

公告本

附件四：第 85106740 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 87 年 9 月 9 日修正

申請日期	85 年 6 月 5 日
案 號	85106740
類 別	007D 48% / A61K 31/035

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

Int. C1⁶

發明專利說明書

407159

一、發明 名稱	中 文	緩激肽拮抗劑
	英 文	Bradykinin antagonists
二、發明 創作人	姓 名	(1) 約翰·凱若尼斯 Cheronis, John C. (2) 艾伯特·喬克斯 Gyorkos, Albert (3) 賴利·司布魯斯 Spruce, Lyle W.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國科羅拉多州雷克伍德·南羅伯路一九五〇號 1950 South Robb Way, Lakewood, CO, USA (2) 美國科羅拉多州威特米尼斯特迪柯特大道 11795 Decatur Drive, Westminster, Colorado 80234, USA (3) 美國科羅拉多州八〇〇〇五亞維達·霍以特圓 環七七四七號 7747 Hoyt Circle, Arvada, CO 80005, USA
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 柯泰可股份有限公司 Cortech, Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國科羅多州八〇二二一丹佛·北百老匯 六八五〇號 6850 N. Broadway, Denver CO 80221 USA
	代 表 人 姓 名	(1) 狄爾姆·波恩 Boran, Diarmuid

裝

訂

線

407159

申請日期	85 年 6 月 5 日
案 號	85106740
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 艾瑞克·華利 Whalley, Eric T.
	國 籍	(4) 英國 (4) 美國科羅拉多州哥登七七區西一五九五五號 15955 W. 77th Place, Golden, CO, USA
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

407159

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國
美國

1995 年 6 月 5 日 08/465,672
1996 年 5 月 21 日 08/647,160

☒無主張優先權
☒有主張優先權

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)

發明背景

本發明係關於那些具有經結合之緩激肽受體拮抗劑及 μ -類鴉片受體激動劑活性之化合物及其使用方法。

已知C纖維入者會中介疼痛之知覺以及發炎之生成神經組織的組份。這些傳入的神經單元釋出多種不同的神經肽，以反應在中樞神經系統中以及在周邊神經支配的組織中專一及非專一刺激物。某些這些神經肽包括：物質P，神經激肽A，神經激肽B，與降鈣素基因有關之肽（CGRP），縮膽囊肽（CCK），血管活性腸多肽（VIP），及神經肽Y，尤其是神經遞質。為要添加至此複合物，依神經支配之組織而定，不同的C纖維顯然含有不同量和／或比例之這些神經激肽。已顯示出這些激肽會在不同之生成神經組織過程中扮演貢獻的角色，該過程已牽涉在很多疾病及臨床徵候中。

在這其它之神經單元的多種群體中，一明顯普通之特徵是：其皆具有調節這些神經肽之釋出及傳入C纖維活性的 μ -類鴉片受體。內源的enkephalins以及其它外源投服的小分子量化合物，如嗎啡，氧基嗎啡酮，（cymorphone），泛特尼（fentanyl）及其衍生物藉著局部地（在周邊中之 μ -類鴉片受體上）及於CNS中作為 μ -類鴉片受體激動劑而會抑出神經多肽由周邊C纖維中之釋出。此抑制作用與專一C纖維中所令之肽的集體作用因素及引起其疾病之刺激物無關。

因此，一種重要之化合物群，其被認為會具有特別良

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

五、發明說明(2)

好之活性以供治療經結合之體液及生成神經組織的過程所產生之徵候，是緩激肽拮抗劑(BKAn) / μ -類鴉片受體激動劑之雜二聚物。這些化合物被期望會減弱或阻斷發炎過程之體液組份，如激肽類所代表者以及由神經肽之釋出所產生之發炎的生成神經組織方面。此外，現存之 μ -類鴉片激動劑用途限制方面之一是其產生鎮定，混亂和降低的呼吸的驅動上的傾向，更不用說，其在欲以這些藥劑治療之病人中之癮和 / 或耐受力發展上的潛力。 μ -類鴉片受體激動劑之這些不想要的方面肇因於其易於滲透CNS的能力。然而，因為BKAn之高的陽離子性質，BKAn / μ -類鴉片受體作用劑雜二聚物應不會滲透CNS。

因此， μ -類鴉片受體激動劑活性應限於周邊且應導致這些型式之化合物的副作用 / 毒性外形之減低。

發明概述

本發明提供通式(BKAn)(X)(Y)之雜二聚物，其中BKAn是緩激肽拮抗劑肽；Y是 μ -類鴉片受體激動劑且X是鍵結部分。更特定地，本發明提供雜二聚物之化合物，其中 μ -類鴉片受體激動劑選自泛特尼，二氫嗎啡或其衍生物或類似物。本發明亦提供包括經改良之鍵結部分以經改良之緩激肽拮抗劑之雜二聚物。

圖之簡述

五、發明說明 (3)

圖 1 顯示在福馬林注射後，二氫嗎啡 (D H M) 對腳鞭打時間的效果。

圖 2 顯示在 $10 \mu\text{g}$ 福馬林注射後，C P - 0 8 4 0 對腳鞭打時間的效果。

圖 3 顯示二氫嗎啡對於曝於熱表面上之老鼠的反應時間的效果。

圖 4 顯示 C P - 0 8 4 0 對於曝於熱表面上之老鼠的反應時間的效果。

圖 5 比較鹽水，D H M，C P - 0 5 9 7 及 C P - 0 8 4 0 對在老鼠後腳中由鹿角菜引起之水腫的效果。

圖 6 顯出 C P - 0 8 4 0 在老鼠中之作用期間。

圖 7 比較鹽水，D H M，C P - 0 5 9 7 及 C P - 0 8 4 0 對在老鼠後腳中由芥子油引起之生成神經組織的發炎的效果。

圖 8 顯出 C P - 0 8 4 0 對緩激肽之高血壓反應的效果。

圖 9 顯出 C P - 0 8 4 0 之選擇性。

發明之詳述

本發明提供於申請人之原著中描述的雜二聚物的進一步實體。本發明一般可以由下式來描述：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

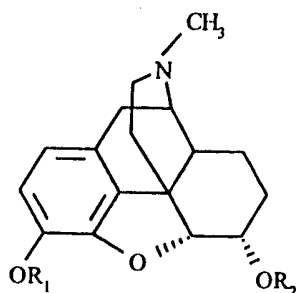
表

訂

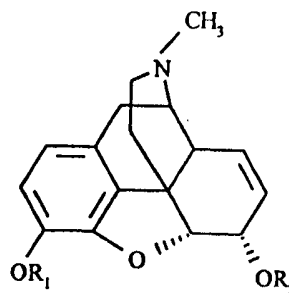
五、發明說明 (4)

其中 B K A n, X 及 Y 先前已描述。依本發明, μ -類鴉片激動劑選自泛特尼, 二氫嗎啡及嗎啡及其衍生物或類似物。

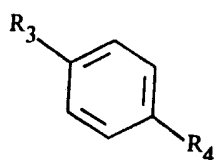
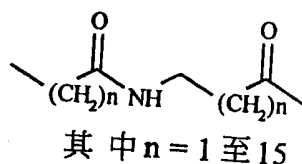
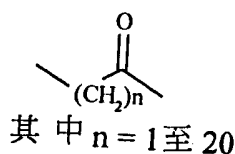
依一特別實體, Y 是



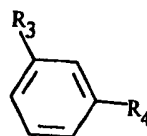
或



其中 R₁ 和 R₂ 獨立選自



或



其中 R₃ 是 $(\text{CH}_2)_n$ 且 R₄ 是 C(=O) ;

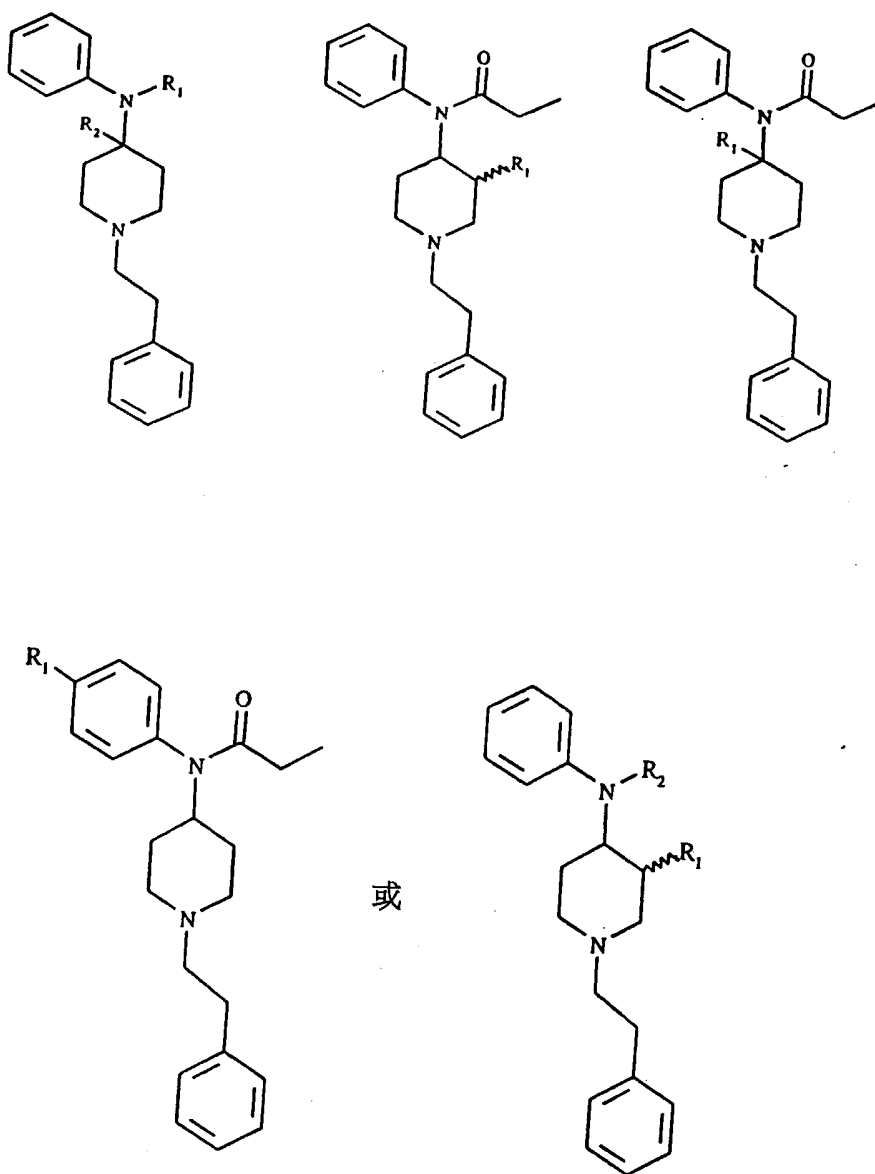
$(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)}$; $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)}$ 或 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}(\text{phe})\text{CH}_2\text{CO}$, 其中 $n = 1$ 至 4 (其中 R₁ 或 R₂ 代表鍵結基 X) 或 H。

在另一較佳實體中, Y 是

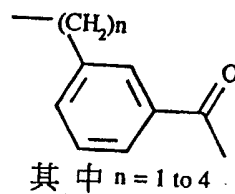
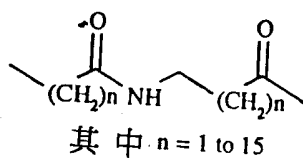
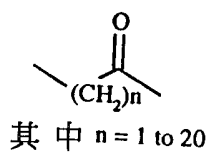
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)



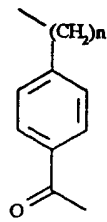
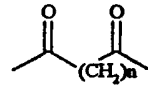
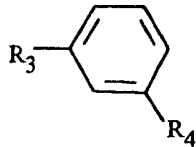
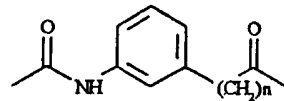
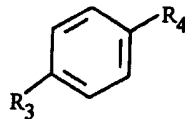
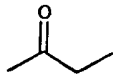
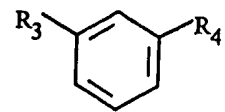
其中 R_1 和 R_2 獨立選自



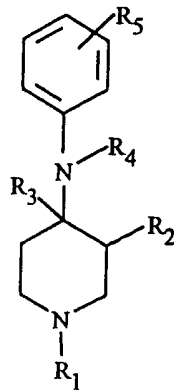
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

其中 $n = 1$ to 4其中 $n = 1$ to 8其中 R_3 是 $-NHCO(CH_2)_n$ 其中 $n = 1$ 至 4 且 R_4 是 $(CH_2)_nC(=O)$ 其中 $n = 0$ 至 4, 或 $CH_2CONH(CH_2)_nC(=O)$,其中 $n = 1$ 至 4其中 $n = 1$ 至 4其中 R_3 是 $CO(CH_2)_nNH-$ 且 R_4 是 $-CONH(CH_2)_nCO$ 其中 $n = 1$ 至 4其中 R_3 是 $(CH_2)_nNHCO-$ 其中 $n = 1$ 至 8 且 R_4 是 $-CONH(CH_2)_nCO$ 其中 $n = 1$ 至 4(其中 R_1 或 R_2 示鍵結基 X) 或 H。

依另一實體是



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

其中

R_1 是式 $CH_2CH_2(Phe)CH_2C(O)$ 之鍵結基；

R_2, R_3, R_5 是 H；且

R_4 是 $COCH_2CH_3$ 。

較佳之 BKA_n 組份包括

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
I g l b - S e r - D - I g l b - O i c - A r g
(B 9 4 3 0) ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g
(B 9 3 4 0) ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g
(C P - 0 5 9 7) ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
I g l b - S e r - D - I g l b - I g l b -
A r g ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - O i c - A r g
(H O E - 1 4 0) ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

P h e - S e r - D H y p T E - O i c - A r g ;

或其具有緩激肽拮抗劑活性之類似物。

此外，咸認為：任何以上之肽在“0”位置上（即D - A r g）可以被L - A r g或L - L y s取代。此肽類在0至6位置上亦可被D - 或L - L y s取代以偶合至Y。而後，可以經由例如L - A r g殘基之 α -胺基或D - L y s或L - L y s殘基之 α -胺基或6-胺基，來達成鍵結。

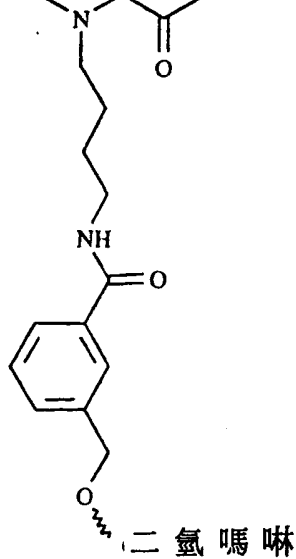
在本文中亦描述以下化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

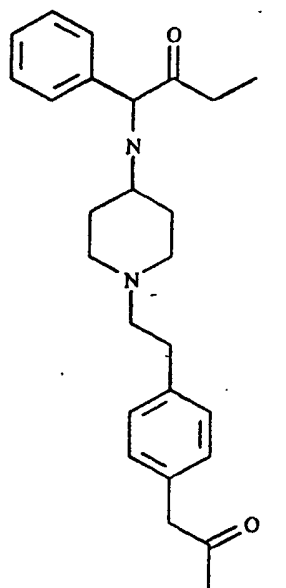
不

訂

五、發明說明 (9)

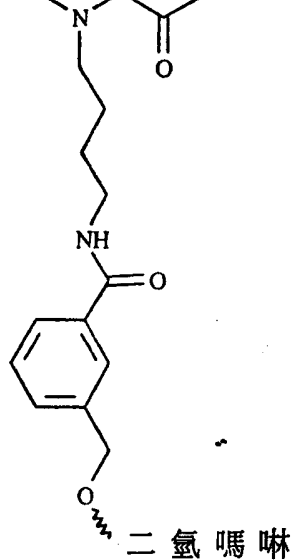
DArg-Arg-NH-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-Gly-Thi-Ser-D-Tic-NChg-Arg

CP-0910



CP-0597

CP-0912

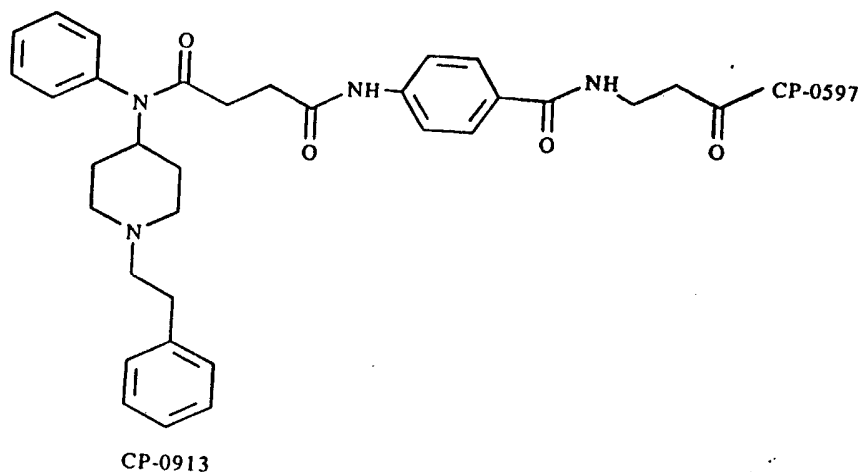
DArg-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-Gly-Thi-Ser-D-Tic-NChg-Arg

CP-0911

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)



如本文中所用的，「 $\sim$ 」符號指明光學異構混合物。

如本文中所用的，天然胺基酸之簡寫是那些在此技藝中被接受的 (Biochem J. 126:773 (1972))，且除非在前面標以 D -，否則皆為 L - 構型 (除了甘胺酸之外，其並非光學活性者)。

在緩激肽類似物中之非天然胺基酸的簡寫指明如下：

I g l b	α - (2 - 萘滿基) 甘胺酸)
H y p	反式 - 4 - 羥基 - P r o
D - H y p T E	D - 羥基脯胺酸反式硫代苯基醚
T h i	β - 2 - 噻吩基 - A l a
D - T i c	D - (1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異 喹啉 - 3 - 基羧基)
O i c	順式 - 內 - 八氫吡啶 - 2 - 羧基
N C h g	N - (環己基) 甘胺酸

實例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

實例 I 4, 5 - α - 環氧基 - 6 - α - 羥基 - 3 -
O - (12 - 羥基十二烷酸) - 7, 8 - 二
氫 - 17 - 甲基嗎啡烷。

在一含有 1.8 克 (3.32 毫莫耳) 之 4, 5 - α -
環氧基 - 6 - α - 羥基 - 3 - O - (12 - 特丁酯基十
二烷酸) - 7, 8 - 二氫 - 17 - 甲基嗎啡烷 / 40 毫升
乙醇及 12 毫升水之溶液中加入 0.98 克 (16.09
毫莫耳) 氫氧化鈉。混合物加熱至回流 4 小時。反應混合
物以水稀釋且以二氯甲烷洗。水相以 1 N 鹽酸水酸化且以
二氯甲烷萃取。有機相在硫酸鎂上乾燥。過濾及溶劑之除
去會提供白色固體狀之產物。

^1H NMR (CDCl_3)

δ 1.28 (b s , 14 H) ,
1.28 - 1.48 (m , 5 H) ,
1.60 - 1.80 (m , 6 H) ,
2.13 (m , 1 H) 2.28
(t , J = 7.4 Hz , 2 H) ,
2.50 (m , 2 H) , 2.62 (s , 3 H) ,
2.70 (dd J 1 = 6.0 Hz , J 2 =
19.4 Hz , 1 H) ,
3.01 (d , J = 19.1 Hz , 1 H) ,
3.02 (m , 1 H) , 3.49 (m , 1 H) ,
4.05 (m , 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(12)

4 . 6 0 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) ,

6 . 6 4 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) ,

6 . 7 5 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) 。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 1 8 . 2 7 ,

2 0 . 8 8 , 2 5 . 5 6 , 2 5 . 8 9 , 2 7 . 3 6 ,

2 9 . 3 1 , 2 9 . 3 6 , 2 9 . 4 7 , 3 5 . 2 5 ,

3 5 . 6 9 , 3 8 . 8 4 , 4 0 . 9 1 , 4 1 . 3 5 ,

4 6 . 7 8 , 5 9 . 9 6 , 6 6 . 6 0 , 6 9 . 5 5 ,

8 9 . 5 3 , 1 1 5 . 4 6 , 1 1 9 . 3 1 ,

1 2 3 . 9 0 , 1 2 9 . 2 1 , 1 4 1 . 5 1 ,

1 4 6 . 5 0 , 1 7 8 . 6 5

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_1\text{O}_5\text{H}_2\text{O}$	% C	% H	% N
理論	6 9 . 1 5	9 . 0 1	2 . 7 8
實測	6 9 . 0 8	8 . 8 0	2 . 5 3

中間物 4 , 5 - α - 環氧基 - 6 - α - 羥基 - 3 - O - (1 2 特丁酯基十二烷酸) - 7 , 8 - 二氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷之製備如下 :

a) 4 , 5 - α - 環氧基 - 3 - O - 乙醯基 - 6 - α - 羥基 - 7 , 8 - 二氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 :

在一含有 1 5 . 0 克 (1 9 . 7 7 毫莫耳) 嗎啡硫酸鹽五水合物 / 1 . 2 升水之溶液中加入 5 6 . 4 克 (6 7 2 . 0 6 毫莫耳) 碳酸氫鈉。在攪拌 1 0 分鐘後，添

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

加 28.0 克 (296.26 毫莫耳) 乙酸酐且持續攪拌 45 分鐘。反應混合物傳遞至一分離漏斗且以氯仿萃取 (3 X)。有機相在硫酸鈣上乾燥。過濾及溶劑之除去會提供 12.9 克 (100%) 之白色固體狀之產物。

 ^1H NMR (CDCl_3)

δ 1.86 - 1.95 (m , 1 H) ,
2.07 (d t , $J_1 = 5.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H) ,
2.26 - 2.42 (m , 2 H) ,
2.30 (s , 3 H) ,
2.44 (s , 3 H) ,
2.58 2.71 (m , 2 H) ,
3.05 (d , $J = 18.7 \text{ Hz}$, 1 H) 3.35 (d d , $J_1 = 3.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H) ,
4.15 - 4.20 (m , 1 H) ,
4.92 (d , $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H) ,
5.28 (d t , $J_1 = 2.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H) ,
5.72 - 5.82 (m , 1 H) ,
6.61 (d , $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H) ,
6.74 (d , $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H) 。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ (20.57 ,
34.97 , 40.15 , 42.42 , 42.82 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

4 6 . 1 6 , 5 8 . 6 6 , 6 5 . 6 6 , 9 2 . 1 3 ,
 1 1 9 . 6 6 , 1 2 0 . 8 8 , 1 2 7 . 5 6 ,
 1 3 1 . 5 6 , 1 3 2 . 0 7 , 1 3 2 . 5 9 ,
 1 3 3 . 9 5 , 1 4 8 . 5 6 , 1 6 8 . 3 7 .

b) 4 , 5 - α - 環氧基 - 6 - α - 羥基 - 3 - O -
 (1 2 - 特丁酯基十二烷酸 - 7 , 8 - 二氫 - 1 7 - 甲基
 嗎啡烷 :

在一含有 2 . 5 克 (7 . 6 4 毫莫耳) 4 , 5 - α -
 環氧基 - 3 - O - 乙鹽基 - 6 - α - 羥基 - 7 , 8 - 二氫
 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 / 4 0 毫升之二甲基甲鹽胺之溶液中
 , 在氮氣氛下 , 添加 0 . 2 克 (8 . 3 3 毫莫耳) 氫化鈉
 。在氣體完全發出後 , 添加含有 2 . 7 1 克 (8 . 0 8 毫
 莫耳) 1 2 - 溴十二烷酸特丁酯 / 8 毫升水之溶液。反應
 加熱至 5 0 °C 且保持 1 小 4 5 分鐘 , 同時藉薄層層析來偵
 測。反應混合物以乙酸乙酯來稀釋且以水洗。有機相在硫
 酸鎂上乾燥。過濾 , 溶劑之除去及以 2 0 % 甲醇 / 二氯甲
 烷在矽膠上之殘餘物之管柱層析會提供 3 . 7 9 克 (8 5 . 2 7 %) 之黏稠油狀之產物。

^1H NMR (CDCl_3)

δ 1 . 2 3 - 1 . 3 7 (m , 1 4 H) ,

1 . 4 4 (s , 9 H) ,

1 . 5 2 - 1 . 6 2 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

五、發明說明 (15)

- 1 . 6 8 - 1 . 9 0 (s , 3 H) ,
- 2 . 1 5 (s , 3 H) ,
- 2 . 2 0 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H)
- 2 . 2 5 - 2 . 4 0 (m , 2 H) ,
- 2 . 4 5 (S , 3 H) ,
- 2 . 5 4 - 2 . 6 4 (m , 1 H) ,
- 2 . 7 4 (b s , 1 H) , 3 . 0 3 (d , J =
- 1 8 . 5 H z , 1 H) ,
- 3 . 3 2 - 3 . 4 0 (m , 1 H) ,
- 3 . 9 4 - 4 . 0 6 (m , 2 H) ,
- 5 . 0 7 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) ,
- 5 . 1 5 - 5 . 2 0 (m , 1 H) ,
- 5 . 4 4 (d t , J 1 = 2 . 4 H z , J 2 =
- 1 0 . 2 H z , 1 H) ,
- 5 . 6 0 - 5 . 6 5 (m , 1 H) ,
- 6 . 5 2 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) ,
- 6 . 6 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 。

c) 4 , 5 - α - 環氧基 - 6 - α - 乙醯基 - 3 - O
- (1 2 - 特丁酯基十二烷酸) - 7 , 8 - 二氫 - 1 7 -
甲基嗎啡烷 :

在一含有 3 . 7 0 克 (6 . 3 6 毫莫耳) 4 , 5 - α
- 環氧基 - 6 - α - 乙醯基 - 3 - O - (1 2 特丁酯基十
二烷酸) - 7 , 8 - 二氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 / 1 0 0 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (16)

升乙醇之溶液中置入 10 % 鈀 / 碳且以氫氣加壓至 40 p s i g 。燒瓶搖盪 24 小時。反應混合物而後經由寅式鹽之塞過濾且在減壓除去溶劑。以 20 % 甲醇 / 二氯甲烷，在矽膠上之管柱層析會提供 3 . 19 克 (85 . 91 %) 產物。

 ^1H N M R (C D C l ₃)

δ 1 . 27 (b s , 14 H) ,
 1 . 44 (s , 9 H) ,
 1 . 38 - 1 . 92 (m , 8 H) ,
 1 . 78 (s , 3 H) ,
 2 . 25 (t , J = 7 . 7 H z , 2 H)
 2 . 25 - 2 . 30 (m , 4 H) ,
 2 . 41 (s , 3 H) ,
 2 . 36 - 2 . 45 (m , 1 H) ,
 2 . 51 - 2 . 57 (m , 1 H) ,
 2 . 99 (d , J = 18 . 4 H z , 1 H) ,
 3 . 11 (d d , J ₁ = 2 . 3 H z , J ₂ =
 5 . 0 H z , 1 H) ,
 3 . 93 - 4 . 13 (m , 2 H) ,
 4 . 60 (d , J = 5 . 9 H z , 1 H) ,
 5 . 29 - 5 . 34 (m , 1 H) ,
 6 . 59 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) ,
 6 . 69 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

 $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 19.14,

20.11 20.61 25.07, 25.96,
 26.04, 28.07, 29.05, 29.25,
 29.41, 29.49, 29.62, 35.59,
 36.58, 41.44, 41.99, 42.79,
 47.11, 59.64, 67.94, 69.69,
 79.84, 87.15, 115.33, 118.77
 , 126.29, 129.56, 141.11,
 146.85, 170.56, 173.33.

d) 4, 5- α -環氧基-6- α -羥基-3-O-
 (12-特丁酯基十二烷酸)-7, 8-二氫-17-
 甲基嗎啡烷:

在一含有 3.70 克 (5.14 毫莫耳) 4, 5- α -
 環氧基-6- α -乙醯基-3-O-(12-特丁酯基十
 二烷酸)-7, 8-二氫-17-甲基嗎啡烷 / 75 毫
 升甲醇及 9 毫升水之溶液中加入 0.92 克 (6.66 毫
 莫耳) 碳酸鉀。在室溫下攪拌過夜後，反應以乙酸乙酯稀
 釋且以水洗。有機相硫酸鈉上乾燥。過濾，溶劑之除去及
 以 30% 甲醇 / 二氯甲烷，在矽膠上之管柱層析會提供
 2.64 克 (88.33%) 產物。

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

1.27 (bs 14H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

1 . 4 4 (s , 9 H) ,

1 . 3 7 - 1 . 8 3 (m , 8 H) ,

1 . 9 0 (d t , J 1 = 5 . 0 H z , J 2 =

1 2 . 4 H z , 1 H) ,

2 . 2 0 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) ,

2 . 2 4 - 2 . 3 1 (m , 3 H) ,

2 . 3 6 - 2 . 4 5 (m , 1 H) ,

2 . 4 1 (s , 3 H) ,

2 . 5 3 - 2 . 5 8 (m , 2 H) 2 . 9 9 (d , J =

1 8 . 5 H z , 1 H) ,

3 . 1 1 (d d , J 1 = 2 . 8 H z , J 2 = 5 . 5 H z

, 1 H) ,

3 . 9 8 - 4 . 0 7 (m , 3 H) , 4 . 5 9 (d , J =

5 . 4 H z , 1 H) 6 . 6 1 (d , J = 8 . 2 H z ,

1 H) , 6 . 7 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H)

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1 9 . 0 1 ,

2 0 . 0 5 , 2 5 . 0 5 , 2 5 . 9 1 , 2 7 . 1 6 ,

2 8 . 0 6 , 2 9 . 0 2 , 2 9 . 2 2 , 2 9 . 3 5 ,

2 9 . 3 9 , 2 9 . 4 6 , 3 5 . 5 6 , 3 7 . 0 7 ,

4 2 . 4 0 , 4 1 . 9 1 , 4 2 . 8 1 , 4 6 . 8 3 ,

5 9 . 7 6 , 6 7 . 0 4 , 6 9 . 5 0 , 7 9 . 8 3 ,

9 0 . 2 0 , 1 1 4 . 8 1 , 1 1 9 . 0 9 ,

1 2 6 . 5 2 , 1 3 0 . 1 7 , 1 4 0 . 9 2 ,

1 4 6 . 4 2 , 1 7 3 . 3 3 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

五、發明說明 (19)

實施例 I I 4, 5 - α - 環氧基 - 6 - α - 羥基 - 3 -
O - (12 - 特丁酯基十二烷酸) - 7, 8
- 二氫 - 17 - 甲基嗎啡烷及 CP -
0597 之雜二聚物：

在一含 H B T O (10.8 毫克, 0.028 毫莫耳) / 1.5 毫升 D M F 之溶液中添加 CP - 0597 (25 毫克, 0.014 毫莫耳) / 0.5 毫升 D M F 中。混合物在定溫下攪拌且在 0.5 小時後, 添加一半之 4, 5 - α - 環氧基 - 6 - α - 羥基 - 3 - O - (12 - 特丁酯基十二烷酸) - 7, 8 - 二氫 - 17 - 甲基嗎啡烷 (13.9 毫克, 0.029 毫莫耳), 20 μ l D I E A / 0.5 毫升 D M F 之溶液。在 2 小時後, 添加殘餘之羧酸混合物且使混合物攪拌另外之 3.0 小時。所得之混合物以 50 毫升 E t ₂ O 且置於 0 °C 下過夜。醚被傾析且再次以 E t ₂ O 洗。所得之經離析物質溶於含有 10 % A c O H 之 C H ₃ C N / H ₂ O 中且使用 R P - H P L C (9 : 1 至 2 : 3 H ₂ O : C H ₃ C N + 0.1 % T F A , 在 60 分鐘期間) 。五餾份被結合, 蒸發且冷凍乾燥以得 12.3 毫克之白色固體狀之 3 - O - 烷基化之二氫嗎啡及 CP - 0597 5 雜二聚物。

分析：質譜在 Finnigan Lasermat 質譜上進行：理論 (M + H) 1761, 實測 (M + H) 1761。

胺基酸分析：A r g 3.08 (3), P r o

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

五、發明說明 (20)

1 . 4 4 (1) , H y p 0 . 8 8 (1) ; G l y
0 . 9 2 (1) , S e r 0 . 9 0 (1) 。

胺基酸序列：不給於殘基。

實施例 I I I 4 , 5 - α - 環氧基 - 3 - 羥基 - 6 - α
- O - (苄基 - 3 - 羧酸) - 7 , 8 - 二
去氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷。

在一含有 0 . 0 8 克 (0 . 1 8 毫莫耳) 之 4 , 5
- α - 環氧基 - 3 - 羥基 - 6 - α - O - (苄基 - 3 - 羧
酸) - 7 , 8 - 二去氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 / 5 . 5 毫升
乙醇及 2 毫升水之溶液中加入 0 . 0 3 克 (0 . 7 1 毫莫
耳) 氫氧化鋰單水合物。在室溫下攪拌過夜後，溶劑在減
壓下除去。殘餘物溶在水中且過濾。經由 R P - H P L C
之純化會在冷卻乾燥後提供白色固體狀之產物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2 . 0 5 - 2 . 1 4 (m
, 1 H) , 2 . 4 3 - 2 . 6 2 (m , 2 H) ,
2 . 8 3 - 2 . 9 3 (m , 1 H) ,
2 . 9 3 (s , 3 H) ,
3 . 1 1 (d , J = 2 2 \text{ Hz} , 1 H) ,
3 . 2 3 (s , 1 H) ,
3 . 4 0 - 3 . 4 8 (m , 2 H) ,
4 . 0 8 (b s , 2 H) ,
4 . 7 3 (d , J = 1 1 . 8 \text{ Hz} , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (21)

4 . 8 8 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) ,

5 . 1 2 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) ,

5 . 3 2 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) ,

5 . 9 1 (d , J = 1 0 . 1 H z , 1 H) ,

6 . 5 4 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) ,

6 . 7 3 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) ,

7 . 4 6 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) ,

7 . 6 4 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) ,

8 . 0 2 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) ,

8 . 1 9 (b s , 1 H) 。

L R M S 理論之 $C_{25}H_{25}N_1O_5$: 4 1 9 . 1 7 。

實測 4 2 0 (M + 1)

中間物 4 , 5 - α - 環氧基 - 3 - 羥基 - 6 - α - O - (苄基 - 3 - 羧基甲酯) - 7 , 8 - 二去氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷之製備如下 :

a) 4 , 5 - α - 環氧基 - 3 - 苄甲氧基 - 6 - α - 羥基 - 7 , 8 - 二去氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 :

在一含有 2 4 . 0 克 (3 1 . 6 4 毫莫耳) 嗎啡硫酸鹽五水合物 , 1 5 . 9 0 克 (5 7 . 0 3 毫莫耳) 三苯甲基氯及 5 . 5 0 克 (1 6 . 2 0 毫莫耳) 硫酸氫四丁基銨鹽 / 4 0 0 毫升二氯甲烷之混合物中加入 4 0 0 克 (1 3 6 . 0 0 毫莫耳) 0 . 3 4 M 氫氧化鉀。反應在室溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

激烈攪拌下過夜。

反應混合物以二物甲烷稀釋且有機相被分離。水相進一步以二氯甲烷萃取。經結合之有機相在硫酸鎂上乾燥。過濾，溶劑之除去及在矽膠上之管柱層析（以 5 % 甲醇／二氯甲烷而後 20 % 甲醇／二氯甲烷）會提供 14.20 克（42.53 %）之白色固體狀之產物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 – 1.66 (m , 1 H) , 1.92 (d t , J 1 = 4.8 \text{ Hz} , J 2 = 12.4 \text{ Hz} , 1 H) ,
2.10 – 2.32 (m , 3 H) ,
2.39 (s , 3 H) ,
2.43 – 2.60 (m , 2 H) ,
2.89 (d , J = 18.7 \text{ Hz} , 1 H) ,
3.24 (d d , J 1 = 3.9 \text{ Hz} , J 2 = 6.1 \text{ Hz} , 1 H) , 3.98 (b s , 1 H) ,
4.60 (d , J = 6.6 \text{ Hz} , 1 H) ,
5.16 (d t , J 1 = 3.0 \text{ Hz} , J 2 = 9.9 \text{ Hz} , 1 H) ,
5.45 – 5.53 (m , 1 H) ,
6.17 (d , J = 8.3 \text{ Hz} , 1 H) ,
6.35 (d , J = 8.2 \text{ Hz} , 1 H) ,
7.20 – 7.45 (m . 15 H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 20.57 ,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (23)

3 5 . 5 1 , 4 0 . 4 5 , 4 2 . 5 4 , 4 2 . 9 9 ,
 4 6 . 3 2 , 5 8 . 8 2 , 6 6 . 1 8 , 9 0 . 5 4 ,
 1 1 8 . 6 0 , 1 2 3 . 6 1 , 1 2 7 . 2 5 ,
 1 2 7 . 4 3 , 1 2 7 . 7 9 , 1 2 9 . 3 6 ,
 1 3 3 . 3 6 , 1 3 7 . 7 6 , 1 4 4 . 2 1 ,
 1 5 0 . 6 5 .

L R M S 理論之 $C_{36}H_{35}N_1O_3$: 5 2 7 . 2 5 ;

實測 : 5 2 8 (M + 1)

b) 4 , 5 - α - 環氧基 - 3 - 三苯甲氧基 - 6 -
 α - O - (苄基 - 3 - 羧基甲酯) - 7 , 8 - 二去氫 - 1
 7 - 甲基嗎啡烷 :

在一含有 2 . 5 0 克 9 4 . 7 4 毫莫耳) 4 , 5 -
 α - 環氧基 - 3 - 二苯甲氧基 - 6 - α - 羥基 - 7 , 8 -
 二去氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 / 3 0 毫升之二甲基甲醯胺之
 溶液中 , 在氮氣氛下 , 添加 0 . 1 3 克 (5 . 2 1 毫莫耳
) 氫化鈉及 1 . 1 9 克 (5 . 2 1 毫莫耳) 3 - 溴甲基苯
 甲酸甲酯。反應加熱至 5 0 °C 且保持 2 4 時。反應混合物
 以乙酸乙酯來稀釋且以鹽水及水洗。有機相在硫酸鎂上乾
 燥。過濾 , 溶劑之除去及以 5 % - 1 0 % 梯度之甲醇 / 二
 氯甲烷在矽膠上之殘餘物之管柱層析會提供 0 . 1 9 (6 . 0 0 %) 之產物。

$^1H NMR$ ($CDCl_3$) δ 1 . 5 0 - 2 . 6 0 (m

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

， 6 H) ， 2 . 3 0 (s ， 3 H) ，
 2 . 8 7 (d ， J = 1 9 . 1 H z ， 1 H) ，
 3 . 2 6 (b s ， 1 H) ，
 3 . 9 1 (s ， 3 H) ，
 3 . 3 9 (b s ， 1 H) ，
 4 . 5 4 (d ， J = 1 2 . 0 H z ， 1 H) ，
 4 . 7 8 (d ， J = 6 . 4 H z ， 1 H) ，
 4 . 8 3 (d ， J = 1 1 . 6 H z ， 1 H) ，
 5 . 2 1 (d ， J = 9 . 6 H z ， 1 H) ，
 5 . 6 9 (b d ， J = 9 . 7 H z ， 1 H) ，
 6 . 1 1 (d ， J = 8 . 5 H z ， 1 H) ，
 6 . 3 4 (d ， J = 8 . 0 H z ， 1 H) ，
 7 . 0 0 - 7 . 4 7 (m ， 1 8 H) ，
 7 . 5 5 (d ， J = 7 . 6 H z ， 1 H) 7 . 9 5
 (d ， J = 7 . 6 H z ， 1 H) ，
 8 . 0 3 (b s ， 1 H) 。

c) 4 , 5 - α - 環氧基 - 3 - 羥基 - 6 - α
 - O - (苄基 - 3 - 羧基甲酯) - 7 , 8 - 二去氫 - 1 7
 - 甲基嗎啡烷 :

在一含有 0 . 1 9 克 (0 . 2 8 毫莫耳) 4 , 5 - α
 - 環氧基 - 3 - 三苯甲氧基 - 6 - α - O - (苄基 - 3 -
 羧基甲酯) - 7 , 8 - 二去氫 - 1 7 - 甲基嗎啡烷 / 1 8
 毫升甲醇及 2 毫升二氯甲烷之溶液中添加 0 . 0 5 7 克對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

甲苯磺酸單水合物。在室溫下攪拌 0.5 小時，溶液以二氯甲烷稀釋且以飽和碳酸氫鈉溶液洗。有機相在硫酸鎂上乾燥。過濾，溶劑之除去曾提供所要之產物，且用於以下步驟中。

實施例 I V 4, 5- α -環氧基-3-羥基-6- α -O-(苄基-3-羧酸)-7, 8-二去氫-17-甲基嗎啡烷及 CP-0597 (CP-0903) 之雜二聚物：

在一含 HBTU (6.1 毫克, 0.016 毫莫耳) / 0.5 毫升 DMF 及 20 μ l DIEA 之溶液中添加 8.54 克 (0.010 毫莫耳) 實例 3 之 4, 5- α -環氧基-3-羥基-6- α -O-(苄基-3-羧酸)-7, 8-二去氫-17-甲基嗎啡烷及。在 0.5 小時後，添加此混合物於 CP-597 (20 毫克, 0.011 毫莫耳) / 1.5 毫升 DMF 之溶液且所得混合物攪拌 4 小時。所得之混合物以冷 Et₂O 稀釋，離心且傾析。所得之經物質溶於含有 10% AcOH / H₂O 中且使用 RP-HPLC (9:1 至 2:3 H₂O : CH₃CN + 0.1% TFA, 在 50 分鐘期間) 純化。所要餾份被結合，蒸發且冷凍乾燥以得 12.1 毫克之白色粉末狀之 6-O-烷基化二氫嗎啡及 CP-0597 5 雜二聚物。

質譜分析：理論 (M + 2) 1695，

實測 (M + 2) 1695。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

胺基酸分析：A r g 3 . 0 8 (3) ,

P r o 1 . 4 4 (1) , H y p 0 . 8 8 (1) ;

G l y 0 . 9 2 (1) , S e r 0 . 9 0 (1) 。

胺基酸序列：不給予殘基。

實例 V N - 苯基 - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌
啉基] - 9 - 羧基壬醯胺

在一含有 1 . 5 0 (3 . 2 3 毫莫耳) N - 苯基 - N
- [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啉基] - 9 - 甲酯基壬
醯胺 / 3 0 毫升甲醇和 1 0 毫升水之溶液中，在氮氣氛下
，添加 0 . 2 0 克 (4 . 7 7 毫莫耳) 氫氧化鋰單水合物
。在室溫下攪拌 2 4 小時後，反應混合物以二氯甲烷稀釋
且以 1 N 含水氫氯酸酸化。有機相被分離且在硫酸鎂上乾
燥。過濾，溶劑之除去及以 1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷之在矽
膠上之殘餘物的管柱層析會提供 0 . 8 5 克 (5 8 . 4 %
) 白色固體狀產物。

^1H N M R (C D C l ₃)

δ 1 . 1 7 - 1 . 3 0 (m , 6 H) ,

1 . 4 2 - 1 . 5 4 (m , 4 H) ,

1 . 6 3 - 1 . 7 6 (m , 2 H) ,

1 . 7 7 - 1 . 9 5 (, 4) ,

2 . 1 3 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) ,

2 . 4 9 (t , J = 1 1 . 7 H z , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

2 . 8 2 - 2 . 9 2 (m , 4 H) ,

3 . 3 5 (d , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) ,

4 . 6 5 - 4 . 8 5 (M , 1 H) ,

7 . 0 5 - 7 . 0 8 (m , 2 H) ,

7 . 1 5 - 7 . 2 9 (m , 5 H) ,

7 . 3 4 - 7 . 4 1 (m , 3 H) ,

1 2 . 1 6 (b s , 1 H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 2 5 . 0 6 ,

2 5 . 3 0 , 2 8 . 5 9 , 2 8 . 8 8 , 2 8 . 9 2 ,

2 8 . 9 6 , 3 1 . 6 0 , 3 4 . 8 5 , 5 0 . 9 0 ,

5 2 . 1 1 , 5 8 . 7 5 , 1 2 6 . 5 2 ,

1 2 8 . 5 5 , 1 2 8 . 5 9 , 1 2 9 . 4 5 ,

1 2 9 . 9 9 , 1 3 8 . 1 0 , 1 3 8 . 2 5 ,

1 7 3 . 1 7 , 1 7 7 . 8 1 .

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}_2\text{O}$

	% C	% H	% N
理 論	7 1 . 7 6	8 . 6 0	5 . 9 8
實 測	7 2 . 0 5	8 . 6 1	5 . 8 9

中間物 N - 苯基 - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 吡啶基] - 9 - 甲酯基壬醯胺製備如下：

a) . N - (苯胺基) - 1 - (2 - 苯乙基) 吡啶：

一種含有 5 . 0 克 (2 4 . 6 0 毫莫耳) 1 - 苯乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

哌啶，13.60 毫升 (149.24 毫莫耳) 苯胺和
 9.80 毫升 (49.20 毫莫耳) 5 N 氫氯酸 / 甲醇溶
 液在室溫下攪拌，同時添加 0.92 克 (14.64 毫莫
 耳) 氰基氫硼化鈉，接著添加 30 克 3 Å 分子篩。使反應
 在室溫下攪拌 3 天。過濾反應混合物且在減壓下除去溶劑
 。殘餘物溶在乙醚中且以水洗。有機相在硫酸鎂上乾燥。
 過濾，溶劑之除去及以 10 % 甲醇 / 二氯甲烷之在矽膠上
 之殘餘物的管柱層析會提供 4.51 克 (65.38 %)
 淡黃色固體狀之產物。

^1H NMR (CDCl_3)

δ 1.42 - 1.56 (m , 2 H) ,
 2.08 (d , $J = 12.4 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 2.19 (t , $J = 11.2 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 2.57 - 2.63 (m , 2 H) ,
 2.78 - 2.84 (m , 2 H) ,
 2.93 - 2.97 (m , 2 H) ,
 3.31 (bs , 1 H) , 3.51 (bs , 1 H) ,
 6.59 (d , $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 6.67 (t , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H) ,
 7.13 - 7.31 (m , 7 H) 。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 32.51 ,

33.84 , 49.84 , 52.38 , 60.55 ,
 113.17 , 117.13 , 125.97 ,
 128.32 , 128.61 , 129.24 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

1 4 0 . 3 2 , 1 4 7 . 0 2 .

b) N - 苯基 - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] - 9 - 甲酯基壬醯胺 :

在一含有 1 . 0 克 (3 . 5 7 毫莫耳) 4 - (苯胺基) - 1 - (2 - 苯乙基) 哌啶 / 2 0 毫升二氯甲烷之溶液中，在 0 °C，氮氣氛下加入 1 . 2 克 (5 . 4 4 毫莫耳) 壬二酸之酸氯化物。反應加溫至室溫過夜。反應混合物以二氯甲烷稀釋且以飽和碳酸氫鈉溶液洗。有機相在硫酸鎂上乾燥。過濾，溶劑之除去及以 1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷之在矽膠上之殘餘物的管柱層析會提供 1 . 6 0 克 (9 7 . 0 6 %) 產物。

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$
 δ 1 . 1 2 - 1 . 6 2 (m , 1 2 H) ,

1 . 7 8 - 1 . 8 2 (m , 2 H) ,

1 . 9 0 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) ,

2 . 1 6 (t , J = 1 1 . 7 H z , 2 H) ,

2 . 1 8 - 2 . 3 1 (m , 2 H) ,

2 . 5 0 - 2 . 5 6 (m , 2 H) ,

2 . 7 0 - 2 . 7 6 (M , 2 H) ,

3 . 0 0 (b d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) ,

3 . 6 5 (s , 3 H) ,

4 . 6 8 (t t , J 1 = 4 . 0 H z , J 2 =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

1 2 . 1 H z , 1 H) ,

7 . 0 5 - 7 . 4 2 (m , 1 0 H) 。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 2 4 . 7 8 ,

2 5 . 2 9 , 2 8 . 8 3 , 2 8 . 8 6 , 2 8 . 9 6 ,

3 0 . 5 3 , 3 3 . 7 7 , 3 3 . 9 6 , 3 4 . 8 4 ,

5 1 . 3 3 , 5 2 . 0 8 , 5 3 . 0 5 , 6 0 . 4 0 ,

1 2 5 . 9 4 , 1 2 8 . 1 8 , 1 2 8 . 2 9 ,

1 2 8 . 5 5 , 1 2 9 . 1 9 , 1 3 0 . 3 8 ,

1 3 8 . 8 4 , 1 4 0 . 1 8 , 1 7 2 . 6 7 。

實例 V I N - 苯基 - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 -
哌啶基] - 9 - 羧基壬醯胺及 C P - 0 5 9 7
之雜二聚物 (即 C P - 0 7 1 9)

泛特尼類似物 N - 苯基 - N - [1 - (2 - 苯乙基)
- 4 - 哌啶基] - 9 - 羧基壬醯胺和 C P - 0 5 9 7 之雜
二聚物藉著如實例 4 中所述之類似方法製備。粗製物質溶
在 $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN} / \text{AcOH}$ (8 : 2 : 1) 中且藉
 $\text{RP} - \text{HPLC}$ (9 : 1 至 2 : 3 $\text{H}_2\text{O} : \text{CH}_3\text{CN}$,
含 0 . 1 % TFA , 6 0 分鐘) 純化。純餾份被結合, 蒸
發且冷凍乾燥以得 1 4 . 0 毫克雜二聚物。

質譜分析: 理論之 ($M + 1$) 1 7 2 6 ;

實測 ($M + 1$) 1 7 2 6 。

胺基酸分析: A r g 3 . 1 (3) ,

P r o 0 . 9 1 (1) , H y p 1 . 1 2 (1) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

G l y 1 . 0 (1) , S e r 0 . 9 8 (1) ,
T h i 0 . 9 3 (1) 。

實例 V I I N - (4 - 苯基乙酸) - N - [1 - (2 -
苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺

在一含有 1 . 2 1 克 (2 . 9 6 毫莫耳) N - (4 -
苯基乙酸甲酯) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶
基] 丙醯胺 / 4 0 毫升甲醇和 1 0 毫升水之溶液中，在氮
氣氛下，添加 0 . 2 5 克 (5 . 9 6 毫莫耳) 氫氧化鋰單
水合物。混合物加熱至 5 0 °C 。 2 小時後，在減壓下除去
甲醇。含水殘餘物經由 R P - H P L C 純化，在冷凍乾燥
後以提供 1 . 3 9 克 (9 2 . 3 4 %) 白色固體狀之產物
。

¹H N M R (D M S O d ₆) δ 0 . 9 9
(t , J = 7 . 4 H z , 3 H) ,
1 . 7 5 - 1 . 8 5 (m , 2 H) ,
1 . 9 2 - 2 . 0 1 (m , 4 H) ,
2 . 9 0 - 3 . 0 4 (m , 4 H) ,
3 . 1 5 - 3 . 2 1 (m , 2 H) ,
3 . 6 2 (b s , 4 H) ,
4 . 7 0 - 4 . 8 8 (m , 1 H) ,
7 . 0 2 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) ,
7 . 1 6 - 7 . 3 2 (m , 5 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

7 . 3 8 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) ,

1 2 . 3 0 (b s , 1 H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (D M S O d_6) δ 8 . 7 2 ,

2 6 . 9 2 , 2 7 . 5 8 , 2 9 . 6 0 , 4 0 . 0 1 ,

4 8 . 6 3 , 5 1 . 1 6 , 5 7 . 0 2 , 1 2 6 . 4 0 ,

1 2 7 . 8 9 , 1 2 8 . 0 9 , 1 2 8 . 9 6 ,

1 2 9 . 9 6 , 1 3 4 . 9 6 , 1 3 5 . 4 6 ,

1 7 1 . 0 6 , 1 7 2 . 9 5 .

L R M S 理論之 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ 3 9 4 . 2 2 .

實測 3 9 5 (M + 1) .

中間物 N - (4 - 苯基乙酸甲酯) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺製備如下：

a) 4 - (4 - 甲酯基甲基苯基胺基) - 1 - (2 - 苯乙基) 哌啶：

在一含有 5 . 0 克 (2 4 . 6 0 毫莫耳) 1 - 苯乙基哌啶，9 . 9 2 克 (4 9 . 1 9 毫莫耳) 4 - 胺基 - 苯基乙酸甲酯及 9 . 8 毫升 (4 9 . 0 0 毫莫耳) 5 N 氫氯酸 ϕ 甲醇 / 5 0 毫升甲醇之溶液中，在氮氣氛下，添加 0 . 9 2 克 (1 4 . 6 4 毫莫耳) 氰基氫硼化鈉接著添加 3 0 克 3 Å 分子篩。在室溫下攪拌 7 2 小時後，反應混合物經由寅式鹽塞過濾且在減壓下除去溶劑。殘餘物溶在乙醚中且以水洗。有機相在硫酸鎂上乾燥。過濾，溶劑之除

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

去及以 10% 甲醇 / 二氯甲烷，在矽膠上之管柱層析，會提供 1.49 克 (17.14%) 產物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1.44 - 1.58 (m , 2 H) ,
 2.05 - 2.11 (m , 2 H) ,
 2.22 (d t , J 1 = 2.0 Hz , J 2 =
 11.5 Hz , 2 H) ,
 2.59 - 2.65 (m , 2 H) ,
 2.80 - 2.85 (m , 2 H) ,
 2.94 - 3.00 (m , 2 H) ,
 3.22 - 3.36 (m , 1 H) ,
 3.50 (s , 2 H) ,
 3.67 (s , 3 H) ,
 6.55 (d , J = 8.6 Hz , 2 H) ,
 7.07 (d , J = 8.6 Hz , 2 H) ,
 7.18 - 7.35 (m , 6 H) 。

b) N - (4 - 苯基乙酸甲酯) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺

在一含有 1.45 克 (4.10 毫莫耳) 4 - (4 - 甲酯基甲基苯基胺基) - 1 - (2 - 苯乙基) 吡啶 / 40 毫升二氯甲烷之溶液中，在 0 °C 氮氣氛下，添加 0.55 毫升 (6.33 毫莫耳) 丙醯氯。加溫反應至室溫過夜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

混合物以二氯甲烷稀釋且以水洗。有機相在硫酸鎂上乾燥。過濾，溶劑之除去及以 10 % 甲醇 / 二氯甲烷，在矽膠上之殘餘物的管柱層析，會提供 1.28 克 (76.23 %) 產物。

 ^1H NMR (CDCl_3)

δ 1.01 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H) ,
 1.42 (dq , $J_1 = 3.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 1.72 - 1.86 (m , 2 H) ,
 1.93 (q , $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 2.15 (t , $J = 10.4 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 2.50 - 2.56 (m , 2 H) ,
 2.70 - 2.76 (m , 2 H) ,
 3.00 (bd , $J = 11.6 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 3.65 (s , 2 H) ,
 3.74 (s , 3 H) ,
 4.69 (tt , $J_1 = 4.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H) ,
 7.03 (d , $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H) ,
 7.13 - 7.29 (m , 5 H) ,
 7.31 (d , $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H) 。

 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 9.58 , 28.52

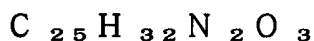
, 30.56 , 33.85 , 40.65 , 52.09 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

5 2 . 1 6 , 5 3 . 0 8 , 6 0 . 4 8 , 1 2 5 . 9 9 .
 , 1 2 8 . 3 5 , 1 2 8 . 6 0 , 1 3 0 . 1 7 ,
 1 3 0 . 5 2 , 1 3 4 . 2 3 , 1 3 7 . 7 8 ,
 1 4 0 . 2 4 , 1 7 1 . 4 5 , 1 7 3 . 4 8 .



	% C	% H	% N
理論	7 3 . 5 0	7 . 8 9	6 . 8 6
實測	7 3 . 3 2	7 . 8 1	6 . 7 7

實例 V I I I N - (4 - 苯基乙酸) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺及 C P - 0 5 9 7 之雜二聚物 (即 C P - 0 8 7 2)

泛特尼類似物 N - (4 - 苯基乙酸) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺及 C P - 0 5 9 7 之雜二聚物藉著實例 I V 中所述之類似偶合之方法製備。粗製之雜二聚物溶在 1 % A c O H / H₂O 中且在 R P - H P L C (9 : 1 至 3 5 : 6 5 H₂O = C H₃C N , 含 0 . 1 % T F A , 在 3 0 分鐘內) 上純化。純的餾份被結合, 蒸發且冷凍乾燥以得 1 5 . 4 毫克白色粉末狀之雜二聚物, C P - 0 8 7 2 0 。

質譜分析: 實測 1 6 7 2

實例 I X N - 苯基 - N [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 羧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

基 - 4 - 哌啶基) 丙 醯 胺

在一含有 0 . 5 0 克 (1 . 1 4 毫莫耳) 4 - 苯基胺基 - 1 - [2 - 苯乙基 - 4 - 羧基] 哌啶 / 1 0 毫升二氯甲烷及 0 . 2 3 毫升 (1 . 6 5 毫莫耳) 三乙胺之溶液中，在氮氣氛下，添加 0 . 1 6 毫升 (1 . 8 4 毫莫耳) 丙醯氯。加溫反應至室溫過夜。在減壓下除去溶劑。以 2 0 % 甲醇 / 二氯甲烷，在矽膠上之殘餘物的管柱層析，會提供 0 . 4 0 克 (9 2 . 2 %) 產物。

$$^1\text{H} \text{ (D M S O } d_6 \text{) } \delta \text{ 0 . 9 2}$$

$$\text{ (t , J = 7 . 5 0 H z , 3 H) ,}$$

$$1 . 8 7 \text{ (q , J = 7 . 4 H z , 2 H) ,}$$

$$1 . 9 0 - 2 . 1 0 \text{ (m , 2 H) ,}$$

$$2 . 3 5 - 2 . 5 0 \text{ (m , 2 H) ,}$$

$$2 . 9 7 - 3 . 0 4 \text{ (m , 2 H) ,}$$

$$3 . 1 9 - 3 . 7 8 \text{ (m , 6 H) ,}$$

$$7 . 2 0 - 7 . 4 6 \text{ (m , 1 0 H) .}$$

$$^{13}\text{C N M R} \text{ (D M S O } d_6 \text{) } \delta \text{ 7 . 6 3 ,}$$

$$2 7 . 1 7 , 2 8 . 5 7 , 2 8 . 8 5 , 4 7 . 8 4 ,$$

$$5 5 . 6 9 , 5 8 . 3 8 , 1 2 5 . 4 5 , 1 2 7 . 1 8$$

$$, 1 2 7 . 4 9 , 1 2 8 . 0 3 , 1 2 8 . 8 3 ,$$

$$1 3 5 . 0 3 , 1 3 7 . 2 0 , 1 7 2 . 2 7 .$$

$$\text{L R M S 理論之 } \text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 : 3 8 0 . 2 1 .$$

$$\text{實測 : } 3 8 1 \text{ (M + 1) .}$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

中間物 4 - 苯基胺基 - 1 - { 2 - 苯乙基 - 4 - 羧基 } 哌啶製備如下：

a) 4 - 苯基胺基 - 4 - 氰基 - 1 - (2 - 苯乙基) 哌啶：

在一含有 14 . 6 克 (71 . 82 毫莫耳) 1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶及 66 毫升 (72 . 43 毫莫耳) 苯胺 / 50 毫升冰乙酸之溶液中，逐滴添加 5 . 14 克 (78 . 93 毫莫耳) 氰化鉀 / 15 毫升水溶液，同時以冰浴保持反應溫度在 20 °C 以下。在室溫下攪拌 48 小時後，反應混合物倒入含有 93 毫濃氫氧化銨之冰中。水相被滲析且棕色油溶於氯仿中且以水洗。有機相在碳酸鉀上乾燥。過濾及溶劑之除去會提供一棕色固體。由異丙醇之再結晶會提供 7 . 77 克 (35 . 42 %) 產物。

^1H NMR (CDCl_3)

δ 1 . 94 (d t , $J_1 = 3 . 7$, $J_2 = 13 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) ,

2 . 36 (d t , $J_1 = 2 . 5 \text{ Hz}$, $J_2 = 13 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) ,

2 . 48 - 2 . 56 (m , 2 H) ,

2 . 63 - 2 . 69 (m , 2 H) ,

2 . 75 - 2 . 82 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

2 . 8 7 - 2 . 9 5 (m , 2 H) ,

3 . 6 5 (s , 1 H) ,

6 . 9 0 - 6 . 9 5 (m , 3 H) ,

7 . 1 8 - 7 . 3 5 (m , 2 H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 3 3 . 7 5 ,

3 6 . 1 8 , 4 9 . 3 4 , 5 9 . 8 7 , 1 1 7 . 9 0 ,

1 2 0 . 6 1 , 1 2 1 . 0 2 , 1 2 6 . 1 3 ,

1 2 8 . 4 2 , 1 2 8 . 6 4 , 1 2 9 . 3 0 ,

1 4 0 . 0 6 , 1 4 3 . 2 8 .

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$

	% C	% H	% N
理論	7 8 . 6 5	7 . 5 9	1 3 . 7 6
實測	7 8 . 3 9	7 . 6 9	1 3 . 7 4

b) 4 - 苯基胺 - 1 - [2 - 苯乙基 - 4 - 羧醯胺]
哌啶 :

在一含有 5 . 4 2 克 (1 7 . 7 5 毫莫耳) 4 - 苯基
胺 - 4 - 氰基 - 1 - (2 - 苯乙基) 哌啶 / 1 0 0 毫升甲
醇之混合物中添加 2 . 8 2 克 (7 0 . 5 0 毫莫耳) 氫氧
化鈉 , 接著加入 7 . 6 毫升 (7 4 . 3 9 毫莫耳) 之

3 0 % 過氧化氫水溶液。反應混合物在氮氣氛下加熱以迴
流過夜。反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷萃取。有機相
在硫酸鎂上乾燥。過濾, 溶劑之除去及以 1 5 % 甲醇 / 二
氯甲烷之在矽膠上的殘餘的管柱層析, 會提供 2 . 5 6 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

44.59%) 產物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.96

(d , $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2 H) ,

2.12 - 2.21 (m , 2 H) ,

2.35 (d t , $J_1 = 3.9 \text{ Hz}$, $J_2 =$

13.4 Hz , 2 H) ,

2.55 - 2.61 (m , 2 H) ,

2.75 - 2.87 (m , 9 H) ,

4.02 (s , 1 H) ,

5.42 (d , $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H) ,

6.64 (d , $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H) ,

6.81 (t , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H) ,

6.87 (b s , 1 H) ,

7.16 - 7.30 (m , 7 H) 。

c) 4 - 苯基胺基 - 1 - [2 - 苯乙基 - 4 - 羧基]

哌啶：

一含有 2.55 克 (7.88 毫莫耳) 4 - 苯基胺 - 1 - [2 - 苯乙基 - 4 - 羧醯胺] 哌啶及 1.33 克 (23.70 毫莫耳) 氫氧化鉀 / 20 毫升二氯甲烷之混合物加熱以迴流 4 小時。反應混合物以水浴冷卻且添加 10 毫升 (40 毫莫耳) 之 4 N 氫氯酸 / 二噁烷，接著添加 100 毫升乙醚。固體被過濾且進一步以 RP - HPLC 純化，以在冷凍乾燥後提供 2.5 克 (72.64%) 產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

物。

L R M S 理論之 $C_{20}H_{24}N_2O$: 3 2 4 . 1 8 。

實測 : 3 2 5 (M + 1)

實例 X N - 苯基 - N - [1 - 2 - 苯乙基) - 4 - 羥基
- 4 - 哌啶基] 丙醯胺及 C P - 0 5 9 7 之雜二
聚物 (即 C P - 0 8 2 3)

泛特尼衍生物 N - 苯基 - N - [1 - 2 - 苯乙基) -
4 - 羥基 - 4 - 哌啶基] 丙醯胺及 C P - 0 5 9 7 之雜二
聚物藉著如實例 I V 中所述之類似偶合方法來製備。粗製
之雜二聚物在 R P - H P L C 上純化。純的餾份被結合，
蒸發且冷凍乾燥以得 2 . 3 毫克白色粉末狀之雜二聚物
C P - 0 8 2 3 。

質譜資料：理論之 (M + 1) 1 6 5 4 。

實測 (M + 1) 1 6 5 4 。

實例 X I 延長之 3 - 經取代之泛特尼類似物

在 0 °C 下，在 - N - 苯基 - 3 - (2 - 羧基乙基) -
N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺 (
1 . 2 5 克，3 . 0 0 毫莫耳) 及 3 - 胺基苯基乙酸甲酯
(0 . 7 4 克，3 . 6 7 毫莫耳) / 6 毫升 D M F 之溶液
中添加 D I E A (2 . 1 3 毫升；1 2 . 2 4 毫莫耳) 及
H B T U (1 . 0 2 克，4 . 2 8 毫莫耳) 。所得混合物
攪拌過夜，加溫至室溫。混合物以 E t O A c 稀釋且以水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (41)

洗 (3×20 毫升) 且乾燥 ($MgSO_4$) 。溶液被蒸發且在矽膠上純化 ($EtOAc$ 至 $5\% MeOH / EtOAc$) 以得 1.42 克 (81%) 順式 / 反式異構物混合物形之偶合產物。

在 $0^\circ C$ 下，在一含有 1.40 克 (2.45 毫莫耳) 此甲基酯 / 12 毫升甲醇之溶液中，添加 0.26 克 (6.1 毫莫耳) 氫氧化鋰單水合物 / 3 毫升水之溶液。混合物被攪拌，加溫至室溫過夜。此溶液以 $1N HCl$ 酸化且所得固體被過濾且以水洗。固體在真空下乾燥 48 小時以得 1.20 克 (90.4%) 所要之苯基乙酸衍生物。此物質被使用，於稍後之偶合步驟中無進一步純化。

在 $0^\circ C$ 下，在一泛特尼苯基乙酸衍生物 (0.30 克， 0.553 毫莫耳) 及 3 -胺基丙酸乙酯。 HCl (0.102 克， 0.663 毫莫耳) / 5 毫升 DMF 之溶液中，添加 $DI EA$ 。在 10 分鐘後，在 5 分鐘內添加 $HBTU$ (0.294 克， 0.775 毫莫耳) 且加溫混合物至室溫過夜。所得混合物以 $EtOAc$ 稀釋，以水洗 (3×20 毫升) 且乾燥 ($MgSO_4$) 。 $MgSO_4$ 被過濾且溶液蒸發以得粗製之產物，其在矽膠上純化 ($9:1 EtOAc / MeOH$)， 0.300 克 (83%) 。此酯類用在稍後之水解步驟中。

在一含有 290 毫升 (453 毫莫耳) 先後預備之酯 / $MeOH$ (8 毫升) 之溶液中，在 $0^\circ C$ 下添加氫氧化鋰單水合物 (40 毫克， 1.10 毫莫耳) 2.0 毫升水之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

溶液。使此混合物加溫至室溫過夜。蒸發甲醇且所得殘餘物在 R P - H P L C 上純化以得異構物 A 和 A 和 B 之混合物。分析性 R P - H P L C 資料 (9 0 : 1 0 至 0 : 1 0 0) $H_2O : CH_3CN + 0.1\% TFA$ 線性梯度 2 5 分鐘) , Y M L - A Q - 3 0 2 - 5 , $150 \times 4.6 mm$; 異構物 A : 1 1 . 9 0 分鐘 , 異構物 B : 1 2 . 7 0 分鐘。

異構物 A :

1N N M R ($CDCl_3$) δ 1 . 0 1 (t , $J = 7.1 Hz$, 3 H) ,
 1 . 4 0 - 5 . 6 5 (m , 1 H) ,
 1 . 7 7 - 2 . 2 0 (m , 3 H) ,
 1 . 9 3 (q , $J = 7.4 Hz$, 2 H) ,
 2 . 2 0 - 2 . 3 5 (m , 1 H) ,
 2 . 3 5 - 2 . 5 5 (m , 3 H) ,
 2 . 5 5 - 2 . 7 0 (m , 1 H) ,
 2 . 7 5 - 3 . 1 0 (m , 4 H) ,
 3 . 1 0 - 3 . 3 0 (m , 1 H) ,
 3 . 3 0 - 3 . 5 0 (m , 3 H) ,
 3 . 4 8 - 3 . 6 4 (m , 3 H) ,
 4 . 1 0 (d , $J = 10.8 Hz$, 1 H) ,
 4 . 9 2 (b r s , 1 H) ,
 6 . 1 4 (b r s , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (43)

6 . 9 7 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) ,

7 . 1 1 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) ,

7 . 2 3 - 7 . 3 0 (m , 5 H) ,

7 . 3 5 - 7 . 4 8 (m , 6 H) ,

9 . 1 5 (b r s , 1 H) ,

1 0 . 1 0 (b r s , 1 H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 9 . 6 0 , 2 5 . 7 2

, 2 7 . 5 0 , 2 8 . 5 1 , 3 0 . 5 1 , 3 3 . 1 7 ,

3 4 . 0 7 , 3 4 . 7 7 , 3 6 . 5 6 , 4 3 . 5 9 ,

5 1 . 9 2 , 5 7 . 2 6 , 5 8 . 7 2 , 1 1 9 . 6 3 ,

1 2 1 . 2 2 , 1 2 5 . 6 8 , 1 2 7 . 4 7 ,

1 2 8 . 5 6 , 1 2 9 . 0 3 , 1 2 9 . 3 5 ,

1 2 9 . 6 4 , 1 2 9 . 9 6 , 1 3 0 . 2 0 ,

1 3 5 . 1 8 , 1 3 5 . 3 5 , 1 3 8 . 5 3 ,

1 7 1 . 1 6 , 1 7 1 . 4 1 , 1 7 5 . 3 5 .

質譜分析：理論之 ($M + 1$) 6 1 3 .

實測 ($M + 1$) 6 1 4 .

a) N - 苯基 - 3 - (2 - 甲酯基乙基) - N - [2 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺

在 0 °C , 氮氣氛下 , 在一含有 1 . 5 0 克 (4 . 0 9 毫莫耳) 4 - (苯基胺基) - 3 - (2 - 甲酯基) - 1 - (2 - 苯乙基) 哌啶 (依 B o r n e 等人 , J. Med. Chem. 27:1271 (1984) 製備) / 3 0 毫升二氯甲烷之溶液中 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

添加 0 . 4 3 毫升 (4 . 9 毫莫耳) 丙醯氯。使反應混合物加溫至室溫且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗。有機層在硫酸鎂上乾燥。過濾，溶劑之除去及以 5 % 甲醇 / 二氯甲烷，在矽膠上之殘餘物的管柱層析。會提供 1 . 6 4 克 (9 4 . 9 6 %) 順式 / 反應異構物，混合物形式之產物。

^1H (C D C l ₃) δ [1 . 0 0 (t , J = 7 . 5 H z) , 1 . 0 3 (t , J = 7 . 4 H z) , 3 H] ,
1 . 4 0 - 1 . 6 0 (m , 2 H) ,
1 . 7 1 - 2 . 0 0 (m , 3 H) ,
2 . 0 9 - 2 . 6 0 (m , 8 H) ,
2 . 6 7 - 2 . 7 6 (m , 2 H) ,
2 . 9 8 - 3 . 1 0 (m , 2 H) ,
2 . 6 9 (s , 3 H) ,
[4 . 3 2 - 4 . 4 2 (m) ,
4 . 5 6 - 4 . 7 0 (m) , 1 H] ,
7 . 1 3 - 7 . 5 0 (m , 1 0 H) 。

b) N - 3 - (2 - 羧基乙基) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺：

一種含有 0 . 4 1 6 克 (0 . 9 9 毫莫耳) N - 苯基 - 3 - (2 - 甲酯基乙基) - N - [1 - (2 - 苯乙基) - 4 - 哌啶基] 丙醯胺及 0 . 1 0 克 (2 . 3 8 毫莫耳) 氫氧化鋰單水合物 / 2 0 毫升甲醇和 5 毫升之溶液，在室溫下攪拌過夜。溶劑在減壓下除去且殘餘物經由 R P -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

H P L C 純化，以在冷凍乾燥後，提供 0 . 3 2 9 克 (8 4 . 6 6 %) 白色固體狀之產物。

^1H N M R (C D C l ₃) δ [0 . 9 8 (t , J = 7 . 4) , 1 0 0 (t , J = 7 . 4) , 3 H) , 1 . 4 9 - 1 . 5 2 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 2 . 1 0 (m , 3 H) , 1 . 9 8 (q , J = 7 . 4 , 2 H) , 2 . 1 0 - 2 . 7 0 (m , 4 H) , 2 . 7 5 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 9 0 - 3 . 4 0 (m , 4 H) , 3 . 5 9 (d , J = 1 1 . 3 , 1 H) , 3 . 8 4 (d , J = 1 2 . 1 , 1 H) , [4 . 5 (b s) , 4 . 8 5 (b s) , 1 H] , 6 . 9 5 - 7 . 4 5 (m , 1 0 H) 。

^{13}C N M R (C D C l ₃) δ 9 . 5 4 , 9 . 6 0 , 2 5 . 0 4 , 2 5 . 1 7 , 2 7 . 3 8 , 2 8 . 4 6 , 2 8 . 9 1 , 3 0 . 1 1 , 3 0 . 3 2 , 3 0 . 9 1 , 3 1 . 1 1 , 3 5 . 9 5 , 5 1 . 7 8 , 5 2 . 8 0 , 5 5 . 8 3 , 5 7 . 9 7 , 5 8 . 7 9 , 1 2 7 . 2 3 , 1 2 8 . 6 0 , 1 2 8 . 6 5 , 1 2 8 . 9 5 , 1 2 9 . 0 4 , 1 2 9 . 5 1 , 1 3 0 . 1 0 , 1 3 6 . 0 5 , 1 7 5 . 2 2 , 1 7 5 . 5 8 , 1 7 6 . 3 4 , 1 7 6 . 8 4 。

L M R S 理論之 C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃ : 4 0 8 . 2 4 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

實測 4 0 9 (M + 1) 。

實例 X I I 延伸之 3 - 取代泛特尼類似物 (異構物 A)
和 C P - 0 5 9 7 之雜二聚物 (C P -
0 8 8 0)

藉如實例 I V 中所述之類似偶合步驟製備由實例 X I
之異構物 A 和 C P - 0 5 9 7 之雜二聚物。粗製之物質溶
在 1 0 % 乙酸 / H₂O 中且在 R P - H P L C (9 0 :
1 0 至 3 5 : 6 5 , H₂O : C H₃C N + 0 . 1 % T F A
, 在 5 5 分鐘內) 上純化。所要之餾份被結合, 蒸發且冷
凍乾燥, 以給予 1 8 . 4 毫克白色粉末狀之泛特尼 C P -
0 5 9 7 雜二聚物 C P - 0 8 8 0 。

質譜分析: 理論之 (M + 2) 1 8 8 9 。

實測 (M + 2) 1 8 8 9 。

實例 X I I I B 2 受體拮抗劑活性

依照 Trautschold 所述之普遍接受的神經肽分析方法
(Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.
25, Springer - Verlag, pp 53-55 (1969)) 分析化合
物在天竺鼠迴腸上之 B₂受體拮抗劑活性, 以供抑制緩激
肽之向肌的活性。

依普遍接受之方式, 如 Suhild 所描述供生物活性化
合物之拮抗劑 (Birt. J. Pharmacol, 2 : 1 8 9 (1
9 4 7)) 且以 p A₂值表達者 (表 I) , 來測定抑制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

效力。

實例 X I V 電刺激 - G P I

使用經電刺激之天竺鼠迴腸分析，在試管內評估 B K A_n / μ - 類鴉片受體激動劑雜二聚物之 μ - 類鴉片受體活性。此分析在此技藝中是習知的。結果描述於表 I 中。在表 I 中所述之有雜二聚物包括 B K A_n 肽 C P - 0 5 9 7 (除非另有指明) :

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g

或其經修飾之類似物，且經由 R₁ 及 R₂ 基所示之鍵結部分 X 來鍵結至 μ - 類鴉片激動劑上。

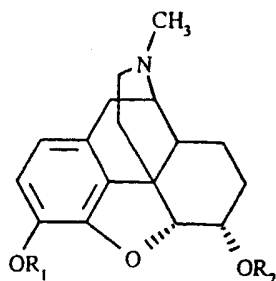
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

表 I

3-O-烷基化之二氫嗎啡雜二聚物：



(所有化合物鍵結在CP-0597之N-末端上(除非另有指明))

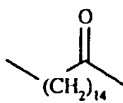
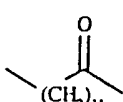
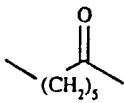
*=所有化合物鍵結在B-9340之N-末端上：B9340

CP#	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPA)
695		H	5.9	8.3
699		H	<5	8.5
756		H	5.28	8.4
834		H	<5	8.2

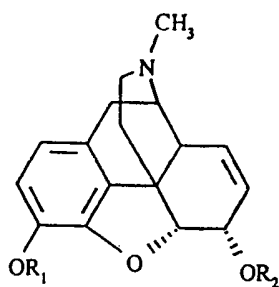
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

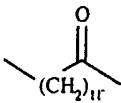
五、發明說明 (49)

CP#	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPA)
844		H	5.6	7.5
*697		H	6.3	8.3
*700		H	<5	8.1

3-0-烷基化之嗎啡雜二聚物



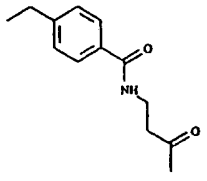
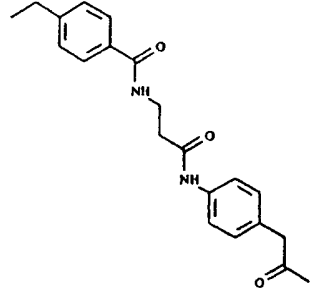
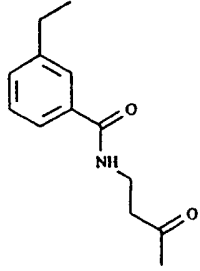
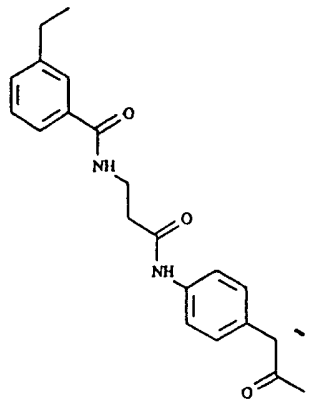
(所有化合物鍵結在CP-0597之 N-末端上)

CP#	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
731		H	5.6	7.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

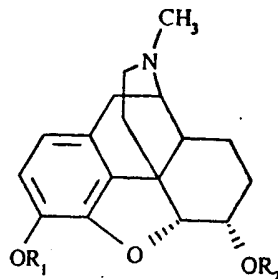
CP#	R1	R2	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
833		H	<5	7.9
836		H	<5	7.5
861		H	<5	8.5
862		H	<5	8.4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

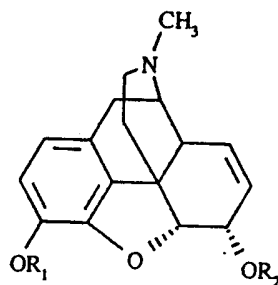
6-0-烷基化之二氫嗎啡雜二聚物：



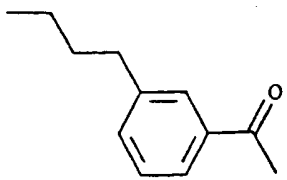
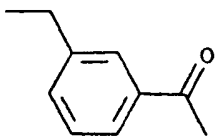
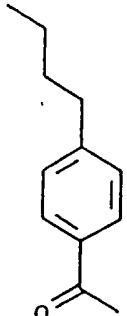
(所有化合物鍵結在CP-0597之 N-末端上)

CP#	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
896	H		6.5	8.7
900	H		6.8	8.0

6-0-烷基之嗎啡雜二聚物：



五、發明說明 (52)

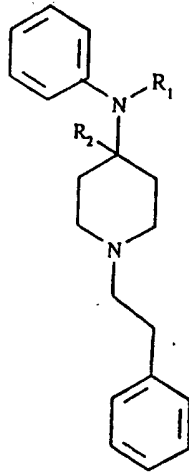
CP#	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
902	H		6.2	8.7
903	H		6.8	8
905	H		6.7	7.9
906	H		6.9	7.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

經苯胺基取代之泛特基(Fentanyl)雜二聚物：



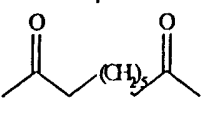
(所有化合物鍵結在CP-0597之 N-末端上)

CP#	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPA)
718		H	<5	8.5
719		H	6.1	8.6
847		CH ₂ OCH ₃	5.5	8.7

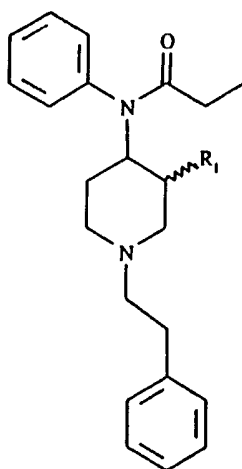
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

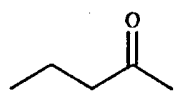
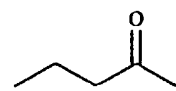
五、發明說明 (54)

CP#	R1	R2	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK_2, pA_2 (GPA)
859		CH_2OCH_3	5.2	8

C-3經取代之泛特基雜二聚物：



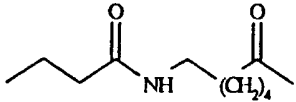
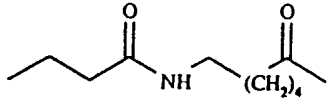
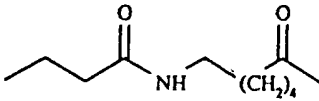
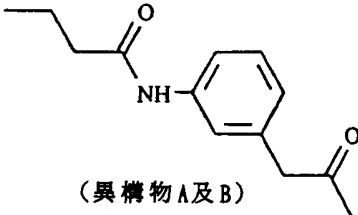
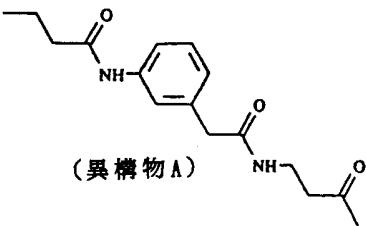
(所有化合物鍵結在CP-0597之 N-末端上)

CP#	R1	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK_2, pA_2 (GPI)
849	 (異構物A)	5.6	8.1
850	 (異構物A及B)	5.6	8.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

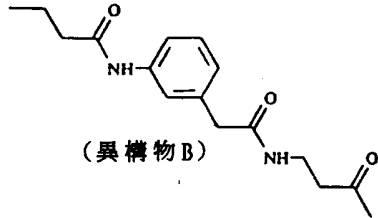
五、發明說明 (55)

CP#	R1	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
753	 (異構物 A)	6.3	8.1
754	 (異構物 B)	5.9	7.2
755	 (異構物 A 及 B)	6.2	8.1
874	 (異構物 A 及 B)	5.5	8.1
880	 (異構物 A)	6.9	8.4

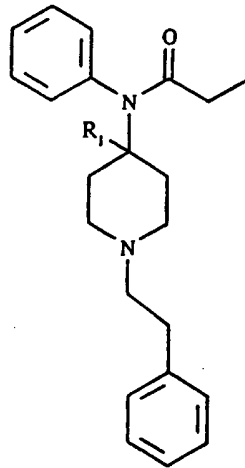
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

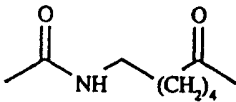
訂

五、發明說明 (56)

CP#	R1	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
881	 (異構物B)	5.6	7.8

C-4經取代之泛特基雜二聚物：

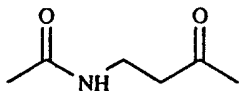
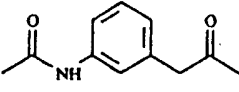


CP#	R1	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
815		5.9	6.6
823		5.8	8.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

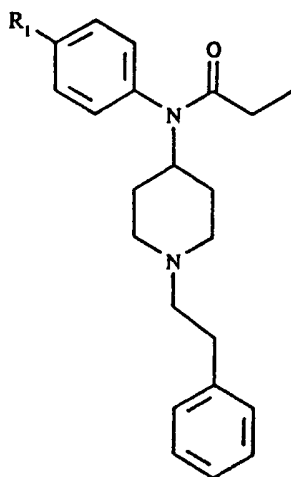
訂

五、發明說明 (57)

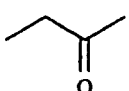
CP#	R1	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
875		5.8	7.3
884		5.5	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

經苯基取代之泛特基雜二聚物：

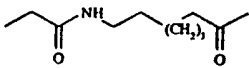


(所有化合物鍵結在CP-0597之 N-末端上)

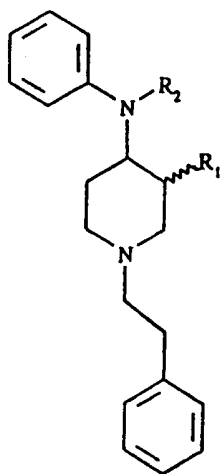
CP#	R1	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
872		<5	7.9

五、發明說明 (58)

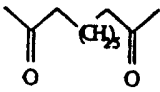
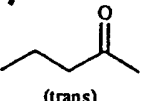
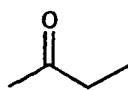
○

CP#	R1	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK_2, pA_2 (GPI)
873		<5	8.8

賴胺酸掃描系列雜二聚物與經取代之泛特基類似物：



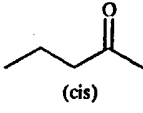
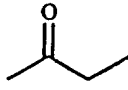
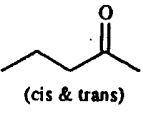
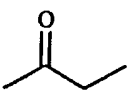
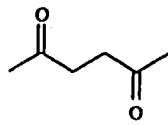
(賴胺酸引入CP-0597之0-1位置中且鍵結至經取代之泛特基類似物上在CP-0597內之賴胺酸位置：

CP#	在CP-0597內 之賴胺酸位置	R1	R2	$\mu\text{-logIC}_{50}$ (GPI)	BK_2, pA_2 (GPI)
727	Lys(1)	H		5.0	7.3
744	Lys(1)	 (trans)		5.2	7.5

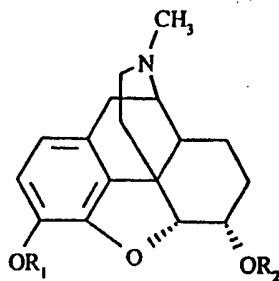
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

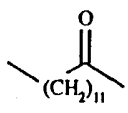
五、發明說明 (59)

CP#	在CP-0597內 之賴胺酸位置	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
745	Lys(1)	 (cis)		5.7	7.4
852	DLys(0)	 (cis & trans)		5.7	7.6
726	Lys(1)	H		5.4	7.9

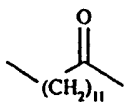
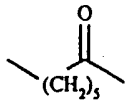
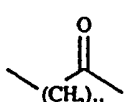
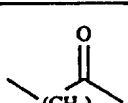
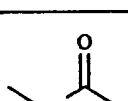
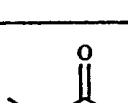
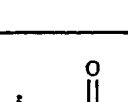
賴胺酸掃描系列雜二聚物與3-0-烷基化之二氫嗎啡類似物：



(賴胺酸引入CP-0597之0-6位置中且鍵結至3-0-烷基化之二氫嗎啡類似物上)

CP#	在CP-0597內 之賴胺酸位置	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
840	DLys(0)	 (CH ₂) ₁₁	H	5.9	7.9

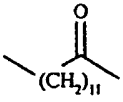
五、發明說明 (60)

CP#	在CP-0597內 之賴胺酸位置	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
723	Lys(1)		H	6.1	7.3
725	Lys(1)		H	<5	7.3
851	Lys(2)		H	5.5	2.6
841	Lys(3)		H	6.3	<6
853	Lys(4)		H	6.0	<6
831	Lys(5)		H	5.7	7.2
832	Lys(6)		H	5.4	7.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (61)

CP#	在CP-0597內 之賴胺酸位置	R1	R2	μ -logIC ₅₀ (GPI)	BK ₂ , pA ₂ (GPI)
907	DLys(0)	H		6.5	-

實例 X V 人類 μ 受體基因之分離及表現

人腦之 c D N A 圖書館 (有尾的 / 被殼) 由 Stratagene 獲得。 μ 受體序列使用築巢的 P C R , 選擇性地由 c D N A 圖書館放大。第一回的 P C R 使用二引子 G T A A G A A A C A G C A G G A G C T G 及 C A A C C T G C T T C C A C A T A C A T G 及 V e n t D N A 聚合酶 (New England Biolabs) 。使用以下條件作成 2 4 回之 P C R : 9 4 ° C , 1 分鐘之變性 , 6 0 ° C , 1 分鐘之退火 , 接著 3 分鐘之延伸。過多的引子以 Centricon 3 0 微濃縮器除去。此第一回反應之一部分在第二回 p c r 中入為模板, 該第二回 P C R 使用以下引子 G C G A A G C T T C A G T A C C A T G G A C A G C A 及 C G C T C T A G A G G A A T G G C A T G A G A C C C 。 P C R 之回類及條件與那些第一回所用者一樣。在此第二回後所得之 D N A 以限制酶 H i n d I I I 及 X b a I , 使用標準方法, 來水解。氯化銫一純化之 p R c / C M V (Invitrogen) 亦以 H i n d I I I 及 X b a I , 使用標準方法來水解。三個水解液之產物在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

0 . 7 % 低 熔 融 瓊 脂 糖 凝 膠 上 解 析 。 含 有 人 類 μ 受 體
 D N A (約 1 . 2 k b) 及 p R c / C M V D N A (約
 5 . 5 k b) 之 凝 膠 部 分 由 凝 膠 中 切 去 。 含 有 這 些
 D N A s 之 凝 膠 片 在 6 5 $^{\circ}$ C 下 加 熱 且 各 整 份 (aliquot)
 結 合 於 一 含 有 T 4 D N A 連 接 酶 之 反 應 中 。 此 反 應 在
 1 5 $^{\circ}$ C 下 保 溫 過 夜 。 使 用 此 反 應 之 一 整 份 以 轉 化 冷 凍 之 競
 爭 體 。 大 腸 桿 菌 D H 5 α 細 胞 (GibcoBRL) 。 含 有 人 類 μ
 受 體 D N A 之 轉 化 體 (transfo-rmant) 在 L B - a m p
 板 上 選 擇 。 選 擇 轉 化 體 之 一 且 使 用 序 列 酶 (Sequenase
 enzyme) (United States Biochemical) , 依 製 造 者 之
 說 明 來 測 定 人 類 μ 受 體 D L A 插 入 物 之 序 列 。 此 序 列 與
 Genbank 資 料 庫 (登 錄 號 L 2 5 1 1 9) 所 發 現
 W a n g 等 人 F E B S L e t t e r s 3 3 8 :
 2 1 7 (1 9 9 4) 之 序 列 比 較 。 偵 測 到 三 個 核 苷 酸 誤 併
 入 且 使 用 定 位 指 引 突 變 作 用 (Kunkel 等 人 之 Methods in
 Enzymology 154:367(1987)) 來 校 正 那 些 改 變 受 體 之 胺
 基 酸 序 列 者 。 使 用 Lipofectamine 試 劑 (GibcoBRL) , 將
 氫 化 鉍 - 純 化 之 人 類 μ - 受 體 - p R c / C M V 質 體 轉 移
 感 染 入 C H O - K 1 (A T C C) 中 。 轉 移 感 染 物 以 抗 生
 物 G 4 1 8 來 選 擇 且 篩 析 3 H - D A M G O (Dupont NEW
) 結 合 。 當 純 種 系 欲 使 用 以 供 所 有 人 類 μ 受 體 結 合 分 析 時
 , 基 於 結 合 程 度 , 結 合 動 力 及 抑 制 圖 型 來 選 擇 一 純 種 系 。

實 例 X V I 人 類 μ 受 體 結 合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

供結合分析用之人類 M U 純種系薄膜之製備藉以下方
式進行：由在冰冷 P B S 中之板除去細胞且在 4 °C 下，以
5 0 0 × g 之速度離心 1 0 分鐘。丟棄上懸清液且丸在懸
浮於分析緩衝液（由 1 0 m M T r i s / H C l , p H
7 . 4 與 0 . 3 2 M 蔗糖組成）中且在 4 °C 下，以
2 7 , 0 0 0 × g 之速度離心 3 0 分鐘。丟棄上懸清液且
丸懸浮於新鮮之分析緩衝液及 1 毫升之整份中，在 - 7 0
°C 下冷凍直至所要。

藉以下方式進行結合分析：以 3 1 5 μ L 之經體積，
使人類純種系薄膜溶液（5 0 μ g / 洞，於 1 2 5 μ l 經
濃度）與 ³H - D A M G O （最終濃度 5 n M），與或不
與分析緩衝液中之測試化合物，在室溫下保溫 6 0 分鐘。
所有測試化合物稀釋 3 倍。藉在一 Tomtec Harvester 96
（含一由 5 0 m M T r i s / H C l 組成之水冷洗緩衝
液，p H 7 . 4）中，在一 Wallac ED 刷玻璃纖維濾器
墊“B”（其已預先浸以 0 . 1 % P E I 且預先空氣乾燥
）上快速過濾，而收集分析物。濾器墊在 9 . 5 毫升
Wallac Beta-Plate Scint （於 Wallac 1+50 MicroBeta
Counter 中）被計數。資料示於表 I I 中。

實例 X V I I B K 人類受體純種系

使用 Ghirgwin 等人之方法（Biochemistry 1 8 :
5 2 9 4 （1 9 7 9）），由人類肺結締組織細胞（
C C D - 1 6 L U ，由 A T C C 得）分離 R N A 。使用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (64)

MMI V 逆轉錄酶引子 G A C T C G A G T C G A C A T
C G A T 及 Maniats
之步驟 (Molecular Cloning Cold Spring Harbor
Laboratory (1 9 8 2)) , 將此 R N A 轉錄於 c D N A
中。使用築巢的 P C R , 將人類 B K ₂ 受體 c D N A 選擇
地放大。第一回 P C R 使用二引子 C T C C G A G G A G
G G G T G G G 及 C C T G A A A A G C A A C T G T C
C C 及 T a g D N A 聚合酶 (Promega) 。使用以下條
件作成 2 5 回之 P C R 。 9 4 ° C , 1 分鐘之變性 , 5 0 ° C
 , 1 分鐘之退火 , 接著 7 2 ° C , 3 分鐘之延伸。過多的引
子以 Centricon 3 0 微濃縮器來除去。使用一部分之此
第一回反應以作為在第二回 P C R 之模板 , 該第二回
P C R 使用以下引子 G C G A A G C T T C G T G A G G
A C T C C G T G C C C 及 C G C T C T A G A C A A A
T T C A C A G C C C 。 P C R 之回數及條件同於那些用
於第一回者。在此第二回所得之 D N A 以限制酶 H i n d
I I I 及 X b a I , 使用標準方法來水解。氯化鉍一經
化之 p R c / C M V (Invitrogen) 亦以 H i n d I I I
及 X b a I , 使用標準方法來水解。二水解物之產物在
1 % 低熔點瓊脂糖凝膠上解析。人類 B k ₂ 受體 D N A (
約 1 . 1 k b) 及 p R c / C M V D N A (約 5 . 5
k b) 由凝膠上切除。含這些 D N A 之凝膠片在 6 5 ° C 下
加熱且整份結合於一含有 T 4 D N A 連接酶之反應中。
此反應在 1 5 ° C 下保溫過夜。一整份之此反應被使用以轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

化競爭者大腸桿菌 D H 5 α 細胞 (Gibco/BRL) 。含有人類 B K ₂ 受體 D N A 之轉化物在 L B + a m p 板上旋轉。轉化物之一被選擇且依製造說明，使用序列酶 (美國生化) 來測定人類 B K ₂ 受體 D N A 插入。此序列與 H e s s 等人之序列 (Biochemical and Biophysical Research Communications 184:260 (1992)) 比較。偵測到二核苷酸誤併入且使用側導 (Side-directed) 突變作用 (Kunkel 等人之 Methods in Enzymology 154:367 (1987)) 校正那些改變受體之胺基酸序列者。使用 Lipofect-amine 試劑 (Gibco/BRL) 將人類 B K ₂ 受體 - p R C / C M V 質體轉移感染入 C H O - K 1 (A T C C) 中。以抗生素 G 4 1 8 選擇轉移感染物且篩選以供 ³H - 緩激肽 (Dupont NEN) 結合。一經種系 S 3 4 f 基於結合程度，結合動力及抑制效力來選擇，因為此純種系欲用以供所有人類 B K ₂ 受體結合分析。

實例 X V I I I 人類 B K ₂ 受體結合

供結合分析之人類 B K ₂ 純種系之製備藉著在冰冷 P B S 中由轉筒瓶刮去細胞且在 4 °C 下以 1 0 0 0 × g 之速度離心 1 5 分鐘。丟棄上清懸液且丸再懸浮於由 2 5 m M T E S (p H 6 . 8) 與 2 μ M 1 , 1 0 - 菲繞啉組成之緩衝液 A 中，且以 2 7 , 0 0 0 × g 速度離心 1 5 分鐘。此程序而後再重覆。最終之丸再懸浮於緩衝液 B (緩衝液 A 與 2 μ M Captopril , 1 4 0 μ g /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

M ℓ Bacitracin, 0.1% B A S) 中且儲存在 1 毫升整份中，在 -20°C 下冷凍直至需要。

藉著在室溫下保溫人類純種系薄膜溶液 (約 $60\mu\text{g}$ / 洞，於 $125\mu\ell$) 與 3 H - 緩激肽 (終濃度 0.3 n M)，與或不與測試化合物於分析緩衝液 (緩衝液 B 與 1 m M Dithiotreitol, 終體積 $315\mu\ell$) 中，而進行結合分析。所有測試化合物均稀釋 3 倍。藉著與由 10 m M T r i s / H C ℓ (p H 7.5)，100 m M N a C ℓ ，0.2% B S A 組成之冰冷洗緩衝液，在 Tomtec Harvester 96 中，在 W a l l e c 印刷玻璃纖維濾器墊 "B" 上快速過濾而收集分析物，該濾器墊 "B" 已預先浸以 0.1% P E I 且預先空氣乾燥。濾器墊在 9.5 毫升 Wallec Beta-Plate Scint 中 (於 Wallec 1450 MicroBeta Counter 中) 計數。資料示於表 I I 中。

表 I I

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C ₅₀
6 9 5	N T	8 . 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C ₅₀
7 1 9	6 . 4	8 . 9
7 2 3	7 . 6	9 . 4
7 2 5	6 . 1	N T
7 2 6	6 . 3	N T
7 4 4	6 . 4	N T
7 4 5	6 . 8	N T
7 4 5	< 5	N T
7 5 5	7 . 8	N T
7 5 6	7 . 9	N T

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C ₅₀
8 1 5	7 . 5	N T
8 2 3	7	N T
8 3 1	N T	6 . 9
8 3 2	7 . 6	N T
8 3 6	6 . 1	8 . 9
8 4 0	7 . 9 5	8 . 9
8 4 1	7 . 9	7 . 9
8 4 4	N T	8 . 5
8 4 7	N T	9 . 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C ₅₀
8 4 9	N T	9 . 2
8 5 0	N T	9 . 2
8 5 1	8 . 1	7 . 4
8 5 2	7 . 4	9
8 5 3	7 . 8	7 . 2
8 5 9	6 . 8	8 . 5
8 6 1	6 . 1	N T
8 6 2	6 . 3	9
8 6 5	7 . 2	6 . 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C 50
8 7 2	5 . 8	N T
8 7 3	5 . 4	N T
8 7 4	N T	8 . 3
8 7 5	7 . 6	8 . 7
8 7 7	7 . 2	7 . 9
8 8 0	8 . 1	8 . 8
8 8 1	7 . 4	8 . 7
8 8 4	7 . 3	8 . 7
8 8 9	7 . 1	7 . 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (71)

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C 50
8 9 0	7 . 2	6 . 9
8 9 6	8 . 3	8 . 7
9 0 0	8 . 6	8 . 8
9 0 2	8 . 4	9 . 4
9 0 3	8 . 8	9 . 3
9 0 5	8 . 3	9 . 3
9 0 6	8 . 3	9 . 3
9 0 7	8 . 2	9 . 0
9 1 0	8 . 6	N T

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂

五、發明說明 (72)

B K / M u 雜二聚物 #	M u 結合之 人類純種系	B K - 2 結合之 人類純種系 p I C ₅₀
9 1 1	8 . 5	N T
9 1 2	5 . 2	N T
9 1 3	5 . 4	N T

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

試管內研究

二氫嗎啡及雜二聚物 C P - 0 8 4 0 之效果描述於下，但對泛特尼及其雜二聚物 C P - 0 7 1 9 而言，觀察到類似之結果。

實例 X I X 老鼠福馬林測試

此測試是對鴉片製劑和非類固醇止痛化合物之典型測試。在注射福馬林 3 0 分鐘前，老鼠預先以載劑或化合物處理皮下。1 0 μ l 之 5 % 福馬林注入老鼠之一腳中。此導致一種反應痛苦之時徵行為反應，其特徵在於舐腳。測量在 0 - 5 分鐘（早期相反應）及 1 5 - 3 0 分鐘（後期相反應）中舐腳所花之時間。

五、發明說明 (73)

圖 1 及圖 2 顯示二氫嗎啡和雜二聚物 (P - 0 8 4 0) 之效果，此二物較載劑對照動物，均產生一種與劑量有關之第一及第二相反應之抵制作用。在第一及第二相中，對二氫嗎啡而言， ED_{50} (產生 50 % 第一及第二相反應降低之劑量，單位為 $\mu\text{mole} / \text{kg}$) 是 6 . 7 及 4 . 3，而對 CP - 0 8 4 0 者分別為 3 . 2 及 1 . 0。此反映出：CP - 0 8 4 0 在效力上較二氫嗎啡有增加。應注意：在此測試中，CP - 0 5 9 7 (BK 拮抗劑) 在 0 . 3 - 1 0 mg / kg 皮下之劑量下，對任一相並無顯著效果。

注意到：在所有給予二氫嗎啡之老鼠中，觀察到典型之 Straub 尾效果 (尾之直立及彎曲在動物背部之上)，此效果在任何劑量下之 CP - 0 8 4 0 情況中並未見到。此暗示 CP - 0 8 4 0 並不進入 CNS 中，因為已知 Straub 尾現象是中樞中介的。

實例 X X 老鼠熱板

此是對止痛劑之另一典型測試，其作用機轉涵蓋脊柱的 (中樞神經系統) 通路。實際上，老鼠置於一保持在 55 °C 下之表面上且記錄動物反應 (藉舉起後腳) 所花之時間。給予載劑或測試化合物且老鼠置於熱板上。在最多 240 分鐘之時間間隔上記錄反應時間。

二氫嗎啡產生一種與劑量有關之在熱板上所花之時間的增加 (圖 3)，而 CP - 0 8 4 0 在所有劑量下與載劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (74)

對照組相比，並無效果（圖4）。

實例 X X I 鼠之鹿角菜腳水腫

此測試用來評估化合物之消腫效果，如由反應之水腫組份所反映的。使用 Ugo Basile Plesthysmometer，在 6 小時期間中，以 1 小時之間隔，測量鹿角菜注射前後之腳體積。在注射鹿角菜 30 分鐘之前，皮下注射載劑或測試化合物。鹿角菜（1%）足下的注射入鼠之一腳中。

圖 5 比較以鹽水，二氫嗎啡，CP-0597（BK拮抗劑）及二氫嗎啡 CP-0840 對鼠之預處理效果。可以見到：二氫嗎啡對水腫反應幾乎沒有效果。CP-0597 BK拮抗劑在 0-3 小時產生顯著之抑制作用，但在 5-6 小時時回復成水腫反應。相反地，雜二聚物 CP-0840 在所有時間中皆產生顯著之水腫反應抑制作用。諸反應之小心的分析顯露：對鹿角菜之二相反應；早期 0-3 小時及晚期 3-6 小時。對每一化合物而言，在第 3 及 6 小時時之水腫反應抑制百分比顯示於表 3 中。相對於各別之化合物，雜二聚物在整個 6 小時期間中是明顯有效的。在此劑量下，CP-0840（CP-0597 亦然）在老鼠中對抗緩激肽之血壓反應應具有大於 6 小時之作用期（圖 6）。因此，在 4-6 小時期間中 CP-0597 之效果的缺乏不能歸因於其在受體上之消失。CP-0840 正顯示一清楚的合作現象，此可能在第二相期間反映鴉片製劑敏感組份。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (75)

表 3 在鹿角菜 3 及 6 小時後，與鹽水對照組比較，二氫嗎啡，B K 拮抗劑 C P - 0 5 9 7 及雜二聚物 C P - 0 8 4 0 所產生之鹿角菜腳水腫的抑制百分比

	D H M	C P - 0 5 9 7	C P - 0 8 4 0
3 h	0	6 6 . 3	5 6 . 6
6 h	0	0	4 5 . 9

實例 X X I I 在老鼠體內由芥子油引起之生成神經組織之發炎

芥子油塗在老鼠後腳皮膚上。此引起皮膚中神經末梢之活化，以釋出會產生血管擴張及微血管系之滲透性增加的神經肽，而造成腳水腫之增加。Evan's 藍染料以 3 0 m g / k g 之劑量靜脈注射。在塗用芥子油 1 5 分鐘後，動物被殺死，且腳之皮被除去且置於甲醯胺中 4 8 小時。Evan's 藍染料之量（單位 μ g / 1 0 0 m g 組織）在離標準由線 6 2 0 n M 螢光計下測量。圖 7 比較在此模式中二氫嗎啡，C P - 0 5 9 7 及 C P - 0 8 4 0 之效果。在所用之劑量下，C P - 0 8 4 0 比鹽水對照組產生顯著之水腫反應抑制效果。在所用之劑量下，二氫嗎啡並無效果。

實例 X X I I I 鼠血壓

雄性鼠以尿烷麻醉（1 . 2 5 g / k g）且套管置於頸動脈及股骨靜脈中以供注射並擴散化合物且置於股骨動

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (76)

脈中以供記錄血壓對重覆之緩激肽 (80 p M) 之投服而致之標準高血壓反應被獲得。在增加劑量之 C P - 0840 擴散存在下，重覆這些步驟。會降低對緩激肽之高血壓反應至 50 % (E D 50) 的 C P - 0840 的劑量被計算且發現是 $0.63 \mu g / kg / min$ (圖 8)。以 $3 \mu g / kg / min$ 之劑量分析 C P - 0840 之選擇性。在此劑量下，對緩激肽 (80 p M) 之高血壓反應完全被阻斷，但對乙醯膽鹼 (10 n M) 或物質 P (4 p M) 者則否，且對原腎上腺素 (1 n M) 或血管收縮素 (200 p M) 之高血壓反應亦否。C P - 0840 可以說是說一種在活體內，在鼠高血壓分析 (圖 9) 中之緩激肽選擇性拮抗劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

緩激肽拮抗劑

本發明係關於醫藥上有效之雜二聚物，其包括一共價鍵結至 μ -類鴉片(mu-opioid)激動劑上之緩激肽拮抗劑成份。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱: Bradykinin antagonists)

訂

The present invention relates to pharmaceutically effective heterodimers comprising a bradykinin antagonist component covalently linked to a mu-opioid agonist component.

線

六、申請專利範圍

附件一A：

第85106740號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年6月修正

1. 一種具下式之雜二聚物：

 $(BKA_n)(X)(Y)$

其中 BKA_n 是緩激肽拮抗劑肽，其係選自如下組成之類群：

D - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
I g l b - S e r - D - I g l b - O i c - A r g
;

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - O i c - A r g ; 及
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

附件一A：

第85106740號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年6月修正

1. 一種具下式之雜二聚物：

 $(BKA_n)(X)(Y)$

其中 BKA_n 是緩激肽拮抗劑肽，其係選自如下組成之類群：

D - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
I g l b - S e r - D - I g l b - O i c - A r g
;

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - O i c - A r g ; 及
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

附件—A：第 8 5 1 0 6 7 4 0 號專利申請案

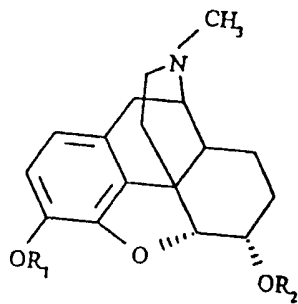
中文申請專利範圍修正本

民國 8 7 年 9 月修正

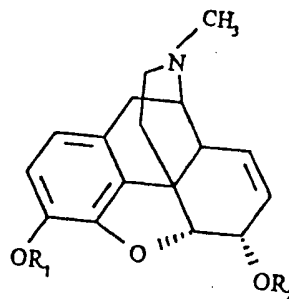
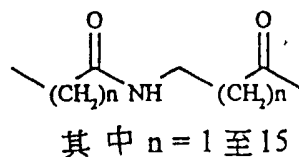
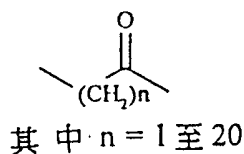
1. 一種下式之雜二聚物：

 $(B K A_n)(X)(Y)$ 其中 B K A_n 是緩激肽拮抗劑肽；Y 是 μ -類鴉片 (mu-opioid) 受體激動劑，選自泛特基 (fentanyl)，二氫嗎啡及嗎啡或其類似物，且X 是化學地連結 B K A_n 和 Y 成份之鍵結部分。

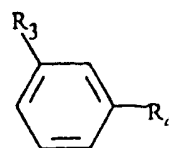
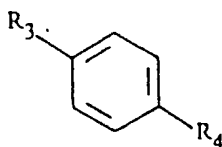
2. 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 Y 是



或

其中 R₁ 和 R₂ 獨立選自

或

其中 R₃ 是 $(\text{CH}_2)_n$ 且 R₄ 是 C(=O) ；

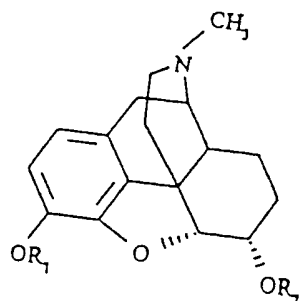
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

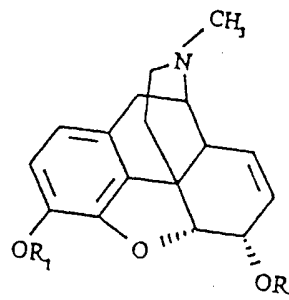
六、申請專利範圍

P h e - S e r - D H y p T E - O i c - A r g ;

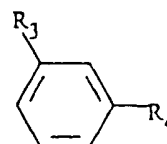
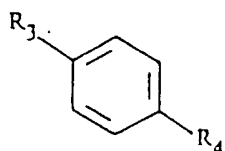
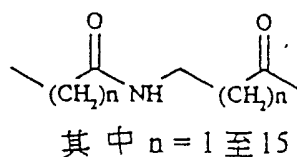
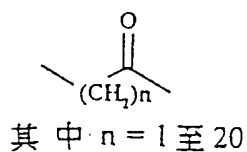
Y 是 μ - 類鴉片 (mu-opioid) 受體激動劑，其係



或



其中 R_1 和 R_2 獨立選自如下組成之類群：



其中 R_3 是 $(CH_2)_n$ 且 R_4 是 $C(O)$ ；

$(CH_2)_n C(O)$ ； $CONH(CH_2)_n C(O)$ 或
 $CONH(CH_2)_n CONH(Phe)CH_2 C(O)$
，其中 $n = 1$ 至 4 ；

及 H；

其中 R_1 或 R_2 是鍵結基 X；及

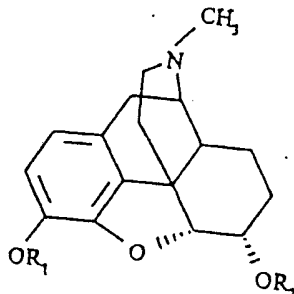
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

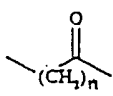
訂

六、申請專利範圍

X 是化學地連結 B K A_n 和 Y 組成份之鍵結部份。

2. 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 Y 是



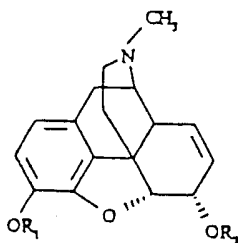
R₁ 是  且 R₂ 是 H。

3. 如申請專利範圍第 2 項之雜二聚物，其中

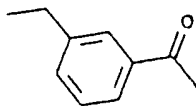
B K A_n 是

D - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g 。

4. 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 Y 是



R₁ 是 H 及 R₂ 是



5. 如申請專利範圍第 4 項之雜二聚物，其中

B K A_n 是

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

六、申請專利範圍

T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g .

6. 一種具下式之雜二聚物：

(B K A _n) (X) (Y)

其中 B K A _n 是緩激肽拮抗劑肽，其係選自如下組成之類群：

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
α - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
α - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
ε - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
ε - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
L - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;

及

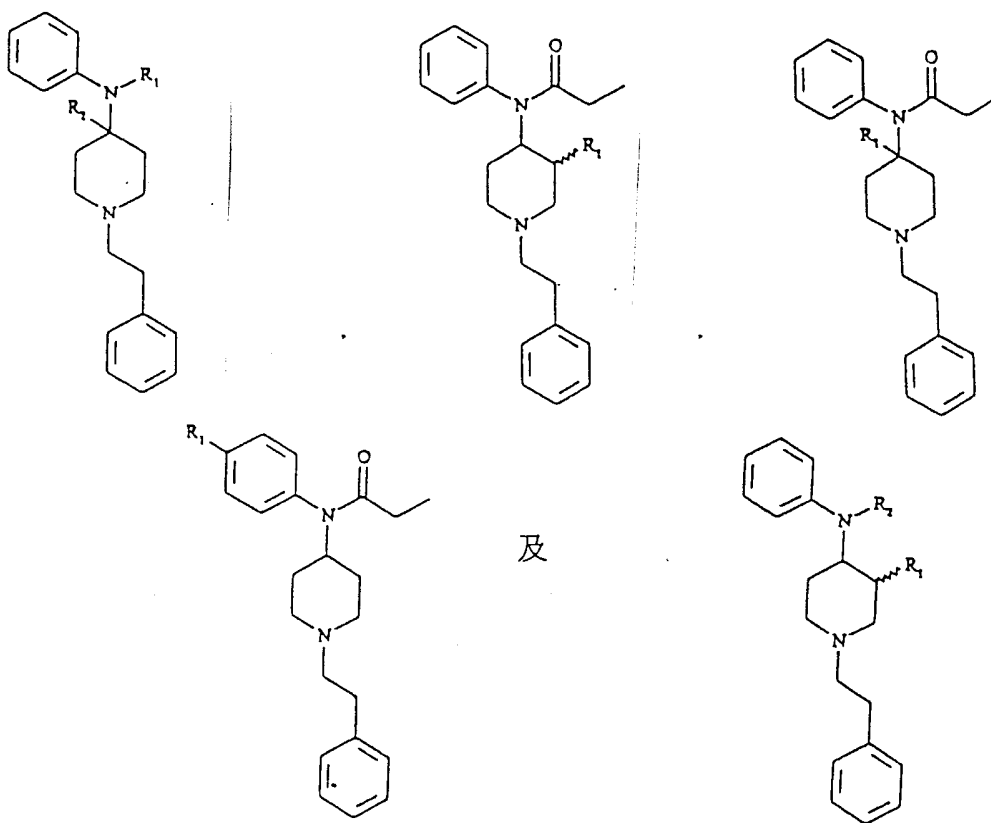
L - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;

其中 Y 是選自如下組成之類群：

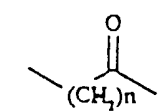
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

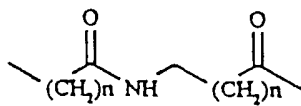
六、申請專利範圍



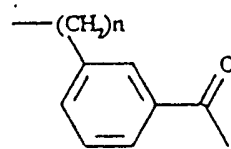
其中 R_1 和 R_2 獨立選自如下組成之類群：



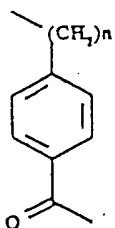
其中 $n = 1$ 至 20 ;



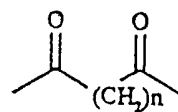
其中 $n = 1$ 至 15 ;



其中 $n = 1$ 至 4 ;



其中 $n = 1$ 至 4 ;

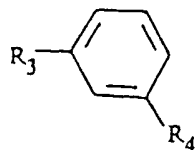


其中 $n = 1$ 至 8 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

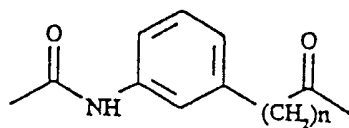
六、申請專利範圍



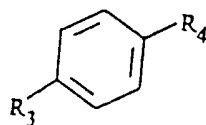
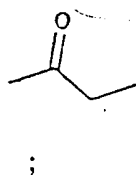
其中 R_3 是 $-NHCO(CH_2)_n$

其中 $n=1$ 至 4 且 R_4 是 $(CH_2)_nC(O)$

其中 $n=0$ 至 4 , 或 $CH_2CONH(CH_2)_nC(O)$ 其中 $n=1$ 至 4 ;



其中 $n=1$ 至 4 ;



其中 R_3 是 $CO(CH_2)_nNH-$ 且

R_4 是 $-CONH(CH_2)_nCO$

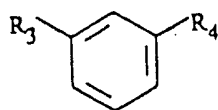
其中 $n=1$ 至 4 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

六、申請專利範圍



其中 R_3 是 $(CH_2)_nNHCO-$

其中 $n=1$ 至 8 且

R_4 是 $-CONH(CH_2)_nCO$

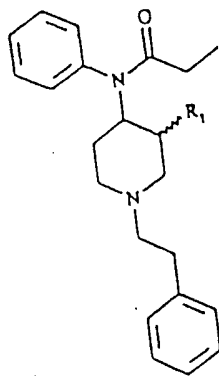
其中 $n=1$ 至 4 ;

及 H ;

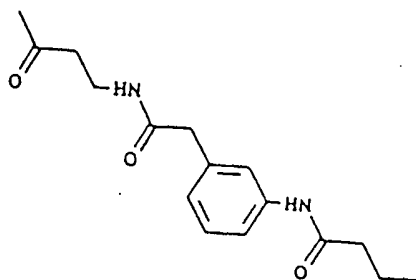
其中 R_1 或 R_2 是鍵結基 X ; 及

X 是化學地連結 BKA_n 和 Y 組成份之鍵結部份。

7. 如申請專利範圍第 6 項之雜二聚物，其中 Y 是



且 R_1 是以下之 A 異構物



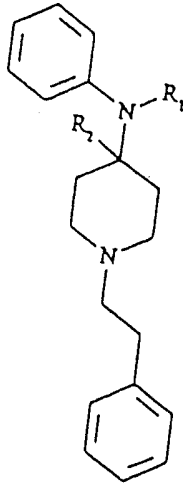
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第6項之雜二聚物，其中Y是



R_1 是 CC(=O)CC(=O)C 且

R_2 是 H。

9. 如申請專利範圍第8項之雜二聚物，其中

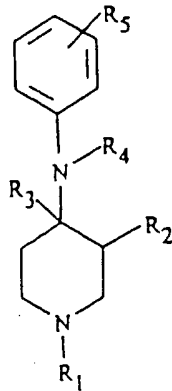
B K A_n 是

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g 。

10. 一種具下式之雜二聚物：

(B K A_n) (X) (Y)

其中Y是



其中

R_1 是式 CH2CH2(Ph)CH2C(O) 之鍵結

六、申請專利範圍

附件—A：第 8 5 1 0 6 7 4 0 號專利申請案

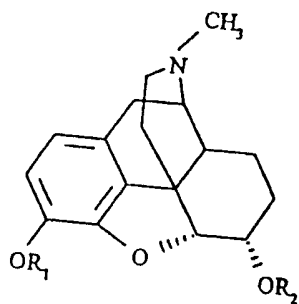
中文申請專利範圍修正本

民國 8 7 年 9 月修正

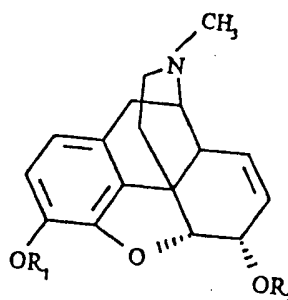
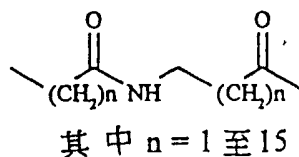
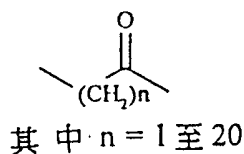
1. 一種下式之雜二聚物：

 $(B K A_n)(X)(Y)$ 其中 $B K A_n$ 是緩激肽拮抗劑肽；Y 是 μ -類鴉片 (μ -opioid) 受體激動劑，選自泛特基 (fentanyl)，二氫嗎啡及嗎啡或其類似物，且X 是化學地連結 $B K A_n$ 和 Y 成份之鍵結部分。

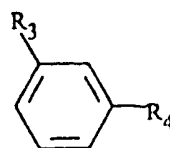
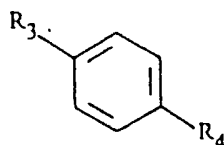
2. 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 Y 是



或

其中 R_1 和 R_2 獨立選自

或

其中 R_3 是 $(CH_2)_n$ 且 R_4 是 $C(O)$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

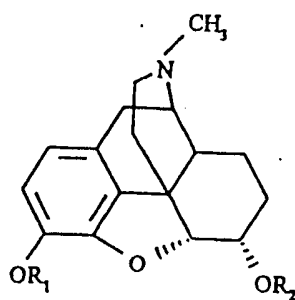
六、申請專利範圍

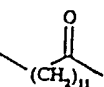
$(CH_2)_n C(O) : CONH(CH_2)_n C(O)$ 或
 $CONH(CH_2)_n CONH(phe)CH_2CO$ ，其
 中 $n = 1$ 至 4 ；

或 H；

其中 R_1 或 R_2 是鍵結基 X。

3. 如申請專利範圍第 2 項之雜二聚物，其中 Y 是



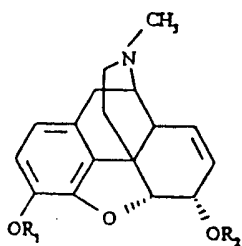
R_1 是  及 R_2 是 H。

4. 如申請專利範圍第 3 項之雜二聚物，其中

B K A n 是

D - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
 T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g

5. 如申請專利範圍第 2 項之雜二聚物，其中 Y 是

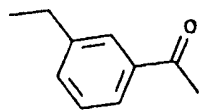


R_1 是 H 及 R_2 是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



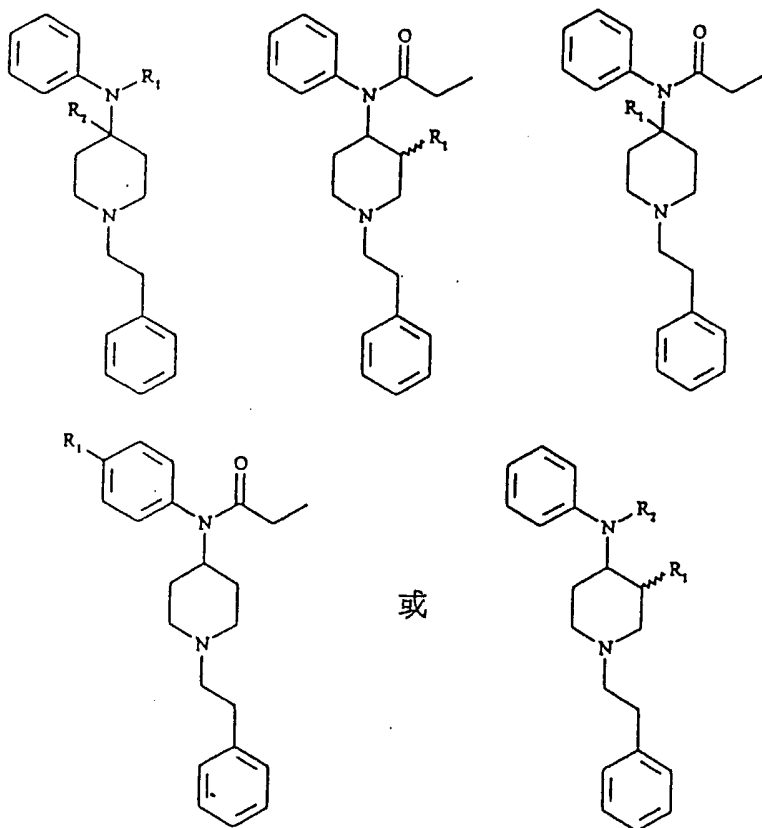
6. 如申請專利範圍第 5 項之雜二聚物，其中

B K A_n 是

D A R g - A r g - P r o - H y p - G l y -

T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g

7. 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 Y 是

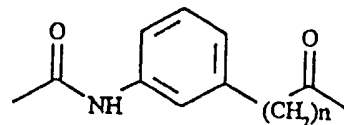
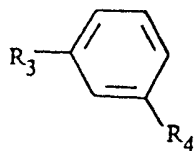
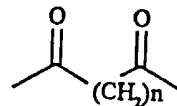
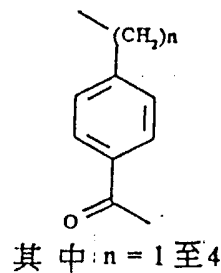
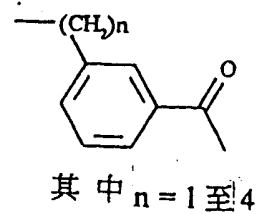
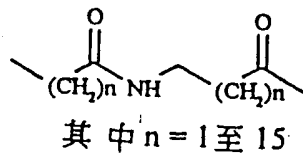
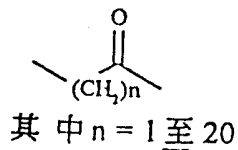


其中 R₁ 和 R₂ 獨立選自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

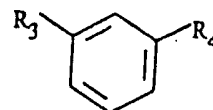
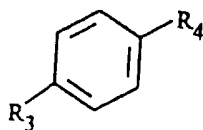
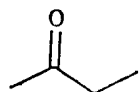


其中 R_3 是 $-NHCO(CH_2)_n$

其中 $n = 1$ 至 4

其中 $n = 1$ 至 4 且 R_4 是 $(CH_2)_nC(O)$

其中 $n = 0$ 至 4 , 或 $CH_2CONH(CH_2)_nC(O)$ 其中 $n = 1$ 至 4



其中 R_3 是 $CO(CH_2)_nNH-$ 且

其中 R_3 是 $(CH_2)_nNHCO-$

R_4 是 $-CONH(CH_2)_nC(O)$

其中 $n = 1$ 至 8 且

其中 $n = 1$ 至 4

R_4 是 $-CONH(CH_2)_nC(O)$

其中 $n = 1$ 至 4

或 H ;

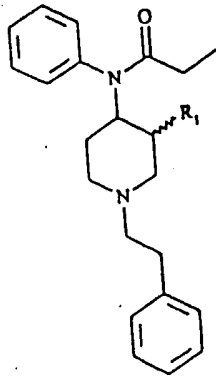
其中 R_1 或 R_2 是鍵結基 X 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

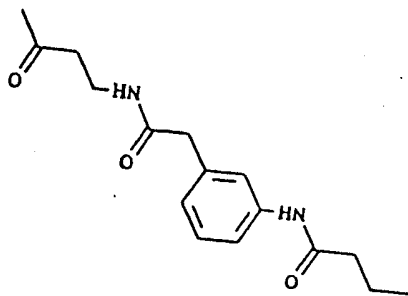
訂

六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第 7 項之雜二聚物，其中 Y 是



且 R₁ 是以下之 A 異構物



9. 如申請專利範圍第 8 項之雜二聚物，其中

B K A_n 是

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g .

10. 如申請專利範圍第 8 項之雜二聚物，其中

B K A_n 是

α - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
 α - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

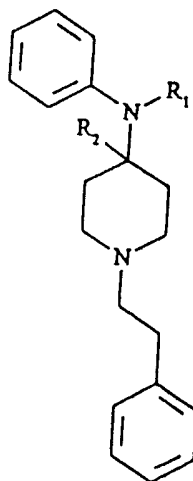
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
 ϵ - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
 T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
 或 ϵ - L y s - A r g - P r o - H y p - G l y -
 P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g 。

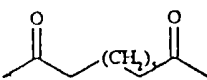
1 1 . 如申請專利範圍第 8 項之雜二聚物，其中

B K A_n是

L - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
 或 L - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g 。

1 2 . 如申請專利範圍第 7 項之雜二聚物，其中 Y 是



R₁ 是  且

R₂ 是 H 。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 2 項之雜二聚物，其中

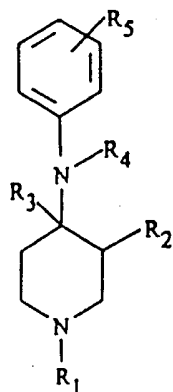
B K A_n是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g .
1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 Y 是



其中

R_1 是式 $CH_2CH_2(Phe)CH_2C(O)$ 之鍵結
基；

R_2, R_3, R_5 是 H；且

R_4 是 $COCH_2CH_3$ 。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中

B K A_n 是

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
I g l b - S e r - D - I g l b - O i c - A r g
(B 9 4 3 0) ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g
(B 9 3 4 0) ；

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

(C P - 0 5 9 7) ;

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
I g l b - S e r - D - I g l b - I g l b -
A r g ;

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
T h i - S e r - D - T i c - O i c - A r g

(H O E - 1 4 0) ;

D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
P h e - S e r - D H y p T E - O i c - A r g .

1 6 . 如申請專利範圍第 1 5 項之雜二聚物，其中在
B K A_n之 0 至 6 位置上之胺基殘基被 D - 或 L - L y s
取代。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 5 項之雜二聚物，其中 D
- A r g 被 L - A r g 或 L - L y s 取代。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 5 項之雜二聚物，其中
S e r 被 C y s 取代。

1 9 . 一種用於治療哺乳動物疼痛與發炎之醫藥組成
物，其包括如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物及醫藥上可
接受之載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

基；

 R_2, R_3, R_5 是 H；且 R_4 是 COCH_2CH_3 ，其中 B K A_n 是選自如下組成之類群：

$\text{D-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Thi-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\alpha\text{-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Thi-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\text{D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Phe-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\alpha\text{-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Phe-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\epsilon\text{-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Thi-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\epsilon\text{-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Phe-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\text{L-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Thi-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\text{L-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Phe-Ser-D-Tic-NChg-Arg;}$
 $\text{D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$
 $\text{Iglb-Ser-D-Iglb-Oic-Arg}$
 ;

 $\text{D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

六、申請專利範圍

T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g ;
 D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 T h i - S e r - D - I g l b - O i c - A r g ;
 D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 T h i - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
 D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 P h e - S e r - D - T i c - N C h g - A r g ;
 D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 T h i - S e r - D - T i c - O i c - A r g ; 及
 D - A r g - A r g - P r o - H y p - G l y -
 P h e - S e r - D H y p T E - O i c - A r g ;

且，

X 是化學地連結 B K A_n 和 Y 組成份之鍵結部份。

1 1 . 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中在 B K A_n 之 0 至 6 位置上之胺基殘基被 D - 或 L - L y s 取代。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 D - A r g 被 L - A r g 或 L - L y s 取代。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之雜二聚物，其中 S e r 被 C y s 取代。

1 4 . 一種用於治療哺乳動物疼痛與發炎之醫藥組成物，其包括如申請專利範圍第 1，6 及 10 項中任一項之雜二聚物及醫藥上可接受之載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉