施例 2 中以油狀物形式得到, 被溶解於 DCM (9 毫升) 中且 2 滴 DMF 及 DIEA (342 微升) 被加入。

此溶液被加至 Boc-(R)-哌啶甲酸 (459 毫克) 及 EDAC (192 毫克) 於 DCM (5 毫升) 中之溶液, 其已在室溫下進行攪拌達 15 分鐘。

五、發明說明(38)

經過攪拌達 20 小時後，反應混合物利用氮氣流進行濃縮成為一油狀物並與 5% 碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 進行攪拌達 15 分鐘。

然後 EtOAc (50 毫升) 被加入，有機相被分開並利用 5% 碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 及利用水 (100 毫升) 加以萃取然後於 Na_2SO_4 上進行乾燥並於真空中進行濃縮成為一油狀物。

此油狀物與 TFA / DCM 1:1 (6 毫升) 在室溫下進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA / DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物被溶解於 70% CH_3CN (10 毫升) 中並以水稀釋至最終體積 50 毫升。

然後粗製產物經由半製備 HPLC 以 5 次操作進行純化並使用如實施例 1 中所述之相似步驟進行冷凍乾燥。

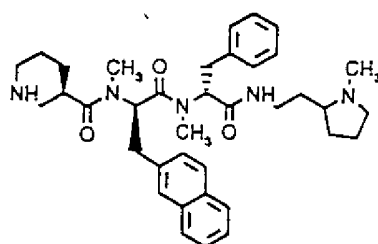
得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 586.3 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ 585.8 原子質量單位) 相一致，位於方法之實驗誤差內。

五、發明說明 (3f)

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 25.33 分鐘及 26.35 分鐘。

實施例 4

2-((3R)-3-吡啶羰基)-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH)-1-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙烷



Boc-N-Me-D-Phe-OH (279 毫克) 被溶解於 DMF (10 毫升) 中並與 HOBt (168 毫克) 及 EDAC (384 毫克) 進行攪拌 10 分鐘。2-(胺基乙基)-1-甲基-吡咯烷 (290 微升) 及 DIEA (171 微升) 被加入且混合物在室溫下進行攪拌達 20 小時。

之後混合物被濃縮成為一油狀物，其被溶解於 50 毫升水中並經冷凍乾燥。該產物再溶解於 25 毫升水中然後加注至 Sep-Pak® C18 柱體 (Waters part. # : 43345)

五、發明說明(40)

，其利用 0.03 N 氫氨酸加以平衡化。該產物利用於 0.03 N 氫氨酸中之 70% CH_3CN 自 Sep-Pak® 柱體洗提出來並以水稀釋後經由冷凍乾燥自洗提物中單離出來。產生的材料與 TFA / DCM 1:1 (6 毫升) 在室溫下進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA / DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物被溶解於 70% CH_3CN (10 毫升) 中並加入 1 N 氫氨酸 (2 毫升)。該產物以水 (50 毫升) 稀釋後經由冷凍乾燥加以單離。

產生之材料在加入 Boe-N-Me-D-2NaI-OH (329 毫克)，HOAt (136 毫克)，EDAC (230 毫克) 及 DIEA (171 μ l) 後被溶解於 DMF (3 毫升) 中並於室溫下進行攪拌 18 小時。然後 EtOAc (50 毫升) 被加入且此混合物利用 5% 碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升)，利用 5% 硫酸氫鉀水溶液 (50 毫升) 及利用水 (50 毫升) 加以萃取。有機相利用硫酸鈉進行乾燥並於真空中濃縮成為一油狀物。

此油狀物與 TFA / DCM 1:1 (6 毫升) 在室溫下進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA / DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物被溶解於 70% CH_3CN (10 毫升) 中並加入 1 N 氫氨酸 (2 毫升)。該產物以水 (50 毫升) 稀釋後經由冷凍乾燥加以單離。

五、發明說明(41)

286 毫克之此一冷凍乾燥產物被溶解於 DCM (15 毫升) 及 DIEA (171 微升) 中。此溶液被加至 Boc- (R) - 哌啶甲酸 (459 毫克) 及 EDAC (192 毫克) 於 DCM (10 毫升) 中之溶液，其已在室溫下進行攪拌達 25 分鐘。

攪拌達 20 小時後，反應混合物利用氮氣流加以濃縮成為一油狀物然後再溶解於 EtOAc (100 毫升) 中並利用 5% 碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升)，利用 5% 硫酸氫鉀水溶液 (50 毫升) 及利用水 (50 毫升) 進行萃取。有機相利用硫酸鈉進行乾燥並於真空中濃縮成為一油狀物。

此油狀物與 TFA / DCM 1:1 (6 毫升) 在室溫下進行攪拌 10 分鐘。此後 TFA / DCM 利用氮氣流進行揮發且產生之油狀物被溶解於 70% CH₃ CN (10 毫升) 中並以水稀釋至最終體積 50 毫升。

然後粗製產物經由半製備性 HPLC 以 3 次操作進行純化並使用如實施例 1 中所述之相似步驟進行冷凍乾燥。

得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH⁺ : 612.2 原子質量單位) 與預期結構

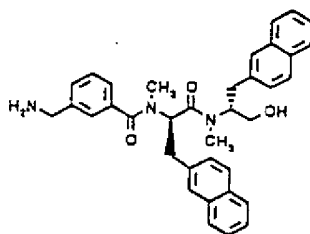
五、發明說明(42)

(teor. MH^+ : 612.39 原子質量單位) 相一致，位於方法之實驗誤差內。

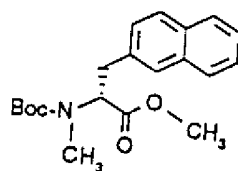
使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現為 25.80 分鐘。

實施例 5

(2R) - 2 - ((3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D - 2Na1 - N-Me) - 3 - (2-萘基) 丙醇



(R) - 2 - (N-三級-丁氧基羰基 - N-甲基胺基) - 3 - (2-萘基) 丙酸甲基酯



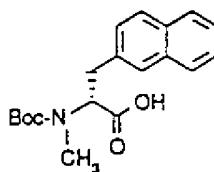
(R) - 2 - 三級 - 丁氧基羰基胺基 - 3 - (2-萘基) 丙酸 (5.0 克 ; 16.4 毫莫耳) 被溶解於無水 DMF (50

五、發明說明 (43)

毫升) 中。碘甲烷 (6.2 毫升; 98.4 毫莫耳) 與氧化銀 (1) (13.3 克; 57.4 毫莫耳) 被加入且混合物進行攪拌過夜。反應混合物進行過濾且過濾物利用二氯甲烷 (200 毫升) 加以萃取。有機相利用氫化鉀 (2 x 50 毫升; 5%) 及水 (3 x 75 毫升) 加以清洗。有機相進行乾燥 (MgSO₄) 且溶劑於真空中被除去。殘餘物利用乙酸乙酯及己烷 (1:2) 作為洗提劑進行色層分析 (矽, 5 x 40 公分) 以得到 4.98 克之 (R) 2-(N-三級-丁氧基羰基-N-甲基胺基)-3-(2-萘基) 丙酸甲基酯。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.30, 1.35 (二 s, 9H) ; 2.71, 2.75 (二 s, 3H) ; 3.19, 3.47 (二 m, 2H) ; 3.74, 3.77 (二 s, 3H) ; 4.65, 5.05 (二 dd, 1H) ; 7.29-7.82 (m, 7H) (旋轉異構物之混合物)

(R) - 2-(N-三級-丁氧基羰基-N-甲基胺基)
- 3-(2-萘基) 丙酸



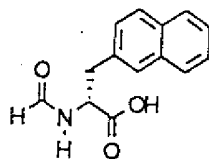
(R) - 2-(N-三級-丁氧基羰基-N-甲基胺基)
- 3-(2-萘基) 丙酸甲基酯 (21.73 克; 65.57 毫莫耳)

五、發明說明(44)

) 被溶解於 1, 4-二噁烷 (200 毫升) 中且水 (20 毫升) 被加入。反應混合物在冰浴上加以冷卻且氫氧化鋰 (1.73 克; 72.13 毫莫耳) 被加入。經過 15 分鐘後, 水 (140 毫升) 被加入且反應混合物之後在室溫下進行攪拌達額外的 3 小時。乙酸乙酯 (400 毫升) 與水 (300 毫升) 被加入並利用硫酸氫鈉 1 M (110 毫升) 調整 pH 至 2.5。諸相進行分離且水溶液相利用乙酸乙酯 (200 毫升) 加以萃取。匯合之有機相利用水 (300 毫升) 加以清洗, 進行乾燥 ($MgSO_4$) 且溶劑於真空中被除去以得到 20.1 克之 (R) 2-(N-三級-丁氧基羰基-N-甲基胺基)-3-(2-萘基) 丙酸。

^1H-NMR (DMSO) 1.18, 1.21 (二 s, 9H); 2.62, 2.66 (二 s, 3H); 3.11-3.58 (m, 2H); 4.75, 4.90 (二 dd, 1H); 7.48-7.88 (m, 7H); 1.85 (s (br), 1H) (旋轉異構物之混合物)

(R) 2-甲醯胺基-3-(2-萘基) 丙酸



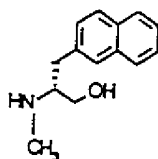
(R) - 2-胺基-3-(2-萘基) 丙酸 (18.11 克;

五、發明說明(45)

84.14 毫莫耳) 被溶解於甲酸 (204 毫升) 中且乙酸酐 (70 毫升) 被逐滴加入。反應混合物進行加熱至 55℃ 並在室溫下進行攪拌 $3\frac{1}{2}$ 小時。冰冷的水 (70 毫升) 被逐滴加入並在 0℃ 下進行攪拌達 20 分鐘。反應混合物經過濾並利用冰冷的水 (20 毫升) 加以清洗以得到 20.26 克之 (R) 2-甲醯胺基-3-(2-萘基) 丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) : 3.05 (dd, 1H) ; 3.27 (dd, 1H) ; 4.64 (m, 1H) ; 7.48-7.87 (m, 7H) ; 7.95 (s, 1H) ; 8.45 (d, 1H) ; 12.9 (s (br), 1H) 。

(R) - 甲基胺基 - 3 - (2-萘基) 丙 - 1 - 醇



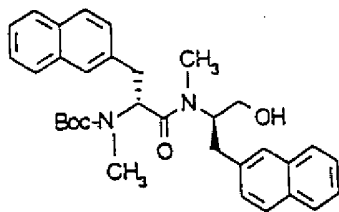
(R) - 2-甲醯胺基-3-(2-萘基) 丙酸 (4.37 克 ; 18 毫莫耳) 被溶解於無水四氫呋喃 (100 毫升) 中，且氫硼化鈉 (1.6 克 ; 43.2 毫莫耳) 被加入。碘 (4.57 克 ; 18 毫莫耳) 被溶解於無水四氫呋喃 (40 毫升) 中且在低於 40℃ 下逐滴加至反應混合物。加入之後反應混合物

五、發明說明(46)

進行加熱至迴流狀態達 12 小時。氫氧化鉀 (50 毫升；20%) 被加入。水溶液相利用甲基三級丁基醚 (4 x 50 毫升) 加以萃取。匯合之有機層利用飽和的氯化鈉 (150 毫升) 加以清洗，進行乾燥 (MgSO_4) 且溶劑於真空中被除去。殘餘物利用 DCM/甲醇/氨 (100:10:1) 進行色層分析 (矽；5 x 40 公分) 以得到 1.81 克之 (R) 甲基胺基-3-(2-萘基) 丙-1-醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.43 (s, 3H) ; 2.88-3.05 (m, 3H) ; 3.10 (s (br), 2H) ; 3.42 (dd, 1H) ; 3.69 (dd, 1H) ; 7.30-7.82 (m, 7H)。

N- { (1 R) - 1- [N- ((1R) - 2- 羥基 - 1- ((2- 萘基) 甲基) 乙基) - N- 甲基胺基甲醯基基] - 2- (2- 萘基) 乙基 } - N- 甲基胺基甲酸三級 - 丁基酯



(R) - (N-三級-丁氧羰基-N-甲基胺基) - 3-(2-萘基) 丙酸 (0.55 克；1.67 毫莫耳) 及 (R) 甲基胺基-3-(2-萘基) 丙-1-醇 (0.38 克；2.00

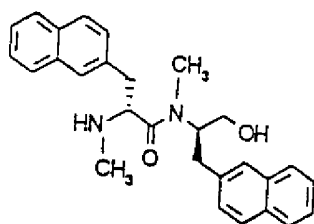
五、發明說明(47)

毫莫耳) 被溶解於二氯甲烷 (15 毫升) 及二甲基甲醯胺 (7.5 毫升) 中。反應混合物在冰浴上加以冷卻。1- 羥基-7- 氮雜苯並三唑 (0.24 克; 2.09 毫莫耳) 及 N- (3- 二甲基胺基丙基) - N' - 乙基碳化二亞胺氫氯化物 (0.38 克; 2.0 毫莫耳) 被加入。反應混合物在室溫下進行攪拌 12 小時。反應混合物於真空中進行濃縮。乙酸乙酯 (200 毫升) 被加入且有機溶液利用水 (100 毫升), 碳酸氫鈉 / 碳酸鈉 (pH 9) (75 毫升), 硫酸氫鈉 (75 毫升; 10%) 水 (100 毫升) 加以清洗並進行乾燥 (MgSO₄)。溶劑於真空中被除去且殘餘物使用乙酸乙酯進行色層分析 (矽, 2 x 45 cm) 以得到 0.25 克之 N { (1 R) - 1 - (N- [(1 R) - 2- 羥基 - 1- ((2- 萘基) 甲基) 乙基) - N- 甲基胺基甲醯基] - 2- (2- 萘基) 乙基} - N- 甲基胺基甲酸三級 - 丁基酯。

¹ H- NMR (DMSO) : 0.80- 1.99 (數個 s, 9H) ; 2.45- 4.20 (m, 12H) ; 4.70- 5.12 (m, 2H) (選擇之尖峰, 旋轉異構物之混合物)

(2R) - N- ((1R) - 2- 羥基 - 1- ((2- 萘基) 甲基) 乙基) - N- 甲基 - 2- 甲基胺基 - 3- (2- 萘基) 丙醯胺。

五、發明說明 (48)



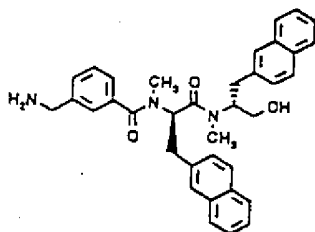
N { (1R) - 1 - (N - [(1R) - 2 - 羥基 - 1 - ((2 - 萘基) 甲基) 乙基) - N - 甲基胺基甲醯基] - 2 - (2 - 萘基) 乙基} - N - 甲基胺基甲酸三級 - 丁基酯 (0.25 克, 0.475 毫莫耳) 被溶解於 DCM (3 毫升) 中。三氟乙酸 (1 毫升) 被加入且反應混合物進行攪拌達 20 分鐘。溶劑於真空中被除去。DCM (5 毫升) 被加入且於真空中被除去並重覆進行。殘餘物被溶解於甲醇 (5 毫升) 中。碳酸氫鈉 / 碳酸鈉 (5 毫升; pH 9) 被加入且溶液利用乙酸乙酯 (2 x 10 毫升) 加以萃取。有機相進行乾燥 (MgSO₄) 且溶劑被除去以得到 0.22 克之 (2R) - N - ((1R) - 2 - 羥基 - 1 - ((2 - 萘基) 甲基) 乙基) - N - 甲基 - 2 - 甲基胺基 - 3 - (2 - 萘基) 丙醯胺。

¹ H - NMR (CDCl₃) : 1.70, 2.37, 2.45, 2.93 (四 s, 6H) ; 2.56 - 3.05 (m, 2H) , 3.52 - 3.85 (m, 7H) ; 4.25, 4.97 (二 m, 1H) ; 6.86 - 7.78 (m, 14 H) (選擇之尖峰, 旋轉異構物之混合物)

(2R) - 2 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - N - Me - D

五、發明說明 (49)

- 2NaI - N - Me) - 3 - (2 - 萘基) 丙醇



3 - Boc - 胺基甲基苯甲酸 (502.6 毫克) 被溶解於 DCM (6 毫升) 中然後利用 EDAC (191.6 毫克) 進行攪拌達 15 分鐘而轉換成對稱性酐。

(2R) - N - ((1R) - 2 - 羥基 - 1 - ((2 - 萘基) 甲基) 乙基) - N - 甲基 - 2 - 甲基胺基 - 3 - (2 - 萘基) 丙醯胺 (200 毫克) 於 DCM (5 毫升) 中之溶液被加至此混合物且之後在室溫下進行反應達 20 小時。

反應混合物之後進行濃縮成為一油狀物且再溶解於 EtOAc (100 毫升) 中。此溶液依序利用 5% NaHCO₃ (2 x 50 毫升) 水溶液, 5% KHSO₄ (2 x 50 毫升) 水溶液及 H₂O (2 x 50 毫升) 加以萃取。產生之有機相利用 Na₂SO₄ 進行乾燥並在迴轉揮發器上於真空中進行濃縮成為一油狀物。油狀物之後被溶解於 DCM / TFA 1:1 (6 毫升) 中並進行攪拌。經過 10 分鐘後, 混合物經由氮氣流進行濃縮且產生之油狀物再溶解於 70% CH₃CN / 0.1

五、發明說明 (7)

% TFA (5 毫升) 中並以水稀釋至 100 毫升之體積。

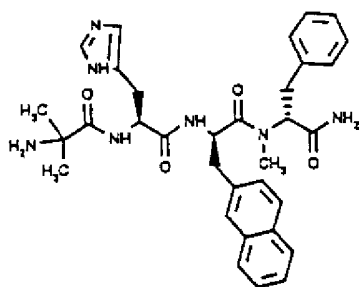
然後此粗製產物經由半製備性 HPLC 以 2 次操作進行純化並使用如實施例 1 中所述之相似步驟進行冷凍乾燥。

得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 559.5 原子質量單位) 與預期結構 ($teor.MH^+$ 560.72 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 33.07 分鐘及 34.63 分鐘。

實施例 6

H-Aib-His-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH₂



五、發明說明 (51)

該肽係依據 Fmoc 方法在 Applied Biosystems 431A 肽合成器上以 0.22 毫莫耳規模進行合成，其使用廠商提供之 FastMoc UV 方法，其採用 HBTU 主導之 NMP 與 UV 監測 Fmoc 保護基團去保護作用之偶合。用於合成之起始樹脂為得自 Bachem Feinchemikalien AG, Bubendorf, Switzerland 目錄號 D-1675 (427) 毫克，其為一 Fmoc-2, 4-二甲氧基-4'-(羧基甲基氧)-二苯甲基-胺經由醯胺鍵連接至胺基甲基聚苯乙烯樹脂。此取代能力為 0.55 毫莫耳/克。使用之受保護胺基酸衍生物為 Fmoc-N-Me-D-Phe-OH, Fmoc-D-2Nal-OH, Fmoc-His(Trt) 及 Fmoc-Aib-OH。Fmoc-N-Me-D-Phe-OH 之偶合以雙偶合形式施行。合成之後經由室溫下與 8 毫升 TFA, 600 毫克酚, 200 微升乙二硫醇, 400 微升苯硫基甲烷, 400 微升 H₂O 之混合物進行攪拌達 180 分鐘而將肽自 750 毫克之肽樹脂切割下來。切割混合物經過濾且過濾物經由氮氣流進行濃縮至大約 2 毫升。粗製肽利用 50 毫升二乙基醚自油狀物沉澱出來並利用 50 毫升之乙基醚加以清洗 2 次。

粗製肽經由半製備 HPLC 以 1 次操作進行純化並使用如實施例 1 中所述之相似步驟進行冷凍乾燥。

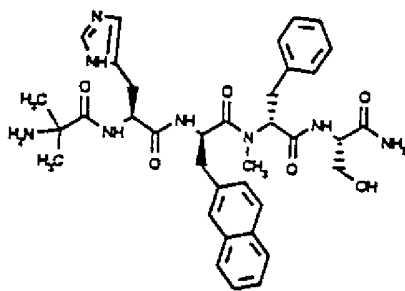
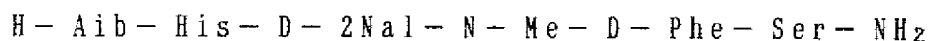
得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間)

五、發明說明 (1~)

及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 598.5 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ 598.73 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 24.68 分鐘及 25.68 分鐘。

實施例 7



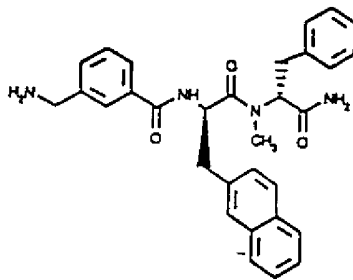
此化合物係使用如實施例 6 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 685.6 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ 685.81 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

五、發明說明 (七)

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 24.42 分鐘及 25.92 分鐘。

實施例 8

(3-胺基甲基苯甲醯基) - D-2Nal - N-Me - D-Phe - NH₂



此化合物係使用如實施例 6 中所述之相似步驟進行合成。唯一的例外是 Fmoc-D-2Nal-OH 之偶合係使用 HATU 作為活化劑而施行。H-N-Me-D-Phe-樹脂 (0.23 毫莫耳) 與 1 毫升 Fmoc-D-2Nal-OH，在 DIEA (2 毫莫耳) 存在下，使用 1 毫莫耳 HATU 進行偶合作用達 150 分鐘。

得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發

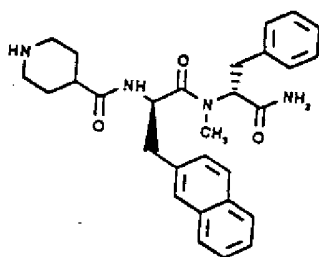
五、發明說明 (54)

現之分子質量 (MH^+ : 511.2 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 509.6 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 30.73 分鐘及 32.47 分鐘。

實施例 9

4-哌啶羰基)-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH₂



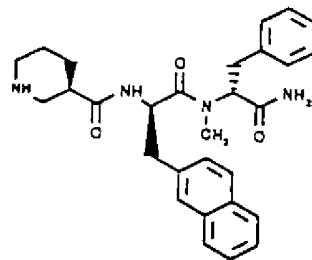
此化合物係使用如實施例 8 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 486.8 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 487.6 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

五、發明說明 (55)

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 27.03 分鐘及 28.48 分鐘。

實施例 10

((3R) - 3-哌啶羰基) - D-2Na1 - N-Me-D-Phe - NH₂



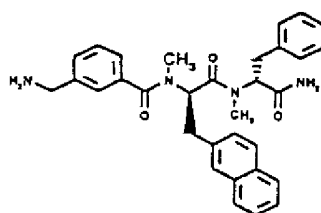
此化合物係使用如實施例 8 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 486.9 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 487.6 原子質量單位) 相一致，位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 28.03 分鐘及 29.50 分鐘。

五、發明說明 (56)

實施例 11

(3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal - N-Me
- D-Phe - NH₂



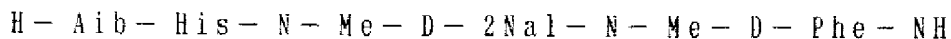
此化合物係使用如實施例 8 中所述之相似步驟進行合成，除了最後的殘基係使用對稱性酞偶合作用加以納入。Boc-3-胺基甲基苯甲酸 (251 毫克) 與 EDAC (96 毫克) 於 DCM 中進行攪拌達 15 分鐘。然後樹脂 (429 毫克) 被加入並持續攪拌達 18 小時。另一個例外為用以自樹脂切割肽之時間被減少至 60 分鐘。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 522.9 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 523.6 原子質量單位) 相一致，位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 28.83 分鐘及 30.13 分

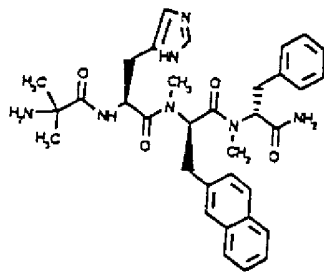
五、發明說明 (57)

鐘。

實施例 12



2



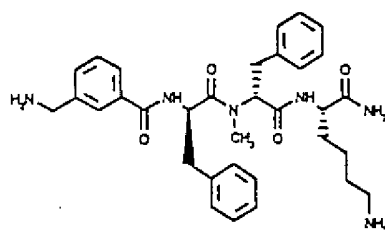
此化合物係使用如實施例 8 中所述之相似步驟進行合成，其中 Fmc-N-Me-D-2Nal-OH 與 Fmc-His (Trt) 兩者係使用 HATU 進行偶合且用以自樹脂切割肽之時間被減少至 60 分鐘。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 612.3 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 612.8 原子質量單位) 一致位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 24.33 分鐘及 26.20 分鐘。

五、發明說明 (58)

實施例 13

(3-胺基甲基苯甲醯基) - D-Phe - N-Me - D-Phe
- Lys - NH₂



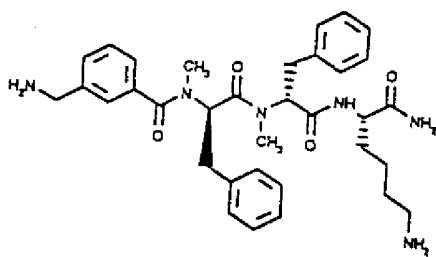
此化合物係使用如實施例 8 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 587.2 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 587.74 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 21.13 分鐘及 22.60 分鐘。

實施例 14

五、發明說明 (59)

(3-氨基甲基苯甲酰基) - N-Me-D-Phe-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂



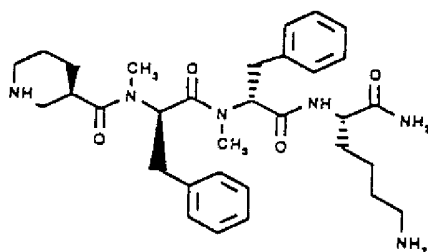
此化合物係使用如實施例 11 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH⁺ : 601.6 原子質量單位) 與預期結構 (teor .MH⁺ : 601.77 原子質量單位) 相一致，位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 20.40 分鐘及 21.70 分鐘。

實施例 15

((3R) - 3-哌啶羰基) - N-Me-D-Phe-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂

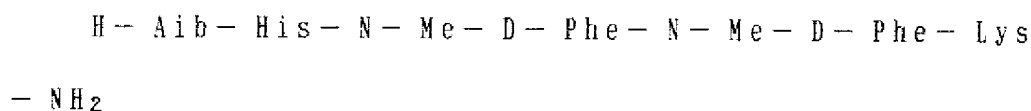
五、發明說明 (66)



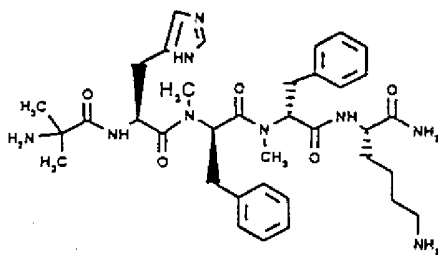
此化合物係使用如實施例 11 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 579.4 原子質量單位) 與預期結構 (teor . MH^+ : 579.8 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 19.88 分鐘及 21.20 分鐘。

實施例 16



五、發明說明(61)



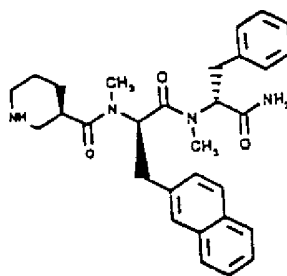
此化合物係使用如實施例 12 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 690.6 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 690.9 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 15.71 分鐘及 17.82 分鐘。

實施例 17

((3R) - 3-吡啶碳基) - N-Me-D-2Nal - N-Me
- D-Phe - NH₂

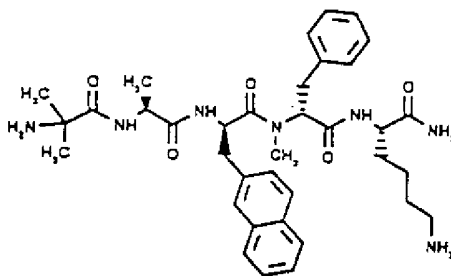
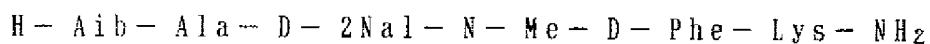
五、發明說明(64)



此化合物係使用如實施例 11 中所述之相似步驟，使用 Fmoc-N-Me-D-Phe-OH，Fmoc-N-Me-D-2Nal-OH 及 Boc-(R)-哌啶甲酸進行合成，其中 Fmoc-N-Me-D-2Nal-OH 與 Boc-(R)-哌啶甲酸二者係使用 HATU 進行偶合。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 500.7 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 501.7 原子質量單位) 相一致，位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 28.18 分鐘及 29.55 分鐘。

實施例 18



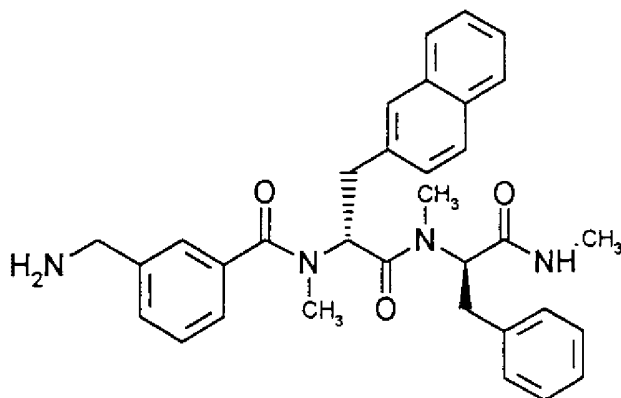
五、發明說明 (63)

化合物係使用如實施例 6 中所述之相似步驟進行合成。得到之終產物係經由分析性 RP-HPLC (滯留時間) 及經由血漿解吸質譜分析 (分子質量) 進行定性分析。發現之分子質量 (MH^+ : 660.7 原子質量單位) 與預期結構 (teor. MH^+ : 660.8 原子質量單位) 相一致, 位於方法之實驗誤差內。

使用如實施例 1 中所定義之洗提條件 A1 及 B1 之 RP-HPLC 滯留時間被發現分別為 25.63 分鐘及 26.75 分鐘。

實施例 19

H-3-胺基甲基苯甲醯基-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH-CH₃



五、發明說明 (64)

Boc-3AMB-OH (115 毫克, 0.458 毫莫耳), 1-
經基-7-氮雜苯並三唑 (62 毫克, 0.458 毫莫耳) 及 1-
-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺氫氯化物 (
97 毫克, 0.504 毫莫耳) 被溶解於 DCM (8 毫升) 及
DMF (1 毫升) 中並進行攪拌達 15 分鐘。溶解於 DCM (
5 毫升) 中之 N-甲基-2-甲基胺基-N-((1R)-1-
-(甲基胺基甲醯基)-2-苯基乙基)-3-(2-萘基)
丙醯胺 (185 毫克, 0.458 毫莫耳) 被加入, 接著加入二
異丙基乙基胺 (80 毫升, 0.458 毫莫耳) 且混合物進行
攪拌達 20 小時。

有機相利用碳酸氫鈉 (50 毫升, 5%), H₂O (50
毫升) 及飽和的 NaCl / H₂O (50 毫升) 加以清洗並以
硫酸鈉進行乾燥及於真空中進行揮發。殘餘物被溶解於
DCM (2 毫升) 中並以 TFA (2 毫升) 加以處理達 10 分
鐘。利用 N₂ 氣流揮發性物質被除去。殘餘物被溶解於
50 毫升之 20% MeCN 中並以 H₂O 加以稀釋至 500 毫升

半製備性 HPLC

五、發明說明 (65)

10 毫升 / 分鐘， 5 次操作， 30-40% MeCN / 0.1 M
 $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ ， pH 2.5

偵測 276 nm， Sep-Pals， 70% MeCN / 0.1% TFA
 ， 冷凍乾燥

PD-MS 理論值 536.7

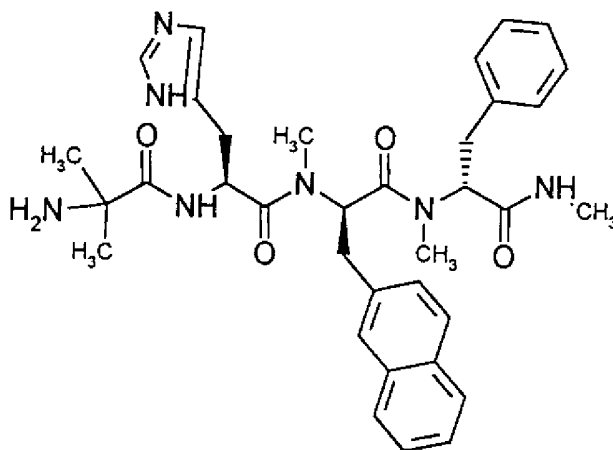
發現值 535.7 ± 1

HPLC A1 r t 31.20 分鐘

B1 r t 36.35 分鐘

實施例 20

H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-
 NHMe



五、發明說明 (66)

Fmoc-L-His (三苯甲游基) - OH (1.54 克, 2.48 毫莫耳) (BACHEM B-1570) 與 1-羥基氮雜-苯並三唑 (338 毫克, 2.48 毫莫耳) 被溶解於 9 毫升之 DMF 中, 冷卻至 0-4°C 且 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺氫化物 (475 毫克, 2.48 毫莫耳) 被加入。反應混合物在 0-4°C 下進行攪拌達 15 分鐘。

溶解於二氯甲烷 (18 毫升) 中之 N-甲基-2-甲基胺基-N-((1R)-1-(甲基胺基甲酯基)-2-苯基乙基)-3-(2-萘基) 丙酯胺 (500 毫克, 1.24 毫莫耳) 被冷卻至 0-4°C 並被加入且在 0-4°C 下進行攪拌達 1 小時, 接著加入二異丙基乙基胺 (0.425 毫升, 2.48 毫莫耳)。混合物的溫度被緩慢地提升至室溫且混合物進行攪拌達 72 小時。DCM 於 N₂ 氣流中進行揮發且將 100 毫升乙酸乙酯加至混合物並利用碳酸氫鈉 (2 x 100 毫升, 5%) 與硫酸氫鉀 (100 毫升, 5%) 加以清洗。諸相進行分離且有機相利用硫酸鈉進行乾燥並於真空中進行揮發。殘餘物被溶解於 DMF (8 毫升) 中並利用哌啶進行處理達 15 分鐘, 利用 H₂O (100 毫升) 加以稀釋並以乙酸 (1.5 毫升) 使其驟冷。乙腈被加入且混合物利用 H₂O 加以稀釋至 250 毫升。澄清溶液被加注至 10 克 Seppaks

五、發明說明 (67)

" # Water, 利用 $H_2O/0.03 M HCl$ 加以清洗並以 50 毫升 35% MeCN/ $0.03 M HCl$ 進行洗提。以 H_2O 稀釋至 200 毫升並進行冷凍乾燥。

Boc- α -胺基異丁酸 (756 毫克, 3.72 毫莫耳), 1-羥基氮雜苯並三唑水合物 (506 毫克, 3.72 毫莫耳) 及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺氫化物 (713 毫克, 3.72 毫莫耳) 被溶解於 DMF (6 毫升) 中且經過 15 分鐘後, 溶解於 DCM (12 毫升) 中之 H-L-His (三苯甲游基) - NMeD₂NaI - NMeDPhe - NHCH₃, 2HCl 被加入, 接著加入二異丙基乙基胺 (0.637 毫升) 並進行攪拌達 72 小時。DCM 於 N_2 氣流中進行揮發且 100 毫升乙酸乙酯被加至混合物並利用碳酸氫鈉 (2 x 50 毫升, 5%) 及硫酸氫鉀 (50 毫升, 5%) 加以清洗。諸相進行分離且有機性利用硫酸鈉進行乾燥並於真空中進行揮發。殘餘物被溶解於 DCM (6 毫升) 中, 冷卻至 0-4 °C 並利用 TFA (6 毫升) 在 0-4 °C 下進行處理達 10 分鐘。揮發物利用 N_2 氣流除去。油狀殘餘物被溶解於 35 毫升之 70% 乙腈中, 利用 H_2O 稀釋至 50 毫升並加入 10 毫升之濃縮氫氯酸 (12 摩爾濃度) 及進行攪拌達 72 小時。混合物利用 H_2O 加以稀釋至 200 毫升並利用固體碳酸鈉加以中和, 最後以 H_2O 稀釋至 400 毫升。

五、發明說明(68)

半製備性 HPLC

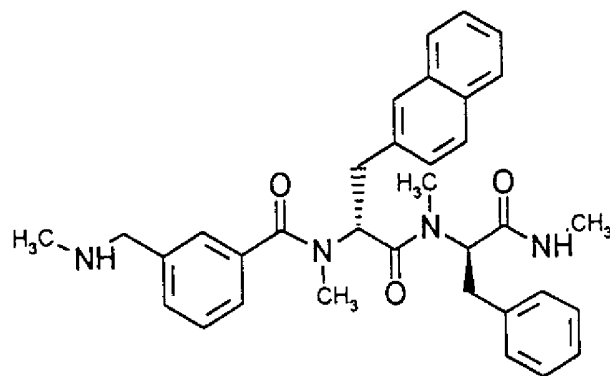
PD-MS, 理論值: 550.7, 發現值 550.1

HPLC A1 r t 31.75 分鐘

B1 r t 36.15 分鐘

實施例 21

3-甲基胺基甲基苯甲醯基-N-Me-D-2Nal-N-Me
-D-Phe-NH-CH₃



Boc-NMe3AMB-OH (658 毫克, 2.48 毫莫耳), 1-羥基氮雜苯並三唑水合物 (338 毫克, 2.48 毫莫耳) 與 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺氫氯化物 (475 毫克, 2.48 毫莫耳) 被溶解於 6 毫升之 DMF 中

五、發明說明 (69)

並進行攪拌達 15 分鐘。溶解於二氯甲烷 (12 毫升) 中之 N-甲基-2-甲基胺基-N-((1R)-1-(甲基胺基甲鹽基)-2-苯基乙基)-3-(2-萘基)丙鹽胺 (500 毫克, 1.24 毫莫耳) 被加入, 接著加入二異丙基乙基胺 (0.425 毫升, 2.48 毫莫耳)。該混合物進行攪拌達 20 小時。

DCM 於 N₂ 氣流中進行揮發, 且 75 毫升之乙酸乙酯被加至混合物並利用碳酸氫鈉 (2 x 50 毫升, 5%) 及硫酸氫鉀 (50 毫升, 5%) 加以清洗。諸相進行分離且有機性利用硫酸鈉進行乾燥並於真空中進行揮發。殘餘物被溶解於 10 毫升二氯甲烷中, 冷卻至 0-4℃ 並利用 TFA (10 毫升) 在 0-4℃ 下進行處理達 10 分鐘。揮發物利用 N₂ 氣流除去。油狀殘餘物被溶解於 25 毫升之 70% MeCN / 0.1% TFA 中並利用 H₂O 稀釋至 600 毫升。

半製備性 HPLC

大型管柱, 40 毫升 / 分鐘, 8 次操作 28-40 & P11
(NH₄)₂ SO₄, 276 mM。

Seppak, 冷凍乾燥

五、發明說明 (7)

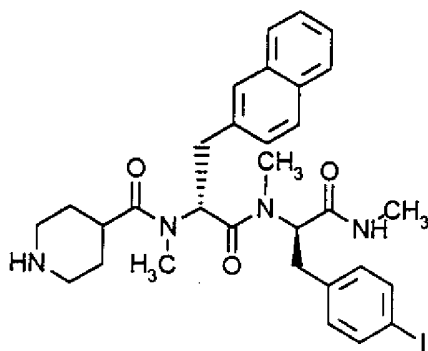
PD-MS 理論值：550.7，發現值 550.1

HPLC A1 r t 31.75 分鐘

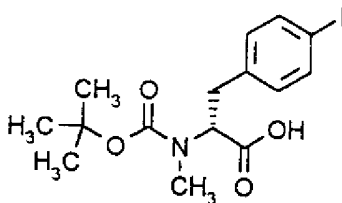
Bi r t 36.15 分鐘

實施例 22

哌啶-4-羧酸 N-((1R)-1-(N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲酯基)乙基)-N-甲基胺基甲酯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酯基



(2R)-2-(N-三級-丁氧基羰基-N-甲基胺基)-3-(4-碘苯基)丙酸

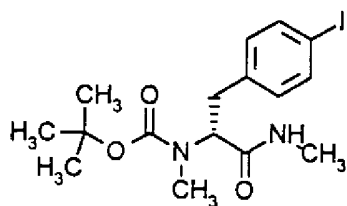


依據 Can J. Chem. (1977), 55, 906 進行製備。

五、發明說明(71)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) d 1.34 (s, 4.5H), 1.38 (s, 4.5H), 2.70 (s, 1.5H), 2.75 (s, 1.5H); 2.85-3.10 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 1H); 4.4-4.6 (m, 0.5H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.62 (d, $J=10\text{ Hz}$, 2Hz), 9.5-10 (bs, 1H)

N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲酯基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



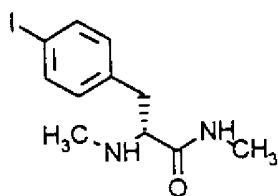
((2R)-2-(N-三級-丁氧基羰基-N-甲基胺基)-3-(4-碘苯基)丙酸 (2.00 克, 4.9 毫莫耳) 被溶解於二氯甲烷 (20 毫升) 中。羥基苯並三唑水合物 (0.67 克, 4.9 毫莫耳) 及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺氫氯化物 (0.99 克, 4.9 毫莫耳) 被加入且混合物進行攪拌達 15 分鐘。甲基胺 (0.38 克於甲醇中之 40% 溶液, 4.9 毫莫耳) 被加入且混合物進行攪拌過夜。二氯甲烷 (40 毫升) 被加入且混合物利用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 以及硫酸氫鈉 (10%, 50 毫升) 溶液加以清洗。有機相進行乾燥 (MgSO_4) 且溶劑於真

五、發明說明(12)

空中被除去。殘餘物使用乙酸乙酯/己烷(2:1)作為洗提劑於矽膠上(2.5 x 20 公分)進行色層分析以得到 1.77 克之 N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯。

¹H-NMR: (CDCl₃) (針對主要旋轉異構物選擇尖峰) δ 1.39 (s, 9H); 2.75 (s, 3H); 2.80 (d, 3H); 3.29 (dd, 1H); 4.88 (t, 1H)。

(2R)-3-(4-碘苯基)-N-甲基-2-(甲基胺基)丙醯胺

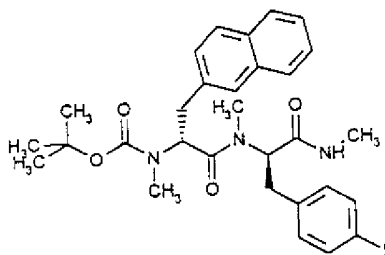


N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯(1.7 克; 4.0 毫莫耳)被溶解於二氯甲烷(10 毫升)中且三氟乙酸(5 毫升)被加入。混合物進行攪拌達 1 小時。二氯甲烷(30 毫升)及水(30 毫升)被加入。固體碳酸氫鈉被加入至 pH 8。有機相進行分離，乾燥(MgSO₄)並於真空中進行揮發以得到 1.22 克之 (2R)-3-(4-碘苯基)-N-甲基-2-(甲基胺基)丙醯胺。

五、發明說明 (73)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H) ; 2.68 (dd, 1H) ; 2.81 (d, 3H) ; 3.08-3.19 (m, 2H) ; 6.95 (d, 2H) ; 7.63 (d, 2H)

N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-((1R)-1-(甲基胺基甲鹽基)-2-(4-碘苯基)乙基)胺基甲鹽基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯



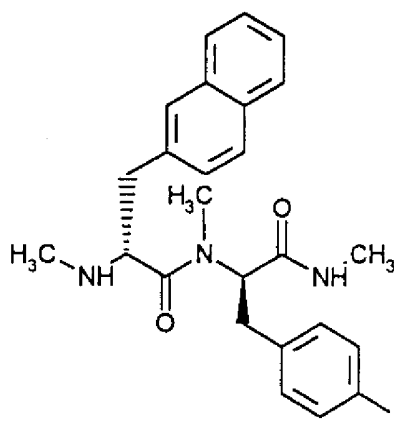
(2R)-2-(N-三級-丁氧羰基-N-甲基胺基)-3-(2-萘基)丙酸 (1.10 克 ; 3.30 毫莫耳) 被溶解於二氯甲烷 (10 毫升) 中且 HOAt (0.45 克, 3.1 毫莫耳) 與 EDAC (0.66 克, 3.5 毫莫耳) 被加入。經過攪拌達 15 分鐘後, (2R)-3-(4-碘苯基)-N-甲基-2-(甲基胺基)丙醯胺 (1.0 克, 3.1 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (0.45 克, 3.4 毫莫耳) 被加入且混合物進行攪拌過夜。二氯甲烷 (30 毫升) 被加入且混合物利用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (30 毫升) 及硫酸氫鈉溶液 (10%, 30 毫升) 加以清洗。有機相進行乾燥 (MgSO_4) 且溶劑於真空中被除去。殘餘物使用乙酸乙酯/己烷 (2:1) 作為

五、發明說明 (74)

洗提劑於矽膠上 (2.5 x 20 公分) 進行色層分析以得到 1.74 克之 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-((1R)-1-(甲基胺基甲醯基)-2-(4-碘苯基)乙基)胺基甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) (針對旋轉異構物選擇之尖峰)
 d 1.38 (s, 9H) ; 2.18 (d, 3H) ; 2.45 (s, 3H) ; 2.75 (s, 3H) 5.05 (m, 1H) ; 5.42 (m, 1H)。

(2R)-N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基)乙基)-N-甲基-2-甲基胺基-3-(2-萘基)丙醯胺



N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-((1R)-1-(甲基胺基甲醯基)-2-(4-碘苯基)乙基)胺基甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基

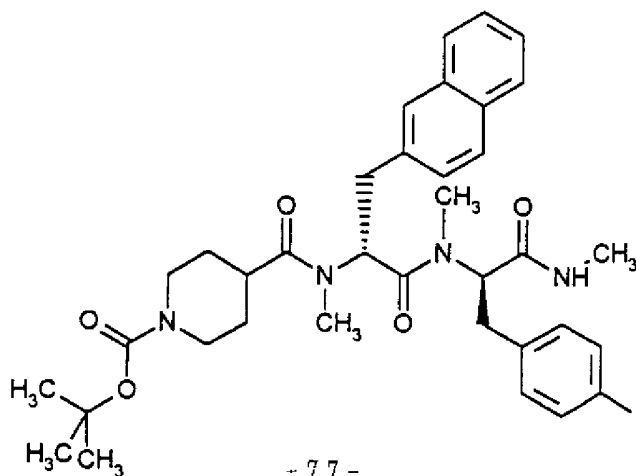
五、發明說明 (75)

酯被溶解於二氯甲烷與三氟乙酸之混合物中並進行攪拌達 15 分鐘。

二氯甲烷 (20 毫升) 與水 (30 毫升) 被加入。固體碳酸氫鈉被加入至 pH 8。有機相進行分離，乾燥 (MgSO₄) 並於真空中進行揮發以得到 1.40 克之 (2R) - N - ((1R) - 2 - (4 - 碘苯基) - 1 - (甲基胺基甲鹽基) 乙基) - N - 甲基 - 2 - 甲基胺基 - 3 - (2 - 萘基) 丙鹽胺。

¹H - NMR: (CDCl₃) ((針對旋轉異構物選擇之尖峰) d 1.79 (s, 3H); 2.02 (d, 3H); 2.55 (s, 3H); 3.78 (dd, 1H); 5.44 (dd, 1H)。

4 - (N - ((1R) - 1 - (N - ((1R) - 2 - (4 - 碘苯基) - 1 - (甲基胺基甲鹽基) 乙基) - N - 甲基胺基甲鹽基) - 2 - (2 - 萘基) 乙基) - N - 甲基胺基甲鹽基) 哌啶 - 1 - 羧酸三級 - 丁基酯



- 77 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

1-三級-丁氧羰基哌啶-4-羧酸 (143 毫克, 0.66 毫莫耳) 被溶解於二氯甲烷 (10 毫升) 中且 HOAt (90 毫克, 0.66 毫莫耳) 及 EDAC (140 毫克, 0.73 毫莫耳) 被加入。經過 15 分鐘的攪拌後, (2R)-N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基) 乙基)-N-甲基-2-甲基胺基-3-(2-萘基) 丙醯胺 (350 毫克, 0.66 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (85 毫克, 0.66 毫莫耳) 被加入且混合物進行攪拌過夜。二氯甲烷 (20 毫升) 被加入且混合物利用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 及硫酸氫鈉 (10%, 20 毫升) 加以清洗。有機相進行乾燥 (Mg SO₄) 且溶劑於真空中被除去。殘餘物使用乙酸乙酯作為洗提劑於矽膠上 (2.5 x 20 公分) 進行色層分析以得到 412 毫克之 4-(N-((1R)-1-(N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基) 乙基)-N-甲基胺基甲醯基)-2-(2-萘基) 乙基)-N-甲基胺基甲醯基) 哌啶-1-羧酸三級-丁基酯。

4-(N-((1R)-1-(N-((1R)-2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基) 乙基)-N-甲基胺基甲醯基)-2-(2-萘基) 乙基)-N-甲基胺基甲醯基) 哌啶-1-羧酸三級-丁基酯 (412 毫克 0.56 毫莫耳) 被溶解於二氯甲烷 (5 毫升) 及三氟乙酸 (5 毫升) 之混合物中並進行攪拌達 5 分鐘。二氯甲烷 (20 毫升) 及飽和

五、發明說明 (77)

的碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 被加入。固體碳酸氫鈉被加入至 pH 8。諸相進行分離且有機相進行乾燥 (Mg SO₄) 及揮發以得到 255 毫克之標題化合物。

¹H-NMR: (CDCl₃) ((針對旋轉異構物選擇之尖峰)) d 2.32 (d, 3H) ; 2.58 (s, 3H) ; 2.68 (s, 3H) ; 5.33 (m, 1H) ; 5.84 (t, 1H)

HPLC: rt = 33.35 分鐘 (A1)

PDMS: m/z 640.8 (M+H) +

縮寫

HBTU: 六氟磷酸 0- (苯並三唑-1-基) -1, 1, 3, 3-四甲基脲鎗

NMP: N-甲基吡咯烷酮

HATU: 六氟磷酸 0- (7-氮雜苯並三唑-1-基) -1, 1, 3, 3-四甲基脲鎗

Trt- : 三苯甲游基

五、發明說明 (28)

HOBt: 7- 羥基苯並三唑水合物

3- Amb: 3- 胺基甲基苯甲醯基

N- Me- 3- AMB: 3- 甲基胺基甲基苯甲醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

具有生長激素釋放特性之化合物

式 $A-B-C-D(E)_p$ 之化合物被使用來刺激生長激素
自腦下腺釋出。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱：**Compounds with Growth Hormone
Releasing Properties**

)

ABSTRACT

Compounds of the formula $A-B-C-D(E)_p$ are used to stimulate the release of growth hormone from the pituitary.

六、申請專利範圍

修正

補充

本90年6月5日

1. 一種通式 I 之化合物，



其中 p 為 0 或 1；

A 為 氫 或 $R^1 - (CH_2)_q - (X)_r - (CH_2)_s - CO -$
， 其中

q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

s 為 0；

 R^1 為 哌啶基 或 $N(R^2) - R^3$ 其中 R^2 及 R^3 個別獨立為 氫 或 $C_1 - 4$ 烷基；且X，當 r 為 1 時，為 $-C(R^{16})(R^{17})-$ ，

或



六、申請專利範圍

其中 R^{16} 及 R^{17} 個別獨立為 C_{1-4} 烷基，

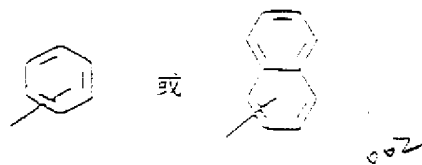
B 為 (G) t - (H) u，其中 t 及 u 個別獨立為 0 或 1 且 $t + u$ 為 0 或 1；

G 及 H 為選擇自包含天然 L-胺基酸或其相對 D-異構物如 His 或 Ala 之一組的胺基酸殘基，或非-天然胺基酸，如胺基-異丁酸，3-胺基甲基苯甲酸，哌啶甲酸或異-哌啶甲酸；

C 為式 $-NH-CH((CH_2)_w-R^4)-CO-$ 之 D-胺基酸，其中

w 為 1；且

R^4 為選擇自包含以下之一組



D，當 p 為 1 時，為式 $-NR^{20}-CH((CH_2)_k-R^5)-CO-$ 之 D-胺基酸

或，當 p 為 0 時，D 為 $-NR^{20}-CH((CH_2)_l-R^5)$

六、申請專利範圍

) - CH₂ - R⁶

或 - NR^{2°} - CH ((CH₂)_m - R⁵) - COR⁶ , 其中

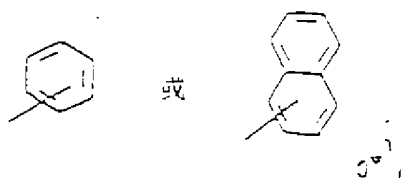
k 為 1 ;

l 為 1 ;

m 為 1 ;

R^{2°} 為選擇自包含 C₁ - 4 烷基之一組 ;

R⁵ 為選擇自包含以下之一組



其個別為選擇性地經鹵素加以取代 ; 且

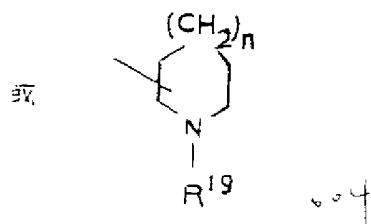
R⁶ 為 - OH 或 - N (R⁷) - R⁸ , 其中 R⁷ 及 R⁸ 獨立為氫或 C₁ - 4 烷基 ;

E, 當 p 為 1 時 , 為 - NH - CH (R^{1°}) - (CH₂)_v - R⁹ , 其中

六、申請專利範圍

v 為 0 或選擇以下一組之整數：1, 2, 3, 4；

R^9 為氫，嗎啉基， $-N(R^{11})-R^{12}$ ，



其中 n 為 0 且 R^{19} 為氫或 C_{1-4} 烷基，

R^{11} 及 R^{12} 個別獨立為氫或 C_{1-4} 烷基，

且

R^{10} ，當 p 為 1 時，為選擇自包含 $-H$ 或 $-CO-R^{13}$ 之一組，其中

R^{13} 為 $-N(R^{14})-R^{15}$ ，其中 R^{14} 及 R^{15} 為氫；

式 I 中的所有醯胺鍵，除了 C 與 D 之間的鍵結外，可獨立地經 $-Y-NR^{18}-$ 加以取代，其中 Y 為 $-CO-$ 且 R^{18} 為氫， C_{1-4} 烷基；或其醫藥上可接受的鹽；且下列化合物除外

六、申請專利範圍

(3-胺基甲基苯甲醯基) - D-2Nal - N-Me - D-Phe
- Lys - NH₂ ,

H - Aib - His - D - 2Nal - N - Me - D - Phe - Lys - NH₂

H - Aib - His - N - Me - D - 2Nal - N - Me - D - Phe - Lys
- NH₂ ,

3 - (H - Aib - His - D - 2Nal - N - Me - D - Phe - NH)
- 1 - 嗎啉基丙烷 ,

2 - (H - Aib - His - D - 2Nal - N - Me - D - Phe - NH)
- (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷 ,

((3R) - 哌啶羧基) - N - Me - D - 2Nal - N - Me - D
- Phe - Lys - NH₂ ,

3 - ((3-胺基甲基苯甲醯基) - D - 2Nal - N - Me - D
- Phe - NH) - 1 - 嗎啉基丙烷 ,

2 - (H - Aib - His - N - Me - D - 2Nal - N - Me - D - Phe

六、申請專利範圍

- NH) - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷，

2 - (((3R) - 哌啶羧基) - N - Me - D - 2NaI - N -
Me - D - Phe - NH) - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷，

2 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - N - Me - D - 2NaI - N -
Me - D - Phe - NH) - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷，

3 - (H - Aib - His - N - Me - D - 2NaI - N - Me - D - Phe
- NH) - 1 - 嗎啉基丙烷，

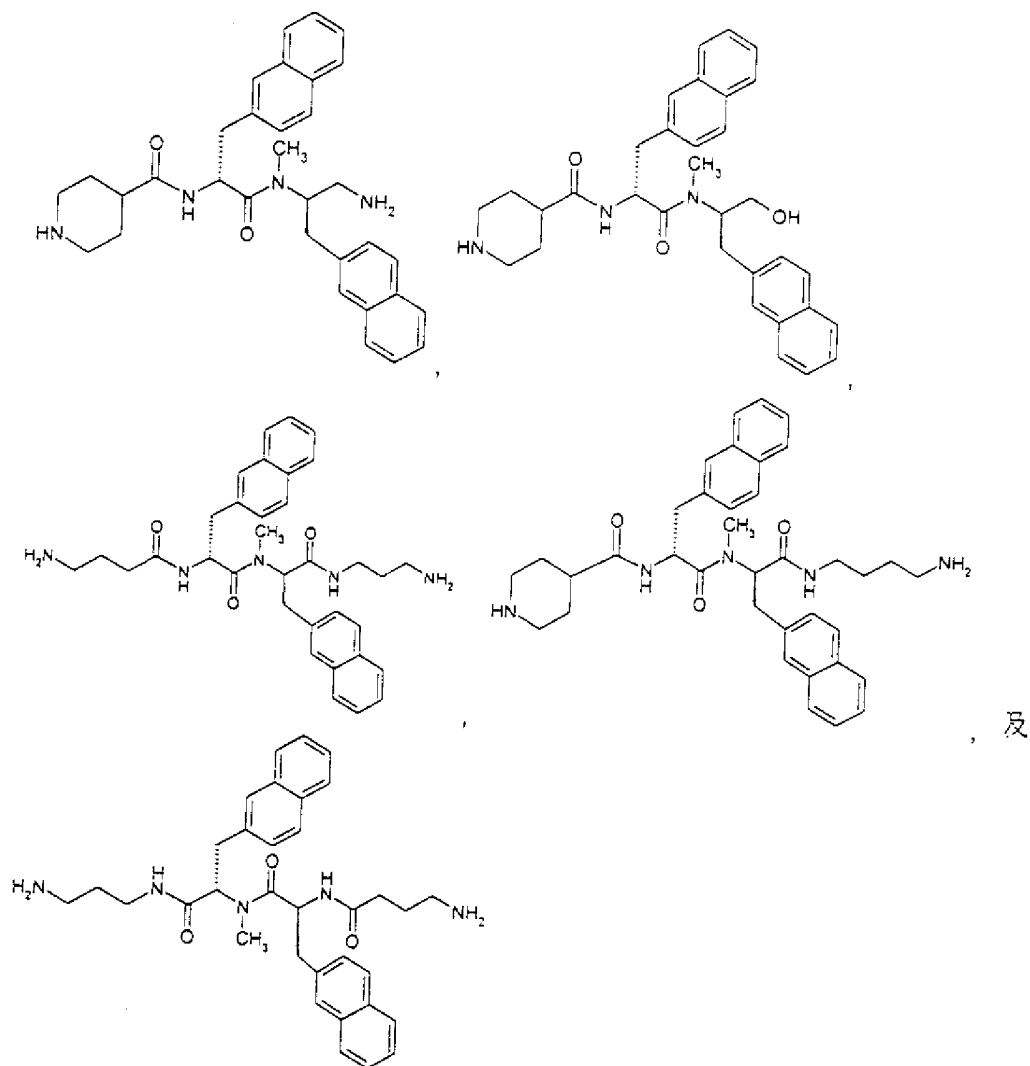
3 - (((3R) - 哌啶羧基) - N - Me - D - 2NaI - N -
Me - D - Phe - NH) - 1 - 嗎啉基丙烷，

3 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - N - Me - D - 2NaI - N -
Me - D - Phe - NH) - 1 - 嗎啉基丙烷，

2 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - D - 2NaI - N - Me - D
- Phe - NH) - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷，

2 - (((3R) 哌啶羧基) - D - 2NaI - N - Me - D - Phe
- NH) - (1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷基) 乙烷，

六、申請專利範圍



2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為氫，
3-AMB，N-Me-3-AMB 或 Aib。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 為 1 且
u 為 0 且 G 為選擇自包含 3-胺基甲基苯甲醯基，哌啶甲
酸及異哌啶甲酸之一組。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 C 為選擇

六、申請專利範圍

自包含 D-2-Nal 及 D-Phe 之一組。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，當 p 為 1 時，D 為 D-Phe 或 D-2Nal。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，當 p 為 0 時，D 為 D-Phe-NH₂ 或 D-2Nal-NH₂。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中介於 A 與 B 間，介於 B 與 C 間，介於 D 與 (E) p 間以及介於 G 與 H 間之至少一個醯胺鍵被 -CO-N(CH₃)- 加以取代。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選擇自以下任一者之化合物

(R) - 2 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基) - N - Me - D - 2Nal - N - Me) - 3 - 苯基丙醇，或其 TFA 鹽；

3 - ((3 - 胺基甲基苯甲醯基)) N - Me - D - 2Nal - N - Me - D - Phe - NH) - 1 - 1N，N - 二甲基胺基丙烷，或其 TFA 鹽；

六、申請專利範圍

3- (((3R) - 3- 哌啶羰基) - N- Me- D- 2Nal- N
- Me- D- Phe- NH) - 1- (N, N- 二甲基胺基丙烷, 或其
TFA 鹽;

2- (((3R) - 3- 哌啶羰基) - N- Me- D- 2Nal- N
- Me- D- Phe- NH) - (1- 甲基- 2- 吡咯烷基) 乙烷,
或其 TFA 鹽;

H- Aib- His- D- 2Nal- N- Me- D- Phe- Ser- NH₂
, 或其 TFA 鹽;

(3- 胺基甲基苯甲醯基) - D- 2Nal- N- Me- D- Phe
- Lys- NH₂, 或其 TFA 鹽;

(4- 哌啶羰基) - D- 2Nal- N- Me- D- Phe- NH₂,
或其 TFA 鹽;

((3R) - 3- 哌啶羰基) - D- 2Nal- N- Me- D- Phe
- NH₂, 或其 TFA 鹽;

(3- 胺基甲基苯甲醯基) - D- Phe- N- Me- D- Phe
- NH₂, 或其 TFA 鹽;

六、申請專利範圍

(3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-Phe-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂，或其 TFA 鹽；

((3R) - 3-哌啶羧基) - N-Me-D-Phe-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂，或其 TFA 鹽；

H-Aib-His-N-Me-D-Phe-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂，或其 TFA 鹽；

((3R) - 3-哌啶羧基) - N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH₂，或其 TFA 鹽；

(2R) - 2-((3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N-Me) - 3-(2-萘基) 丙醇，或其 TFA 鹽；

(3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH₂，或其 TFA 鹽；

3-((3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-Phe-NH₂) - 1-N,N-二甲基胺基丙烷，

H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH₂，或其 TFA 鹽；

六、申請專利範圍

(3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N-Me
- D-Phe-Lys-NH₂ ,

H-Aib-Ala-D-2Nal-N-Me-D-Phe-Lys-NH₂
，或其 TFA 鹽；

H-Aib-His-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH₂ , 或其
TFA 鹽；

3- ((3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N
- Me-D-Phe-NH) - 1-嗎啉基乙烷，

(3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N-Me
- D-Phe-NH-Me，

3- ((3-甲基胺基甲基苯甲醯基)) N-Me-D-
2Nal-N-Me-D-Phe-NH) - 1-N，N-二甲基胺基丙烷
，

(3-胺基甲基苯甲醯基) - N-Me-D-2Nal-N-Me
- D-Phe-N-Me₂ ,

六、申請專利範圍

H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-NH
2 ,

3-胺基甲基苯甲醯基-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-
Phe-NH-CH₃ , 或其 TFA 鹽 ;

3-甲基胺基甲基苯甲醯基-N-Me-D-2Nal-N-Me
-D-Phe-NH-CH₃ , 或其 TFA 鹽 ;

H-Aib-His-N-Me-D-2Nal-N-Me-D-Phe-
NHMe, 或其 HCl 鹽 ;

以及哌啶-4-羧酸-N-((1R)-1-(N-((1R)
) - 2-(4-碘苯基)-1-(甲基胺基甲醯基)乙基)-
N-甲基胺基甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基
醯胺 ,

或其醫藥上可接受之鹽。

9. 一種用於刺激生長激素自腦下腺釋出之醫藥組成
物, 其包括根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項的化
合物或其醫藥上可接受之鹽以及一醫藥上可接受之載劑或
稀釋劑一起作為活性成份。

六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其為單位劑量形式，其包括自 10 至 200 毫克之根據申請專利範圍第 1 至 8 項之任一項的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

11. 根據申請專利範圍第 9 或 10 項之醫藥組成物，其作為口服，經皮，鼻腔，肺部，或非經腸道施用。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用作為醫藥。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用作為製備用以刺激生長激素自腦下腺釋出之醫藥。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係使用作為製備用以施用至動物以增加其生長速率及程度，增加其乳汁或羊毛生產，或用以治療失調病之醫藥。

六、申請專利範圍

修正
本90年6月5日
補充

1. 一種通式 I 之化合物，



其中 p 為 0 或 1；

A 為 氫 或 $R^1 - (CH_2)_q - (X)_r - (CH_2)_s - CO -$
， 其中

q 為 0 或 1；

r 為 0 或 1；

s 為 0；

 R^1 為 哌啶基 或 $N(R^2) - R^3$ 其中 R^2 及 R^3 個別獨立為 氫 或 $C_1 - 4$ 烷基；且X，當 r 為 1 時，為 $-C(R^{16})(R^{17})-$ ，

或

