

公告本

## 發明專利說明書

修正  
97年1月27日  
第146,18,36,38-39號

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 96139608

C07K 14/47 (2006.01)

※申請日期： 96.10.23

※IPC 分類： A61K 38/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 35/00 (2006.01)

腫瘤轉移抑制素衍生物及其用途

METASTIN DERIVATIVES AND USE THEREOF

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文) 長谷川閑史 / HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中心區道修町四丁目1番1號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, JAPAN

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共2人)

姓名：(中文/英文)

1. 淺見泰司(淺見泰司) / ASAMI, TAIJI

2. 西澤直城 / NISHIZAWA, NAOKI

國籍：(中文/英文)

1. 2. 日本國 / JAPAN

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2006 年 10 月 25 日；特願 2006-290536（主張優先權）
2. 日本國；2007 年 01 月 31 日；特願 2007-021387（主張優先權）
3. 日本國；2007 年 08 月 28 日；特願 2007-221911（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

（無需寄存微生物）

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

| 寄存國家   | 機構                        | 日期              | 號碼           |
|--------|---------------------------|-----------------|--------------|
| 1. 日本國 | 通商產業省工業技術院<br>生命工學工業技術研究所 | 2000 年 1 月 24 日 | FERM BP-7003 |
| 2. 日本國 | 通商產業省工業技術院<br>生命工學工業技術研究所 | 2000 年 3 月 6 日  | FERM BP-7073 |

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供具有優越生物活性(癌症轉移抑制活性、癌症生長抑制活性、促性腺激素分泌刺激活性、性激素分泌刺激活性等)之穩定的腫瘤遷移抑制素衍生物。

經由以特定胺基酸取代腫瘤遷移抑制素之組成胺基酸，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物可得到更增進之血液穩定性、溶解性等，降低之凝膠化傾向，增進之藥物動力學性質，以及展現優越之癌症轉移抑制活性或癌症生長抑制活性。本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物亦具有促性腺激素分泌抑制活性、性激素分泌抑制活性等。

## 六、英文發明摘要：

The present invention provides stable metastin derivatives having excellent biological activities (a cancer metastasis suppressing activity, a cancer growth suppressing activity, a gonadotropic hormone secretion stimulating activity, sex hormone secretion stimulating activity, etc.).

By substituting the constituent amino acids of metastin with specific amino acids, the metastin derivatives of the present invention achieve more improved blood stability, solubility, etc., reduced gelation tendency, improved pharmacokinetics, as well as exhibit an excellent cancer metastasis suppressing activity or a cancer growth suppressing activity. The metastin derivatives of the present invention also have a gonadotropic hormone secretion suppressing activity, sex hormone secretion suppressing activity, etc.

**七、指定代表圖：無**

(一)本案指定代表圖為：第 (    ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

本案無代表之化學式。



## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關腫瘤遷移抑制素衍生物及其用途。

### 【先前技術】

人類衍生之腫瘤遷移抑制素(亦稱為 KiSS-1 胜肽)(W000/24890)及小鼠或大鼠衍生之腫瘤遷移抑制素(W001/75104)為已知。含有腫瘤遷移抑制素之緩釋製劑亦為已知(W002/85399)。

據報導，腫瘤遷移抑制素具有抑制癌症轉移之作用，因此可有效地預防/治療癌症(例如，肺癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、結腸直腸癌、直腸癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、腎臟癌、膀胱癌、腦腫瘤等)；腫瘤遷移抑制素亦具有調控胰臟功能之作用而可有效地預防/治療胰臟疾病(例如，急性或慢性胰臟炎、胰臟癌等)；以及腫瘤遷移抑制素進一步具有調控胎盤功能之作用而可有效地預防/治療絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、脂質代謝異常、或異常分娩(W000/24890、W001/75104、W002/85399)。

### 【發明內容】

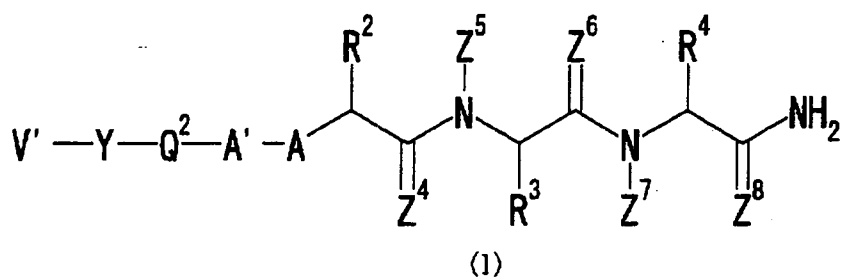
本發明之目的在於提供具有優越生物活性(癌症轉移抑制活性、癌症生長抑制活性、促性腺激素分泌刺激活性、性激素分泌刺激活性、促性腺激素分泌抑制活性、性激素分泌抑制活性等)之穩定的腫瘤遷移抑制素衍生物。

本發明人等經精深研究擬解決前述問題，結果發現經

由以特定胺基酸取代腫瘤遷移抑制素之組成胺基酸，出乎意料地，血液穩定性、溶解性等更為增進，凝膠化傾向減少，藥物動力學性質亦增進，並展現優越之癌症轉移抑制活性或癌症生長抑制活性。本發明人等進一步發現，出乎意料地，彼等腫瘤遷移抑制素衍生物具有抑制促性腺激素分泌之作用、抑制性激素分泌之作用等，彼等作用與迄今已知之作用全然不同。基於彼等發現，本發明人等繼續進行進一步研究而完成本發明。

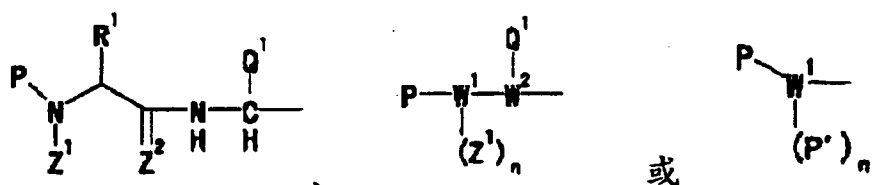
亦即，本發明提供下述各種特徵：

[1] 一種下式所示之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽：



(式中：

V' 代表下列諸式所示基團：



n 代表 0 或 1；

W<sup>1</sup> 代表 N、CH 或 O (惟當 W<sup>1</sup> 為 N 或 CH 時，n 代表 1；

當 W<sup>1</sup> 為 O 時，n 代表 0)；

W<sup>2</sup> 代表 N 或 CH；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>5</sup> 與 Z<sup>7</sup> 各代表氫原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基；

$Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  與  $Z^8$  各代表氫原子、O 或 S；

$R^1$  代表 (1) 氫原子、(2) 視需要被選自包括視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基、(3) 環狀或直鏈  $C_{1-10}$  烷基、(4) 由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基或 (5) 視需要經取代之芳族環狀基；

$R^2$  代表 (1) 氫原子或 (2) 環狀或直鏈  $C_{1-10}$  烷基、(3) 由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基、或 (4) 視需要被選自包括視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基；

$R^3$  代表 (1) 具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之  $C_{1-8}$  烷基；(2) 具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之芳烷基；(3) 具有含不多於 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基之非芳族環狀烴基、且視需要具有其他取代基之  $C_{1-4}$  烷基；或 (4) 具有含不多於 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基之非芳族雜環基、且視需要具有其他取代基之  $C_{1-4}$  烷基；

$R^4$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基、(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代

之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基、及(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

$Q^1$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基、(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基、及(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

A 代表：

- (1)被氫原子或  $C_{1-3}$  烷基取代之氮原子；
- (2)被氫原子或  $C_{1-3}$  烷基取代之碳原子；
- (3) O；或
- (4) S；

A' 代表：

- (1)碳原子，其可視需要被氫原子、O、S、鹵原子、視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基、胺甲醯基或羥基取代；
- (2)氮原子，其可視需要被氫原子或視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基取代；
- (3) O；或
- (4) S；

$Q^2$  代表：

- (1)  $CH_2$ 、 $CO$ 、 $CS$  或  $CH=CH_2$ ，其可視需要被一或兩個  $C_{0-4}$  烷基取代，該  $C_{0-4}$  烷基視需要被選自包括胺甲醯基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基、鹵原子與胺基所成組群之取代基取代；
- (2)  $NH$ ，其可視需要被選自包括胺甲醯基與羥基所成組群之取代基取代；或
- (3)  $O$ ；

$Y$  代表：

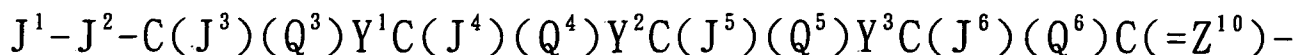
- (1) 下列諸式所示基團： $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CSCH_2-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-COO-$ 、 $-CSO-$ 、 $-CH_2CH_2-$  或  $-CH=CH-$ ，其可視需要被選自包括  $C_{1-6}$  烷基、羥基與鹵原子所成組群之取代基取代；
- (2) 視需要經取代之  $C_{6-7}$  芳族烴基；
- (3) 由 1 至 5 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 4-至 7-員芳族雜環基；
- (4) 具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；或
- (5) 具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；及當  $Y$  為 (2)、(3)、(4) 或 (5) 時， $Q^2$  可為化學鍵。

$P$  與  $P'$ ，可相同或不同，各者可藉將  $P$  與  $P'$  或  $P$  與  $Q^1$  結合而形成環，及代表：

- (1) 氫原子；
- (2) 連續地或不連續地來自於 (bound from) 序列編號 1 (序列編號：1) 所示胺基酸序列中第 1 至第 48 個胺基酸序列之

C 終端之視需要的胺基酸殘基；

(3) 下式所示基團：



(式中  $J^1$  代表 (a) 氫原子或 (b) (i)  $C_{1-20}$  鹼基、(ii)  $C_{1-20}$  烷基、(iii)  $C_{6-14}$  芳基、(iv) 胺甲鹼基、(v) 羧基、(vi) 亞磺酸基、(vii) 甲脒基、(viii) 乙醛鹼基或 (ix) 胺基，該基團可視需要被含有視需要經取代之環狀基之取代基取代； $J^2$  代表 (1) 視需要被  $C_{1-6}$  烷基取代之 NH、(2) 視需要被  $C_{1-6}$  烷基取代之  $CH_2$ 、(3) O 或 (4) S； $J^3$  至  $J^6$  各代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基；

$Q^3$  至  $Q^6$  各代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：

(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基；

(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基；

(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基；

(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基；

(5) 具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

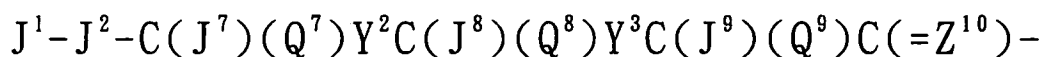
(6) 具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

- (7)視需要經取代之胺基；
- (8)視需要經取代之胍基；
- (9)視需要經取代之羥基；
- (10)視需要經取代之羧基；
- (11)視需要經取代之胺甲醯基；與
- (12)視需要經取代之硫氫基；

或氫原子； $J^3$ 與 $Q^3$ 、 $J^4$ 與 $Q^4$ 、 $J^5$ 與 $Q^5$ 或 $J^6$ 與 $Q^6$ 可一起結合，或 $Z^1$ 與 $R^1$ 、 $J^2$ 與 $Q^3$ 、 $Y^1$ 與 $Q^4$ 、 $Y^2$ 與 $Q^5$ 、或 $Y^3$ 與 $Q^6$ 可一起結合，形成環； $Y^1$ 至 $Y^3$ 各者代表下列諸式所示基團：

$-\text{CON}(J^{13})-$ 、 $-\text{CSN}(J^{13})-$ 、 $-\text{C}(J^{14})\text{N}(J^{13})-$ 或 $-\text{N}(J^{13})\text{CO}-$ （式中 $J^{13}$ 與 $J^{14}$ 各代表氫原子或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基）；及 $Z^{10}$ 代表氫原子、O或S）；

(4)下式所示基團：



（式中 $J^1$ 與 $J^2$ 各具有如上文界定之相同意義， $J^7$ 至 $J^9$ 具有如 $J^3$ 所示之相同意義， $Q^7$ 至 $Q^9$ 具有如 $Q^3$ 所示之相同意義， $Y^2$ 與 $Y^3$ 具有如上文界定之相同意義， $Z^{10}$ 具有如上文界定之相同意義， $J^7$ 與 $Q^7$ 、 $J^8$ 與 $Q^8$ 或 $J^9$ 與 $Q^9$ 可一起結合，或 $J^2$ 與 $Q^7$ 、 $Y^2$ 與 $Q^8$ 或 $Y^3$ 與 $Q^9$ 可一起結合，形成環）；

(5)下式所示基團： $J^1-J^2-\text{C}(J^{10})(Q^{10})Y^3\text{C}(J^{11})(Q^{11})\text{C}(=Z^{10})-$

（式中 $J^1$ 與 $J^2$ 具有如上文界定之相同意義， $J^{10}$ 與 $J^{11}$ 具有如 $J^3$ 所示之相同意義， $Q^{10}$ 與 $Q^{11}$ 具有如 $Q^3$ 所示之相同意義， $Y^3$ 具有如上文界定之相同意義， $Z^{10}$ 具有如上文界定之相同意義， $J^{10}$ 與 $Q^{10}$ 或 $J^{11}$ 與 $Q^{11}$ 可一起結合，或 $J^2$ 與 $Q^{10}$ 或 $Y^3$

與  $Q^{11}$  可一起結合，形成環)；

(6) 下式所示基團： $J^1-J^2-C(J^{12})(Q^{12})C(=Z^{10})-$

(式中， $J^1$  與  $J^2$  具有如上文界定之相同意義， $J^{12}$  具有如  $J^3$  所示之相同意義， $Q^{12}$  具有如  $Q^3$  所示之相同意義，及  $Z^{10}$  具有如上文界定之相同意義； $J^{12}$  與  $Q^{12}$  可一起結合，或  $J^2$  與  $Q^{12}$  可一起結合，形成環)；或

(7) 下式所示基團： $J^1-$ (式中  $J^1$  具有如上文界定之相同意義)； $Y-Q^2$ 、 $Q^2-A'$  及  $A'-A$  間之鍵結各自獨立地代表單鍵或雙鍵)；

惟不包括

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> 與

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Aib-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>。

[2] 根據[1]之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽，其中：

$Z^1$ 、 $Z^5$  與  $Z^7$  各代表氫原子；

$Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  與  $Z^8$  各代表 O；

$R^1$  代表(2)視需要被視需要經取代之羥基取代之 C<sub>1-8</sub> 烷基；

$R^2$  代表直鏈 C<sub>1-10</sub> 烷基或由環狀烷基與直鏈烷基組成之



$C_{1-10}$  烷基；

$R^3$  代表(1)具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之  $C_{1-8}$  烷基；

$R^4$  代表(4)  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基所取代；

$Q^1$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、及(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

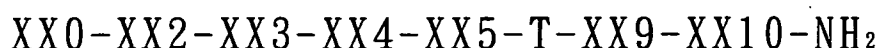
A 代表(1)被氫原子取代之氮原子、(2)被氫原子取代之碳原子或(4) S；

$A'$  代表(1)被氫原子或 O 取代之碳原子；

$Q^2$  代表(1)視需要被一或兩個之可視需要被選自包括胺甲醯基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基與胺基所成組群之取代基取代之  $C_{1-4}$  烷基所取代之  $CH_2$  或  $CH=CH_2$ ；及

Y 代表(1)下列諸式所示基團： $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH=CH-$  或  $-CH_2CH_2-$ ，其可視需要被選自包括  $C_{1-6}$  烷基、羥基與鹵素群所成組群之取代基取代。

[3] 一種下式所示之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽：



式中：

XX0 代表 甲醯基、 $C_{1-20}$  烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-正白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、乙醇醯基或 6-胺基己醯基；

XX2 代表 Tyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、  
● D-Trp 或化學鍵；

XX3 代表 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、  
D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、  
NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Leu、Lys、Glu、  
 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr( $PO_3H_2$ )、  
Pro( $4NH_2$ )、Hyp(Bzl)、Trp、Pro、4-吡啶基丙胺酸、Tic、  
D-Trp、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Glu、D-2-吡啶  
● 基丙胺酸、D-3-吡啶基丙胺酸、D-4-吡啶基丙胺酸、Aad、  
Pro(4F)或化學鍵；

XX4 代表 Asn、2-胺基-3-脲基丙酸、 $N^\beta$ -甲醯基二胺  
基丙酸、 $N^\beta$ -乙醯基二胺基丙酸、 $N^\omega$ -戊基天冬醯胺酸、 $N^\omega$ -  
 $\omega$ -環丙基天冬醯胺酸、 $N^\omega$ -苄基天冬醯胺酸、2,4-二胺基  
丁酸、His、Gln、Cit 或 D-Asn；

XX5 代表 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、  
D-Ala、Dap 或 D-Thr；

T 代表下式 II 所示基團：

$Z^4$  代表氫原子、0 或 S；

$Q^1$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基、(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基與(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

- (1) 被氫原子或  $C_{1-3}$  烷基取代之氮原子、
- (2) 被氫原子或  $C_{1-3}$  烷基取代之碳原子、
- (3) O、或
- (4) S；

A' 代表：

(1) 碳原子，其可視需要被氫原子、O、S、鹵原子、視需要經鹵化之 C<sub>1-3</sub> 烷基、胺甲醯基或羥基取代；

(2) 氮原子，其可視需要被氫原子或視需要經取代之 C<sub>1-3</sub> 烷基取代；

(3) O；或

(4) S；

Q<sup>2</sup> 代表：

● (1) CH<sub>2</sub>、CO、CS 或 CH=CH<sub>2</sub>，其可視需要被 C<sub>0-4</sub> 烷基取代，該 C<sub>0-4</sub> 烷基視需要被選自包括胺甲醯基、羥基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、鹵原子與胺基所成組群之取代基取代；

(2) NH，其可視需要被 C<sub>1-4</sub> 烷基取代，該 C<sub>1-4</sub> 烷基視需要被選自包括胺甲醯基與羥基所成組群之取代基取代；或

(3) O；

Y 代表：

● (1) 下列諸式所示基團：-CONH-、-CSNH-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCO-、-CH<sub>2</sub>O-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-CSCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-COO-、-CSO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH=CH-，其可視需要被選自包括 C<sub>1-6</sub> 烷基、羥基與鹵原子所成組群之取代基取代；

(2) 視需要經取代之 C<sub>6-7</sub> 芳族烴基；

(3) 由 1 至 5 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 4-至 7-員芳族雜環基；

(4) 具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；或

(5)視需要經取代之具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基及當 Y 為 (2)、(3)、(4) 或 (5) 時、 $Q^2$  可為化學鍵；

$Y-Q^2$ 、 $Q^2-A'$  及  $A'-A$  間之鍵結各自獨立地代表單鍵或雙鍵；

XX9 代表 Arg、Orn、Arg(Me) 或 Arg(asymMe<sub>2</sub>)；及

XX10 代表 Phe、Trp、2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸或 4-氟苯基丙胺酸；

惟不包括

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> 與

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Aib-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

於上述式 "XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-T-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>" 中，XX0、XX2、XX3、XX4、XX5、T、XX9、XX10 與 NH<sub>2</sub> 間之各鍵 "-" 具有不同意義。舉例而言，XX0-XX2 間之 "-" 鍵代表烷醯基與 XX2 之胺基間之鍵結；XX2-XX3、XX3-XX4、XX4-XX5、XX5-T、T-XX9 與 XX9-XX10 間之 "-" 鍵通常代表連接鄰接胺基酸殘基的醯胺鍵中 C=O 與 NH 間之鍵結；XX10-NH<sub>2</sub> 間之 "-" 鍵代表 XX10 之羰基與胺基之鍵結。亦即，於胺基酸殘基間

之鍵結中，該鍵代表 C=O 與 NH 間之鍵結，彼等分別為提供反應之羧基與胺基之殘基。該等鍵結之詳細實例如後文表 1 之結構式所示。

[4] 根據[3]之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽，其中：

XX0 代表甲醯基、C<sub>1-6</sub> 烷醯基或乙醇醯基；

XX2 代表 D-Tyr 或化學鍵；

XX3 代表 Aze(2)、Hyp、Gly、Aib、Leu、Lys、Glu、His(3Me)、Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Pro(4F)或 Hyp(Bzl)；

XX4 代表 Asn 或 2-胺基-3-脲基丙酸；

XX5 代表 Ser 或 Thr；

Z<sup>4</sup> 代表 O；

R<sup>2</sup> 代表直鏈 C<sub>1-10</sub> 烷基或由環狀烷基與直鏈烷基組成之 C<sub>1-10</sub> 烷基；

Q<sup>1</sup> 代表 C<sub>1-4</sub> 烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之 C<sub>6-12</sub> 芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、及(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

A 代表(1)被氫原子取代之氮原子、(2)被氫原子取代之碳原子、或(4) S；

A' 代表(1)被氫原子或 O 取代之碳原子；

Q<sup>2</sup> 代表(1)視需要被一或兩個之可視需要被選自包括胺甲醯基、羥基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基與胺基所成組群之取代基取代之 C<sub>0-4</sub> 烷基所取代之 CH<sub>2</sub> 或 CH=CH<sub>2</sub>；

Y 代表(1)下列諸式所示基團： $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CSNH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其可視需要被選自包括  $\text{C}_{1-6}$  烷基、羥基與鹵原子所成組群之取代基取代；

XX9 代表 Arg 或 Arg(Me)；及

XX10 代表 Phe 或 Trp。

[5] 根據[3]之腫瘤遷移抑制素衍生物、或其鹽、或其前驅藥物，式中：

XX0 代表  $\text{C}_{1-12}$  烷鹽基；

XX2 代表 D-Tyr；

XX3 代表 Hyp、Pro(4F)或 Glu；

XX4 代表 Asn 或 2-胺基-3-脲基丙酸；

XX5 代表 Thr；

$Z^4$  代表 O；

$R^2$  代表直鏈  $\text{C}_{1-10}$  烷基或由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $\text{C}_{1-10}$  烷基；

$Q^1$  代表  $\text{C}_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之  $\text{C}_{6-12}$  芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、及(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

A 代表(1)被氫原子取代之氮原子、(2)被氫原子取代之碳原子、或(4) S；

A' 代表(1)被氫原子或 O 取代之碳原子；

$Q^2$  代表(1)視需要被一或兩個之可視需要被選自包括  
胺甲鹽基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基與胺基所成組群之取代基取  
代之  $C_{1-4}$  烷基所取代之  $CH_2$  或  $CH=CH_2$ ；

Y 代表(1)下列諸式所示基團： $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、  
 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH=CH-$  或  $-CH_2CH_2-$ ，  
其可視需要被  $C_{1-6}$  烷基、羥基或鹵原子取代；

XX9 代表 Arg 或 Arg(Me)；及

XX10 代表 Trp。

● [5a] 一種下述化合物、或其鹽或其前驅藥物：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 796)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 803)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ser-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 804)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Aib-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 811)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Abu-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 818)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 822)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 823)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Dap-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>



(化合物編號 827)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ser(Me)-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 828)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>O)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 834)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Pya(2)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 839)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Val-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 847)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Pya(3)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 848)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Pya(4)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 849)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 850)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (COCH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 851)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 852)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 853)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 854)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Ala(cPr)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 855)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ((S)CHOH-CH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 857)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ((S)CHOH-(E)CH=)Gly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 858)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ((E)CH=CH)Gly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 859)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ((R)CHOH-(E)CH=)Gly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 866)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ((R)CHOH-CH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 867)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-α MePhe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 869)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2Me)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 871)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 873)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Me)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 875)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 885)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 892)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-GlyΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 893)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 894)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 895)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 902)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 903)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 904)、

Ac-D-Tyr-Glu-Alb-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 905)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 906)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 907)、

Ac-D-Tyr-Glu-Alb-Thr-Phe-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 908)、

Ac-D-Tyr-Asp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 909)、

Ac-D-Tyr-Aad-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 910)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 911)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 912)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 913)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 914)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Glu-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)

● -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 915)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 916)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Ser(Me)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 917)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 918)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Nal(2)-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 919)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ser(Me)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 920)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 921)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Ser(Me)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 923)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 924)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 925)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 926)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 927)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 929)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 931)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Nle-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 932)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Leu(Me)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 933)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Cha-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 934)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 940)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 942)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 944)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Ala(cBu)-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 945)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cBu)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 946)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Ala-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 947)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Ser-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 948)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Gly-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 949)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Dap-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 951)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 952)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 953)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 956)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 957)、

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 959)、或

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 968)。

[6] 一種選自下述之化合物：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 894)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 902)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 903)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 926)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 927)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 953)及

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 959)。

[7] 根據[1]之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

● [8] 根據[3]之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[9] 一種藥劑，其包含根據[1]至[6]之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[10] 根據上述[9]之藥劑，其為抑制癌症轉移抑制劑或癌症生長抑制劑。

[11] 根據上述[9]之藥劑，其為癌症之預防/治療劑。

[12] 根據根據上述[9]之藥劑，其為胎盤功能調控劑。

[13] 根據根據上述[9]之藥劑，其為絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、異常脂質代謝或引產之預防/治療劑。

[14] 根據根據上述[9]之藥劑，其為性腺功能增進劑。

[15] 根據根據上述[9]之藥劑，其為激素依賴性癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早熟症或子宮肌瘤之預防/治療劑。

[16] 根據根據上述[9]之藥劑，其為排卵誘發或刺激劑。

[17] 根據根據上述[9]之藥劑，其為促性腺激素促泌劑或性激素促泌劑。

[18] 根據根據上述[9]之藥劑，其為阿茲海默症、中度知能障礙或自閉症之預防/治療劑。

[19] 根據上述[17]之藥劑，其為促性腺激素或性激素之向下調節(down-regulating)劑。

[20] 根據上述[17]之藥劑，其為由序列編號 9(序列編號：9)所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)蛋白質之向下調節劑。

[21] 根據上述[19]或[20]之藥劑，其為激素依賴性癌症之預防/治療劑。

本發明進一步提供下述各種特徵。

[22] 一種用於抑制癌症轉移或抑制癌症生長之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[23] 一種用於預防/治療癌症之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制



素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[24] 一種用於調控胎盤功能之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[25] 一種用於預防/治療絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、異常脂質代謝或引產之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[26] 一種用於增進性腺功能之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[27] 一種用於預防/治療激素依賴性癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早熟症或子宮肌瘤之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[28] 一種用於誘發或刺激排卵之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[29] 一種用於誘發促性腺激素分泌或誘發性激素分泌之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[30] 一種用於預防/治療阿茲海默症、中度知能障礙或自閉症之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]

至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[31] 一種用於向下調節促性腺激素或性激素之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[32] 一種用於向下調節由序列編號9所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175 (腫瘤遷移抑制素受體)蛋白質之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[33] 一種用於預防/治療激素依賴性癌症之方法，該方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[34] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造癌症轉移抑制劑或癌症生長抑制劑。

[34a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係供用以抑制癌症轉移或抑制癌症生長。

[35] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造癌症之預防/治療劑。

[35a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以預防/治療癌症。

[36] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生

物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造胎盤功能調控劑。

[36a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以調控胎盤功能。

[37] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、異常脂質代謝或引產之預防/治療劑。

● [37a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以預防/治療絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、異常脂質代謝或引產。

[38] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造性腺功能增進劑。

● [38a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以增進性腺功能。

[39] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造激素依賴性癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早熟症或子宮肌瘤之預防/治療劑。

[39a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以預防/治療激素依賴性癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早熟症或子宮肌瘤。

[40] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造排卵誘發或刺激劑。

[40a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以誘發或刺激排卵。

[41] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造促性腺激素促泌劑或性激素促泌劑。

[41a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以誘發促性腺激素分泌或性激素分泌。

[42] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造阿茲海默症、中度知能障礙或自閉症之預防/治療劑。

[42a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以預防/治療阿茲海默症、中度知能障礙或自閉症。

[43] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造促性腺激素或性激素之向下調節劑。

[43a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以向下調節促性腺激素或性激素。

[44] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生

物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造由序列編號 9 所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)蛋白質之向下調節劑。

[44a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以向下調節由序列編號 9 所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)蛋白質。

[45] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造激素依賴性癌症之預防/治療劑。

[45a] 根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物，係用以預防/治療激素依賴性癌症用。

本發明進一步提供下述各種特徵。

[46] (1)胰臟功能調控劑、(2)急性或慢性胰臟炎或胰臟癌之預防/治療劑、(3)血糖增高劑、胰升血糖激素促泌劑或尿液形成促進劑、(4)肥胖症、高脂血症、II 型糖尿病、低血糖、高血壓、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、水腫、排尿功能障礙、胰島素抗性、不穩定型糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈硬化症、栓塞性疾病或脂肪中毒之預防/治療劑、(5)促性腺激素分泌抑制劑或性激素分泌抑制劑、或(6)卵巢濾泡成熟抑制劑、月經週期中止劑或避孕劑，彼等包含根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[47] (1)胰臟功能之調控方法、(2)急性或慢性胰臟炎或胰

臟癌之預防/治療方法、(3)血糖增高劑、胰升血糖激素促泌劑或尿液形成促進劑、(4)肥胖症、高脂血症、II型糖尿病、低血糖、高血壓、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、水腫、排尿功能障礙、胰島素抗性、不穩定型糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈硬化症、栓塞性疾病或脂肪中毒之預防/治療劑、(5)促性腺激素分泌抑制劑或性激素分泌抑制劑、或(6)卵巢濾泡成熟抑制劑、月經週期中止劑或避孕劑，彼等方法包括投與哺乳動物有效劑量之根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物。

[48] 一種根據[1]至[6]之任一項之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽、或其前驅藥物之用途，係用以製造(1)胰臟功能調控劑、(2)急性或慢性胰臟炎或胰臟癌之預防/治療劑、(3)血糖增高劑、胰升血糖激素促泌劑或尿液形成促進劑、(4)預防/治療、肥胖症、高脂血症、II型糖尿病、低血糖、高血壓、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、水腫、排尿功能障礙、胰島素抗性、不穩定型糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈硬化症、栓塞性疾病或脂肪中毒之預防/治療劑、(5)促性腺激素分泌抑制劑或性激素分泌抑制劑、或(6)卵巢濾泡成熟抑制劑、月經週期中止劑或避孕劑。

本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物、其鹽、或其前驅藥物除了具有優越之癌症轉移抑制作用或癌症生長抑制作用外，尚具有優越之血液穩定性，可作為癌症(例如，肺癌、

胃癌、肝癌、胰臟癌、結腸直腸癌、直腸癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌等)之預防/治療劑。本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物、其鹽、或其前驅藥物具有調控胰臟功能之作用，可作為胰臟疾病(例如，急性或慢性胰臟炎、胰臟癌等)之預防/治療藥劑。本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物、其鹽、或其前驅藥物具有調控胎盤功能之作用，可作為絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、異常脂質代謝或引產之預防/治療藥劑。

再者，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前驅藥物具有增加糖含量、促進胰升血糖激素分泌及促進尿液形成的作用，可作為肥胖症、高脂血症、II型糖尿病、低血糖、高血壓、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、水腫、排尿功能障礙、胰島素抗性、不穩定型糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈硬化症、栓塞性疾病或脂肪中毒之預防/治療劑。

此外，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前驅藥物具有優越之刺激促性腺激素分泌、刺激性激素分泌、誘發排卵或刺激排卵等活性，可作為低毒性及穩定之製劑，例如，性腺功能促進劑、激素依賴性癌症(例如，前列腺癌、乳癌等)、不孕症、子宮內膜異位症、早熟症、子宮肌瘤等之預防/治療劑、排卵之誘發或刺激劑、促性腺激素促泌劑、避孕劑、性激素促泌劑等。

再者，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前驅

藥物可作為阿茲海默症、中度知能障礙、自閉症等之預防/治療劑。

本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前驅藥物可作為促性腺激素分泌抑制劑或性激素分泌抑制劑；促性腺激素或性激素之向下調節劑；由序列編號 9 所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175 (腫瘤遷移抑制素受體) 蛋白質之向下調節劑；激素依賴性癌症 (例如，前列腺癌、乳癌等；特別是，激素敏感性前列腺癌、激素敏感性乳癌等) 之預防/治療劑；子宮內膜異位症之預防/治療劑；卵巢濾泡成熟抑制劑；月經週期中止劑；子宮肌瘤治療劑；早熟症治療劑；避孕劑等。

此外，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前驅藥物可作為免疫增強劑 (例如，骨髓移植後感染預防劑、癌症之免疫增強劑等)；免疫激發劑 (例如，胸腺再生、胸腺再生長、促進 T 細胞生長等)；脊髓延髓性肌肉萎縮症之預防/治療劑；卵巢保護劑；良性前列腺肥大 (BPH) 之預防/治療用劑；性別認同障礙之預防/治療劑；或試管內授精 (IVF) 用劑。此外，彼等亦可作為不孕症、性腺功能低下症、精蟲稀少症、無精症、失精、精蟲無力症、或死精症之預防/治療劑。再者，彼等可用於激素依賴性疾病 (例如，性激素依賴性癌症例如前列腺癌、子宮癌、乳癌、腦下垂體腫瘤等)、前列腺腫大、子宮內膜異位症、子宮纖維瘤、早熟症、經痛、無月經症、生理期症候群、多房卵巢症候群、上述癌症之手術後復發、上述癌症之轉移、垂體機能減退、



侏儒症(生長激素之分泌危及腦垂體激素等分泌過少之情況)、更年期障礙、不確定身體不適症(indefinite complaint)、性激素依賴性疾病例如鈣磷骨質代謝疾病。其亦可應用於避孕(或停止用藥後之反彈效應下之不孕症)等。

再者，腫瘤遷移抑制素本身或編碼腫瘤遷移抑制素之 DNA 等亦可使用作為促性腺激素分泌或性激素分泌之抑制劑；促性腺激素或抑制性激素之向下調節劑；由序列編號 9(序列編號：9)所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)蛋白質之向下調節劑；激素依賴性癌症(例如，前列腺癌、乳癌等；特別是，激素敏感性前列腺癌、激素敏感性乳癌等)之預防/治療劑；子宮內膜異位症之預防/治療劑；卵巢濾泡成熟之抑制劑；月經週期中止劑；子宮肌瘤之治療劑；早熟症之治療劑；避孕劑等。

上述諸式中， $n$  代表 0 或 1； $W^1$  代表 N、CH 或 0 (惟當  $W^1$  為 N 或 CH 時， $n$  代表 1 及當  $W^1$  為 0 時， $n$  代表 0)； $W^2$  代表 N 或 CH； $Z^1$ 、 $Z^5$  與  $Z^7$  各代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基；及  $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  與  $Z^8$  各代表氫原子、O 或 S。

於此，當  $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  或  $Z^8$  代表氫原子時，由  $>C=Z^2$ 、 $>C=Z^4$ 、 $>C=Z^6$  或  $>C=Z^8$  所示之基團各代表  $>CH_2$  之結構。

所用  $C_{1-3}$  烷基包含甲基、乙基、丙基與異丙基。

$W^1$  較佳為 N 及  $W^2$  較佳為 CH。

$Z^1$  較佳為氫原子。

$Z^2$  較佳為 O。

$Z^4$  較佳為 0。

$Z^5$  較佳為氫原子。

$Z^6$  較佳為 0。

$Z^7$  較佳為氫原子。

$Z^8$  較佳為 0。

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $Z^7$  與  $Z^8$  之較佳組合進一步包含其中  $Z^1$  為氫原子， $Z^5$  與  $Z^7$  各代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基及  $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  與  $Z^8$  各代表 0 或 S 之情形。

更佳為， $Z^1$  至  $Z^8$  之組合包含：

(a) 其中  $Z^1$  為氫原子， $Z^5$  為氫原子， $Z^7$  為氫原子， $Z^2$  為 0， $Z^4$  為 0， $Z^6$  為 0 及  $Z^8$  為 0 之情形；

(b) 其中  $Z^1$  為氫原子， $Z^5$  為氫原子， $Z^7$  為氫原子， $Z^2$  為 0， $Z^4$  為 0， $Z^6$  為 0 及  $Z^8$  為 S 之情形；

(c) 其中  $Z^1$  為氫原子， $Z^5$  為氫原子， $Z^7$  為甲基， $Z^2$  為 0， $Z^4$  為 0， $Z^6$  為 0 及  $Z^8$  為 0 之情形等。尤其，以 (a) 與 (b) 較佳，更佳為 (a)。

$R^1$  代表 (1) 氫原子、(2) 視需要被選自包括視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基、(3) 環狀或直鏈  $C_{1-10}$  烷基、(4) 由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基或 (5) 視需要經取代之芳族環狀基；尤其是，(1) 氫原子、或 (2) 視需要被選自包括視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基；較佳為 (1) 氫原子、或 (2) 被選自包

括視需要經取代之胺甲鹽基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基；更佳為(2)被視需要經取代之羥基取代之  $C_{1-8}$  烷基。

所用「 $C_{1-8}$  烷基」包含，舉例而言，直鏈  $C_{1-8}$  烷基例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等，環狀  $C_{3-8}$  烷基例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。尤其以  $C_{1-3}$  烷基例如甲基、乙基等為特佳。

所用「視需要經取代之胺甲鹽基」包含，舉例而言，胺甲鹽基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲鹽基(例如，甲基胺甲鹽基、乙基胺甲鹽基等)、二- $C_{1-6}$  烷基胺甲鹽基(例如，二甲基胺甲鹽基、二乙基胺甲鹽基、乙基甲基胺甲鹽基等)、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲鹽基(例如，苯基胺甲鹽基、1-萘基胺甲鹽基、2-萘基胺甲鹽基等)、除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-或 7-員雜環胺甲鹽基(例如，2-吡啶基胺甲鹽基、3-吡啶基胺甲鹽基、4-吡啶基胺甲鹽基、2-噻吩基胺甲鹽基、3-噻吩基胺甲鹽基等)等。

所用「視需要經取代之羥基」包含，舉例而言，羥基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基、視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷氧基等。所用「視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基」、「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基」與「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷氧基」為取代基組群 A 中所示之「視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基」、「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基」。

與「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷氧基」，將於後文中敘述。

「視需要經取代之芳族環狀基」中所用「芳族環狀基」包含，例如，芳族烴基、芳族雜環基、芳族稠環基、芳族稠合雜環基等。

所用「芳族烴基」包含，舉例而言， $C_{6-14}$  芳基例如苯基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、環辛四烯基等。

所用「芳族雜環基」包含，例如，除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員，較佳為 5-至 10-員，更佳為 5-或 6-員之芳族雜環基。詳細實例為噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噻唑基(例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噁唑基(例如，2-噁唑基、4-噁唑基)、吡嗪基、嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基)、吡咯基(例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、噻吡基(例如，3-噻吡基、4-噻吡基)、異噻唑基(例如，3-異噻唑基)、異噁唑基(例如，3-異噁唑基)等。

所用「芳族稠環基」包含  $C_{8-14}$  芳族稠環基例如萘基(例如，1-萘基、2-萘基)、蒽基(例如，2-蒽基、9-蒽基)等。

所用「芳族稠合雜環基」包含，例如，除了 3 至 11 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)雙環或三環芳族

雜環基，或從除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)環之 7-至 10-員芳族橋聯雜環中移除一個視需要之氫原子形成之單價基團。所用彼等基團之詳細實例為喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(例如，1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基)、吲哚基(例如，1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基)、2-苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、(例如，2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基)、苯并[b]呋喃基(例如，2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基)等。

「芳族環狀基」中所用之「取代基」包含選自取代基組群 A 之取代基，將於後文中敘述。

本文所用之  $R^1$  為氫原子、胺甲醯基甲基、2-胺甲醯基乙基、羥甲基、1-羥乙基、苄基、4-羥苄基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、3-吲哚基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環己基甲基、苯基、乙醯氧基甲基、甲氧基等；其中，較佳者為羥甲基、1-羥乙基、苄基、4-羥苄基、3-吲哚基、甲基、異丁基等，更佳為，羥甲基、1-羥乙基等，最佳為 1-羥乙基。

$R^2$  代表(1)氫原子、(2)環狀或直鏈  $C_{1-10}$  烷基、(3)由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基、或(4)視需要被選自包括視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基與

視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基取代之  $C_{1-8}$  烷基。其中，較佳者為(1)氫原子、(2)環狀或直鏈  $C_{1-10}$  烷基、或(3)由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基。特別以直鏈  $C_{1-10}$  烷基或由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基較佳。

所用環狀  $C_{1-10}$  烷基包含，舉例而言， $C_{3-8}$  環烷基例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

直鏈  $C_{1-10}$  烷基之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

所用由環狀烷基與直鏈烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基包含，舉例而言， $C_{3-7}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷基例如環戊基甲基、環己基甲基等。

$R^2$  之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基甲基、環丁基甲基、環己基甲基、苄基、羥甲基、2-胺甲醯基乙基、第三戊基等；其中，較佳者為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基等，更佳為，丙基、異丙基、異丁基、環丙基甲基等。

$R^3$  代表：

(1)具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之  $C_{1-8}$  烷基、

(2)具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之芳烷基、

(3)具有含不多於 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基之非芳族環狀烴基、且視需要具有其他取代基之  $C_{1-4}$  烷基、或

(4)具有含不多於 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基之非芳族雜環基、且視需要具有其他取代基之  $C_{1-4}$  烷基；特佳為(1)具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之  $C_{1-8}$  烷基。

所用「視需要經取代之鹼性基」包含，舉例而言，(1)視需要具有 1 或 2 個得自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  酯基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、乙酯基、丙酯基等)之取代基之胍基等、(2)視需要具有 1 至 3 個得自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  酯基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、乙酯基、丙酯基等)之取代基之胺基等、(3)被視需要具有 1 或 2 個得自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  酯基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、乙酯基、丙酯基等)之取代基之胍基視需要取代之  $C_{1-6}$  烷基羧胺基(例如，乙酯胺基)等、(4)被視需要具有 1 至 3 個得自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  酯基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、乙酯基、丙酯基等)之取代基之胺基視需要取代之  $C_{1-6}$  烷基羧胺基(例如，乙酯胺基)等。其中，較佳者為胍基、N-甲基胍基、N,N-二甲基胍基、N,N'-二甲基胍基、N-乙基胍基、N-乙酯基胍基、胺基、N-甲基胺基、N,N-二甲基胺基、胺基乙酯胺基、胍基乙酯胺基、甲脒基等。

除了「視需要經取代之鹼性基」外，所用「其他取代基」包含選自後文敘述的取代基組群 A 之取代基。

所用「 $C_{1-8}$ 烷基」之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

所用「芳烷基」包含，舉例而言， $C_{7-16}$ 芳烷基例如苄基、苄乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、2-聯苯基甲基、3-聯苯基甲基、4-聯苯基甲基等。

所用「含不多於7個碳原子之非芳族環狀烴基」包含，舉例而言， $C_{3-7}$ 環烷基例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

所用「含不多於7個碳原子之非芳族雜環基」包含，例如，除了1至7個碳原子外含有1至4個選自氮、硫與氧原子之1或2種雜原子之5-至10-員非芳族雜環基等。所用詳細實例為吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、噁唑啉基(例如，2-噁唑啉基)、咪唑啉基(例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基)、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基等。

所用「 $C_{1-4}$ 烷基」之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

所用  $R^3$  為，例如，(1) 3-胍基丙基、3-(N-甲基胍基)丙基、3-(N,N-二甲基胍基)丙基、3-(N,N'-二甲基胍基)丙基、3-(N-乙基胍基)丙基、3-(N-丙基胍基)丙基、3-(N-



乙醯基胍基)丙基、4-胍基丁基、4-(N-甲基胍基)丁基、2-胍基乙基、2-(N-甲基胍基)乙基、4-胺基丁基、4-(N-甲基胺基)丁基、4-(N,N-二甲基胺基)丁基、3-胺基丙基、2-胺基乙基、胺基甲基、胺基乙醯胺基甲基、胍基乙醯胺基甲基、2-(胍基羰基)乙基、(2)4-胍基苄基、4-胺基苄基、(3)4-胍基環己基甲基、4-胺基環己基甲基、(4)1-甲脒基哌啶-4-基甲基、4-吡啶基甲基等；其中，較佳者為 3-胍基丙基、3-(N-甲基胍基)丙基、3-(N,N-二甲基胍基)丙基、3-(N,N'-二甲基胍基)丙基、3-(N-乙基胍基)丙基、3-(N-丙基胍基)丙基、3-(N-乙醯基胍基)丙基、4-胍基丁基、4-(N-甲基胍基)丁基、2-胍基乙基、2-(N-甲基胍基)乙基、4-胺基丁基、4-(N-甲基胺基)丁基、4-(N,N-二甲基胺基)丁基、3-胺基丙基、2-胺基乙基、4-胺基苄基、胺基乙醯胺基甲基、胍基乙醯胺基甲基等；特佳為，3-胍基丙基、3-(N-甲基胍基)丙基、3-(N,N-二甲基胍基)丙基、3-(N,N'-二甲基胍基)丙基、3-(N-乙基胍基)丙基、3-(N-乙醯基胍基)丙基、4-胍基丁基、4-(N-甲基胍基)丁基、2-胍基乙基、4-胺基丁基等；最佳為，3-胍基丙基與 3-(N-甲基胍基)丙基。

$R^4$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：

- (1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、
- (2) 由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、

(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基、

(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、

(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基、與

(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；較佳為，被選自下述組群之取代基取代之  $C_{1-4}$  烷基：

(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、

(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、

(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基、

(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、

(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基、與

(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；特佳為(4) $C_{1-4}$  烷基，可視需要被由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基取代。

所用「 $C_{1-4}$  烷基」之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

所用「 $C_{6-12}$  芳族烴基」包含，舉例而言，單環  $C_{6-12}$  芳

族烴基例如苯基、環辛四烯基等。

所用「由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族雜環基」包含，例如，除了 1 至 7 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員，較佳為 5-至 10-員，更佳為 5-或 6-員之單環芳族雜環基；所用詳細實例包含噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基(例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噻唑基(例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噁唑基(例如，2-噁唑基、4-噁唑基)、吡嗪基、嘧啶基(例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基)、吡咯基(例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、嗒嗪基(例如，3-嗒嗪基、4-嗒嗪基)、異噻唑基(例如，3-異噻唑基)、異噁唑基(例如，3-異噁唑基)等。

所用「C<sub>8-14</sub> 芳族稠環基」包含，舉例而言，萘基(例如，1-萘基、2-萘基)、蒽基(例如，2-蒽基、9-蒽基)等。

所用「由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族稠合雜環基」包含，舉例而言，除了 3 至 11 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)雙環或三環芳族雜環基，或從除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)環之 7-至 10-員芳族橋聯雜環中

移除一個視需要之氫原子形成之單價基團；所用詳細實例為喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(例如，1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基)、吲哚基(例如，1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基)、2-苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基(例如，2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基)、苯并[b]呋喃基(例如，2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基)等。

所用「具有不多於 7 個碳原子之非芳族環狀烴基」包含，舉例而言， $C_{3-7}$  環烷基例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

所用「具有不多於 7 個碳原子之非芳族雜環基」包含，舉例而言，除了 1 至 7 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 10-員非芳族雜環基，例如吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、噁唑啉基(例如，2-噁唑啉基)、咪唑啉基(例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基)、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基等。

彼等「 $C_{6-12}$  芳族烴基」、「由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族雜環基」、「 $C_{8-14}$  芳族稠環基」、「由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族稠合雜環基」、「具有不多於 7 個碳原子之非芳族環

狀烴基」與「具有不多於 7 個碳原子之非芳族雜環基」所用之取代基包含，例如，選自酮基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、 $C_{1-3}$  伸烷二氧基(例如，亞甲二氧基、伸乙二氧基等)、硝基、氰基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基、視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、羥基、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基、視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷氧基、巯基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷硫基、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳硫基、視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷硫基、視需要經取代之胺基[胺基、視需要經取代之單-或二- $C_{1-6}$  烷基胺基(例如，甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基等)、視需要經取代之單-或二- $C_{2-6}$  烯基胺基(例如，乙烯基胺基、丙烯基胺基、異丙烯基胺基)、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基胺基(例如，2-丁炔-1-基-胺基、4-戊炔-1-基-胺基、5-己炔-1-基-胺基)、視需要經取代之單-或二- $C_{3-8}$  環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環己基胺基)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基胺基(例如，苯基胺基、二苯基胺基、萘基胺基)、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基-胺基(例如，甲氧基胺基、乙氧基胺基、丙氧基胺基、異丙氧基胺基)、甲醯基胺基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基羰基胺基(例如，乙醯基胺基、丙醯基胺基、三甲基乙醯基胺基等)、視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基羰基胺基(例如，環丙基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基等)、視需要經取代

之  $C_{6-14}$  芳基-羰基胺基(例如, 苯甲醯基胺基、萘甲醯基胺基等)、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基胺基(例如, 甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等)、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基(例如, 甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基磺醯基胺基(例如, 苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)]、甲醯基、羧基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基羰基(例如, 乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基等)、視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基羰基(例如, 環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基、1-甲基-環己基-羰基等)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基-羰基(例如, 苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)、視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基-羰基(例如, 苯基乙醯基、3-苯基丙醯基等)、除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之視需要經取代之 5-至 7-員雜環羰基(例如, 菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基、呋喃甲醯基、N-嗎啉基羰基、N-硫代嗎啉基羰基、哌啶-1-基羰基、吡咯啉-1-基羰基等)、視需要酯化之羧基、視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基(例如, 甲基磺醯基、乙基磺醯基等)、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基(例如, 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基磺醯基(例如, 苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基(例如, 苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)、視需要經取

代之  $C_{1-6}$  烷基羰基氧基(例如, 乙醯氧基、丙醯氧基等)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基-羰基氧基(例如, 苯甲醯基氧基、萘基羰氧基等)、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基-羰氧基(例如, 甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基等)、視需要經取代之單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基氧基(例如, 甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代之二- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基氧基(例如, 二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代之單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基氧基(例如, 苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代之雜環基、磺酸基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、胺硫基、或 2 或多組(例如, 2 或 3 組)彼等取代基之組合等之取代基(取代基組群 A)。取代基個數並無特定限制, 惟彼等環於可取代位置可具有 1 至 5 個, 較佳為 1 至 3 個取代基; 於存在二或多個取代基時, 各取代基可相同或不同。

取代基組群 A 中之「視需要酯化之羧基」包含, 例如, 視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基-羰基(例如, 苯氧基羰基等)、視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷氧基-羰基(例如, 苄基氧基羰基、苯乙基氧基羰基等)等。

取代基組群 A 中,「視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基」之「 $C_{1-6}$  烷基」包含, 例如, 甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、

己基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基」之「 $C_{2-6}$  烯基」包含，例如，乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基」之「 $C_{2-6}$  炔基」包含，例如，2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基」之「 $C_{3-8}$  環烷基」包含，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基」之「 $C_{6-14}$  芳基」包含，例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蒽基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基」之「 $C_{7-16}$  芳烷基」包含，例如，苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、2-聯苯基甲基、3-聯苯基甲基、4-聯苯基甲基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基」之「 $C_{1-6}$  烷氧基」包含，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基」之「 $C_{6-14}$  芳氧基」包含，例如，苯基氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基等。



取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷氧基」之「 $C_{7-16}$  芳烷氧基」包含，例如，苄基氧基、苯乙基氧基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷硫基」之「 $C_{1-6}$  烷硫基」包含，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳硫基」之「 $C_{6-14}$  芳硫基」包含，例如，苯硫基、1-萘硫基、2-萘硫基等。

取代基組群 A 中，「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷硫基」之「 $C_{7-16}$  芳烷硫基」包含，例如，苄硫基、苯乙基硫基等。

於取代基組群 A 中，彼等「 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基」、「 $C_{1-6}$  烷基」、「 $C_{2-6}$  烯基」、「 $C_{2-6}$  炔基」、「 $C_{1-6}$  烷氧基」、「 $C_{1-6}$  烷硫基」、「 $C_{1-6}$  烷基-胺基」、「 $C_{2-6}$  烯基-胺基」、「 $C_{2-6}$  炔基-胺基」、「 $C_{1-6}$  烷氧基-胺基」、「 $C_{1-6}$  烷基-羰基」、「 $C_{1-6}$  烷基磺醯基」、「 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基」、「 $C_{1-6}$  烷基-羰基胺基」、「 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基胺基」、「 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基」、「 $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基」、「 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基氧基」、「單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基氧基」與「二- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基氧基」中之取代基包含，例如，1 至 5 個選自下述之取代基，舉例而言，鹵原子（例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子）、羰基、羥基、胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基胺基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、上述視需要酯化之羰基、胺甲醯基、硫代胺

甲醯基、單- $C_{1-6}$ 烷基胺甲醯基(例如, 甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二- $C_{1-6}$ 烷基胺甲醯基(例如, 二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)、單-或二- $C_{6-14}$ 芳基胺甲醯基(例如, 苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、除了碳原子外含有1至4個選自氮、硫與氧原子之1或2種雜原子之單-或二-5-至7-員雜環胺甲醯基(例如, 2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噻吩基胺甲醯基、3-噻吩基胺甲醯基等)等。

取代基組群 A 中, 「 $C_{6-14}$ 芳氧基-羰基」、「 $C_{7-16}$ 芳烷氧基-羰基」、「 $C_{3-8}$ 環烷基」、「 $C_{6-14}$ 芳基」、「 $C_{7-16}$ 芳烷基」、「 $C_{6-14}$ 芳氧基」、「 $C_{7-16}$ 芳烷氧基」、「 $C_{6-14}$ 芳硫基」、「 $C_{7-16}$ 芳烷硫基」、「 $C_{3-8}$ 環烷基-胺基」、「 $C_{6-14}$ 芳基-胺基」、「 $C_{3-8}$ 環烷基-羰基」、「 $C_{6-14}$ 芳基-羰基」、「 $C_{7-16}$ 芳烷基-羰基」、「除了碳原子外含有1至4個選自氮、硫與氧原子之1或2種雜原子之5-至7-員雜環羰基」、「 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基」、「 $C_{6-14}$ 芳基亞磺醯基」、「 $C_{3-8}$ 環烷基-羰胺基」、「 $C_{6-14}$ 芳基-羰胺基」、「 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基胺基」、「 $C_{6-14}$ 芳基-羰氧基」與「單-或二- $C_{6-14}$ 芳基-胺甲醯基氧基」之取代基包含, 舉例而言, 1至5個選自下述之取代基例如, 鹵原子、羥基、羧基、硝基、氰基、上述視需要經取代之 $C_{1-6}$ 烷基、上述視需要經取代之 $C_{2-6}$ 烯基、上述視需要經取代之 $C_{2-6}$ 炔基、上述視需要經取代之 $C_{3-8}$ 環烷基、上述視需要經取代之 $C_{1-6}$ 烷氧基、上述視需要經取代之 $C_{1-6}$ 烷硫基、上述視需要經取代

之  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、上述視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、二- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基、除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 7-員雜環胺甲醯基等。

取代基組群 A 中之「視需要經取代之雜環基」包含，例如，除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員(單環、雙環或三環)雜環基，其可視需要被下述基團取代：鹵原子、羥基、羧基、硝基、氰基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、上述視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、上述視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、上述視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、上述視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基硫基、上述視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基硫基、上述視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳基硫基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、上述視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、上述視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基磺醯基、上述視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、二-低級烷基胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基、除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-或 7-員雜環胺甲醯基等；較佳為使用(i) 5-至 14-員(較佳為，5-至 10-員)芳族雜環基、(ii) 5-至 10-員非芳族雜環基或(iii)從

7-至 10-員橋聯雜環移除一個視需要之氫原子形成之單價基團；其中，較佳為使用 5-員芳族雜環基。詳言之，係使用芳族雜環基例如噻吩基（例如，2-噻吩基、3-噻吩基）、呋喃基（例如，2-呋喃基、3-呋喃基）、吡啶基（例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、噻唑基（例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、噁唑基（例如，2-噁唑基、4-噁唑基）、喹啉基（例如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基）、異喹啉基（例如，1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基）、吡嗪基、嘧啶基（例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基）、吡咯基（例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、咪唑基（例如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基）、吡唑基（例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基）、嗒吡基（例如，3-嗒吡基、4-嗒吡基）、異噻唑基（例如，3-異噻唑基）、異噁唑基（例如，3-異噁唑基）、𪔐𪔐基（例如，1-𪔐𪔐基、2-𪔐𪔐基、3-𪔐𪔐基）、2-苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、（例如，2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基）、苯并[b]呋喃基（例如，2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基）等；非芳族雜環基例如吡咯啶基（例如，1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基）、噁唑啶基（例如，2-噁唑啶基）、咪唑啉基（例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基）、哌啶基（例如，1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基）、哌嗪基（例如，1-哌嗪基、2-哌嗪基）、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基等。

取代基組群 A 中之「視需要經取代之胺甲鹽基」包含

胺甲鹽基，其可視需要被下述基團取代：視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基、上述視需要經取代之雜環基等；其詳細實例為胺甲鹽基、硫代胺甲鹽基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲鹽基(例如，甲基胺甲鹽基、乙基胺甲鹽基等)、二- $C_{1-6}$  烷基胺甲鹽基(例如，二甲基胺甲鹽基、二乙基胺甲鹽基、乙基甲基胺甲鹽基等)、 $C_{1-6}$  烷基( $C_{1-6}$  烷氧基)胺甲鹽基(例如，甲基(甲氧基)胺甲鹽基、乙基(甲氧基)胺甲鹽基)、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲鹽基(例如，苯基胺甲鹽基、1-萘基胺甲鹽基、2-萘基胺甲鹽基等)、除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 7-員雜環胺甲鹽基(例如，2-吡啶基胺甲鹽基、3-吡啶基胺甲鹽基、4-吡啶基胺甲鹽基、2-噻吩基胺甲鹽基、3-噻吩基胺甲鹽基等)、5-至 7-員環狀胺甲鹽基(例如，1-吡咯啉基羰基、1-哌啶基羰基、六亞甲基亞胺羰基)等。

取代基組群 A 中之「視需要經取代之胺基」包含胺基，其可視需要被選自下述之 1 或 2 個基團取代：上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基、上述視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基、上述視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基、上述視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基、上述視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、甲鹽基、視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基-羰基、上述視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基-羰基、上述視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基-羰基、上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、

上述視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基磺醯基等。

更佳為，彼等「 $C_{6-12}$  芳族烴基」、「由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族雜環基」、「 $C_{8-14}$  芳族稠環基」、「由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族稠合雜環基」、「具有不多於 7 個碳原子之非芳族環狀烴基」與「具有不多於 7 個碳原子之非芳族雜環基」所用之取代基為鹵原子、羥基、 $C_{1-6}$  烷氧基、視需要經鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、視需要經鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基、胺基、硝基、氰基等。

所用  $R^4$  之實例包含：

- (1) 「 $C_{1-4}$  烷基其具有視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基」例如苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-氯苄基、3,4-二氟苄基、3,4-二氯苄基、五氟苄基、4-羥苄基、4-甲氧基苄基、3-三氟甲基苄基、4-胺基苄基、4-硝基苄基、4-氰基苄基、苯乙基等；
- (2) 「 $C_{1-4}$  烷基其具有由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基」例如 2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、4-噻唑基甲基等；
- (3) 「 $C_{1-4}$  烷基其具有視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基」例如 1-萘基甲基、2-萘基甲基、茛-2-基甲基等；

(4) 「 $C_{1-4}$  烷基其具有由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基」例如 3-吡啶甲基、1-甲醯基吡啶-3-基甲基、3-苯并[b]噻吩基甲基、2-喹啉基甲基等；

(5) 「 $C_{1-4}$  烷基其具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基」例如環己基甲基、環戊基甲基、二氫茚-2-基甲基等；

(6) 「 $C_{1-4}$  烷基其具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基」例如 4-哌啶基甲基、四氫呋喃甲基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-3-基、吡啶-3-基等；其中，較佳為苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-羥苄基、4-胺基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-甲氧基苄基、4-氰基苄基、3-三氟甲基苄基、3,4-二氯苄基、3,4-二氟苄基、五氟苄基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、3-吡啶基、1-甲醯基吡啶-3-基甲基、3-苯并[b]噻吩基甲基、2-喹啉基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、環己基甲基、苄基等；尤佳為苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-羥苄基、4-胺基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-甲氧基苄基、4-氰基苄基、3-三氟甲基苄基、3,4-二氯苄基、3,4-二氟苄基、五氟苄基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、3-吡啶基、3-苯并[b]噻吩基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、環己基甲基等；特佳為 3-吡啶基。

$Q^1$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代(較佳為，選自包括下述(1)、(2)與(5)所成組群之

取代基)：

(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、

(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、

(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基、

(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、

(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基、與

(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；所用之彼等取代基與  $R^4$  中所示相同。

所用  $Q^1$  之實例包含：

(1)「 $C_{1-4}$  烷基其具有視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基」例如苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-氯苄基、3,4-二氟苄基、3,4-二氯苄基、五氟苄基、4-羥苄基、4-甲氧基苄基、4-三氟甲基苄基、4-胺基苄基、4-硝基苄基、4-氰基苄基、苯乙基等；

(2)「 $C_{1-4}$  烷基其具有由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基」例如 2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、4-噻唑基甲基等；

(3)「 $C_{1-4}$  烷基其具有視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基」例



如 1-萘基甲基、2-萘基甲基、茚-2-基甲基等；

(4) 「C<sub>1-4</sub> 烷基其具有由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基」例如 3-吡啶基甲基、1-甲醯基吡啶-3-基甲基、3-苯并[b]噻吩基甲基、2-喹啉基甲基等；

(5) 「C<sub>1-4</sub> 烷基其具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基」例如環己基甲基、環戊基甲基、二氫茚-2-基甲基等；

(6) 「C<sub>1-4</sub> 烷基其具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基」例如 3-哌啶基甲基、4-哌啶基甲基、四氫呋喃基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-3-基、吡啶-3-基等；其中，較佳為使用環己基甲基、苄基、4-氟苄基、4-羥苄基、4-甲氧基苄基、五氟苄基、2-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、3-吡啶基甲基、3-哌啶基甲基、2-噻吩基甲基等；更佳為，苄基、4-氟苄基、4-吡啶基甲基、環己基甲基、3-哌啶基甲基、2-哌啶基甲基等；最佳為，苄基與環己基甲基。

Q<sup>2</sup> 代表：(1) CH<sub>2</sub>、CO、CS 或 CH=CH<sub>2</sub>，其可視需要被 C<sub>0-4</sub> 烷基取代，該 C<sub>0-4</sub> 烷基視需要被選自包括胺甲醯基、羥基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、鹵原子與胺基所成組群之取代基取代；(2) NH，其可視需要被選自包括胺甲醯基與羥基所成組群之取代基取代；或(3) O；其中，較佳者為(1)視需要被一或兩個之可視需要被選自包括胺甲醯基、羥基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基與胺基所成組群之取代基取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基所取代之 CH<sub>2</sub>

或  $\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

「 $\text{C}_{0-4}$  烷基」係用以意指化學鍵或  $\text{C}_{1-4}$  烷基。換言之，「 $\text{C}_0$  烷基」係指化學鍵(例如，化學鍵"-")。因此，「被  $\text{C}_0$  烷基取代之  $\text{CH}_2$ ，其中該  $\text{C}_0$  烷基被選自包括胺甲鹽基、羥基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基與胺基所成組群之取代基取代」代表  $\text{CH}_2$  被選自包括胺甲鹽基、羥基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基與胺基所成組群之取代基取代。

「 $\text{C}_{0-4}$  烷基」較佳為  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

所用「 $\text{C}_{1-4}$  烷基」包含，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

所用「 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基」包含，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等。

較佳之  $\text{Q}^2$  為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $\text{NH}$  等；更佳為， $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$  與  $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 。

Y 代表：

(1) 下列諸式所示基團： $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CSNH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CSCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其可視需要被選自包括  $\text{C}_{1-6}$  烷基、羥基與鹵原子所成組群之取代基取代；

(2) 視需要經取代之  $\text{C}_{6-7}$  芳族烴基；

(3) 由 1 至 5 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群

之雜原子組成之視需要經取代之 4-至 7-員芳族雜環基；

(4)具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；或

(5)具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；及當 Y 為 (2)、(3)、(4)或(5)時， $Q^2$  可為化學鍵。

所用「C<sub>1-6</sub> 烷基」包含，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

Y 包含 (1) 下列諸式所示基團：-CONH-、-CSNH-、-NHCO-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-COO-、-CSO-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH=CH-，其可視需要被選自包括 C<sub>1-6</sub> 烷基、羥基與鹵原子所成組群之取代基取代(其中，較佳者為下列諸式所示基團：-CONH-、-CSNH-、-NHCO-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-COO-、-CSO-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>- 或 -CH=CH-；尤其是下列諸式所示基團：-CONH-、-CSNH-、-NHCO-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>O-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>- 或 -CH=CH-；更佳為，下列諸式所示基團：-CONH-、-CSNH-、-NHCO-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>S-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH=CH- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。

A 代表：

(1)被氫原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基取代之氮原子；

(2)被氫原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基取代之碳原子；

(3) O；或

(4) S。

A 較佳包含 (1) 被氫原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基取代之氮原子(其

中，一氮原子被氫原子取代)；(2)被氫原子或  $C_{1-3}$  烷基取代之碳原子(其中，一碳原子被氫原子取代)；或(4) S。

A' 代表：

(1)碳原子，其可視需要被氫原子、O、S、鹵原子、視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基、胺甲醯基或羥基取代；

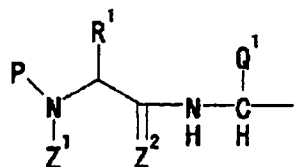
(2)氮原子，其可視需要被氫原子或視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基取代；

(3) O；或

(4) S。

較佳為 A' 包含(1)碳原子，其可視需要被氫原子、O、S、鹵原子、視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基、胺甲醯基或羥基取代(其中，一碳原子被氫原子或 O 取代)。

較佳為 V' 係下式所示之基團。

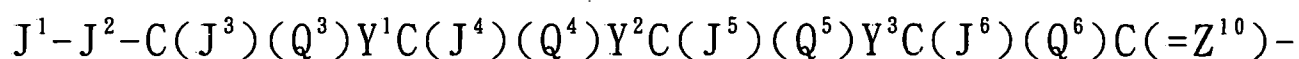


P 與 P'，其可相同或不同，各者可藉將 P 與 P' 或 P 與 Q<sup>1</sup> 結合而形成環，及代表：

(1)氫原子；

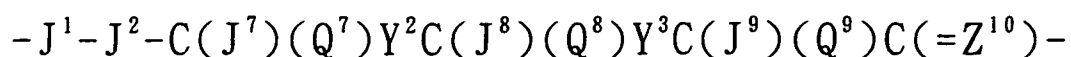
(2)連續或不連續地來自於序列編號 1(序列編號：1)(人體腫瘤遷移抑制素之 54 個胺基酸殘基)所示胺基酸序列中第 1 至第 48 個胺基酸序列之 C 終端之視需要之胺基酸殘基；

(3)下式所示基團：



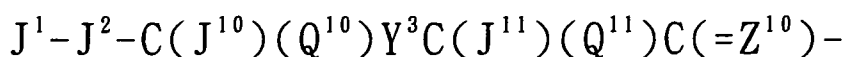
(式中各符號具有如上述之相同意義)；

(4)下式所示基團：



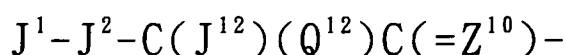
(式中各符號具有如上述之相同意義)；

(5)下式所示基團：



(式中各符號具有如上述之相同意義)；

(6)下式所示基團：



(式中各符號具有如上述之相同意義)；或

(7)下式所示基團： $J^1-$

(式中  $J^1$  具有如上述之相同意義)。

所用之「連續或不連續地來自於序列編號 1 所示胺基酸序列中第 1 至第 48 個胺基酸序列之 C 終端之視需要之胺基酸殘基」之詳細實例，包含：

(1) Asn-、

(2) Trp Asn-、

(3) Asn Trp Asn-、

(4) Tyr Asn Trp Asn-、

(5) Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(6) Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(7) Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(8) Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(9) Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

- (10) Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (11) Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (12) Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (13) Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp  
Asn-、
- (14) Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn  
Trp Asn-、
- (15) Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr  
Asn Trp Asn-、
- (16) Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn  
Tyr Asn Trp Asn-、
- (17) Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro  
Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (18) Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu  
Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (19) Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp  
Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (20) Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys  
Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (21) Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu  
Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (22) Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg  
Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、
- (23) Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln

Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(24) Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val  
Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(25) Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu  
Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(26) His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val  
Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp  
Asn-、

● (27) Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala  
Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn  
Trp Asn-、

(28) Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly  
Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr  
Asn Trp Asn-、

(29) Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln  
● Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn  
Tyr Asn Trp Asn-、

(30) Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro  
Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro  
Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(31) Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala  
Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu  
Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(32) Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro

Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp  
Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(33) Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile  
Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys  
Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(34) Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln  
Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu  
Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

● (35) Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg  
Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg  
Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(36) Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser  
Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln  
Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(37) Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His  
● Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val  
Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(38) Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro  
His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu  
Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(39) Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala  
Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val  
Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp  
Asn-、



(40) Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser  
Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala  
Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn  
Trp Asn-、

(41) Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu  
Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly  
Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr  
Asn Trp Asn-、

● (42) Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly  
Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln  
Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn  
Tyr Asn Trp Asn-、

(43) Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro  
Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro  
Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro  
Asn Tyr Asn Trp Asn-、

● (44) Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln  
Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala  
Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu  
Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(45) Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln  
Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro  
Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp  
Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(46) Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg  
Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile  
Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys  
Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

(47) Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser  
Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln  
Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu  
Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-、

● (48) Gly Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly  
Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg  
Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg  
Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn-等。

J<sup>1</sup> 代表 (a) 氫原子或 (b) (i) C<sub>1-20</sub> 醯基、(ii) C<sub>1-20</sub> 烷基、(iii) C<sub>6-14</sub> 芳基、(iv) 胺甲醯基、(v) 羧基、(vi) 亞磺酸基或 (vii) 甲脒基、(viii) 乙醛醯基或 (ix) 胺基，彼等基團視需要被含有視需要經取代之環狀基之取代基取代；

● 所用「環狀基」包含，例如，「視需要經取代之芳族烴基」、「視需要經取代之芳族雜環基」、「視需要經取代之芳族稠環基」、「視需要經取代之芳族稠合雜環基」、「視需要經取代之非芳族環狀烴基」、「視需要經取代之非芳族雜環基」等；所用「芳族烴基」、「芳族雜環基」、「芳族稠環基」與「芳族稠合雜環基」之實例為與上文所示相同者。

所用「非芳族環狀烴基」包含 C<sub>3-8</sub> 環烷基例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

所用「非芳族雜環基」包含除了 1 至 7 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 10-員非芳族雜環基，例如吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、噁唑啉基(例如，2-噁唑啉基)、咪唑啉基(例如，1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、哌啉基(例如，1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、哌嗪基(例如，1-哌嗪基、2-哌嗪基)、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基等。

視需要出現於「環狀基」上之取代基包含如上述取代基組群 A 之相同取代基。

所用「 $C_{1-20}$  醯基」包含，舉例而言，甲醯基、 $C_{1-18}$  烷基-羧基(例如， $C_{1-18}$  烷基-羧基例如乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、辛醯基、癸醯基、棕櫚醯基等)等。

所用「 $C_{1-20}$  烷基」包含，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十三烷基、十五烷基等。

所用「 $C_{6-14}$  芳基」包含，例如，苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯等。

(1)可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  醯基包含(i)甲醯基、(ii)  $C_{1-14}$  烷基-羧基(例如， $C_{1-6}$  烷基-羧基例如乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基等)、(iii)  $C_{3-8}$  環烷基-羧基(例如，環丙基羧基、環戊基羧基、環己基羧基、1-甲基環己基羧基等)、(iv)  $C_{3-8}$  環烷基- $C_{1-6}$  烷基-羧基(例

如，環丙基乙醯基、環戊基乙醯基、環己基乙醯基等)、(v)  
 $C_{6-14}$ 芳基-羰基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯  
 基等)、 $C_{6-14}$ 芳烷基-羰基(例如，苯基乙醯基、3-苯基丙醯  
 基等)、(vi)除了碳原子外含有1至4個選自氮、硫與氧原  
 子之1或2種雜原子之5-至7-員單環雜環羰基(例如，菸  
 鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基、呋喃甲醯基、N-嗎啉  
 基羰基、N-硫代嗎啉基羰基、哌啶-1-基羰基、吡咯啉-1-  
 基羰基等)、(vii)除了碳原子外含有1至4個選自氮、硫  
 與氧原子之1或2種雜原子之5-至7-員單環雜環- $C_{1-6}$ 烷  
 基羰基(例如，3-吡啶基乙醯基、4-吡啶基乙醯基、2-噻吩  
 基乙醯基、2-呋喃基乙醯基、N-嗎啉基乙醯基、N-硫代嗎  
 啉基乙醯基、哌啶-2-乙醯基、吡咯啉-2-基乙醯基等)、  
 (viii)除了3至11個碳原子外含有1至4個選自氮、硫與  
 氧原子之1或2種雜原子之5-至14-員(較佳為，5-至10-  
 員)雙環或三環芳族雜環羰基(例如，2-吡啶羰基、3-吡啶  
 羰基、2-喹啉基羰基、1-異喹啉基羰基、2-苯并[b]噻吩基  
 羰基、2-苯并[b]呋喃基羰基等)、(ix)除了3至11個碳原  
 子外含有1至4個選自氮、硫與氧原子之1或2種雜原子  
 之5-至14-員(較佳為5-至10-員)雙環或三環芳族雜環  
 - $C_{1-6}$ 烷基羰基(例如，2-吡啶乙醯基、3-吡啶乙醯基、2-  
 喹啉基乙醯基、1-異喹啉基乙醯基、2-苯并[b]噻吩基乙醯  
 基、2-苯并[b]呋喃基乙醯基等)等；其中，較佳為使用乙  
 醯基、2-吡啶羰基、3-吡啶羰基、3-吡啶乙醯基、3-吡啶  
 丙醯基、2-吡啶基羰基、3-苯基丙醯基、二苯基乙醯基、

2-吡啶羰基、3-吡啶羰基、4-吡啶羰基、1-吡啶基乙醯基、2-吡啶乙醯基、3-吡啶乙醯基、4-吡啶乙醯基、3-(1-吡啶基)丙醯基、3-(吡啶-2-基)丙醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、3-(吡啶-4-基)丙醯基、4-咪唑乙醯基、環己烷羰基、1-哌啶乙醯基、1-甲基-1-(N-哌啶基)乙醯基、4-哌啶羰基、2-嘧啶羰基、4-嘧啶羰基、5-嘧啶羰基、2-嘧啶乙醯基、4-嘧啶乙醯基、5-嘧啶乙醯基、3-(嘧啶-2-基)丙醯基、3-(嘧啶-4-基)丙醯基、3-(嘧啶-5-基)丙醯基、丁醯基、己醯基、辛醯基、D-葡萄糖醛酸基、胺基-(4-羥苯基)乙醯基)等。

(2)可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-20}$  烷基(較佳為  $C_{1-17}$  烷基，更佳為  $C_{1-15}$  烷基)，包含，例如，(i)單-或二- $C_{1-20}$  烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十三烷基、十五烷基)、(ii)單-或二- $C_{3-8}$  環烷基(例如，環丙基、環戊基等)、(iii)單-或二- $C_{3-8}$  環烷基- $C_{1-12}$ (較佳為  $C_{1-9}$ ，更佳為  $C_{1-7}$ )烷基(例如，環丙基甲基、環戊基甲基、環己基乙基等)、(iv)單-或二- $C_{7-20}$  (較佳為  $C_{7-17}$ ，更佳為  $C_{7-15}$ )芳烷基(例如，苄基、苯乙基等)、(v)除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 7-員單環雜環- $C_{1-6}$  烷基(例如，3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-噻吩基甲基、呋喃甲基等)、(vi)除了 3 至 11 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之

單-或二-5-至 14-員(較佳為, 5-至 10-員)雙環或三環芳族雜環- $C_{1-6}$ 烷基(例如, 2-吡啶甲基、3-吡啶甲基、3-(吡啶-3-基)丙基、2-喹啉基甲基、1-異喹啉基甲基、2-苯并[b]噻吩基甲基、2-苯并[b]呋喃基甲基等)等; 其中, 較佳為使用甲基、乙基、苄基、3-(吡啶-3-基)丙基等。

(3)可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{6-14}$  芳基, 包含, 例如,  $C_{6-14}$  芳基(例如, 苯基、萘基、聯苯), 其可視需要被下述基團取代: (i)  $C_{6-14}$  碳環基(例如, 環烷基、苯基、1-萘基、2-萘基等)、(ii)除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 7-員單環雜環基(例如, 3-吡啶基、2-噻吩基等)、(iii)除了 3 至 11 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之 5-至 14-員(較佳為, 5-至 10-員)雙環或三環芳族雜環基(例如, 2-吡啶基、3-吡啶基、2-喹啉基、1-異喹啉基、2-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基等)等。

(4)可視需要被含有環狀基之取代基取代之視需要經取代之胺甲鹽基, 包含(i)胺甲鹽基、(ii)單-或二- $C_{1-15}$ 烷基胺甲鹽基(例如, 甲基胺甲鹽基、乙基胺甲鹽基)、(iii)單-或二- $C_{3-8}$ 環烷基胺甲鹽基(例如, 環丙基胺甲鹽基、環戊基胺甲鹽基、環己基胺甲鹽基等)、(iv)單-或二- $C_{3-8}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲鹽基(例如, 環丙基甲基胺甲鹽基、環戊基甲基胺甲鹽基、2-環己基乙基胺甲鹽基等)(v)單-或二- $C_{6-14}$ 芳基-胺甲鹽基(例如, 苯基胺甲鹽基等)、單-或二- $C_{6-14}$ 芳烷基-胺甲鹽基(例如, 苄基胺甲鹽基、苯乙基胺甲

醯基等)、(vi)除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 7-員單環雜環胺甲醯基(例如, 3-吡啶胺甲醯基、2-噻吩胺甲醯基、哌啶-3-基胺甲醯基等)、(vii)除了碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 7-員單環雜環-C<sub>1-6</sub>烷基胺甲醯基(例如, 3-吡啶基甲基胺甲醯基、2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基、2-(哌啶-1-基)乙基胺甲醯基等)、(viii)除了 3 至 11 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 14-員(較佳為, 5-至 10-員)雙環或三環芳族雜環胺甲醯基(例如, 4-吡啶胺甲醯基、5-吡啶胺甲醯基、3-喹啉基胺甲醯基、5-喹啉基胺甲醯基等)、(ix)除了 3 至 11 個碳原子外含有 1 至 4 個選自氮、硫與氧原子之 1 或 2 種雜原子之單-或二-5-至 14-員(較佳為, 5-至 10-員)雙環或三環芳族雜環-C<sub>1-6</sub>烷基羰基(例如, 苯并咪唑-2-基甲基胺甲醯基、2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基等)、(x) 5-至 7-員環狀胺甲醯基(例如, 1-吡咯啉基羰基、1-哌啶基羰基、六亞甲基亞胺基羰基等)、(xi) C<sub>1-15</sub> 醯基胺甲醯基(於此所用之 C<sub>1-15</sub> 醯基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之 C<sub>1-15</sub> 醯基」中之「C<sub>1-15</sub> 醯基」之相同意義)、(xii) C<sub>1-15</sub> 烷基胺基胺甲醯基(於此所用之 C<sub>1-15</sub> 烷基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之 C<sub>1-15</sub> 烷基」中之「C<sub>1-15</sub> 烷基」之相同意義)、(xiii) C<sub>6-14</sub> 芳基胺基胺甲醯基(於此所用之 C<sub>6-14</sub> 芳基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基」中

之相同意義)等；其中，較佳為使用 2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基等。

(5)可視需要被含有環狀基之取代基取代之羧基，包含 (i)  $C_{1-15}$  烷基氧基羰基(於此所用之  $C_{1-15}$  烷基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  烷基」中之「 $C_{1-15}$  烷基」之相同意義，例如，第三丁基氧基羰基、苄基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基)、(ii)  $C_{6-14}$  芳基氧基羰基(於此所用之  $C_{6-14}$  芳基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{6-14}$  芳基」中之「 $C_{6-14}$  芳基」之相同意義，例如，苯氧基羰基)等。

(6)可視需要被含有環狀基之取代基取代之亞磺酸基，包含 (i)  $C_{1-15}$  烷基磺醯基(於此所用之  $C_{1-15}$  烷基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  烷基」中之「 $C_{1-15}$  烷基」之相同意義，例如，苄基磺醯基)、(ii)  $C_{6-14}$  芳基磺醯基(於此所用之  $C_{6-14}$  芳基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{6-14}$  芳基」中之「 $C_{6-14}$  芳基」之相同意義，例如，對甲苯磺醯基)等。

(7)可視需要被含有環狀基之取代基取代之甲脒基，包含 (i) 甲脒基、(ii)  $C_{1-15}$  烷基甲脒基(於此所用之  $C_{1-15}$  烷基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  烷基」中之「 $C_{1-15}$  烷基」之相同意義，例如，N-甲基甲脒基)、(iii)  $C_{1-15}$  醯基甲脒基(於此所用之  $C_{1-15}$  醯基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  醯基」中之「 $C_{1-15}$  醯基」之相同意義，例如，N-乙醯基甲脒基)等。



(8)可視需要被含有環狀基之取代基取代之乙醛醯基，包含(i)  $C_{1-15}$  烷基草醯基(於此所用之  $C_{1-15}$  烷基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  烷基」中之「 $C_{1-15}$  烷基」之相同意義，例如，乙基草醯基)、(ii)  $C_{6-14}$  芳基草醯基(於此所用之  $C_{6-14}$  芳基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{6-14}$  芳基」中之「 $C_{6-14}$  芳基」之相同意義，例如，苯基草醯基)等。

(9)可視需要被含有環狀基之取代基取代之胺基，包含(i)  $C_{1-15}$  烷基胺基(於此所用之  $C_{1-15}$  烷基具有如「可視需要被含有環狀基之取代基取代之  $C_{1-15}$  烷基」中之「 $C_{1-15}$  烷基」之相同意義)。

上文敘述者中，所用  $J^1$  之較佳實例包含氫原子、甲醯基、乙醯基、3-吡啶羧基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、3-苯基丙醯基、二苯基乙醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、4-咪唑乙醯基、環己烷羧基、1-哌啶乙醯基、1-甲基-1-(N-哌啶基)乙醯基、4-哌啶羧基、己醯基、胺基-(4-羥苯基)乙醯基、D-葡萄糖醛酸基、2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基、第三丁基氧基羧基、9-芴基甲氧基羧基、甲脒基、4-胍基甲基苯甲醯基、苯甲醯基、3-吡啶乙醯基、苄基氧基羧基、對甲苯磺醯基、苯基、苄基、苯乙基、3-吡啶羧基、2-吡啶羧基、4-吡啶羧基、丙醯基、異丁醯基、苯基乙醯基、2-甲基菸鹼醯基、5-甲基菸鹼醯基、6-甲基菸鹼醯基、吡嗪羧基、環丙烷羧基、三氟乙醯基、(R)-3-羥基-2-甲基丙醯基、2-羥基異丁醯基、3-呋喃羧基、吡咯-2-羧基、4-咪唑羧基、

6-羥基菸鹼鹽基、6-氯菸鹼鹽基、6-(三氟甲基)菸鹼鹽基、  
 二甲基胺甲鹽基、1-吡啶羧基、2-吡啶羧基、4-胺基  
 苯甲鹽基、4-胺甲基苯甲鹽基、吡咯-3-羧基、嘧啶-4-羧  
 基、嘧啶-2-羧基、嗒吡-4-羧基、6-胺基己鹽基、甘胺鹽  
 基、甘胺鹽基甘胺鹽基、甘胺鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基、丙  
 胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基、丙胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基丙  
 胺鹽基、乙鹽基甘胺鹽基、乙鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基、乙  
 鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基、乙鹽基丙胺鹽基丙胺鹽  
 基丙胺鹽基、乙鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽  
 基、D-精胺鹽基甘胺鹽基、D-精胺鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基、  
 D-精胺鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基、D-精胺鹽基丙胺  
 鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基、D-精胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基丙  
 胺鹽基丙胺鹽基、乙鹽基-D-精胺鹽基甘胺鹽基、乙鹽基-D-  
 精胺鹽基甘胺鹽基甘胺鹽基、乙鹽基-D-精胺鹽基甘胺鹽基  
 甘胺鹽基甘胺鹽基、乙鹽基-D-精胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基  
 丙胺鹽基、乙鹽基-D-精胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基丙胺鹽基  
 丙胺鹽基、環丙烷羧基、環戊烷羧基、環丁烷羧基、環己  
 烷羧基、1-苯甲鹽基、2-苯甲鹽基、精胺鹽基、精胺鹽基  
 精胺鹽基、6-(精胺鹽基胺基)己鹽基、6-(D-精胺鹽基胺基)  
 己鹽基、6-(D-精胺鹽基-D-精胺鹽基胺基)己鹽基、6-(乙  
 鹽基-D-精胺鹽基胺基)己鹽基、6-((R)-2,3-二胺基丙鹽基  
 胺基)己鹽基、6-(D-正白胺鹽基胺基)己鹽基、3-(D-精胺  
 鹽基胺基)丙鹽基、4-(D-精胺鹽基胺基)丁鹽基、4-(D-精  
 胺鹽基-D-精胺鹽基胺基)丁鹽基、4-(D-精胺鹽基-D-精胺

醯基-D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥苯基)丙醯基、丁醯基、甲基、己二醯基、焦麩胺醯基、乙醇醯基等；其中，較佳者為氫原子、甲醯基、乙醯基、丙醯基、3-吡啶羧基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、3-苯基丙醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、4-咪唑乙醯基、環己烷羧基、己醯基、胺基-(4-羥苯基)乙醯基、2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基、9-芐基甲氧基羧基、甲脒基、4-胍基甲基苯甲醯基、苯甲醯基、3-吡啶乙醯基、苜基、苯乙基、3-吡啶羧基、2-吡啶羧基、4-吡啶羧基、異丁醯基、苯基乙醯基、6-甲基菸鹼醯基、吡啶羧基、環丙烷羧基、三氟乙醯基、(R)-3-羥基-2-甲基丙醯基、2-羥基異丁醯基、3-呋喃羧基、吡咯-2-羧基、4-咪唑羧基、6-羥基菸鹼醯基、6-氯菸鹼醯基、6-(三氟甲基)菸鹼醯基、二甲基胺甲醯基、1-吡啶羧基、4-胺基苯甲醯基、4-胺甲基苯甲醯基、吡咯-3-羧基、嘧啶-4-羧基、嘧啶-2-羧基、嗒吡-4-羧基、6-胺基己醯基、環丙烷羧基、2-萘甲醯基、精胺醯基、6-(精胺醯基胺基)己醯基、6-(D-精胺醯基胺基)己醯基、6-(D-精胺醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-正白胺醯基胺基)己醯基、3-(D-精胺醯基胺基)丙醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、4-(D-精胺醯基-D-精胺醯基胺基)丁醯基、4-(D-精胺醯基-D-精胺醯基-D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥苯基)丙醯基、丁醯基、己二醯基、焦麩胺醯基等；特佳者為乙醯。

$J^2$  代表 (1) 視需要被  $C_{1-6}$  烷基取代之  $NH$ 、(2) 視需要被  $C_{1-6}$  烷基取代之  $CH_2$ 、(3)  $O$  或 (4)  $S$ 。

所用「 $C_{1-6}$  烷基」包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

較佳為， $J^2$  係  $NH$ 。

$J^3$  至  $J^{12}$  各代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基。

所用「 $C_{1-3}$  烷基」包含甲基、乙基、丙基、異丙基等。

較佳為， $J^3$  係氫原子。

較佳為， $J^4$  係氫原子。

較佳為， $J^5$  係氫原子。

較佳為， $J^6$  係氫原子。

較佳為， $J^7$  係氫原子。

較佳為， $J^8$  係氫原子。

較佳為， $J^9$  係氫原子。

較佳為， $J^{10}$  係氫原子。

較佳為， $J^{11}$  係氫原子。

較佳為， $J^{12}$  係氫原子。

$Q^3$  至  $Q^{12}$  各代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：

(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基；

(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基；

(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基；

(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基；

(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

(7)視需要經取代之胺基；

(8)視需要經取代之胍基；

(9)視需要經取代之羥基；

(10)視需要經取代之羧基；

(11)視需要經取代之胺甲醯基；與

(12)視需要經取代之硫氫基；

或氫原子。

特佳之  $Q^3$  至  $Q^9$  為  $C_{1-4}$  烷基，其具有選自下述組群之取代基：

(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基；

(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基；

(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基；

(4)由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠

合雜環基；

(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

(6)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

(7)視需要經取代之胺基；

(8)視需要經取代之胍基；

(9)視需要經取代之羥基；

(10)視需要經取代之羧基；

(11)視需要經取代之胺甲醯基；與

(12)視需要經取代之硫氫基；

或氫原子。

所用「視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基」、「由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基」、「視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基」、「由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之 5-至 14-員芳族稠合雜環基」、「具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基」與「具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基」均與上文所示者相同。

(1)具有視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，苄基、4-羥基苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、4-胺基苄基等。

(2)具有由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子

所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、4-咪唑基甲基等。

(3) 具有視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠環基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

(4) 具有由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成組群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，3-吡啶基甲基、1-甲醯基吡啶-3-基甲基、2-喹啉基甲基等。

(5) 具有不多於 7 個碳原子之非芳族環狀烴基之視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，環己基甲基等。

(6) 具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，哌啶-1-基甲基等。

(7) 具有視需要經取代之胺基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，2-胺基乙基、3-胺基丙基、4-胺基丁基、4-乙醯胺基丁基等。

(8) 具有視需要經取代之胍基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，3-胍基丙基、3-(N-對甲苯磺醯基)胍基丙基等。

(9) 具有視需要經取代之羥基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，羥甲基、1-羥乙基、苄基氧基甲基等。

(10) 具有視需要經取代之羧基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，羧甲基、2-羧乙基、苄基氧基羧基甲基等。

(11) 具有視需要經取代之胺甲醯基之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，胺甲醯基甲基、2-胺甲醯基乙基、黃嘌呤酸基

胺甲鹽基等。

(12)基具有視需要經取代之硫氫基之  $C_{1-4}$  烷係使用，例如，硫氫基甲基、2-(甲基硫氫基)乙基等。

(13)未經取代之  $C_{1-4}$  烷基係使用，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

所用  $Q^3$  之較佳實例包含氫原子、4-羥苄基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、甲基、異丁基、羥甲基、羧甲基、4-胺基丁基等；特佳為，4-羥苄基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基等。

所用  $Q^4$  之較佳實例包含胺甲鹽基甲基、2-胺甲鹽基乙基、4-羥苄基、4-咪唑甲基、異丁基、羥甲基、1-羥乙基、羧甲基、4-胺基丁基等；特佳為，胺甲鹽基甲基、2-胺甲鹽基乙基、4-羥苄基等。

所用  $Q^5$  之較佳實例包含苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、4-胺基苄基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、3-吡啶基甲基、1-甲鹽基吡啶-3-基甲基、2-喹啉基甲基、環己基甲基、羥甲基、1-羥乙基、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、羧甲基、4-胺基丁基等；特佳為，苄基、2-氯苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、4-胺基苄基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、3-吡啶基甲基、2-喹啉基甲基、環己基甲基、1-羥乙基、異丙基、異丁基、第二丁基等。

所用  $Q^6$  之較佳實例為甲基、羥甲基、1-羥乙基、胺甲



醯基甲基、2-胺甲醯基乙基等；特佳為，胺甲醯基甲基等。

所用  $Q^7$  之較佳實例為 4-羥苄基、胺甲醯基甲基、3-吡啶基甲基、甲基、異丁基、苄基、4-胺基丁基、3-吡啶基甲基等；特佳為，4-羥苄基等。

所用  $Q^8$  之較佳實例包含苄基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-萘基甲基、3-吡啶基甲基、羥甲基、環己基甲基、第二丁基、1-羥乙基、甲基、甲基、異丁基、4-胺基丁基、2-羧乙基、3-羧丙基等；更佳為，4-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、2-羧乙基、第二丁基；特佳為，2-羧乙基。

所用  $Q^9$  之較佳實例包含氫原子、甲基、乙基、羥甲基、1-羥乙基、胺甲醯基甲基、2-胺甲醯基乙基、脲基甲基、乙醯胺基甲基、二乙基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基等；特佳為，胺甲醯基甲基、脲基甲基等。

所用  $Q^{10}$  之較佳實例包含 4-羥苄基、3-吡啶基甲基、甲基、1-羥乙基、3-胍基丙基等；特佳為，3-吡啶基甲基等。

所用  $Q^{11}$  之較佳實例包含胺甲醯基甲基等。

所用  $Q^{12}$  之較佳實例包含甲基、胺甲醯基甲基等；特佳為，胺甲醯基甲基等。

$Y^1$  至  $Y^3$  各代表下列諸式所示基團： $-\text{CON}(J^{13})-$ 、 $-\text{CSN}(J^{13})-$ 、 $-\text{C}(J^{14})\text{N}(J^{13})-$  或  $-\text{N}(J^{13})\text{CO}-$  (式中  $J^{13}$  與  $J^{14}$  各代表氫原子或  $\text{C}_{1-3}$  烷基)。

$J^{13}$  與  $J^{14}$  所示  $\text{C}_{1-3}$  烷基係使用甲基、乙基、丙基或異丙基。

$J^{13}$  較佳為氫原子。

$J^{14}$  較佳為氫原子。

$Y^1$  較佳為下列諸式所示基團： $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 等。

$Y^2$  較佳為下列諸式所示基團： $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 等；特佳為下列諸式所示基團： $-\text{COCN}-$ 。

$Y^3$  較佳為下列諸式所示基團： $-\text{CONH}-$ 等。

$J^3$  與  $Q^3$ 、 $J^4$  與  $Q^4$ 、 $J^5$  與  $Q^5$ 、 $J^6$  與  $Q^6$ 、 $J^7$  與  $Q^7$ 、 $J^8$  與  $Q^8$ 、 $J^9$  與  $Q^9$ 、 $J^{10}$  與  $Q^{10}$ 、 $J^{11}$  與  $Q^{11}$ 、及  $J^{12}$  與  $Q^{12}$  可一起結合，形成環。於此情形下， $\text{C}(J^3)(Q^3)$ 、 $\text{C}(J^4)(Q^4)$ 、 $\text{C}(J^5)(Q^5)$ 、 $\text{C}(J^6)(Q^6)$ 、 $\text{C}(J^7)(Q^7)$ 、 $\text{C}(J^8)(Q^8)$ 、 $\text{C}(J^9)(Q^9)$ 、 $\text{C}(J^{10})(Q^{10})$ 、 $\text{C}(J^{11})(Q^{11})$  或  $\text{C}(J^{12})(Q^{12})$  可形成例如環戊烷、環己烷、哌啶等。

$Z^1$  與  $R^1$ 、 $J^2$  與  $Q^3$ 、 $Y^1$  與  $Q^4$ 、 $Y^2$  與  $Q^5$ 、 $Y^3$  與  $Q^6$ 、 $J^2$  與  $Q^7$ 、 $Y^2$  與  $Q^8$ 、 $Y^3$  與  $Q^9$ 、 $J^2$  與  $Q^{10}$ 、 $Y^3$  與  $Q^{11}$ 、及  $J^2$  與  $Q^{12}$  (較佳為， $J^2$  與  $Q^3$ 、 $Y^1$  與  $Q^4$ 、 $Y^2$  與  $Q^5$ 、 $Y^3$  與  $Q^6$ 、 $J^2$  與  $Q^7$ 、 $Y^2$  與  $Q^8$ 、 $Y^3$  與  $Q^9$ 、 $J^2$  與  $Q^{10}$ 、 $Y^3$  與  $Q^{11}$ 、及  $J^2$  與  $Q^{12}$ ) 可一起結合，形成環。同時，所形成之環可經取代或形成稠環。

當  $Z^1$  與  $R^1$ 、 $J^2$  與  $Q^3$ 、 $J^2$  與  $Q^7$ 、 $J^2$  與  $Q^{10}$ 、或  $J^2$  與  $Q^{12}$  形成環時，該環以  $Z^1-\text{N}-\text{CH}-R^1$ 、 $J^2-\text{C}(J^3)(Q^3)$ 、 $J^2-\text{C}(J^7)(Q^7)$ 、 $J^2-\text{C}(J^{10})(Q^{10})$  或  $J^2-\text{C}(J^{12})(Q^{12})$  示之，其包括例如吡啶、吡咯啶、哌啶或噻唑啶。同時，所形成之環可經取代或可形成稠環。 $Z^1-\text{N}-\text{CH}-R^1$ ，較佳為使用吡啶、吡咯啶、4-羥基吡咯啶、哌啶等。

當  $Y^1$  與  $Q^4$ 、 $Y^2$  與  $Q^5$ 、 $Y^3$  與  $Q^6$ 、 $Y^2$  與  $Q^8$ 、 $Y^3$  與  $Q^9$ 、或  $Y^3$  與  $Q^{11}$  形成環時，該環以  $Y^1\text{C}(J^4)(Q^4)$ 、 $Y^2\text{C}(J^5)(Q^5)$ 、 $Y^3\text{C}(J^6)$

(Q<sup>6</sup>)、Y<sup>2</sup>C(J<sup>8</sup>)(Q<sup>8</sup>)、Y<sup>3</sup>C(J<sup>9</sup>)(Q<sup>9</sup>)或 Y<sup>3</sup>C(J<sup>11</sup>)(Q<sup>11</sup>)示之，其包括例如吡咯啉-2-羰基、哌啉-2-羰基或噻唑啉-4-羰基。同時，所形成之環可經取代或可形成稠環。

當 Y<sup>2</sup> 與 Q 一起結合形成環時，較佳為形成由 Y<sup>2</sup>C(J<sup>8</sup>)(Q<sup>8</sup>)所示之吡咯啉-2-羰基。

Z<sup>10</sup> 代表氫原子、O 或 S；其中，以 O 與 S 較佳，特佳為 O。

該基團之較佳實例為下式所示：

● J<sup>1</sup>-J<sup>2</sup>-C(J<sup>3</sup>)(Q<sup>3</sup>)Y<sup>1</sup>C(J<sup>4</sup>)(Q<sup>4</sup>)Y<sup>2</sup>C(J<sup>5</sup>)(Q<sup>5</sup>)Y<sup>3</sup>C(J<sup>6</sup>)(Q<sup>6</sup>)C(=Z<sup>10</sup>)-  
包括：

TyrAsn TrpAsn-、

TyrAsn Trp D-Asn-、

TyrAsn D-TrpAsn-、

Tyr D-Asn TrpAsn-、

D-TyrAsn TrpAsn-、

● Tyr Lys TrpAsn-、

Tyr Asp TrpAsn-、

Tyr Tyr TrpAsn-、

Tyr Leu TrpAsn-、

TyrAsnAlaAsn-、

TyrAsn LeuAsn-、

TyrAsn SerAsn-、

TyrAsn AspAsn-、

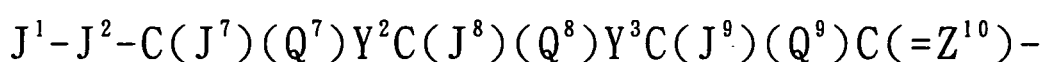
TyrAsn LysAsn-、

AlaAsn TrpAsn-、  
LeuAsn TrpAsn-、  
SerAsn TrpAsn-、  
AspAsn TrpAsn-、  
LysAsn TrpAsn-、  
TyrAsn Trp(For)Asn-、  
D-TyrAsn D-TrpAsn-、  
D-TyrAsnAlaAsn-、  
● D-TyrAsn SerAsn-、  
D-TyrAsn ChaAsn-、  
D-TyrAsn ThrAsn-、  
D-TyrAsn IleAsn-、  
D-Tyr Gln TrpAsn-、  
D-Tyr Thr TrpAsn-、  
D-TyrAsn ValAsn-、  
● D-Tyr D-Asn TrpAsn-、  
D-Tyr D-Asn D-TrpAsn-、  
D-TyrAsn PheAsn-、  
D-TyrAsn Nal(1)Asn-、  
D-TyrAsn Nal(2)Asn-、  
D-TyrAsn Phe(2Cl)Asn-、  
D-TyrAsn Phe(3Cl)Asn-、  
D-TyrAsn Phe(4Cl)Asn-、  
D-TyrAsn Phe(4NH<sub>2</sub>)Asn-、

D-TyrAsn Pya(3)Asn-、  
 D-Tyr D-Asn PheAsn-、  
 D-Tyr D-Asn ChaAsn-、  
 D-Tyr D-Asn ThrAsn-、  
 D-TyrAsn Pya(2)Asn-、  
 D-TyrAsn Pya(4)Asn-、  
 D-Tyr D-Ser TrpAsn-、  
 D-Tyr D-His TrpAsn-、  
 ● D-Pya(3) D-Asn ChaAsn-、  
 D-Pya(3) D-Tyr ChaAsn-、  
 TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn TrpAsn-、  
 D-TyrAsnΨ(CH<sub>2</sub>NH)TrpAsn-、  
 TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn D-TrpAsn-、  
 D-TyrAsnAla(2-Qui)Asn-、  
 D-TyrAsn D-Pya(4)Asn-、  
 ● D-Tyr D-Asn Pya(4)Asn-、  
 Tyr D-Asn ChaAsn-、  
 Dap D-TyrAsn TrpAsn-  
 Arg D-Tyr D-Pya(4)Asn-  
 Arg Arg D-Tyr D-Pya(4)Asn-  
 Arg Acp D-Tyr D-Pya(4)Asn-  
 D-Arg Acp D-Tyr D-TrpAsn-  
 D-Arg D-Arg Acp D-Tyr D-TrpAsn-  
 Ac D-Arg Acp D-Tyr D-TrpAsn-

D-Dap Acp D-Tyr D-TrpAsn-  
D-Nle Acp D-Tyr D-TrpAsn-  
D-Arg  $\beta$ -Ala D-Tyr D-TrpAsn-  
D-Arg  $\gamma$ -Abu D-Tyr D-TrpAsn-  
D-Arg D-Arg  $\gamma$ -Abu D-Tyr D-TrpAsn-  
D-Arg D-Arg D-Arg  $\gamma$ -Abu D-Tyr D-TrpAsn-  
Gly D-Tyr D-TrpAsn-  
Ac Gly D-Tyr D-TrpAsn-  
D-Tyr D-Tyr D-TrpAsn-  
Ac D-Tyr D-Tyr D-TrpAsn-  
pGlu D-Tyr D-TrpAsn-  
Tyr D-Tyr D-TrpAsn-  
Ac Tyr D-Tyr D-TrpAsn-  
等。

該基團之較佳實例為下式所示：



包括：

FmocAsn TrpAsn-、  
D-Asn TrpAsn-、  
D-Tyr TrpAsn-、  
D-Tyr D-TrpAsn-、  
D-Tyr SerAsn-、  
D-Tyr ThrAsn-、  
D-Tyr IleAsn-、

D-Tyr PheAsn-、

D-Tyr Nal(2)Asn-、

D-Pya(3) PheAsn-、

D-Pya(3) TrpAsn-、

D-Tyr D-Pya(4)Asn-、

D-Asn ChaAsn-

D-Tyr D-Pya(4)Ala-

D-Tyr D-Pya(4) Thr-

D-Tyr Pya(4)Ala-

D-Tyr D-TrpAla-

D-Tyr D-Trp Abu-

D-Tyr D-PheAla-6-胺基己醯基-

D-Tyr D-Pya(4)Asn-

Ac D-Tyr D-Pya(4)Asn-

苯甲醯基 D-Tyr D-TrpAsn-

環丙烷羧基 D-Tyr D-TrpAsn-

丁醯基 D-Tyr D-TrpAsn-

Me D-Tyr D-TrpAsn-

Ac D-Tyr D-Trp Gln-

Ac D-Tyr D-Trp Ser-

Ac D-Tyr D-Trp Thr-

Ac D-Tyr D-Trp Alb-

Ac D-Tyr D-Trp Dap(Ac)-

Ac D-Tyr D-Trp Dap(For)-

Ac D-Tyr TrpAsn-  
Ac D-NMeTyr D-TrpAsn-  
For D-Tyr D-TrpAsn-  
丙 醯 基 D-Tyr D-TrpAsn-  
甲 脒 基 D-Tyr D-TrpAsn-  
Ac D-Ala D-TrpAsn-  
Ac D-Leu D-TrpAsn-  
Ac D-Phe D-TrpAsn-  
● Ac D-Nal(1) D-TrpAsn-  
Ac D-Nal(2) D-TrpAsn-  
Ac D-Lys D-TrpAsn-  
Ac D-Glu D-TrpAsn-  
Ac D-Tyr D-AlaAsn-  
Ac D-Tyr D-LeuAsn-  
Ac D-Tyr D-PheAsn-  
● Ac D-Tyr D-ThrAsn-  
Ac D-Tyr D-LysAsn-  
Ac D-Tyr D-GluAsn-  
Ac D-Tyr D-Trp Asp-  
Ac D-Tyr D-Trp D-Asn-  
Ac D-Tyr D-Trp NMeAsn-  
Ac D-Tyr ProAsn-  
Ac D-Tyr D-Pya(2)Asn-  
Ac D-Tyr D-Pya(3)Asn-



Ac D-Tyr D-ProAsn-

Ac D-Tyr TicAsn-

Ac Tyr TrpAsn-

Ac D-Tyr NMMeTrpAsn-

乙醇酯基 D-Tyr D-TrpAsn-

Ac D-Tyr D-Trp Gly-

Ac D-Tyr D-Trp Dap-

Ac D-Tyr D-Trp Asp(NHMe)-

● Ac D-Tyr D-Trp Asp(NMe<sub>2</sub>)-

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHcPr)-

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHBzl)-

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Alb-

Ac-D-Tyr-Aze(2)-Asn-

● Ac-D-Tyr-Pic(2)-Asn-

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-

Ac-D-Tyr-Thz-Asn-

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-

Ac-D-Tyr-D-NMeAla-Asn-

Ac-D-Tyr-D-Gln-Asn-

Ac-D-Tyr-D-His-Asn-

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dab-

Ac-D-Tyr-Ala-Asn-

Ac-D-Tyr-Leu-Asn-

Ac-D-Tyr-Ser-Asn-

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-

Ac-D-Tyr-Pzc(2)-Asn-

Ac-D-Tyr-Orn-Asn-

Ac-D-Tyr-Thr-Asn-

● Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-

Ac-D-Tyr-Tyr( $\text{PO}_3\text{H}_2$ )-Asn-

乙醇醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-

Ac-D-Tyr-Pro( $4\text{NH}_2$ )-Asn-

Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-

Ac-D-Tyr-D-NMePhe-Asn-

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-

● Ac-D-Tyr-Hyp-His-

Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-

Ac-D-Tyr-Hyp-D-Asn-

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-

Ac-D-Tyr-Glu-Alb-

Ac-D-Tyr-Aad-Asn-

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-

等；下列基團為特佳。

Ac D-Tyr HypAsn-

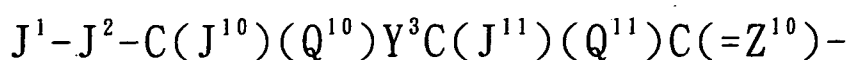
Ac D-Tyr GluAsn-

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-

Ac-D-Tyr-Glu-Alb-

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-

該基團之較佳實例為下式所示：



包括：

Fmoc TrpAsn-、

Boc TyrAsn-、

TyrAsn-、

D-TrpAsn-、

Ac TrpAsn-、

甲脒基 TrpAsn-、

AcAlaAsn-、

Ac ArgAsn-、

Ac ThrAsn-

D-Tyr D-Pya(4)-

3-(4-羥基苯基)丙醯基 D-TrpAsn-

D-TrpAsn-

Ac D-TrpAsn-

己醯基 D-TrpAsn-

環己烷羧基 D-TrpAsn-

苯甲醯基 D-TrpAsn-

3-吡啶丙醯基 D-TrpAsn-

己二醯基 D-TrpAsn-

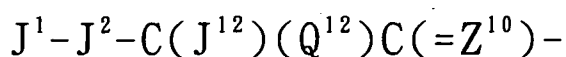
6-胺基己醯基 D-TrpAsn-

甲脞基 D-TrpAsn-

乙醇醯基 D-TrpAsn-

等。

該基團之較佳實例為下式所示：



包括：

● FmocAsn-、

3-(吲哚-3-基)丙醯基 Asn-、

3-吲哚羧基 Asn-、

3-吲哚乙醯基 Asn-、

4-(吲哚-3-基)丁醯基 Asn-、

二苯基乙醯基 Asn-、

己醯基 Asn-、

● 環己烷羧基 Asn-、

2-(吲哚-3-基)乙基胺甲醯基 Asn-、

3-(3-吡啶基)丙醯基 Asn-、

4-咪唑乙醯基 Asn-、

六氫吡啶羧基 Asn-、

1-六氫吡啶乙醯基 Asn-、

1-甲基-1-六氫吡啶基乙醯基 Asn-、

1-吡啶基乙醯基 Asn-、

D-膽紅素基 Asn-

3-苯基丙醯基 Asn-

3-苯基丙醯基 Ala-

苯甲醯基 Asn-

AcAsn-

環丙烷羰基 Asn-

2-萘醯基 Asn-

等。

該基團之較佳實例為下式所示： $J^{1-}$ 包括：

● 氫原子

GuAmb-

3-(3-吡啶基)丙醯基-

3-(3-吡啶基)丙醯基-

苯甲醯基-

吡啶-3-羰基-

吡啶-3-乙醯基-

● Ac-

己醯基-

Z-

Tos-

3-苯基丙醯基-

2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基-

苄基-

苯乙基-

2-吡啶羰基-

4-吡啶羰基-

丙醯基-

異丁醯基-

環己烷羰基-

苯基乙醯基-

2-甲基菸鹼醯基-

5-甲基菸鹼醯基-

6-甲基菸鹼醯基-

吡嗪羰基-

環丙烷羰基-

三氟乙醯基-

(R)-3-羥基-2-甲基丙醯基

2-羥基異丁醯基-

3-呋喃羰基-

吡咯-2-羰基-

4-咪唑羰基-

6-羥基菸鹼醯基-

6-氯菸鹼醯基-

6-(三氟甲基)菸鹼醯基-

二甲基胺甲醯基-

1-氮雜環丁烷羰基-

2-氮雜環丁烷羰基-

4-胺基苯甲醯基-

4-胺基甲基苯甲醯基-

吡咯-3-羰基-

嘧啶-4-羰基-

嘧啶-2-羰基-

嗒吡-4-羰基-

4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-

等。

本發明中，較佳地 P 為 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn、Ac-D-Tyr-Glu-Asn 或 Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-。

本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽較佳為上述式 I 所示化合物，其中：

$Z^1$ 、 $Z^5$  及  $Z^7$  各表示氫原子；

$Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  及  $Z^8$  各表示 O；

$R^1$  表示 (2) 視需要被視需要經取代之羥基取代之  $C_{1-8}$  烷基；

$R^2$  表示直鏈  $C_{1-10}$  烷基或由環狀烷基與直鏈烷基所組成之  $C_{1-10}$  烷基；

$R^3$  表示 (1) 具有視需要經取代之鹼性基及視需要具有其他取代基之  $C_{1-8}$  烷基；

$R^4$  表示 (4)  $C_{1-4}$  烷基，其視需要被由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所組成之 5-至 14-員芳族稠合雜環基所取代；

$Q^1$  表示  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所

組成之視需要經取代之 5- to 14-員芳族雜環基、及(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

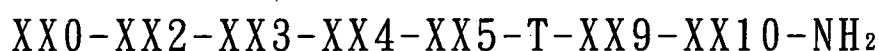
A 表示(1)被氫原子取代之氮原子、(2)被氫原子取代之碳原子；

A' 表示(1)被氫原子取代之碳原子或 0；

$Q^2$  表示(1)視需要經取代之  $CH_2$  或  $CH=CH_2$ ，其可視需要被一個或兩個  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要被選自胺甲醯基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基與胺基所成組群之取代基取代；

Y 表示(1)下列諸式所示基團： $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH=CH-$  或  $-CH_2CH_2-$ ，其可視需要被選自  $C_{1-6}$  烷基、羥基或鹵素原子所成組群之取代基取代。

更較佳地，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽較佳為下式所示化合物或其鹽：



其中：

XX0 表示甲醯基、 $C_{1-20}$  烷醯基、環丙烷羧基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-正亮胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、乙醇醯基或 6-胺基己醯基；

XX2 表示 Tyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、



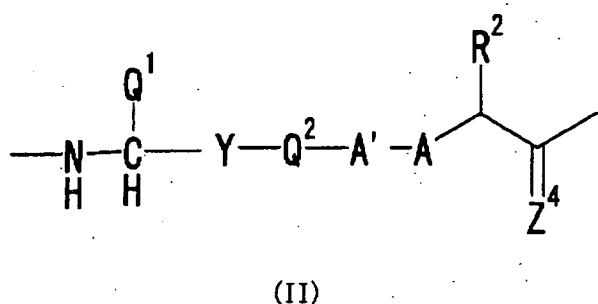
D-Trp 或化學鍵；

XX3 表示 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、  
D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、  
NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Leu、Lys、Glu、  
 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr( $\text{PO}_3\text{H}_2$ )、  
Pro( $4\text{NH}_2$ )、Hyp(Bzl)、Trp、Pro、4-吡啶基丙胺酸、Tic、  
D-Trp、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Glu、D-2-吡啶  
基丙胺酸、D-3-吡啶基丙胺酸、D-4-吡啶基丙胺酸、Aad、  
Pro(4F) 或化學鍵；

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲基丙酸、 $\text{N}^\beta$ -甲醯基二胺  
基丙酸、 $\text{N}^\beta$ -乙醯基二胺基丙酸、 $\text{N}^\omega$ -戊基天冬醯胺、 $\text{N}^\omega$ -  
環丙基天冬醯胺、 $\text{N}^\omega$ -苄基天冬醯胺、2,4-二胺基丁酸、  
His、Gln、Cit 或 D-Asn；

XX5 表示 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、  
D-Ala、Dap 或 D-Thr (更較佳地，Ser、Thr、Val、NMeSer、  
Gly、Ala、Hyp、D-Ala 或 D-Thr)；

T 表示式 II 所示基團：



其中：

$\text{Z}^4$  表示氫原子、O 或 S；

$R^2$  表示 (1) 氫原子、(2) 環狀或直鏈  $C_{1-10}$  烷基、(3) 由環狀烷基與直鏈烷基所組成之  $C_{1-10}$  烷基、或 (4)  $C_{1-8}$  烷基視需要經選自由視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之芳族環狀基所成組群之取代基所取代；

$Q^1$  表示  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所組成之視需要經取代之 5- to 14-員芳族雜環基、(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基、(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所組成之 5-至 14-員芳族稠合雜環基、(5) 具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基、及 (6) 具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

A 表示：

- (1) 被氫原子取代之氮原子或  $C_{1-3}$  烷基；
- (2) 被氫原子取代之碳原子或  $C_{1-3}$  烷基；
- (3) O；或
- (4) S；

A' 表示：

- (1) 碳原子，其可視需要以氫原子、O、S、鹵素原子、視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基、胺甲醯基或羥基取代；
- (2) 氮原子，其可視需要以氫原子或視需要經鹵化之  $C_{1-3}$  烷基取代；

(3) O ; 或

(4) S ;

$Q^2$  表示 :

(1)  $CH_2$  或  $CH=CH_2$  , 其可視需要被  $C_{1-4}$  烷基取代, 該  $C_{1-4}$  烷基視需要被選自胺甲醯基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基與胺基所成組群之取代基取代 ;

(2) NH , 其可視需要被  $C_{1-4}$  烷基取代, 該  $C_{1-4}$  烷基視需要被選自胺甲醯基與羥基所成組群之取代基取代 ; 或 ,

(3) O ;

Y 表示 :

(1) 下列諸式所示基團 :  $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CSCH_2-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-COO-$ 、 $-CSO-$ 、 $-CH_2CH_2-$  或  $-CH=CH-$  , 其可視需要被選自  $C_{1-6}$  烷基、羥基與鹵素原子所成組群之取代基取代 ;

(2) 視需要經取代之  $C_{6-7}$  芳族烴基 ;

(3) 由 1 至 5 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所組成之視需要經取代之 4-至 7-員芳族雜環基 ;

(4) 具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基 ; 或

(5) 具有不多於 5 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基以及當 Y 為 (2)、(3)、(4) 或 (5) 時,  $Q^2$  可為化學鍵 ;

介於  $Y-Q^2$ 、 $Q^2-A'$  與  $A'-A$  之間的鍵各獨立地表示單鍵或雙鍵 ;

XX9 表示 Arg、Orn、Arg(Me)或 Arg(不對稱 Me<sub>2</sub>)；與，

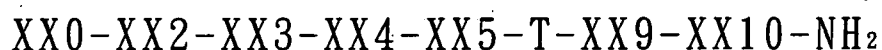
XX10 表示 Phe、Trp、2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸或 4-氟苯基丙胺酸；限制條件為排除下述化合物  
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-PheΨ(CH<sub>2</sub>NH)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-D-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、與

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Aib-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>。

更較佳地，本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽較佳為下式所示化合物或其鹽：



其中：

XX0 表示甲醯基、C<sub>1-6</sub> 烷醯或乙醇醯基；

XX2 表示 D-Tyr 或化學鍵；

XX3 表示 Aze(2)、Hyp、Gly、Aib、Leu、Lys、Glu、His(3Me)、Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Pro(4F)或 Hyp(Bzl)；

XX4 表示 Asn 或 2-胺基-3-脲基丙酸；

XX5 表示 Ser 或 Thr；

T 表示上述式 II 所示基團；

Z<sup>4</sup> 表示 O；

R<sup>2</sup> 表示直鏈 C<sub>1-10</sub> 烷基或由環狀烷基與直鏈烷基所組成

之  $C_{1-10}$  烷基；

$Q^1$  表示  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、及(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

A 表示(1)被氫原子取代之氮原子、(2)被氫原子取代之碳原子；

A' 表示(1)被氫原子取代之碳原子或 O、

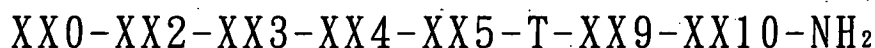
$Q^2$  表示(1)視需要經取代之  $CH_2$  或  $CH=CH_2$ ，其可視需要被一個或兩個  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要被選自胺甲醯基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基與胺基所成群組之取代基取代；

Y 表示(1)下列諸式所示基團： $-CONH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $CSNH-$ 、 $-NHCO-$  或  $-CH=CH-$ ，其可視需要被選自  $C_{1-6}$  烷基、羥基與鹵素原子所成群組之取代基取代；

XX9 表示 Arg 或 Arg(Me)；與，

XX10 表示 Phe 或 Trp。

本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽，其特別較佳地為下式所示化合物或其鹽：



其中：

XX0 表示  $C_{1-12}$  烷醯基；

XX2 表示 D-Tyr；

XX3 表示 Hyp、Pro(4F)或 Glu；

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲基丙酸；

XX5 表示 Thr；

T 表示表示上述式 II 所示基團；

$Z^4$  表示 O；

$R^2$  表示直鏈  $C_{1-10}$  烷基或由環狀烷基與直鏈烷基所組成之  $C_{1-10}$  烷基；

$Q^1$  表示  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要被選自下述組群之取代基取代：(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基、(2)由 1 至 7 個碳原子及選自包括氮、氧與硫原子所成群組之雜原子所組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基、及(5)具有不多於 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基；

A 表示(1)被氫原子取代之氮原子、(2)被氫原子取代之碳原子；

A' 表示(1)被氫原子取代之碳原子或 O；

$Q^2$  表示(1)視需要經取代之  $CH_2$  或  $CH=CH_2$ ，其可視需要被一個或兩個  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要被選自胺甲醯基、羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基與胺基所成群組之取代基取代；

Y 表示(1)下列諸式所示基團： $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ，其可視需要被選自  $C_{1-6}$  烷基、羥基與鹵素原子所成群組之取代基取代；

XX9 表示 Arg 或 Arg(Me)；與，

XX10 表示 Trp。

本發明中，Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>(序列編號：16)較佳作為腫瘤遷移抑制素 10 (Metastatin10)，亦即，MS10。

於後文實例中，於 MS10 之 N-終端 Tyr 與 C-終端 Phe 分別計算為 1-與 10-位置。

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

1      2      3      4      5      6      7      8      9      10

例如，化合物編號 796(實例 1)：

● des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Arg(Me)9、Trp10]MS10  
意指胜肽其中之 N-終端 Tyr(1-位置)經刪除、於 2-位置之以 D-Tyr 置換、於 3-位置 Trp 以 Hyp 置換、於 5-位置之 Ser 以 Thr 置換、於 9-位置之 Arg 以 Arg(Me)置換、C-終端(10-位置)以 Trp 置換、與於 2-位置之 D-Tyr 的胺基經改質為 Ac。

● 式"XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-T-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>"中之界於 XX0、XX2、XX3、XX4、XX5、T、XX9、XX10 與 NH<sub>2</sub>之化學鍵"- "，分別具有下述意義。

式"XX0-XX1"中之化學鍵"- "意指界於 XX0 所示基團與包含於 XX2 之胺基( $\alpha$ -胺基)之鍵結。更具體地，"XX0-XX1"意指包含於 XX2 之胺基(NH<sub>2</sub>)之氮原子以 XX0 所示基團取代。

式"XX2-XX3"中之化學鍵"- "意指包含於 XX2 之羧基( $\alpha$ -羧基)經由醯胺鍵結合至 XX3 之胺基( $\alpha$ -胺基)。同樣地，式"XX3-XX4"、"XX4-XX5"與"XX9-XX10"中之化學鍵"- "

具有與上述相同意義。

式"XX5-T"中之化學鍵"- "表示界於 XX5 之羧基( $\alpha$ -羧基)與 T 所示基團間之鍵結。更具體地,包含於 XX5 之羧基(-COOH)之-OH 以 T 所示基團取代。

式"T-XX9"中之化學鍵"- "表示界於 T 所示基團與 XX9 之胺基( $\alpha$ -胺基)之鍵結。更具體地,包含於 XX9 之胺基(NH<sub>2</sub>)之氫原子以 T 所示基團取代。

式"XX10-NH<sub>2</sub>"中之化學鍵"- "表示界於包含於 XX10 之羧基( $\alpha$ -羧基)與-NH<sub>2</sub>之鍵結。更具體地,包含於 XX5 之羧基(-COOH)之-OH 以-NH<sub>2</sub>取代。

其中 XX2 及/或 XX3 表示化學鍵"- "時,該等化學鍵"- "具有與上述相同意義。

該等化學鍵之具體實例包括示於後文所述表 1 所示結構式之鍵結等。

本發明之腫瘤遷移抑制素衍生物,較佳使用視需要地組合上述基團之所有化合物。其中,下述化合物為較佳。

MS10: Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

1      2      3      4      5      6      7      8      9      10

(化合物編號 796)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Hyp<sub>3</sub>、Thr<sub>5</sub>、Arg(Me)<sub>9</sub>、Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

(化合物編號 803)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Hyp<sub>3</sub>、Thr<sub>5</sub>、Ala<sub>7</sub>、Arg(Me)<sub>9</sub>、Trp<sub>10</sub>]

MS10



Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 804)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Ser7、Arg(Me)9、Trp10]

MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ser-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 811)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Aib7、Arg(Me)9、Trp10]

MS10

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Aib-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 818)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Abu7、Arg(Me)9、Trp10]

MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Abu-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 822)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Arg(Me)9、Trp10]

MS10

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 823)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Ala7、Arg(Me)9、

Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Ala-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 827)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Dap7、Arg(Me)9、Trp10]

MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Dap-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 828)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Ser(Me)7、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ser(Me)-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 834)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>O)Gly7、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 839)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Pya(2)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Pya(2)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 847)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Val7、Arg(Me)9、Trp10]  
MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Val-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 848)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Pya(3)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Pya(3)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>

(化合物編號 849)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Pya(4)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Pya(4)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 850)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Gly7、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 851)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6Ψ(COCH<sub>2</sub>)Gly7、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ(COCH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 852)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 853)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Cha6、Arg(Me)9、Trp10]  
MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 854)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Gly7 $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)Leu8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 855)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Ala(cPr)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Ala(cPr)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 857)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6 $\Psi$ ((S)CHOH-CH<sub>2</sub>)  
Gly7、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ ((S)CHOH-CH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 858)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6 $\Psi$ ((S)CHOH-(E)CH=)  
Gly7、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ ((S)CHOH-(E)CH=)Gly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 859)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6 $\Psi$ ((E)CH=CH)Gly7、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ ((E)CH=CH)Gly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 866)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6 $\Psi$ ((R)CHOH-(E)CH=)  
Gly7、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ ((R)CHOH-(E)CH=)Gly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 867)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6 $\Psi$ ((R)CHOH-CH<sub>2</sub>)  
Gly7、Arg(Me)9、Trp10]MS10

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe $\Psi$ ((R)CHOH-CH<sub>2</sub>)Gly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 869)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、 $\alpha$  MePhe6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr- $\alpha$  MePhe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>

● (化合物編號 871)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe(2Me)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2Me)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 873)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe(3Me)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>

(化合物編號 875)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe(4Me)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Me)-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 885)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Thr5、Arg(Me)9、Trp10]  
MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 892)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 893)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Gly7Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-GlyΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 894)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Ala(cPr)8、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>

(化合物編號 895)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Cha6、Ala(cPr)8、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 902)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Gly7Ψ((E)CH=CH)  
Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 903)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Thr5、Cha6、Gly7Ψ  
((E)CH=CH)Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 904)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Cha6、Gly7Ψ((E)CH=CH)  
Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 905)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Alb4、Thr5、Cha6、Gly7Ψ  
((E)CH=CH)Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 906)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Hyp<sub>3</sub>、Alb<sub>4</sub>、Thr<sub>5</sub>、Gly<sub>7</sub> $\Psi$ ((E)CH=CH)  
Leu<sub>8</sub>、Arg(Me)<sub>9</sub>、Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 907)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Glu<sub>3</sub>、Thr<sub>5</sub>、Gly<sub>7</sub> $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu<sub>8</sub>、  
Arg(Me)<sub>9</sub>、Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 908)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Glu<sub>3</sub>、Alb<sub>4</sub>、Thr<sub>5</sub>、Gly<sub>7</sub> $\Psi$ ((E)CH=CH)  
Leu<sub>8</sub>、Arg(Me)<sub>9</sub>、Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Alb-Thr-Phe-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 909)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Asp<sub>3</sub>、Thr<sub>5</sub>、Cha<sub>6</sub>、Ala(cPr)<sub>8</sub>、Arg  
(Me)<sub>9</sub>、Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Asp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 910)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>、Aad<sub>3</sub>、Thr<sub>5</sub>、Cha<sub>6</sub>、Ala(cPr)<sub>8</sub>、Arg



(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Aad-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 911)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Lys3、Thr5、Cha6、Ala(cPr)8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

● (化合物編號 912)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Aib3、Thr5、Cha6、Ala(cPr)8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 913)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Gln4、Thr5、Cha6、Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

● Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 914)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Cit4、Thr5、Cha6、Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 915)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Glu4、Thr5、Cha6、Gly7Ψ  
((E)CH=CH)Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Glu-Thr-Cha-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 916)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Ala(cPr)8、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 917)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Ser(Me)8、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Ser(Me)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 918)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Nva8、Arg(Me)9、Trp10]  
MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 919)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Nal(2)6、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Nal(2)-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 920)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Ser(Me)8、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ser(Me)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 921)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Nva8、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

● (化合物編號 923)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Cha6、Ser(Me)8、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Ser(Me)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 924)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Cha6、Nva8、Arg(Me)9、  
● Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Nva-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 925)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-GlyΨ((E)CH=CH)Leu-Arg-Tr  
p-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 926)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Gly7Ψ((E)CH=CH)

Leu8、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 927)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Thr5、Cha6、Gly7 $\Psi$   
((E)CH=CH)Leu8、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 929)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Gly7 $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)Leu8、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 931)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Gly7 $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)  
Leu8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ (CH<sub>2</sub>S)Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 932)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Nle8、Arg(Me)9、  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Nle-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 933)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Leu(Me)8、Arg

(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Leu(Me)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 934)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Cha-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 940)

● des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Ala(cPr)8、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 942)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Glu3、Thr5、Cha6、Ala(cPr)8、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

● (化合物編號 944)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>S)Gly7、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ(CH<sub>2</sub>S)Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 945)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Ala(cBu)6、Ala(cPr)8、Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Ala(cBu)-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 946)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Cha6、Ala(cBu)8、Arg  
(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cBu)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 947)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Ala5、Cha6、Ala(cPr)8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Ala-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 948)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Ser5、Cha6、Ala(cPr)8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Ser-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 949)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Gly5、Cha6、Ala(cPr)8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Gly-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

(化合物編號 951)

des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Alb4、Dap5、Cha6、Ala(cPr)8、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Dap-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 952)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>、Hyp<sup>3</sup>、Alb<sup>4</sup>、Thr<sup>5</sup>、Cha<sup>6</sup>、Gly<sup>7</sup>Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu<sup>8</sup>、Trp<sup>10</sup>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-GlyΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 953)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>、Hyp<sup>3</sup>、Alb<sup>4</sup>、Thr<sup>5</sup>、Cha<sup>6</sup>、Ala(cPr)<sup>8</sup>、Arg(Me)<sup>9</sup>、Trp<sup>10</sup>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 956)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>、Hyp<sup>3</sup>、Thr<sup>5</sup>、Cha<sup>6</sup>、Gly<sup>7</sup>Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu<sup>8</sup>、Trp<sup>10</sup>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-GlyΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 957)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>、Hyp<sup>3</sup>、Alb<sup>4</sup>、Thr<sup>5</sup>、Cha<sup>6</sup>、Gly<sup>7</sup>Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu<sup>8</sup>、Arg(Me)<sup>9</sup>、Trp<sup>10</sup>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-GlyΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 959)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>、Pro(4F)<sup>3</sup>、Thr<sup>5</sup>、Cha<sup>6</sup>、Ala(cPr)<sup>8</sup>、

Arg(Me)9、Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 968)

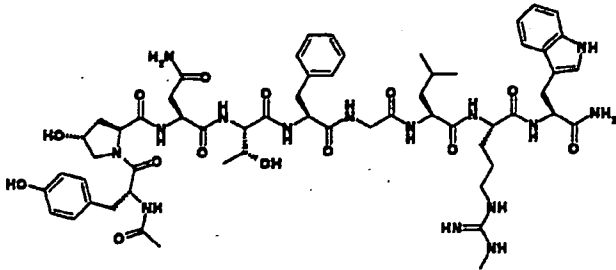
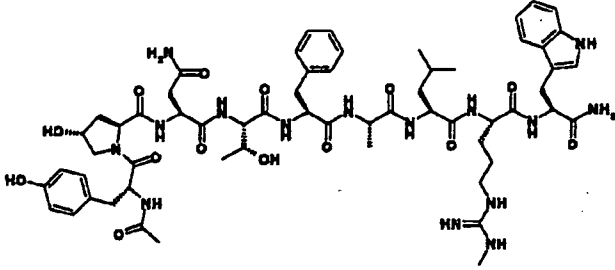
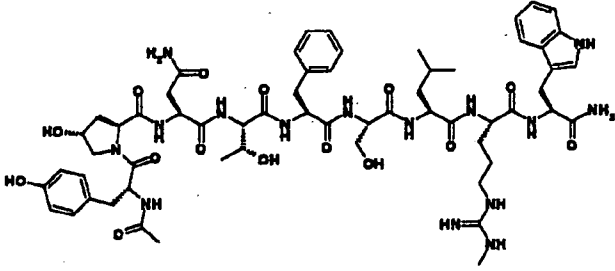
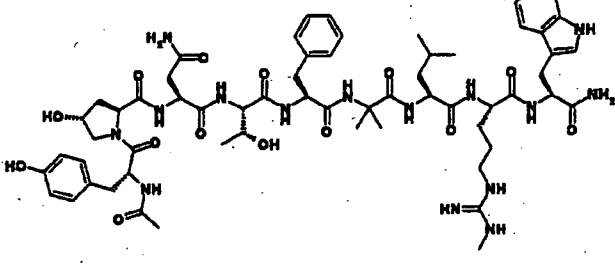
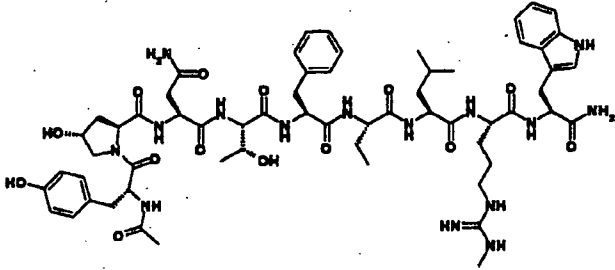
des(1)-Ac-[D-Tyr2、Hyp3、Thr5、Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzaGly7、  
Arg(Me)9、Trp10]MS10

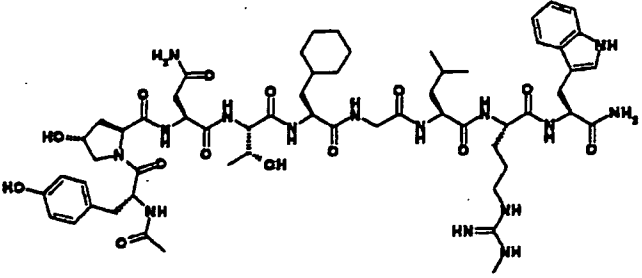
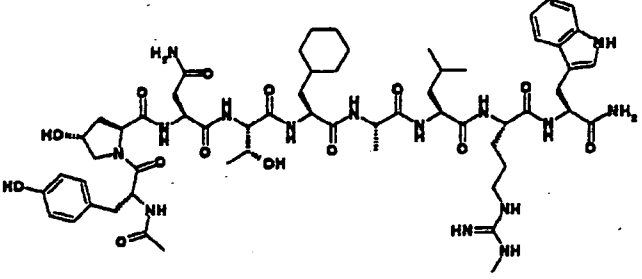
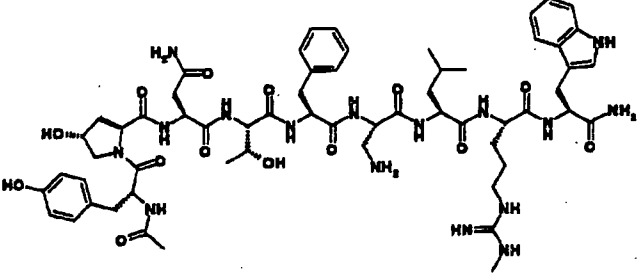
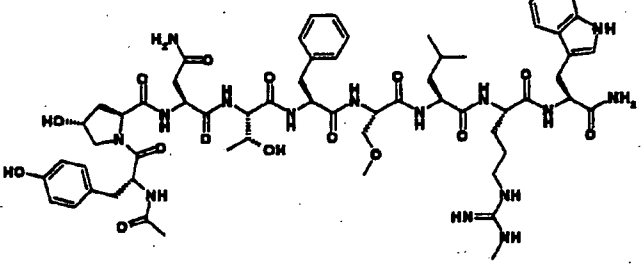
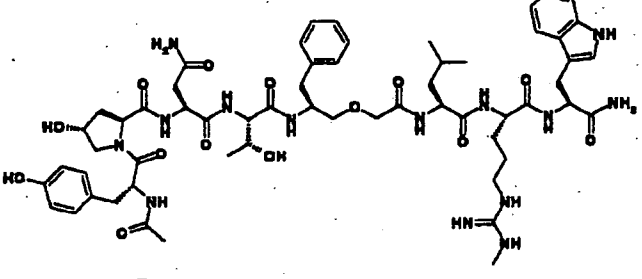
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

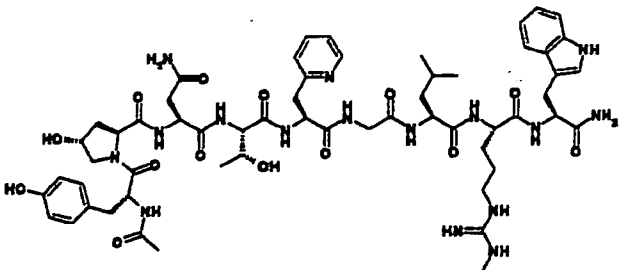
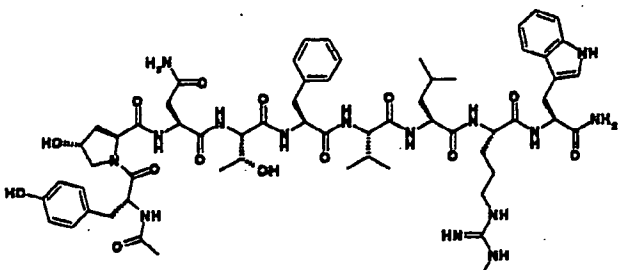
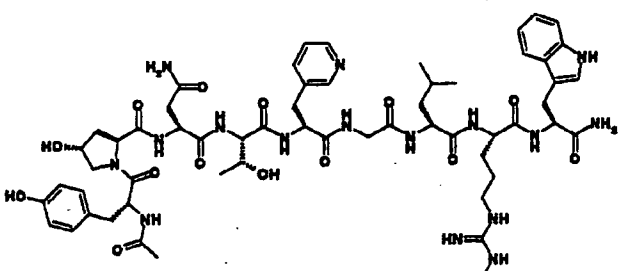
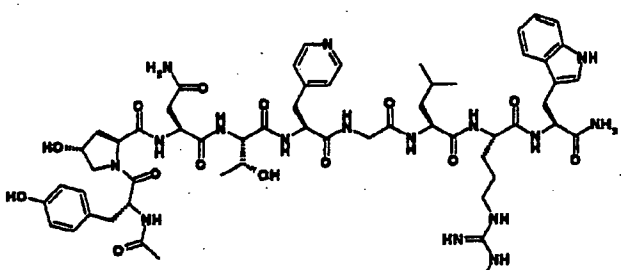
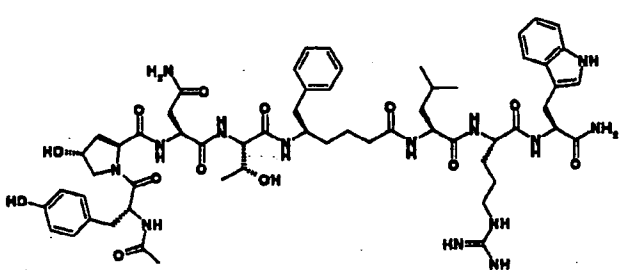
● 該等化合物之結構式示於表 1。

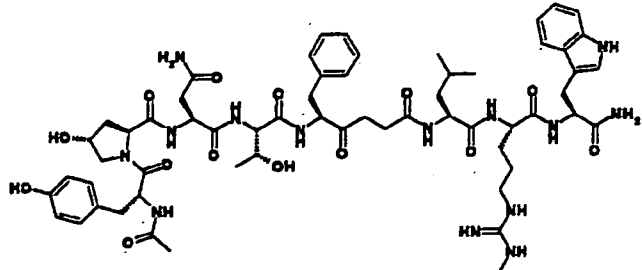
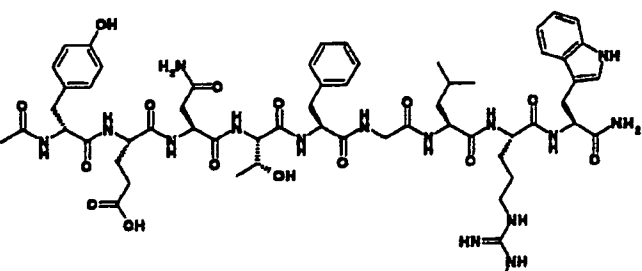
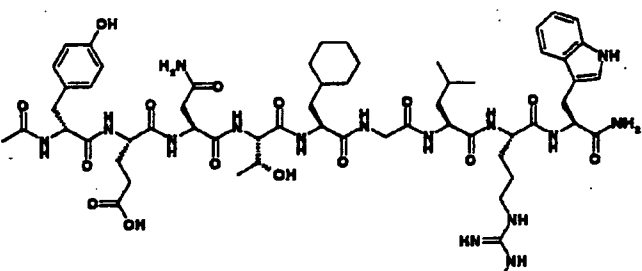
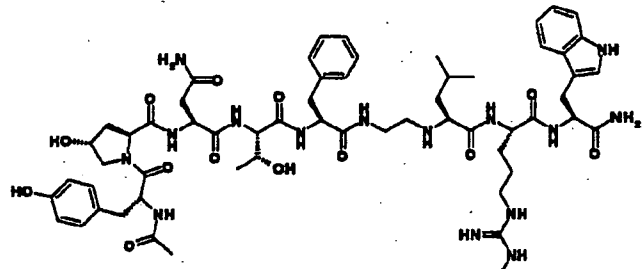
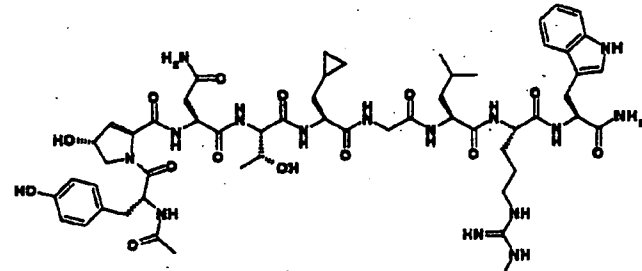


[表 1]

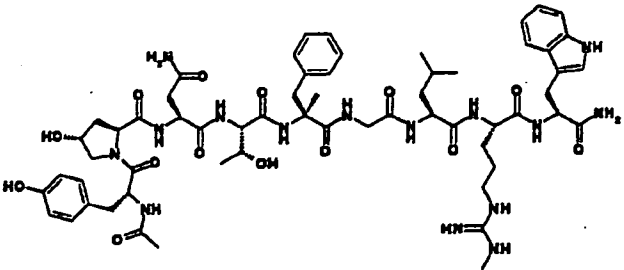
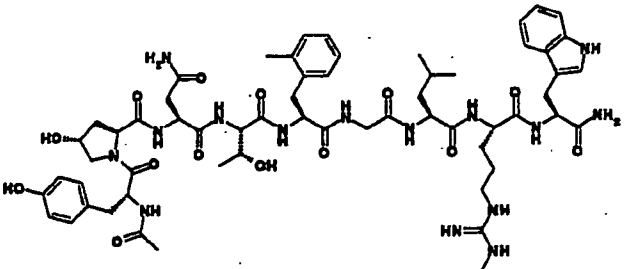
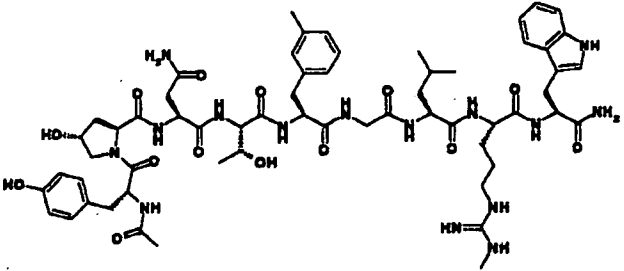
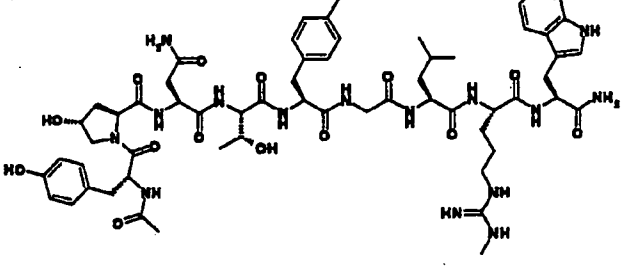
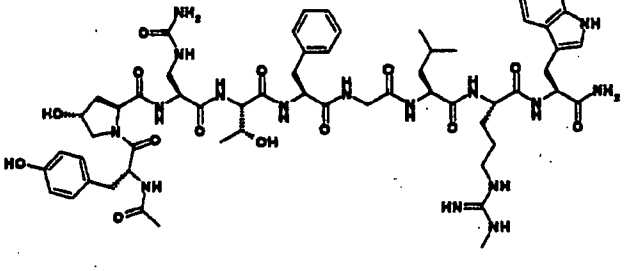
| 化合物<br>編號 | 結構式                                                                                  |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 796       |    |
| 803       |   |
| 804       |  |
| 811       |  |
| 818       |  |

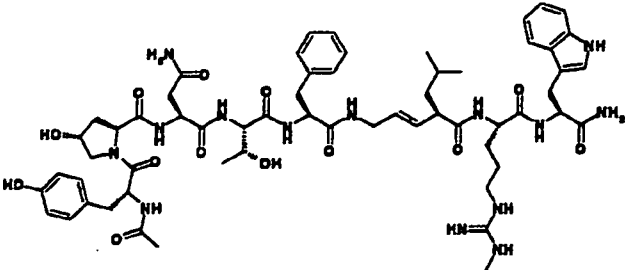
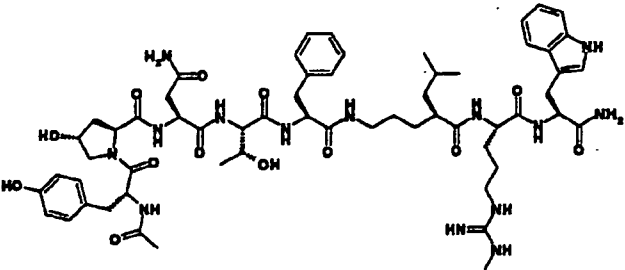
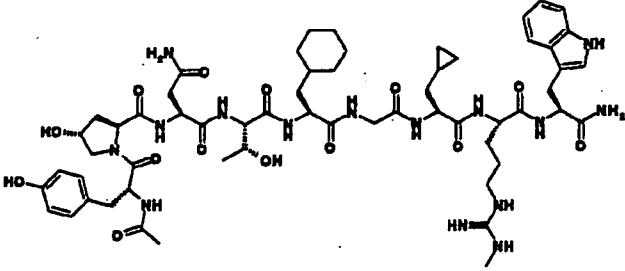
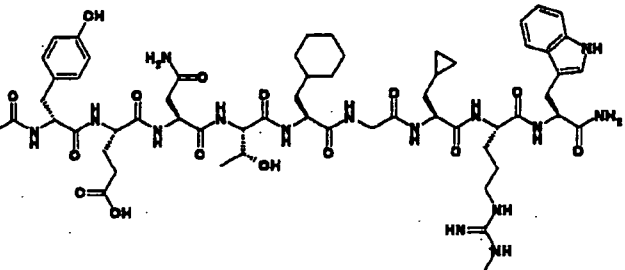
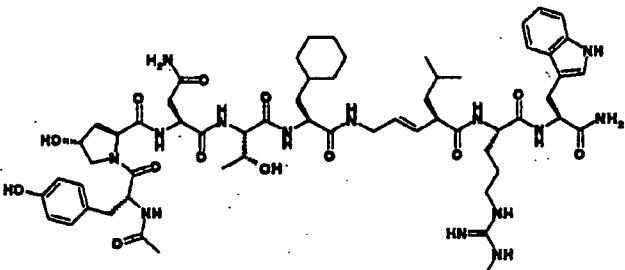
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 822 |    |
| 823 |    |
| 827 |   |
| 828 |  |
| 834 |  |

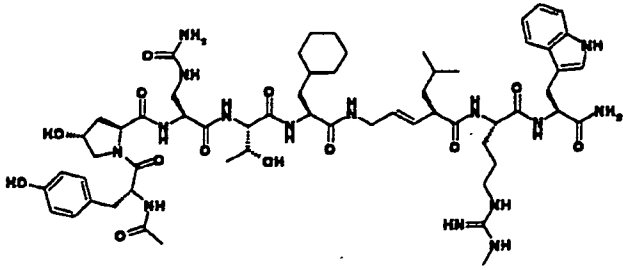
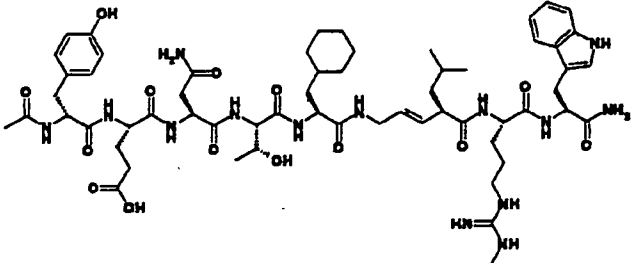
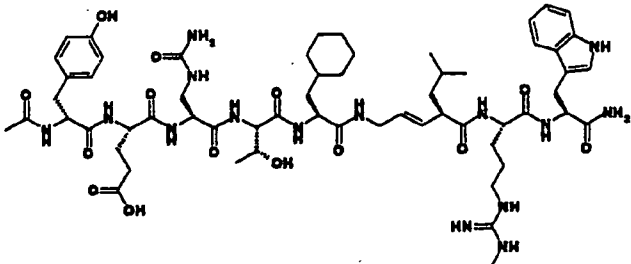
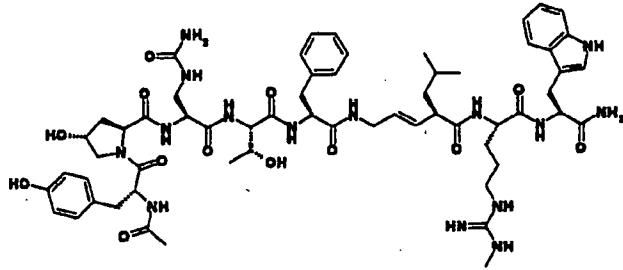
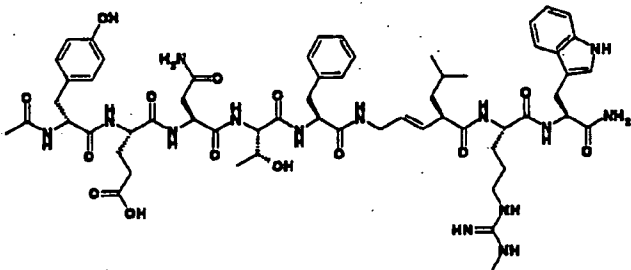
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 839 |    |
| 847 |    |
| 848 |   |
| 849 |  |
| 850 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 851 |    |
| 852 |    |
| 853 |   |
| 854 |  |
| 855 |  |

[illegible]

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 869 |    |
| 871 |    |
| 873 |   |
| 875 |  |
| 885 |  |

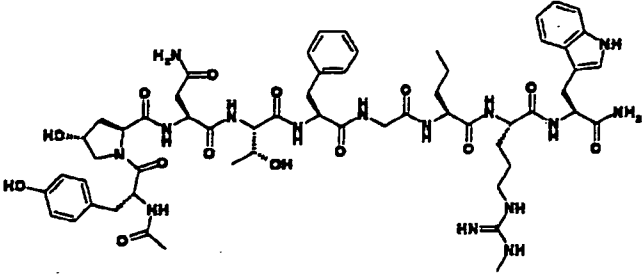
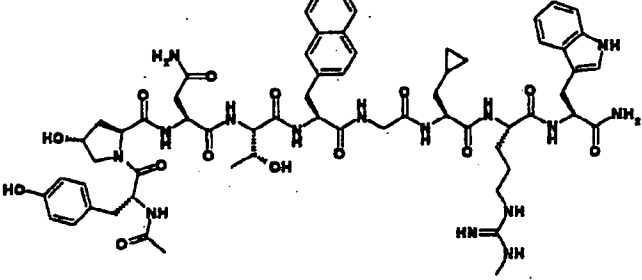
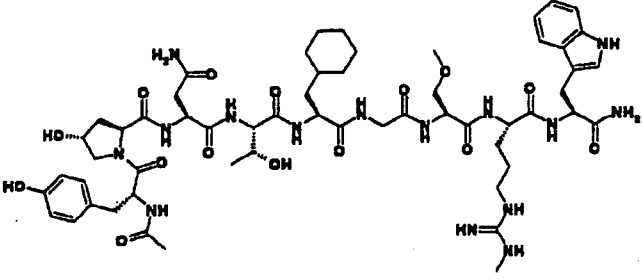
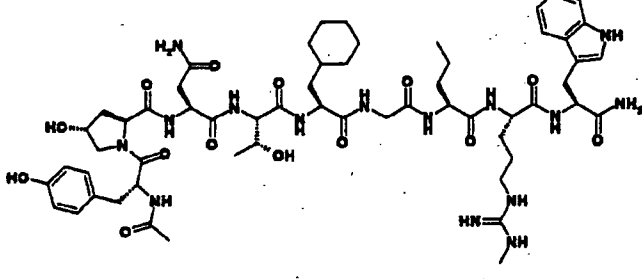
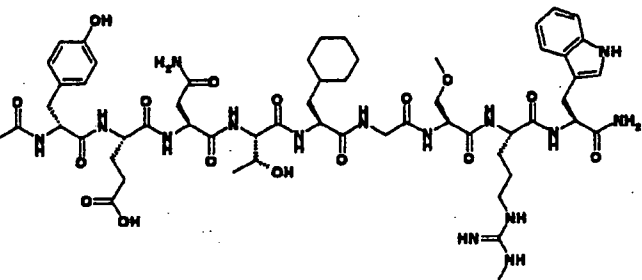
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 892 |    |
| 893 |    |
| 894 |   |
| 895 |  |
| 902 |  |

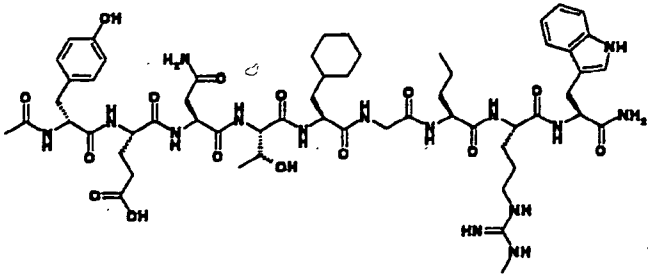
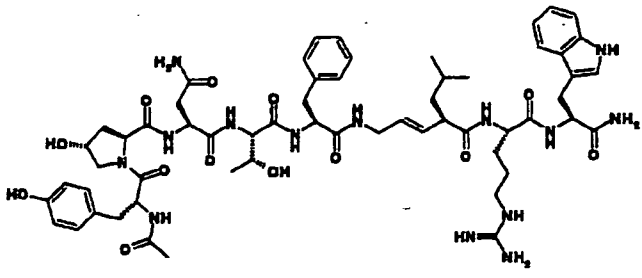
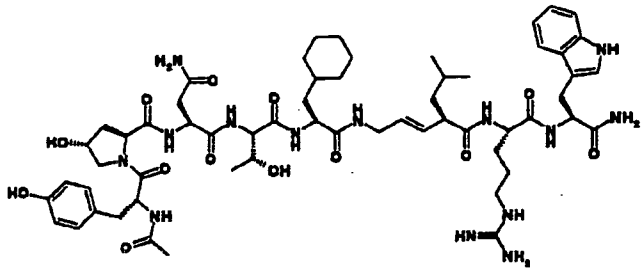
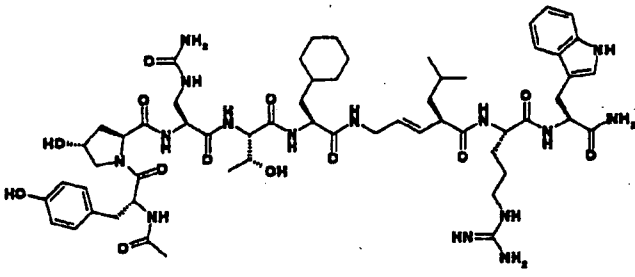
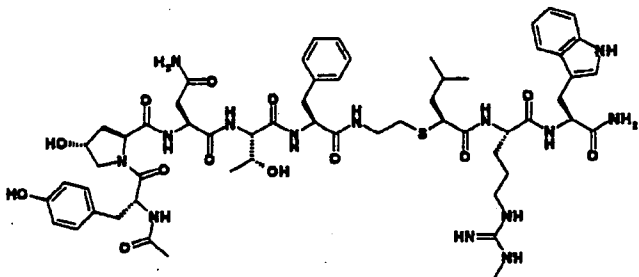
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 903 |    |
| 904 |    |
| 905 |   |
| 906 |  |
| 907 |  |

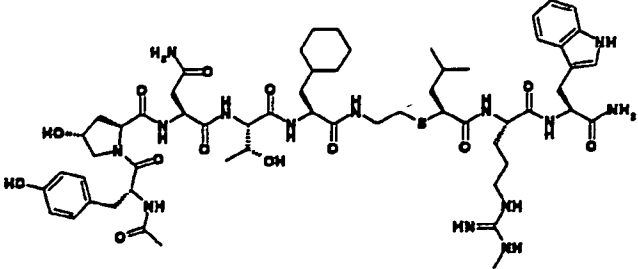
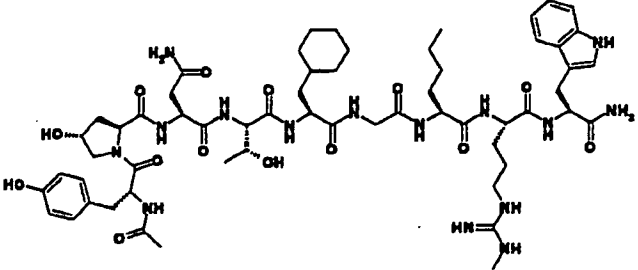
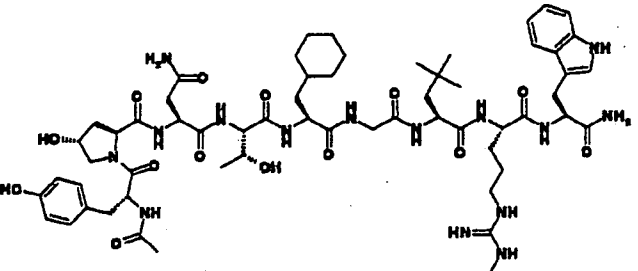
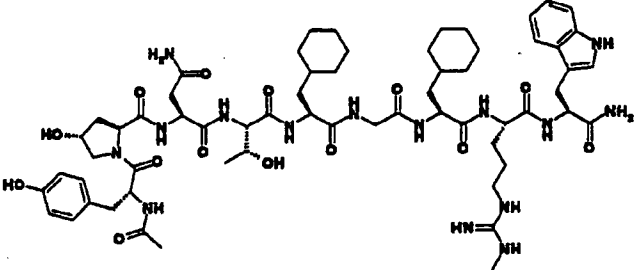
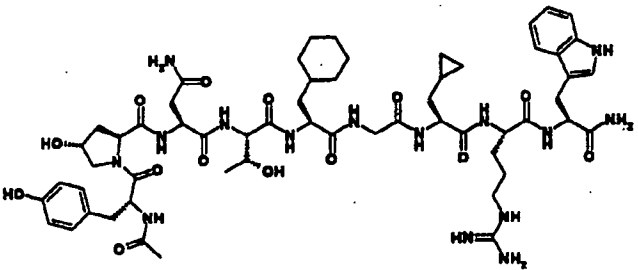


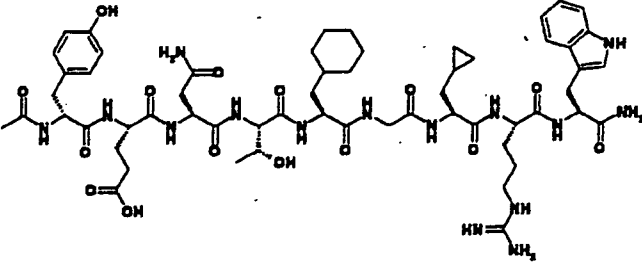
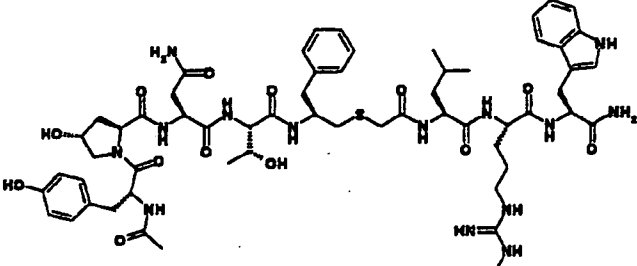
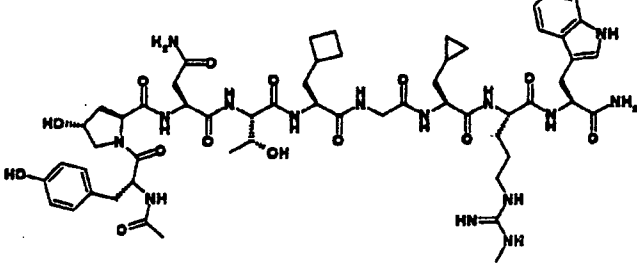
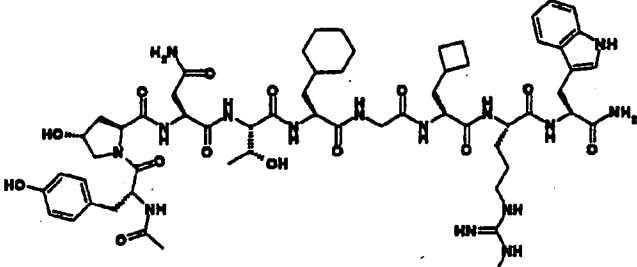
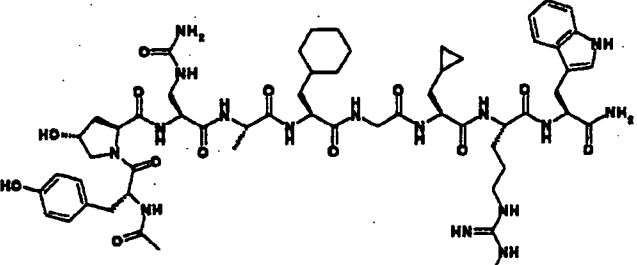
|     |  |
|-----|--|
| 908 |  |
| 909 |  |
| 910 |  |
| 911 |  |
| 912 |  |

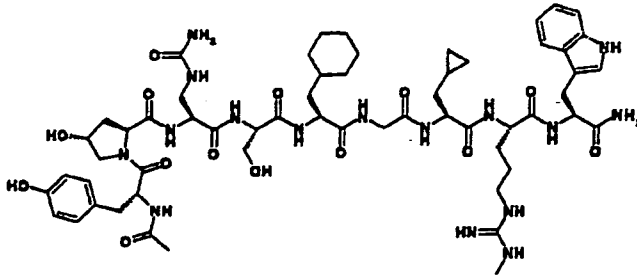
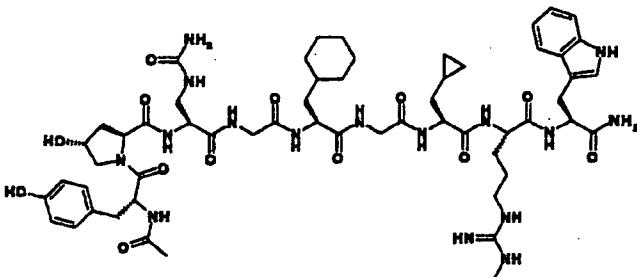
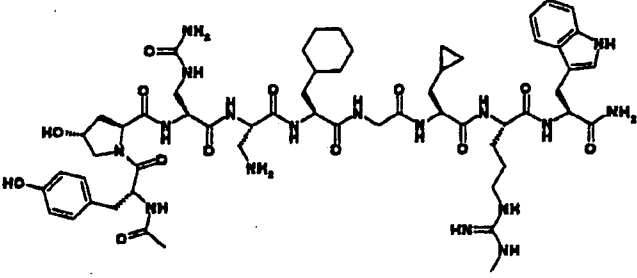
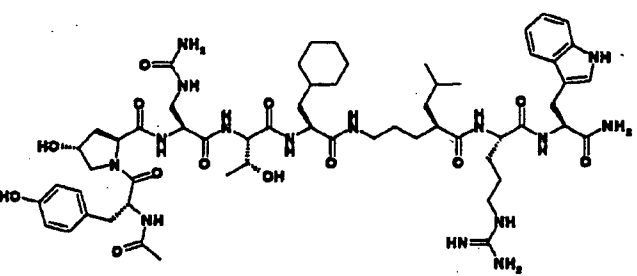
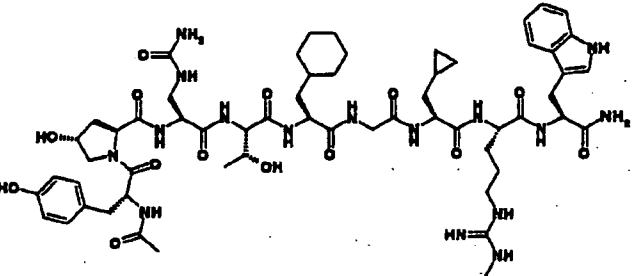
|     |  |
|-----|--|
| 913 |  |
| 914 |  |
| 915 |  |
| 916 |  |
| 917 |  |

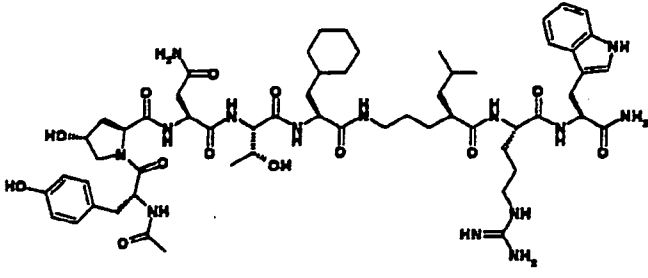
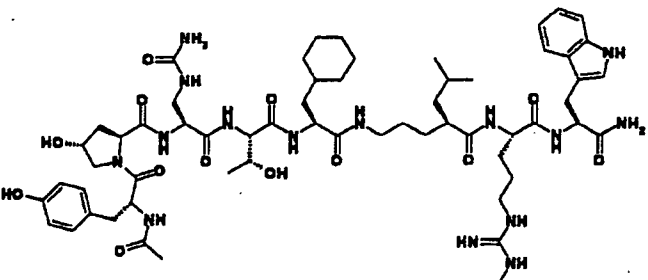
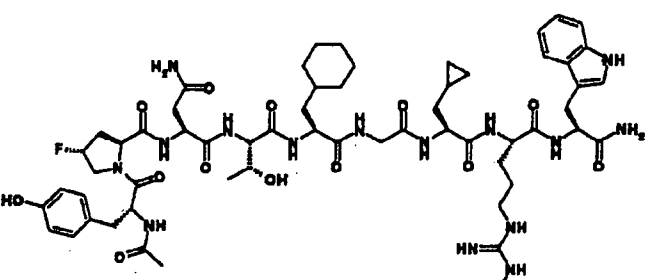
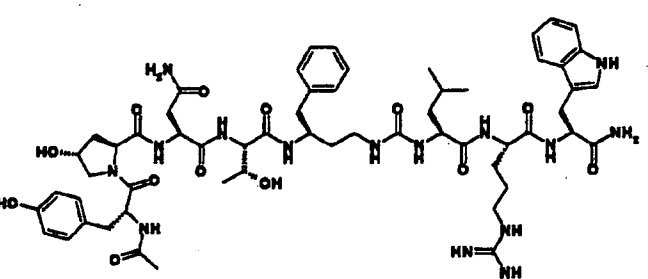
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 918 |    |
| 919 |    |
| 920 |   |
| 921 |  |
| 923 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 924 |    |
| 925 |    |
| 926 |   |
| 927 |  |
| 929 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 931 |    |
| 932 |    |
| 933 |   |
| 934 |  |
| 940 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 942 |    |
| 944 |    |
| 945 |   |
| 946 |  |
| 947 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 948 |    |
| 949 |    |
| 951 |   |
| 952 |  |
| 953 |  |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 956 |    |
| 957 |    |
| 959 |   |
| 968 |  |

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物可依已公開之肽合成法製備。可採用之肽合成法為例如：固相合成法或液相合成法。亦即，可構成本發明肽之部份肽或胺基酸會與其餘部份重覆縮合，得到具有所需序列之產物。若該產物具有保護基，則脫除此等保護基，得到所需肽。縮合及脫除保護基之已公開方法包括彼等例如：說明於下列(1)至(5)中者。



- (1) M. Bodanszky & M. A. Ondetti: 肽合成法(Peptide Synthesis), 紐約 Interscience Publishers 出版社(1966)
- (2) Schroeder & Luebke: 肽(The Peptide), 紐約 Academic Press 出版社(1965)
- (3) Nobuo Izumiya 等人: *Peptide Gosei-no-Kiso to Jikken*(肽合成法之基礎與實驗), Maruzen Co. 出版(1975)
- (4) Haruaki Yajima & Shunpei Sakakibara: *Seikagaku Jikken Koza*(生物實驗) 1, *Tanpakushitsu no Kagaku*(蛋白質化學)IV, 205(1977)
- (5) Haruaki Yajima 編輯: *Zoku Iyakuhin no Kaihatsu*(藥物發展趨勢), Vol. 14, 肽合成法, Hirokawa Shoten 出版

反應完成後，可組合採用習知純化法純化及單離產物，如：溶劑萃取法、蒸餾法、管柱層析法、液相層析法及再結晶法，得到本發明肽。當依上述方法所得肽呈游離型時，可依已公開方法轉化該肽形成適當鹽；反之，當所得肽呈鹽型時，可依已公開方法轉化成其游離型。

縮合受保護之胺基酸或肽時，可採用肽合成法之活化試劑，但以三磷鹽、四甲基脲鎘鹽、碳化二亞胺等等特別佳。三磷鹽實例包括苯并三唑-1-基氧基參(N-吡咯啉基)磷六氟磷酸鹽(PyBOP)、溴參(N-吡咯啉基)磷六氟磷酸鹽(PyBroP)及 7-氮雜苯并三唑-1-基氧基參(N-吡咯啉基)磷六氟磷酸鹽(PyAOP)，四甲基脲鎘鹽之實例包括 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-六氟磷酸鹽(HBTU)、2-(7-氮雜苯

并三唑-1-基)-1,1,3,3-六氟磷酸鹽(HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(5-降冰片烯-2,3-二羧亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢四氟硼酸鹽(TNTU)及 O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢四氟硼酸鹽(TSTU)；碳化二亞胺實例包括 DCC、N,N'-二異丙基碳化二亞胺(DIPCDI)及 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI.HCl)；等等。使用此等試劑進行縮合時，最好添加消旋化抑制劑(例如：HONB、HOBt、HOAt、HOOBt 等等)。縮合法所採用之溶劑可適當選自適用於縮合法之已知溶劑。可使用例如：酸醯胺類，如：無水或水合 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮等等，鹵化烴類，如：二氯甲烷、氯仿等等，醇類，如：三氟乙醇、苯酚等等，亞砷類，如：二甲亞砷等等，三級胺類，如：吡啶等等，醚類，如：二噁烷、四氫呋喃等等，腈類，如：乙腈、丙腈等等，酯類，如：乙酸甲酯、乙酸乙酯等等，或其合適混合物等等。反應溫度可適當選自已知適用於肽結合反應之溫度範圍，且通常適當選自約 -20°C 至 50°C 之溫度範圍內。活化之胺基酸衍生物用量通常超過 1.5 至 6 倍。若採用固相合成法時，採用茚滿三酮反應檢視縮合反應；當縮合不完全時，可在不脫離保護基下重覆縮合反應至完全縮合。若即使重覆反應後仍未完全縮合時，未反應之胺基酸即與乙酸酐或乙醯基咪唑進行醯化反應，以消除接續反應中任何不良效應。

用於保護胺基酸起始物中胺基之保護基實例包括 Z、

Boc、第三戊氧基羰基、異冰片基氧羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、C1-Z、Br-Z、金剛烷基氧羰基、三氟乙醯基、酞醯基、甲醯基、2-硝基苯硫基、二苯基膦硫醯基、Fmoc、三苄基等等。羧基之保護基實例除了 C<sub>1-6</sub> 烷基外，尚包括如上述 R 說明之 C<sub>3-8</sub> 環烷基與 C<sub>7-14</sub> 芳烷基、烯丙基、2-金剛烷基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、4-氯苄基、苯醯基、苄氧基羰基醯肼、第三丁氧基羰基醯肼、三苄基醯肼等等。

絲胺酸與蘇胺酸之羥基可利用例如：酯化法或醚化法保護。適合此酯化法之基團包括自如乙醯基等低碳數(C<sub>2-4</sub>)烷醯基，如：苄醯基等芳醯基等等有機酸所衍生之基團。適合醚化法之基團實例包括苄基、四氫吡喃基、第三丁基、三苄基(Trt)等等。

酪胺酸之酚系羥基之保護基實例包括 Bzl、2,6-二氯苯甲基(Cl<sub>2</sub>-Bzl)、2-硝基苄基、Br-Z、第三丁基等等。

組胺酸之咪唑部份基團之保護基實例包括 Tos、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基(Mtr)、DNP、Bom、Bum、Boc、Trt、Fmoc 等等。精胺酸之胍基之保護基實例包括 Tos、Z、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基(Mtr)、對-甲氧基苯磺醯基(MBS)、2,2,5,7,8-五甲基色滿-6-磺醯基(Pmc)、均三甲苯-2-磺醯基(Mts)、2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基(Pbf)、Boc、Z、NO<sub>2</sub> 等等。離胺酸之側鏈胺基之保護基實例包括 Z、C1-Z、三氟乙醯基、Boc、Fmoc、Trt、Mtr、4,4-二甲基-2,6-二氧代環亞己基(Dde)等等。

色胺酸之吲哚基之保護基實例包括甲醯基(For)、Z、

Boc、Mts、Mtr 等等。

天冬醯胺與麩醯胺之保護基實例包括 Trt、咕噸基 (Xan)、4,4'-二甲氧基二苄基 (Mbh)、2,4,6-三甲氧基苄基 (Tmob) 等等。

起始物之活化羧基實例包括相應之酸酐、疊氮化物、活化酯類[與醇形成之酯(例如：五氯酚、2,4,5-三氯酚、2,4-二硝基酚、氰基甲基醇、對硝基酚、HONB、N-羥基琥珀醯亞胺、1-羥基苯并三唑(HOBt)或1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt))]等等。起始物中胺基之胺基活化型實例包括相應之磷醯胺。

為了消除(脫除)保護基，可於氫氣流下，於如：Pd-黑或Pd-碳之觸媒存在下進行催化性還原法；使用無水氟化氫、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、三甲基矽烷溴化物(TMSBr)、三甲基矽烷基三氟甲磺酸鹽、四氟硼酸、參(三氟)硼、三溴化硼或其混合溶液進行酸處理法；使用二異丙基乙基胺、三乙基胺、六氫吡啶、六氫吡啶等等進行鹼處理法，及於液態氨中使用鈉之還原法。以上述酸處理法消除保護基之方法通常係於約-20°C至40°C之溫度下進行。酸處理法中，有效之作法為添加陽離子清除劑，如：苄醚、苯酚、硫代苄醚、間甲酚、對甲酚等等、二甲基硫、1,4-丁烷二硫醇、1,2-乙二硫醇等等。此外，作為組胺酸中咪唑保護基之2,4-二硝基苯基可經硫苯酚處理而脫除。用為色胺酸中吲哚保護基之甲醯基可利用上述酸處理法，於1,2-乙二硫醇、1,4-丁二硫醇等等之存在下脫除，及利用

鹼處理法脫除，如：稀釋之氫氧化鈉溶液、稀釋之氨水等等。

不應涉及起始物反應之官能基之保護法、保護基、保護基之脫除法及涉及反應之官能基之活化法可適當選自公開之已知基團及公開之已知方法。

製得肽之醯胺之方法包括例如：採用可形成肽醯胺之樹脂之固相合成法。製得肽之醯胺之另一種方法中，例如：先以醯胺化法保護羧基末端胺基酸之 $\alpha$ -羧基；然後自胺基端延長肽鏈至所需長度。然後，製備僅脫除肽鏈之N-末端 $\alpha$ -胺基之保護基之肽及僅脫除C-末端羧基之保護基之肽（或胺基酸）。這兩種肽於如上述溶劑混合物中縮合。縮合反應之詳細內容如上述說明。經縮合反應得到之受保護之肽純化後，採用如上述方法脫除所有保護基，產生所需之肽粗產物。此肽粗產物經多種已知之不同方式純化。取主要部份冷凍乾燥，產生所需肽之醯胺。

當本發明腫瘤遷移抑制素衍生物呈組態異構物、非對映異構物、構型異構物等等時，其分別可依需要經上述分離法及純化法單離。此外，當本發明化合物為消旋性時，可依習知光學解析方式分離成S異構物與R異構物。

當本發明腫瘤遷移抑制素衍生物具有立體異構物時，本發明同時包括此等異構物及其混合物。

此外，本發明腫瘤遷移抑制素衍生物可為水合或非水合。本發明腫瘤遷移抑制素衍生物可標記同位素（例如： $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ）等等。

本說明書中，肽係依據習知之肽說明方式代表，亦即 N-末端(胺基末端)在左邊，C-末端(羧基末端)在右邊。肽之 C-末端通常呈醯胺( $-\text{CONH}_2$ )、羧基( $-\text{COOH}$ )、羧酸根( $-\text{COO}^-$ )、烷基醯胺( $-\text{CONHR}$ )或酯( $-\text{COOR}$ )之型式，以醯胺( $-\text{CONH}_2$ )特別佳。酯或烷基醯胺中 R 之實例包括  $\text{C}_{1-6}$  烷基，如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基等等； $\text{C}_{3-8}$  環烷基，如：環戊基、環己基等等； $\text{C}_{6-12}$  芳基，如：苯基、 $\alpha$ -萘基等等； $\text{C}_{7-14}$  芳烷基，如：苯基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基，例如：苄基、苯乙基等等，或  $\alpha$ -萘基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基，如： $\alpha$ -萘基甲基等等；特戊醯基氧基甲基，其常用為口服用之酯等等。

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之鹽類實例包括金屬鹽、銨鹽、有機鹼鹽、無機酸鹽、有機酸鹽、鹼性或酸性胺基酸鹽等等。金屬鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽，如：鈉鹽、鉀鹽等等；鹼土金屬鹽，如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等等；鋁鹽；等等。有機鹼鹽之較佳實例包括與三甲基胺、三乙基胺、吡啶、皮考啉、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己基胺、二環己基胺、N,N'-二苄基乙二胺等等形成之鹽類。無機酸鹽之較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成之鹽類。有機酸鹽類之較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等等形成之鹽類。鹼性胺基酸鹽類之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等等形成之鹽類；及酸性胺基酸鹽類之較佳實例包括與天冬胺酸、麩

胺酸等等形成之鹽類。

其中以醫藥上可接受之鹽類較佳。例如：當化合物具有酸性官能基時，以無機鹽較佳，如：鹼金屬鹽類（例如：鈉鹽、鉀鹽等等）、鹼土金屬鹽類（例如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等等）、銨鹽類等等較佳。當化合物具有鹼性官能基時，以與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成之鹽類，及與有機酸，如：乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等等形成之鹽類較佳。

腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽（下文中有時候簡稱為本發明腫瘤遷移抑制素衍生物）之前藥指該腫瘤遷移抑制素衍生物可於活體內，於生理條件下或經過酵素、胃酸等等之反應而轉化成本發明腫瘤遷移抑制素衍生物。換言之，本發明之前藥係指可進行酵素性氧化反應、還原反應、水解反應等等而轉化成本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之腫瘤遷移抑制素衍生物，或可經胃酸等等進行水解反應而轉化成本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之腫瘤遷移抑制素衍生物。

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之前藥實例包括其中本發明腫瘤遷移抑制素之衍生物之胺基被醯基、烷基、磷酸等等取代之腫瘤遷移抑制素衍生物（例如：其中本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之胺基被二十碳醯基、丙胺醯基、戊基胺基羰基（5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基）甲氧基羰基、四氫呋喃基、吡咯啉基甲基、特戊醯基氧基甲基、

第三丁基等等取代之腫瘤遷移抑制素衍生物);其中本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之羥基被醯基、烷基、磷酸、硼酸等等取代之腫瘤遷移抑制素衍生物(例如:其中本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之羥基被乙醯基、棕櫚醯基、丙醯基、特戊醯基、琥珀醯基、富馬醯基、丙胺醯基、二甲基胺基甲基羰基等等取代之腫瘤遷移抑制素衍生物),與其中本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之羧基被酯、醯胺等等取代之腫瘤遷移抑制素衍生物(例如:其中本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之羧基被乙酯、苯基酯、羧基甲基酯、二甲基胺基甲基酯、特戊醯基氧基甲基酯、乙氧基羰基氧基乙基酯、酞基酯、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯、環己基氧基羰基乙基酯、甲基醯胺等等取代之腫瘤遷移抑制素衍生物);等等。此等腫瘤遷移抑制素衍生物可由本發明腫瘤遷移抑制素衍生物依本身已知方法製造。

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物之前藥可為彼等可於“醫藥研究與發展(Pharmaceutical Research and Development)” (Vol. 7(Drug Design), p. 163-198, 1990年, Hirokawa Publishing Co. 出版)所說明之生理條件下轉化成本發明腫瘤遷移抑制素衍生物者。

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物與其鹽與其前藥(下文中有時候簡稱為本發明化合物)具有癌症轉移抑制活性或癌症生長抑制活性,適用為醫藥,包括:預防/治療所有癌症之藥劑(例如:肺癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、結腸直腸癌、直腸癌、結腸癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌等



等)，作為癌症轉移抑制劑或癌症生長抑制劑。

本發明化合物亦具有調節胰臟功能之效果，適用為預防或治療多種胰臟疾病之藥劑（例如：急性或慢性胰臟炎、胰臟癌等等）。

本發明化合物亦具有調節胎盤功能之效果，適用為預防或治療絨毛膜癌、葡萄胎、惡性葡萄胎、流產、致命性發育不良、葡萄糖代謝異常、脂質代謝異常或引產之醫藥劑。

此外，本發明化合物具有提高血糖濃度、促進胰臟分泌胰增血糖素及促進尿液形成之效果，適用為：提高血糖劑、胰臟胰增血糖素促分泌劑或促進尿液形成之藥劑，例如：適用為醫藥劑，包括用於預防或治療肥胖、高血脂、II型糖尿病、低血糖、高血壓、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎臟病、糖尿病性視網膜病變、水腫、排尿障礙、胰島素抗性、不穩定性糖尿病、脂性萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈粥樣硬化、栓塞疾病或脂肪中毒之藥劑。

此外，本發明化合物亦具有刺激促性腺激素（例如：FSH、LH 等等）分泌、刺激性激素[例如：雄激素（例如：睾固酮、雄烯二酮等等）、雌激素（例如：雌二醇、雌固酮等等）、黃體酮等等]分泌、改善性腺功能及誘發或刺激排卵，及性成熟等等之效果，因此可用為改善性腺功能之藥劑、誘發或刺激排卵之藥劑、促性腺激素促分泌劑或性激素促分泌劑、或預防/治療與激素依賴性之癌症[例如：攝護腺癌、乳癌等等]、不孕[例如：不規則月經、痛經、無月經、

體重下降所誘發之無月經、續發性無月經、無排卵、卵巢功能減退、性腺功能減退、精子無法形成、性腺功能減退(例如：性無能等等)、生殖器萎縮、睪丸萎縮、睪丸功能病變、無精子症、雄激素不足等等]、子宮內膜異位、性早熟、子宮肌瘤等等之藥劑。

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽之前藥亦適用為預防/治療阿茲海默氏症、中度認知力受損、自閉症等等之藥劑。

此外，本發明化合物適用於預防/治療類風濕性疾病(例如：類風濕關節炎、骨關節炎、痛風等等)等等。

可採用已公開之試驗法測定適用於類風濕性疾病之化合物。試驗法之一具體實例說明如下。

取六週大雌性 LEW 大老鼠(體重 150 至 200 克)，每組 8 隻大老鼠。取牛 II 型膠原溶解於 0.05 莫耳/升乙酸溶液，調整為 3 毫克/毫升之濃度。添加等體積 FIA(弗氏不完全輔劑(Freund's incomplete adjuvant))，製成乳化物。於大老鼠背部皮內接種該乳化物進行敏化作用(初級免疫)。初級免疫後 7 天，於尾部基點追加接種 0.2 毫升相同乳化物。追加接種時及自當日(第 0 天)，分別於皮下依序接種媒劑溶液及化合物溶液。第 0、4、7、11 及 14 天時，使用腳腫儀(Plethysmometer)(UGO BASILE)測量大老鼠後爪體積，並取兩隻後爪體積平均值，作為爪大小底線值。為了評估對爪體積影響時，取每隻動物在第 4、7、11 及 14 天所得數值扣除第零天之前數值，以供進行統計分析。

本發明化合物亦適用為：

預防/治療下列疾病之藥劑：自閉症、免疫調節作用（胸腺再生、胸腺再群聚、加強 T 細胞生長）、高血壓、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、血栓疾病或脂肪中毒；

預防/治療下列疾病之藥劑：高血脂症、II 型糖尿病、高血壓、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變或糖尿病性視網膜病變；抗焦慮劑；抗壓劑；抗失眠劑；抗恐慌-抑鬱劑；預防/治療下列疾病之藥劑：高血壓（例如：原發性高血壓、腎高血壓、鹽敏感性高血壓等等）、心絞痛（例如：穩定性絞痛、不穩定性絞痛等等）、心肌梗塞、腦血管病變（例如：無症狀性腦血管病變、陣發性缺血性中風、中風、腦血管性癱瘓、高血壓性腦病變、腦梗塞等等）、靜脈功能不全、閉塞性周邊循環障礙、雷諾得氏症（Raynaud's disease）、動脈硬化，包括動脈粥樣硬化（例如：動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、周邊動脈硬化等等）、血管增厚或閉鎖，及介入治療後之器官受損（例如：經皮冠狀動脈介入治療、人工支架置換、冠狀血栓溶解療法等等）、門動脈高血壓、呼吸病變（例如：氣喘、肺高血壓等等）；預防/治療葡萄糖耐受性不良（IGT）之藥劑；促胰島素分泌劑、防止 IGT 轉移成糖尿病之抑制劑；

預防/治療下列疾病之藥劑糖尿病性併發症[例如：神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、巨型血管病變、骨質減少症、高滲透壓糖尿病性昏迷、傳染性疾病（例如：

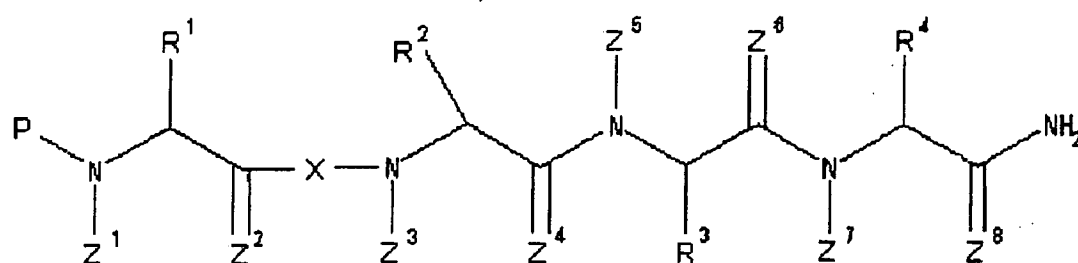
呼吸感染、尿道感染、消化道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾燥症、重聽、腦血管病變、周邊循環障礙]、骨疏鬆症、惡病質(例如：癌性惡病質、肺結核惡病質、糖尿病性惡病質、血液疾病惡病質、內分泌疾病惡病質、傳染性疾病惡病質或因後天免疫缺乏症候群引起之惡病質)、脂肪肝、多囊性卵巢症候群、腎疾病(例如：糖尿病性腎病變、腎小球腎炎、腎小球硬化、腎病症候群、高血壓性腎小球硬化、末期腎臟病)、肌肉萎縮、心臟梗塞、心絞痛、腦血管病變(例如：腦梗塞、中風)、阿茲海默氏症、巴金森氏症、癡呆症、胰島素抗性症候群、X症候群、代謝症候群、高胰島素血症、高胰島素血症誘發之感官病變、腫瘤(例如：白血病、皮膚癌)、應激性腸部症候群、急性或慢性下痢、炎性疾病(例如：變形性脊椎僵直、關節炎變形、腰痛、痛風、手術後或創傷後發炎、腫脹、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪肝炎)、肺炎、腸炎、炎性腸部病變(包括炎性腸部疾病)、潰瘍性結腸炎、胃黏膜傷害(包括阿斯匹靈引起之胃黏膜傷害))、小腸黏膜傷害、吸收不良、睪丸功能病變、內臟肥胖症候群等等；及

用於降低內臟脂肪組織、抑制內臟脂肪累積、改善葡萄糖代謝、改善脂質代謝、抑制氧化之 LDL 的產生、改善脂蛋白代謝、改善冠狀動脈代謝、預防或治療心血管併發症、預防或治療心臟衰竭併發症、降低血液殘留、預防或治療無排卵、預防或治療多毛症或預防或治療雄激素過多

症；作為改善胰臟( $\beta$ 細胞)功能之藥劑、胰臟( $\beta$ 細胞)之再生劑、刺激胰臟( $\beta$ 細胞)再生之藥劑、食慾調節劑等等。

說明於 W02004/063221 之化合物、說明於 W02006/001499 之化合物及說明於 W02007/072997 之化合物或其鹽亦適用為預防/治療類風濕性疾病(例如：類風濕關節炎、骨關節炎、痛風等等)等等之藥劑。

更明確言之，說明於 W0 2004/063221 之化合物(由例如：下式所代表之腫瘤遷移抑制素衍生物(i)或其鹽：



[其中，

各  $Z^1$ 、 $Z^3$ 、 $Z^5$  及  $Z^7$  分別代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基；各  $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^6$  及  $Z^8$  分別代表氫原子、O 或 S；

$R^1$  代表(1)氫原子，或(2) $C_{1-8}$  烷基，其視需要經選自下列所組成群之取代基取代：視需要經取代之胺甲鹽基、視需要經取代之羥基及視需要經取代之芳族環狀基團；

$R^2$  代表(1)氫原子或(2)環狀或線性  $C_{1-10}$  烷基，或(3)  $C_{1-10}$  烷基，包括環狀烷基及線性烷基；

$R^3$  代表：

(1) $C_{1-8}$  烷基，其具有視需要經取代之鹼性基團且視需要具有其他取代基，

(2)芳烷基，其具有視需要經取代之鹼性基團且視需要

具有其他取代基，

(3)  $C_{1-4}$  烷基，其具有不超過 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基團之非芳族環狀烴基，且視需要具有其他取代基，或

(4)  $C_{1-4}$  烷基，其具有不超過 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基團之非芳族雜環基，且視需要具有其他取代基；

$R^4$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要經選自下列各者所組成群之取代基取代：

(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基，

(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基，

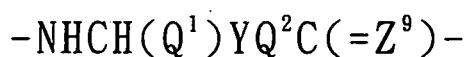
(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基，

(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基，

(5) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基，及

(6) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

X 代表如下式基團：



(其中：

$Q^1$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要經選自下列所組成群之取代基取代：

(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基，

(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基，

(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基，

(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基，

(5) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基，及

(6) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

$Q^2$  代表 (1)  $CH_2$ ，其可視需要經  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要經選自胺甲醯基及羥基所組成群之取代基取代，(2)  $NH$ ，其可視需要經  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要經選自胺甲醯基及羥基所組成群之取代基取代，或 (3)  $O$ ；

$Y$  代表如下式基團： $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$  或  $-CH_2CH_2-$ ，其可視需要經  $C_{1-6}$  烷基取代；及

$Z^9$  代表氮原子、 $O$  或  $S$ ；及

$P$  代表：

(1) 氮原子；

(2)連續地或不連續地來自於序列編號：1(序列編號：1)所代表胺基酸序列中 1 至 48 胺基酸序列之 C-末端之視需要的胺基酸殘基；

(3)如下式代表之基團：

$J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(=Z^{10})-$   
(其中，

$J^1$  代表 (a) 氫原子或 (b) (i)  $C_{1-15}$  鹼基，(ii)  $C_{1-15}$  烷基，(iii)  $C_{6-14}$  芳基，(iv) 胺甲鹼基，(v) 羧基，(vi) 亞磺基，(vii) 脒基或 (viii) 乙醛鹼基，該等基團可視需要經含有視需要經取代之環狀基團之取代基取代；

$J^2$  代表 (1)  $NH$ ，其視需要經  $C_{1-6}$  烷基取代，(2)  $CH_2$ ，其視需要經  $C_{1-6}$  烷基取代，(3)  $O$  或 (4)  $S$ ；

各  $J^3$  至  $J^6$  分別代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基；

各  $Q^3$  至  $Q^6$  分別代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要經選自下列所組成群之取代基取代：

(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基，

(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基，

(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基，

(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基，

(5) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族



環狀烴基，

(6)具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基，

(7)視需要經取代之胺基，

(8)視需要經取代之胍基，

(9)視需要經取代之羥基，

(10)視需要經取代之羧基，

(11)視需要經取代之胺甲醯基，與

(12)視需要經取代之氫硫基，

或氫原子；

$J^3$  與  $Q^3$ 、 $J^4$  與  $Q^4$ 、 $J^5$  與  $Q^5$  或  $J^6$  與  $Q^6$  可共同組合形成環，或  $J^2$  與  $Q^3$ 、 $Y^1$  與  $Q^4$ 、 $Y^2$  與  $Q^5$ ，或  $Y^3$  與  $Q^6$  可共同組合形成環；

各  $Y^1$  至  $Y^3$  分別代表如下式代表之基團：

$-\text{CON}(J^{13})-$ 、 $-\text{CSN}(J^{13})-$ 、 $-\text{C}(J^{14})\text{N}(J^{13})-$  或  $-\text{N}(J^{13})\text{CO}-$

(其中各  $J^{13}$  及  $J^{14}$  代表氫原子或  $\text{C}_{1-3}$  烷基)；及

$Z^{10}$  代表氫原子、O 或 S)；

(4)如下式代表之基團：

$J^1-J^2-\text{C}(J^7)(Q^7)Y^2\text{C}(J^8)(Q^8)Y^3\text{C}(J^9)(Q^9)\text{C}(=Z^{10})-$

(其中，

$J^1$  及  $J^2$  分別如上述相同定義；

$J^7$  至  $J^9$  如  $J^3$  之相同定義；

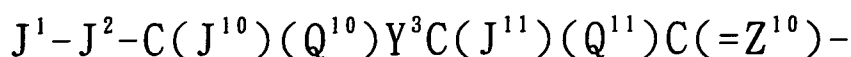
$Q^7$  至  $Q^9$  如  $Q^3$  之相同定義；

$Y^2$  及  $Y^3$  如上述相同定義；

$Z^{10}$  如上述相同定義；

$J^7$  與  $Q^7$ 、 $J^8$  與  $Q^8$  或  $J^9$  與  $Q^9$  可共同組合形成環，或  $J^2$  與  $Q^7$ 、 $Y^2$  與  $Q^8$  或  $Y^3$  與  $Q^9$  可共同組合形成環)；

(5) 如下式代表之基團：



(其中，

$J^1$  及  $J^2$  如上述相同定義代表；

$J^{10}$  及  $J^{11}$  如  $J^3$  之相同定義；

$Q^{10}$  及  $Q^{11}$  如  $Q^3$  之相同定義；

$Y^3$  如上述相同定義；

$Z^{10}$  如上述相同定義；及

$J^{10}$  與  $Q^{10}$  或  $J^{11}$  與  $Q^{11}$  可共同組合形成環，或  $J^2$  與  $Q^{10}$  或  $Y^3$  與  $Q^{11}$  可共同組合形成環)；

(6) 如下式代表之基團： $J^1-J^2-C(J^{12})(Q^{12})C(=Z^{10})-$

(其中，

$J^1$  及  $J^2$  如上述相同定義；

$J^{12}$  如  $J^3$  之相同定義；

$Q^{12}$  如  $Q^3$  之相同定義；

$Z^{10}$  如上述相同定義；及

$J^{12}$  與  $Q^{12}$  可共同組合形成環，或  $J^2$  與  $Q^{12}$  可共同組合形成環)；或

(7) 如下式代表之基團： $J^1-($ 其中， $J^1$  如上述相同定義) ]，較佳為如下列化合物或其鹽：

MS10 : Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>  
           1      2      3      4      5      6      7      8      9     10

化合物編號 17 : [Pya(4)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Pya(4)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 18 : [Tyr(Me)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Tyr(Me)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 19 : [Phe(2F)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(2F)-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 23 : [Tyr5]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Tyr-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 24 : [Leu5]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Leu-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 30 : 乙醯基-MS10

乙醯基-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 31 : Fmoc-MS10

● Fmoc-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 38 : [D-Ser5]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-D-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 39 : [D-Asn4]MS10

Tyr-Asn-Trp-D-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 40 : [D-Trp3]MS10

Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 41 : [D-Asn2]MS10

Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 42 : [D-Tyr1]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 44 : [Lys9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 45 : [Ala8]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Ala-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 50 : [Ala7]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ala-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 51 : [NMePhe10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-NMePhe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 53 : des(1-3)-Fmoc-MS10

Fmoc-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 54 : des(1-2)-Fmoc-MS10

Fmoc-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 55 : des(1)-Fmoc-MS10

● Fmoc-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 56 : [Lys2]MS10

Tyr-Lys-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 57 : [Asp2]MS10

Tyr-Asp-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 58 : [Tyr2]MS10

Tyr-Tyr-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 59 : [Leu2]MS10

Tyr-Leu-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 60 : [Pya(3)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Pya(3)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 61 : [Phe(4F)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4F)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 67 : [Ala3]MS10

Tyr-Asn-Ala-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 68 : [Leu3]MS10

Tyr-Asn-Leu-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 69 : [Ser3]MS10

Tyr-Asn-Ser-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 70 : [Asp3]MS10

Tyr-Asn-Asp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 71 : [Lys3]MS10

Tyr-Asn-Lys-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 72 : [Ala1]MS10

● Ala-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 73 : [Leu1]MS10

Leu-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 74 : [Ser1]MS10

Ser-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 75 : [Asp1]MS10

Asp-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 76 : [Lys1]MS10

Lys-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 77 : [Phe(4CN)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4CN)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 78 : [Trp(For)3, Phe(4CN)10]MS10

Tyr-Asn-Trp(For)-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4CN)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 79 : [Hph10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Hph-NH<sub>2</sub>

化合物編號 81 : [NMeArg9]MS10

● Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-NMeArg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 82 : [Arg(Me)9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 83 : [Arg(asy Me<sub>2</sub>)9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(asyMe<sub>2</sub>)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 87 : des(4-5)-Boc-MS10

● Boc-Tyr-Asn-Trp-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 88 : des(4-5)-MS10

Tyr-Asn-Trp-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 90 : [9Ψ10, CH<sub>2</sub>NH]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-ArgΨ(CH<sub>2</sub>NH)Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 91 : [8Ψ9, CH<sub>2</sub>NH]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-LeuΨ(CH<sub>2</sub>NH)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 97 : [Har9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Har-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 98 : [Lys(Me<sub>2</sub>)<sub>9</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Lys(Me<sub>2</sub>)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 101 : [Ser<sub>7</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ser-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 105 : [Nle<sub>8</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Nle-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 107 : [Val<sub>8</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Val-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 109 : [Tyr<sub>10</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>

化合物編號 110 : [Nal(2)<sub>10</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Nal(2)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 111 : [Phe(F<sub>5</sub>)<sub>10</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(F<sub>5</sub>)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 112 : [Cha<sub>10</sub>]MS10

● Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Cha-NH<sub>2</sub>

化合物編號 114 : des(1-3)-3-(3-吡啶基)丙醯基-MS10

3-(3-吡啶基)丙醯基-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 121 : des(1-4)-[Trp<sub>5</sub>]MS10

Trp-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 123 : [NMeLeu<sub>8</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-NMeLeu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 126 : [NMeSer<sub>5</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-NMeSer-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 127 : [D-Asn4, NMePhe6]MS10

Tyr-Asn-Trp-D-Asn-Ser-NMePhe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 128 : [10Ψ, CSNH]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-PheΨ(CSNH)NH<sub>2</sub>

化合物編號 129 : [Arg(symMe<sub>2</sub>)9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(symMe<sub>2</sub>)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 130 : [Phe(4Cl)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4Cl)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 131 : [Phe(4NH<sub>2</sub>)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4NH<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 132 : [Phe(4NO<sub>2</sub>)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(4NO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 133 : [Nal(1)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Nal(1)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 134 : [Trp10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 137 : [Nle9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Nle-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 138 : [Cit9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Cit-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 140 : [Arg(Me)9, NMePhe10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-NMePhe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 141 : [D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10



D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 142 : [D-Tyr1, D-Trp3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 143 : [D-Trp3, Arg(Me)9]MS10

Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 144 : des(1-3)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10

Fmoc-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 145 : des(1-2)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10

Fmoc-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 146 : [10Ψ, CSNH, D-Tyr1]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-PheΨ(CSNH)  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 150 : [Tyr6]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 151 : [Nal(1)6]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Nal(1)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 152 : [Nal(2)6]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Nal(2)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 153 : [Phe(F<sub>5</sub>)6]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe(F<sub>5</sub>)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 154 : [Phe(4F)6]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe(4F)-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 156 : [Cha6]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 163 : [6Ψ7, CH<sub>2</sub>NH]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CH<sub>2</sub>NH)Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 165 : [Dap(Gly)9]-MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Dap(Gly)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 166 : [6Ψ7, CSNH]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CSNH)Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 169 : [D-Tyr1, Ala3, Arg(Me)9]MS10

● D-Tyr-Asn-Ala-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 170 : [D-Tyr1, Ser3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Ser-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 171 : [D-Tyr1, Cha3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 172 : [D-Tyr1, Cha6, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 173 : [D-Tyr1, Ala7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ala-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 174 : [D-Tyr1, Arg(Me)9, Trp10]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 176 : [AzaGly7]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 181 : [D-Tyr1, Cha3, 6, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 182 : [D-Tyr1, Cha3, 6, Arg(Me)9, Trp10]MS10

D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 183 : [Phe(4NH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Phe(4NH<sub>2</sub>)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 184 : [Phe(4-胍基)<sub>9</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Phe(4-胍基)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 185 : [Dap(GnGly)<sub>9</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Dap(GnGly)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 186 : [Trp(For)<sub>10</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp(For)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 187 : [Abu<sub>8</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Abu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 189 : [Ala(3-Bzt)<sub>10</sub>]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Ala(3-Bzt)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 190 : [D-Tyr<sub>1</sub>, Cha<sub>3</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>]MS10

D-Tyr-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 191 : [D-Tyr<sub>1</sub>, Ser<sub>3</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>]MS10

D-Tyr-Asn-Ser-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 192 : [D-Tyr<sub>1</sub>, Arg(Et)<sub>9</sub>]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Et)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 193 : [D-Tyr<sub>1</sub>, Arg(n-Pr)<sub>9</sub>]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(n-Pr)-Phe-

NH<sub>2</sub>

化合物編號 194 : [D-Tyr1, Arg(Ac)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Ac)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 197 : [Phe(3F)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3F)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 198 : [Phe(3, 4F2)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3, 4F2)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 199 : [Phe(3, 4Cl<sub>2</sub>)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3, 4Cl<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 200 : [Phe(3CF<sub>3</sub>)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe(3CF<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 201 : [Ala(2-Qui)10]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Ala(2-Qui)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 203 : [D-Tyr1, Cha6, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Cha-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 204 : [D-Tyr1, Ala7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Ala-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 205 : [D-Tyr1, Thr3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 206 : [D-Tyr1, Ile3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Ile-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 207 : [D-Tyr1, Ser4, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Ser-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 208 : [D-Tyr1, Thr4, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Thr-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 209 : [D-Tyr1, Gln4, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Gln-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 210 : [D-Tyr1, Ala4, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Ala-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 211 : [D-Tyr1, Thr5, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Thr-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 212 : [D-Tyr1, Ala5, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ala-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 213 : [D-Tyr1, Val8, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Val-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 214 : [D-Tyr1, Gln2, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Gln-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 215 : [D-Tyr1, Thr2, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Thr-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 216 : des(1)-[D-Asn2, Arg(Me)9]MS10

D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 217 : des(1)-[D-Tyr2, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 218 : [N((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Gn)]Gly9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-N((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Gn)Gly-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 220 : [Arg(Et)9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Et)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 221 : [D-Tyr1, Thr3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 222 : des(1)-[D-Tyr2, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 223 : des(1-2)-[D-Trp3, Arg(Me)9]MS10

D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 224 : des(1)-[D-Tyr2, D-Trp3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 225 : des(1)-[D-Asn2, D-Trp3, Arg(Me)9]MS10

D-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 226 : des(1)-[D-Tyr2, Ser3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Ser-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 227 : des(1)-[D-Tyr2, Thr3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Thr-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 228 : des(1)-[D-Tyr2, Ile3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Ile-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 229 : [D-Tyr1, Val3, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Val-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 230 : [D-Tyr1, D-Asn2, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 231 : [D-Tyr1, D-Asn2, D-Trp3, Arg(Me)9]MS10  
D-Tyr-D-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 232 : [D-Tyr1, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10  
D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 233 : [D-Tyr1, Ile3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10  
D-Tyr-Asn-Ile-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 234 : [D-Tyr1, Val3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10  
D-Tyr-Asn-Val-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 235 : [D-Tyr1, Ala3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10  
D-Tyr-Asn-Ala-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 236 : [D-Tyr1, D-Trp3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10  
D-Tyr-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 237 : [D-Tyr1, D-Asn2, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10  
D-Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 238 : [D-Tyr1, D-Asn2, D-Trp3, AzaGly7, Arg

(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 239 : des(1)-[D-Tyr2, Ser3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-Ser-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 240 :

des(1)-[D-Tyr2, Ile3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

● D-Tyr-Ile-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 241 : des(1)-[D-Tyr2, Thr3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 242 : des(1)-[D-Tyr2, D-Trp3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 244 : [D-Tyr1, Phe3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 245 : [D-Tyr1, Nal(1)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Asn-Nal(1)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 246 : [D-Tyr1, Nal(2)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10



D-Tyr-Asn-Nal(2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 247: [D-Tyr1, Phe(2Cl)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Asn-Phe(2Cl)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 248: [D-Tyr1, Phe(3Cl)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

● D-Tyr-Asn-Phe(3Cl)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 249: [D-Tyr1, Phe(4Cl)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Asn-Phe(4Cl)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 250: [D-Tyr1, Phe(4NH<sub>2</sub>)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

● D-Tyr-Asn-Phe(4NH<sub>2</sub>)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 251: [D-Tyr1, Pya(3)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Asn-Pya(3)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 252: [D-Tyr1, D-Ala3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Asn-D-Ala-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 253 : [D-Tyr1, Pro3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Pro-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 254 : des(1)-[D-Tyr2, Phe3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 255 : des(1)-[D-Tyr2, Nal(2)3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Nal(2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 256 : des(1)-[D-Pya(3)2, Phe3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Pya(3)-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 257 : [D-Tyr1, D-Asn2, Phe3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-Phe-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 258 : [D-Pya(3)1, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Pya(3)-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 259 : [D-Ala1, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Ala-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 260 : des(1-3)-3-(3-吡啶基)丙醯基-

[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

3-(3-吡啶基)丙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 261 : [7Ψ8, CH<sub>2</sub>NH]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-GlyΨ(CH<sub>2</sub>NH)Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 265 : des(1-3)-吡啶-3-羧基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

吡啶-3-羧基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 266 : des(1-3)-吡啶-3-乙醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

吡啶-3-乙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 267 : des(1-3)-4-(3-吡啶基)丁醯基-

[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

4-(3-吡啶基)丁醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 268 : des(1-3)-二苯基乙醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

二苯基乙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 269 : des(1-3)-3-苯基丙醯基-[AzaGly7, Arg

(Me)9]MS10

3-苯基丙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 270 : [D-Tyr1, Phe3, Ser-Phe5, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Phe-Asn-Ser-Phe-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 271 : des(1-2)-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

● Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 272 : des(1-2)-乙醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

乙醯基-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 273 : des(1-2)-脒基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

脒基-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 274 : des(1-2)-乙醯基-[Ala3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

乙醯基-Ala-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 275 : des(1-2)-乙醯基-[Arg3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

乙醯基-Arg-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 276 : des(1-2)-乙醯基-[Thr3, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

乙醯基-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 277: des(1-3)-正己醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]

MS10

正己醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 278: des(1-3)-環己烷羧基-[AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

環己烷羧基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 279: des(1-3)-2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基  
-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

● 2-(吡啶-3-基)乙基胺甲醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-  
Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 281: [D-Tyr1, Pya(2)6, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Pya(2)-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 282: [D-Tyr1, Pya(4)6, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Pya(4)-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 283: [D-Tyr1, D-Asn2, Cha3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 284: [D-Tyr1, D-Asn2, Thr3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 285 : [D-Tyr1, Pya(2)3, AzaGly7, Arg(Me)9]

MS10

D-Tyr-Asn-Pya(2)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 286 : [D-Tyr1, Pya(4)3, AzaGly7, Arg(Me)9]

MS10

D-Tyr-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 287 : [D-Tyr1, D-Ser2, AzaGly7, Arg(Me)9]

MS10

D-Tyr-D-Ser-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 288 : [D-Tyr1, D-His2, AzaGly7, Arg(Me)9]

MS10

D-Tyr-D-His-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 289 : des(1)-[D-Pya(3)2, AzaGly7, Arg(Me)9]

MS10

D-Pya(3)-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 290 : [D-Pya(3)1, D-Asn2, Cha3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Pya(3)-D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 291 : [D-Pya(3)1, D-Tyr2, Cha3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Pya(3)-D-Tyr-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 293 : [4Ψ5, CH<sub>2</sub>NH]MS10

Tyr-Asn-Trp-AsnΨ(CH<sub>2</sub>NH)Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 294 : [1Ψ2, CH<sub>2</sub>NH]MS10

TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 295 : [2Ψ3, CH<sub>2</sub>NH]MS10

Tyr-AsnΨ(CH<sub>2</sub>NH)Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 296 : [6Ψ7, CSNH, D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CSNH)Gly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 297 : [D-Tyr1, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 298 : [D-Tyr1, D-Asn2, Thr5, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 299 : [1Ψ2, CH<sub>2</sub>NH, AzaGly7, Arg(Me)9]-MS10

TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 300 : [1Ψ2, CH<sub>2</sub>NH, D-Trp3, AzaGly7, Arg(Me)9]

-MS10

TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 301 : [D-Tyr1, Ala(2-Qui)3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Ala(2-Qui)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 302 : [D-Tyr1, D-Pya(4)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

D-Tyr-Asn-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 303 : [D-Tyr1, D-Asn2, Pya(4)3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 304 : [D-Asn2, Pya(4)3, AzaGly7, Arg(Me)9]  
MS10

Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 305 : des(1)-[D-Tyr2, D-Pya(4)3, AzaGly7,  
Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 306 : [D-Pya(4)1, D-Asn2, Cha3, AzaGly7, Arg



(Me)9]MS10

D-Pya(4)-D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 307 : [7Ψ8, CH<sub>2</sub>NH, D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-GlyΨ(CH<sub>2</sub>NH)Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 308 : [6Ψ7, CH<sub>2</sub>NH, D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(CH<sub>2</sub>NH)Gly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 310 : [Nar9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Nar-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 311 : [Nar(Me)9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Nar(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 312 : [Har(Me)9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Har(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 313 : [Dab9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Dab-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 314 : [Orn9]MS10

Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Orn-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 315 : des(1)-[D-Asn2, Cha3, AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

D-Asn-Cha-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 316 : [D-Tyr1, D-Asn2, Thr3, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Phe(4F)10]MS10

D-Tyr-D-Asn-Thr-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
(4F)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 317 : [D-Tyr1, D-Asn2, Pya(4)3, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Phe(4F)10]MS10

D-Tyr-D-Asn-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Phe(4F)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 318 : [D-Tyr1, AzaGly7, Arg(Me)9, Phe(4F)10]  
MS10

● D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
(4F)-NH<sub>2</sub>

化合物編號 319 : [6Ψ7, NHC0, D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-PheΨ(NHC0)Gly-Leu-Arg(Me)-  
Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 322 : des(1-3)-3-吡啶基丙醯基-[AzaGly7,  
Arg(Me)9]MS10

● 3-吡啶基丙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 323 : des(1-3)-4-咪唑乙醯基-[AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

4-咪唑乙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 324 : des(1-3)-4-哌啶羧基-[AzaGly7, Arg  
(Me)9]MS10

哌啶羧基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 325 : des(1-3)-1-哌啶乙醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

哌啶乙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 326 : des(1-3)-1-甲基(N-哌啶基)-1-乙醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

甲基(N-哌啶基)-1-乙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 327 : des(1-3)-1-(N-吡啶基)乙醯基-

● [AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

1-(N-吡啶基)乙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 328 : des(1-3)-D-葡萄糖醛醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10

D-葡萄糖醛醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 375 : 2-胺基乙基-Gly-[D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

2-胺基乙基-Gly-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 385 : des(1)-[D-Tyr2, D-Pya(4)3, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 386 : des(1-3)-3-吡啶基丙醯基-[AzaGly7,

Arg(Me)9, Trp10]MS10

3-吡啶基丙醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 387 : Dap-[D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

Dap-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

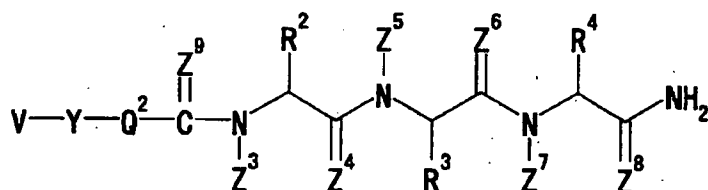
化合物編號 397 : 甲基硫胺甲醯基-Sar-[D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

● 甲基硫胺甲醯基-Sar-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>

化合物編號 400 : (S)-1-(喹啉-8-基-胺甲醯基)-4-硫雜戊基胺甲醯基-[D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10

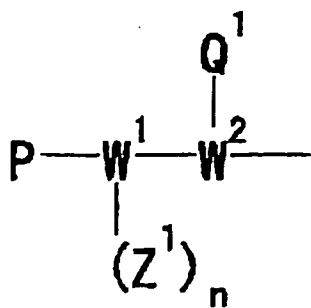
(S)-1-(喹啉-8-基-胺甲醯基)-4-硫雜戊基胺甲醯基-D-Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub> ;

說明於 WO 2006/001499 之化合物(由例如 : 下式代表之腫瘤遷移抑制素衍生物(ii)或其鹽 :

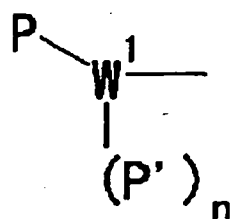


[其中 ;

V 代表如下式代表之基團 :



或如下式代表之基團：



$n$  代表 0 或 1；

$W^1$  代表 N、CH 或 O (但其限制條件為當  $W^1$  為 N 或 CH 時， $n$  代表 1 及當  $W^1$  為 O 時， $n$  代表 0)；

$W^2$  代表 N 或 CH；

$Z^1$ 、 $Z^3$ 、 $Z^5$  及  $Z^7$  分別代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基；

$Z^4$ 、 $Z^6$  及  $Z^8$  分別代表氫原子、O 或 S；

$R^2$  代表 (1) 氫原子或 (2) 環狀或線性  $C_{1-10}$  烷基，(3) 由環狀烷基及線性烷基組成之  $C_{1-10}$  烷基，或 (4)  $C_{1-8}$  烷基，其視需要經選自下列所組成群之取代基取代：視需要經取代之胺甲醯基、視需要經取代之羥基及視需要經取代之芳族環狀基團；

$R^3$  代表 (1)  $C_{1-8}$  烷基，其具有視需要經取代之鹼性基團且視需要具有其他取代基，(2) 芳烷基，其具有視需要經取代之鹼性基團且視需要具有其他取代基，(3)  $C_{1-4}$  烷基，其

具有不超過 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基團之非芳族環狀烴基，且視需要具有其他取代基，或 (4)  $C_{1-4}$  烷基，其具有不超過 7 個碳原子之具有視需要經取代之鹼性基團之非芳族雜環基，且視需要具有其他取代基；

$R^4$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要經選自下列所組成群之取代基取代：(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基，(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基，(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基，(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基，(5) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基，及 (6) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

$Q^1$  代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要經選自下列所組成群之取代基取代：(1) 視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基，(2) 由 1 至 7 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基，(3) 視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基，(4) 由 3 至 11 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基，(5) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基，及 (6) 具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族雜環基；

$Q^2$  代表 (1)  $CH_2$ ，其可視需要經  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要經選自胺甲醯基及羥基所組成群之取代基取

代，(2)NH，其可視需要經  $C_{1-4}$  烷基取代，該  $C_{1-4}$  烷基視需要經選自胺甲醯基及羥基所組成群之取代基取代，或(3)O；

Y 代表如下式代表之基團： $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CSNH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSO}-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，其可視需要經  $C_{1-6}$  烷基取代；及

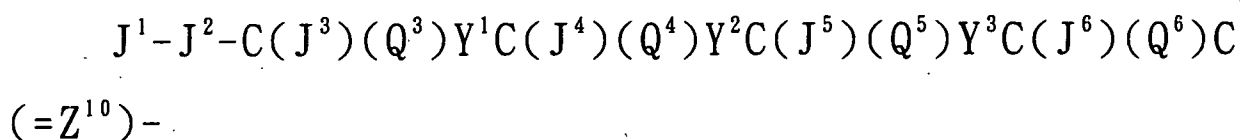
$Z^9$  代表氫原子、O 或 S；及

P 及 P' 可相同或相異，各可藉由共同組合 P 與 P' 或 P 與  $Q^1$  形成環，且代表：

(1) 氫原子；

(2) 連續地或不連續地來自於序列編號：1 所代表胺基酸序列中 1 至 48 胺基酸序列之 C-末端之視需要的胺基酸殘基；

(3) 如下式代表之基團：



(其中：

$J^1$  代表 (a) 氫原子或 (b) (i)  $C_{1-15}$  醯基，(ii)  $C_{1-15}$  烷基，(iii)  $C_{6-14}$  芳基，(iv) 胺甲醯基，(v) 羧基，(vi) 亞磺基，(vii) 脒基，(viii) 乙醛醯基或 (ix) 胺基，其可視需要經包含視需要經取代之環狀基團之取代基取代；

$J^2$  代表 (1)NH，其視需要經  $C_{1-6}$  烷基取代，(2)CH<sub>2</sub>，其視需要經  $C_{1-6}$  烷基取代，(3)O 或 (4)S；

$J^3$  至  $J^6$  分別代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基；

$Q^3$  至  $Q^6$  分別代表  $C_{1-4}$  烷基，其可視需要具有選自下列

所組成群之取代基：

(1)視需要經取代之  $C_{6-12}$  芳族烴基，

(2)由 1 至 7 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族雜環基，

(3)視需要經取代之  $C_{8-14}$  芳族稠合環基，

(4)由 3 至 11 個碳原子及選自由氮、氧及硫原子所組成群之雜原子組成之視需要經取代之 5-至 14-員芳族稠合雜環基，

(5)具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基，

(6)具有不超過 7 個碳原子之視需要經取代之非芳族環狀烴基，

(7)視需要經取代之胺基，

(8)視需要經取代之胍基，

(9)視需要經取代之羥基，

(10)視需要經取代之羧基，

(11)視需要經取代之胺甲醯基，及

(12)視需要經取代之氫硫基，

或氫原子；

$J^3$  與  $Q^3$ 、 $J^4$  與  $Q^4$ 、 $J^5$  與  $Q^5$  或  $J^6$  與  $Q^6$  可共同組合，或  $J^2$  與  $Q^3$ 、 $Y^1$  與  $Q^4$ 、 $Y^2$  與  $Q^5$ ，或  $Y^3$  與  $Q^6$  可共同組合形成環；

$Y^1$  至  $Y^3$  分別代表如下式代表之基團：

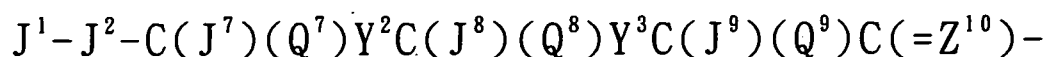
$-\text{CON}(J^{13})-$ 、 $-\text{CSN}(J^{13})-$ 、 $-\text{C}(J^{14})\text{N}(J^{13})-$  或  $-\text{N}(J^{13})\text{CO}-$



(其中  $J^{13}$  及  $J^{14}$  分別代表氫原子或  $C_{1-3}$  烷基)；及

$Z^{10}$  代表氫原子、O 或 S)；

(4) 如下式代表之基團：



(其中：

$J^1$  及  $J^2$  分別如上述相同定義；

$J^7$  至  $J^9$  如上述  $J^3$  之相同定義；

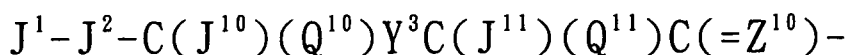
$Q^7$  至  $Q^9$  如上述  $Q^3$  之相同定義；

$Y^2$  及  $Y^3$  分別如上述相同定義；

$Z^{10}$  如上述相同定義；

$J^7$  與  $Q^7$ 、 $J^8$  與  $Q^8$  或  $J^9$  與  $Q^9$  可共同組合，或  $J^2$  與  $Q^7$ 、 $Y^2$  與  $Q^8$  或  $Y^3$  與  $Q^9$  可共同組合形成環)；

(5) 如下式代表之基團：



(其中：

$J^1$  及  $J^2$  如上述相同定義；

$J^{10}$  及  $J^{11}$  如上述  $J^3$  之相同定義；

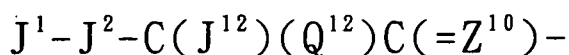
$Q^{10}$  及  $Q^{11}$  如上述  $Q^3$  之相同定義；

$Y^3$  如上述相同定義；

$Z^{10}$  如上述相同定義；及

$J^{10}$  與  $Q^{10}$  或  $J^{11}$  與  $Q^{11}$  可共同組合，或  $J^2$  與  $Q^{10}$  或  $Y^3$  與  $Q^{11}$  可共同組合形成環)；

(6) 如下式代表之基團：



(其中；

$J^1$  及  $J^2$  如上述相同定義；

$J^{12}$  如上述  $J^3$  之相同定義；

$Q^{12}$  如上述  $Q^3$  之相同定義；

$Z^{10}$  如上述相同定義；及

$J^{12}$  與  $Q^{12}$  可共同組合，或  $J^2$  與  $Q^{12}$  可共同組合形成環)；

或

(7)如下式代表之基團： $J^1$ -

● (其中：

$J^1$  如上述相同定義)]，以下列化合物較佳：

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>(化合物編號 305)，

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 385)，

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 501)，

● 苺醯基-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 509)，

D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 512)，

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-NH<sub>2</sub>(化合物編號 516)，

D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 540)，

D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 541),

苺醯基-Asn-Ser-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 545),

D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
Ψ(CSNH)NH<sub>2</sub>(化合物編號 548)

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 550),

● Ac-D-Arg-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Ar  
g(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 551),

D-Dap-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 552),

D-Nle-Acp-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 553),

D-Arg-γ-Abu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 555),

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 558),

3-(4-羥基苯基)丙醯基-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 559),

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 562),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Val-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 564),

環丙烷羰基-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 566),

丁醯基-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 567),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 571),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 579),

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Ser(Me)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 580),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(Ac)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 584),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dap(For)-Ser-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 585),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-NaI  
(2)-NH<sub>2</sub>(化合物編號 589),

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Thi-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 590),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Tyr-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 591),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Phe  
(4F)-NH<sub>2</sub>(化合物編號 592),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Orn-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 599),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 600),

Ac-D-NMeTyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 602),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(symMe<sub>2</sub>)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 608),

For-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>(化合物編號 612),

● 丙醯基-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 613),

Ac-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 615),

Ac-D-Ala-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 616),

Ac-D-Leu-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
● NH<sub>2</sub>(化合物編號 617),

Ac-D-Phe-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 618),

Ac-D-Lys-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 621),

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 623),

Ac-D-Tyr-D-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 625),

Ac-D-Tyr-D-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 626),

Ac-D-Tyr-D-Phe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 627),

Ac-D-Tyr-D-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 629),

Ac-D-Tyr-D-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 630),

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Pya(4)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 635),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 637),

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 638),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Val-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 642),

● Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 648),

Ac-Gly-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 649),

D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 650),

Ac-D-Tyr-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 651),

pGlu-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 652) ,

Ac-D-Tyr-Pro-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 657) ,

Ac-D-Tyr-D-Pya(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 658) ,

Ac-D-Tyr-D-Pya(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 660) ,

● Ac-D-Tyr-Tic-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 662) ,

Ac-D-Trp-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 663) ,

Ac-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化  
合物編號 666) ,

己醯基-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 667) ,

● 3-吡啶丙醯基-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 670) ,

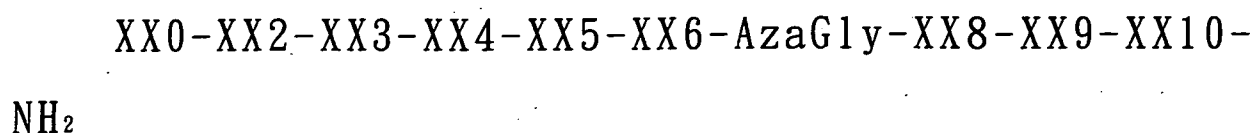
己二醯基-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 671) ,

Ac-D-Tyr-NMeTrp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>(化合物編號 672) ,

6-胺基己醯基-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 674) , 或其鹽 ; 及

說明於 WO 2007/072997 之化合物(由例如：下式代表之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽：

如下式代表之腫瘤遷移抑制素衍生物：



(其中：

XX0 代表 甲醯基、 $\text{C}_{1-20}$  烷醯基、環丙烷羧基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-正白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、乙醇醯基、6-胺基己醯基；

XX2 代表 Tyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Trp 或化學鍵；

XX3 代表：

D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Leu、Lys、Glu、 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr( $\text{PO}_3\text{H}_2$ )、Pro( $4\text{NH}_2$ )或 Hyp(Bzl)；

XX4 代表 Asn、2-胺基-3-脲基丙酸、 $\text{N}^\beta$ -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙酸、 $\text{N}^\beta$ -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙酸、 $\text{N}^\omega$ -戊基天冬醯胺、 $\text{N}^\omega$ -環丙基天冬醯胺、 $\text{N}^\omega$ -苄基天冬醯胺、2,4-二胺基丁酸、His、Gln、Cit 或化學鍵；



XX5 代表 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala、D-Thr、D-Pro 或化學鍵；

XX6 代表 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、蘇式-Ser(3 苯基)、赤式-Ser(3 苯基)，或可視需要經取代之苯丙胺酸；

AzaGly 代表氮雜甘胺酸；

XX8 代表 Leu、Nva 或 Val；

XX9 代表 Arg、Orn、Arg(Me)或 Arg(asymMe<sub>2</sub>)；及

XX10 代表 Phe、Trp、2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸或 4-氟苯基丙胺酸)；或其鹽，以下列化合物或其鹽較佳：

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-D-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 708)，

Ac-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 709)，

癸醯基-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 710)，

Acp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 712)，

Ac-Acp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 713)，

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 714)，

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHcPr)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 715),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHBzl)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 716),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 717),

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 718),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-D-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

● Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 719),

Ac-D-Tyr-Aze(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 720),

Ac-D-Tyr-Pic(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 721),

Ac-D-Tyr-Pic(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 722)

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 723),

Ac-D-Tyr-Thz-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 724),

Ac-D-Tyr-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 725)

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 726)

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 727) ,

Ac-D-Tyr-Abz(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>(化合物編號 728)

Ac-D-Tyr-Aze(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>(化合物編號 730)

Ac-D-Tyr-Sar-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 731)

Ac-D-Tyr-D-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
● Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 732) ,

Ac-D-Tyr-Izc-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 734) ,

Ac-D-Tyr-D-Asp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 735) ,

Ac-D-Tyr-D-Dap-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 736) ,

● Ac-D-Tyr-D-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 737) ,

Ac-D-Tyr-D-Gln-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 738) ,

Ac-D-Tyr-D-His-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 739) ,

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>(化合物編號 740) ,

Ac-D-Tyr-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 742),

Ac-D-Tyr-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 743),

Ac-D-Tyr-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 744),

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 745),

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

● NH<sub>2</sub>(化合物編號 746),

Ac-D-Tyr-β-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 747),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 748),

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 749),

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 750),

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 754),

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 755),

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 756),

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 757),

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 758),

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 759),

Ac-D-Tyr-Pzc(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 760),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

● Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 763),

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 764),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 765),

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 766),

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 767),

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 768),

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 769),

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 770),

Ac-D-Tyr-Orn-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 771),

Ac-D-Tyr-Thr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 772),

Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 773),

Ac-D-Tyr-DL-Ala(Pip)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 774),

Ac-D-Tyr-Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

● -Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 775),

乙醇鹽基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 776)

Ac-D-Tyr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 777),

Ac-D-Tyr-Pro(4NH<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 780),

● Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 781),

Ac-D-Tyr-D-NMePhe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 782),

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 783),

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 784),

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 785) ,

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 786) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 787) ,

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 788) ,

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

● Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 789) ,

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 790) ,

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 791) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 794) ,

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 797) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 800) ,

4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苄醯基-Phe-AzaGly-

Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 801) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-NMeSer-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

-NH<sub>2</sub>(化合物編號 809) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 810) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Gly-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 813) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 814) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 815) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-His-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 816) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 843) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-D-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 844) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 845) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 846) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ala(cPr)-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 856) ,

4-脲基苄醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物  
編號 860) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Arg-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 861) ,

Ac-D-Tyr-Hyp-Gly-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-



NH<sub>2</sub>(化合物編號 862),

Ac-D-Tyr-Hyp-Dap-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 863),

Ac-D-Tyr-Hyp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 864),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr- $\alpha$ MePhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 868),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

● Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 870),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 872),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 874),

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-蘇-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 877),

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-赤-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 882),

Ac-D-Tyr-Hyp-Nva-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>(化合物編號 886),

Ac-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化

物編號 887),

3-(對羥基苯基)丙醯基-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-

Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 888),

pGlu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物

編號 889) ,

Ac-D-Tyr-cisHyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 896) ,

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 897) ,

Ac-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 899)

其亦適用為預防/治療類風濕性疾病之藥劑(例如：類風濕關節炎、骨關節炎、痛風等等)等等。可採用已公開之試驗法測定適用於類風濕性疾病之化合物。

此等化合物亦適用為預防/治療下列疾病之藥劑：自閉症、免疫調節作用(胸腺再生、胸腺再群聚、加強 T 細胞生長)、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、動脈硬化、血栓形成性病變或脂肪中毒；預防/治療下列疾病之藥劑：高血脂症、II 型糖尿病、高血壓、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變或糖尿病性視網膜病變；抗焦慮劑；抗壓劑；抗失眠劑；抗躁症-抑鬱劑；預防/治療下列疾病之藥劑：高血壓(例如：原發性高血壓、腎高血壓、鹽敏感性高血壓等等)、心絞痛(例如：穩定性絞痛、不穩定性絞痛等等)、心肌梗塞、腦血管病變(例如：無症狀性腦血管病變、陣發性缺血性中風、中風、腦血管性癱瘓、高血壓性腦病變、腦梗塞等等)、靜脈功能不全、閉塞性周邊循環障礙、雷諾得氏症(Raynaud's disease)、動脈硬化，包括動脈粥樣硬化(例如：動脈瘤、冠狀動脈硬

化、腦動脈硬化、周邊動脈硬化等等)、血管增厚或閉鎖,及介入治療後之器官受損(例如:經皮冠狀動脈介入治療、人工支架置換、冠狀血栓溶解療法等等)、門動脈高血壓、呼吸病變(例如:氣喘、肺高血壓等等);預防/治療葡萄糖耐受性不良(IGT)之藥劑;促胰島素分泌劑、防止 IGT 轉移成糖尿病之抑制劑;

預防/治療下列疾病之藥劑:糖尿病性併發症之藥劑

[例如:神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、巨型血管病變、骨質減少症、高滲透壓糖尿病性昏迷、傳染性疾病(例如:呼吸感染、尿道感染、消化道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾燥症、重聽、腦血管病變、周邊循環障礙]、骨疏鬆症、惡病質(例如:癌性惡病質、肺結核惡病質、糖尿病性惡病質、血液疾病惡病質、內分泌疾病惡病質、傳染性疾病惡病質或因後天免疫缺乏症候群引起之惡病質)、脂肪肝、多囊性卵巢症候群、腎疾病(例如:糖尿病性腎病變、腎小球腎炎、腎小球硬化、腎病症候群、高血壓性腎小球硬化、末期腎臟病)、肌肉萎縮、心臟梗塞、心絞痛、腦血管病變(例如:腦梗塞、中風)、阿茲海默氏症、巴金森氏症、癡呆症、胰島素抗性症候群、X 症候群、代謝症候群、高胰島素血症、高胰島素血症誘發之感官病變、腫瘤(例如:白血病、皮膚癌)、應激性腸部症候群、急性或慢性下痢、炎性疾病(例如:變形性脊椎僵直、關節炎變形、腰痛、痛風、手術後或創傷後發炎、腫脹、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪

肝炎)、肺炎、腸炎、炎性腸部病變(包括炎性腸部疾病)、潰瘍性結腸炎、胃黏膜傷害(包括阿斯匹靈引起之胃黏膜傷害))、小腸黏膜傷害、吸收不良、睪丸功能病變、內臟肥胖症候群等等;及

用於降低內臟脂肪組織、抑制內臟脂肪累積、改善葡萄糖代謝、改善脂質代謝、抑制氧化之 LDL 的產生、改善脂蛋白代謝、改善冠狀動脈代謝、預防或治療心血管併發症、預防或治療心臟衰竭併發症、降低血液殘留、預防或治療無排卵、預防或治療多毛症或預防或治療雄激素過多症;作為改善胰臟( $\beta$ 細胞)功能之藥劑、胰臟( $\beta$ 細胞)之再生劑、刺激胰臟( $\beta$ 細胞)再生之藥劑、食慾調節劑等等。

此等化合物可組合該等化合物以外之藥物使用。

可與此等化合物組合使用之藥物(下文中有時候簡稱為組合用藥物)為可與本發明化合物組合,依類似方式使用之藥物。

本發明化合物可組合使用之藥物為例如:治療癌症之化療劑、激素治療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子及其受體作用之藥物等等(下文中簡稱為併用藥劑)。“化療劑”實例包括烷化劑、抗代謝劑、抗癌抗生素、衍生自植物之抗癌劑等等。明確言之,可使用下文中說明之藥物。

此外,本發明化合物相較於未修飾之腫瘤遷移抑制素,如:腫瘤遷移抑制素 54(1-54)或腫瘤遷移抑制素 10(45-54),具有較優越之血中穩定性、溶解性及溶解穩定性。

本發明腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前藥、腫瘤遷

移抑制素本身、或編碼腫瘤遷移抑制素之 DNA 等等適用為抑制促性腺激素(例如：FSH；LH)分泌或性激素[例如：雄激素(例如：睪固酮、雄烯二酮等等)、雌激素(例如：雌二醇、雌固酮等等)、黃體酮]分泌之製劑；特定言之，其適用於經由向下調節促性腺激素或性激素而抑制促性腺激素分泌或性激素分泌(其中向下調節促性腺激素或性激素可能脈動的流失 LHRH 或消耗 LHRH)或向下調節由序列編號：9 所代表胺基酸序列組成之人類 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)蛋白質；特別適用為預防或治療與激素有關之癌症之製劑(例如：攝護腺癌、乳癌等等；尤指攝護腺癌、激素敏感性攝護腺癌等等)；預防或治療子宮內膜異位之製劑；抑制卵巢濾泡成熟之製劑；月經週期暫停劑；治療子宮肌瘤之製劑；治療性早熟之製劑；或避孕藥等等。若本發明腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前藥、腫瘤遷移抑制素本身、或編碼腫瘤遷移抑制素之 DNA 等等具有正常促效劑活性時，在需要醫療效果之位置或組織上投與足以抑制分泌促性腺激素或性激素之有效劑量腫瘤遷移抑制素衍生物時，腫瘤遷移抑制素衍生物之含量即已超過產生抑制親性腺激素分泌或性激素分泌之效果時之需要量(亦即腫瘤遷移抑制素衍生物之投藥量超過腫瘤遷移抑制素衍生物會影響抑制癌症遷移、抑制癌症生長等等；或促進促性腺激素分泌、促進性激素分泌等等效果時之正常有效劑量)。其明確實例包括持續或連續投與正常有效劑量(包括經由大丸劑投藥法逐漸釋出醫藥成份之投藥技術)等等。此外，當本

發明腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前藥等等具有超過需要之充份促效劑活性時(超過促效劑活性)，可在需要醫療效果之位置或組織上藉由必要劑量保持超過現有之活性。因此即使投與正常有效劑量來抑制分泌促性腺激素或性激素即足夠，以產生抑制促性腺激素分泌或性激素分泌之效果。

換言之，投與足以抑制分泌親性腺激素或性激素之有效劑量之本發明腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽或前藥，或腫瘤遷移抑制素本身、編碼腫瘤遷移抑制素之 DNA 等等時，可在需要醫療效果之位置或組織保持腫瘤遷移抑制素衍生物等等之劑量超過必要劑量或保持其活性超過必要劑量所產生之活性，而產生抑制促性腺激素分泌或抑制性激素分泌之效果。

包含本發明化合物之醫藥組合物毒性低。因此可直接或與醫藥上可接受之載劑形成混合物，安全地經口或非經腸式投藥(例如：局部、經直腸、經靜脈內等等)，其係依據製藥法中已公開之常用方法形成醫藥製劑型式投藥，如：錠劑(包括糖衣錠與膜衣錠)；粉末劑型；粒劑；膠囊(包括軟膠囊)；液體劑型；注射劑；栓劑；持續釋放劑型等等。

本發明化合物於本發明醫藥製劑中之含量占製劑總量約 0.01 至約 100 重量%。

本發明化合物之劑量可依投藥對象、目標器官、投藥條件、途徑等等而變化，且當口服時，化合物通常以每日劑量約 0.01 至約 100 毫克，較佳約 0.1 至約 50 毫克，更

佳約 0.1 至約 20 毫克，投與至患者(以體重 60 公斤計)。非經腸式投藥法中，化合物之單一劑量可依投藥對象、目標器官、投藥條件、途徑等等而變化，及當呈注射劑型時，化合物通常宜以每日劑量約 0.001 至約 30 毫克，較佳約 0.01 至約 20 毫克，更佳約 0.01 至約 10 毫克，投與至患者(以體重 60 公斤計)。對其他動物品種，可依每 60 公斤體重之劑量換算投藥劑量。

可用於製造本發明醫藥製劑之醫藥上可接受之載劑包括多種常用於製造醫藥製劑之有機或無機載劑物質。此等物質包括例如：用於固態劑型之賦形劑、潤滑劑、結合劑與崩解劑，及用於液態劑型之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張性劑、緩衝劑、平滑劑等等。此外，若必要時，可適當使用適量常用之添加劑，如：防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕化劑等等。賦形劑實例包括例如：乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕無水矽酸等等。潤滑劑實例包括例如：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體矽石等等。

結合劑實例包括例如：結晶纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基鈉纖維素等等。

崩解劑實例包括例如：澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等等。

溶劑實例包括注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝

麻油、玉米油、橄欖油等等。

溶解助劑實例包括例如：聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苄酸苄基酯、乙醇、參胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等等。

懸浮劑實例包括例如：界面活性劑，如：硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸酯鈉、胺基丙酸月桂基酯、卵磷脂、氯苄烷銨、氯化苄乙氧銨、甘油單硬脂酸酯等等；親水性聚合物，如：聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等等。

等張性劑實例包括例如：葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇等等。

緩衝劑實例包括例如：磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等等之緩衝溶液。

平滑劑實例包括例如：苄基醇等等。

防腐劑實例包括例如：對羥基苄酸鹽、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等等。

抗氧化劑實例包括例如：亞硫酸鹽、抗壞血酸、 $\alpha$ -生育酚等等。

此外，本發明化合物可與其他非本發明化合物之藥物組合使用。

可與本發明化合物組合使用之藥物(下文中簡稱合併用藥物)包括治療癌症之化療劑、激素治療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長作用因子與其受體之藥物等等(下文中簡



稱合併用藥劑)。

"化療劑"實例包括例如：烷化劑、抗代謝劑、抗癌抗生素與衍生自植物之抗癌劑等等。

"烷化劑"實例包括例如：氮芥、氮芥-N-氧化物鹽酸鹽、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、硫替派(thiotepa)、卡布醌(carboquone)、抑普速芬(improsulfan)甲苯磺酸鹽、白消安(busulfan)、尼莫司汀(nimustine)鹽酸鹽、米特普(mitobronitol)、美法崙(melphalan)、達卡巴咩(dacarbazine)、雷米司汀(ranimustine)、抑特司汀(estramustine)磷酸鈉鹽、三伸乙基蜜胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、派普溴滿(pipobroman)、抑格喜(etoglucid)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、米鉑(miboplatin)、尼鉑(nedaplatin)、草鉑(oxaliplatin)、六甲蜜胺(altretamine)、安布司汀(ambamustine)、迪普斯定(dibrospidium)鹽酸鹽、弗特司汀(fotemustine)、得尼司汀(prednimustine)、普替派(pumitepa)、洛普司汀(ribomustin)、特莫醯胺(temozolomide)、特舒芬(treosulphan)、參磷醯胺(trophosphamide)、辛諾抑制素(zinostatin stimalamer)、卡布醌(carboquone)、阿朵辛(adozelesin)、希莫司汀(cystemustine)、必利辛(bizelesin)等等。

"抗代謝物"實例包括例如：氫硫基嘌呤、6-氫硫基嘌

呤核糖苷、硫肌苷、胺甲喋呤、抑塔本(enocitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷歐弗酸鹽(cytarabine ocfosfate)、安希塔本(ancitabine)鹽酸鹽、5-FU 藥物(例如：氟尿嘧啶、特加弗(tegafur)、UFT、朵西弗定(doxifluridine)、卡莫弗(carmofur)、加弗希本(gallocitabine)、安米特弗(emmitemfur)等等)、胺基喋呤、甲醯四氫葉酸(leucovorin)鈣鹽、塔布得(tabloid)、布克辛(butocine)、亞葉酸鈣、左旋亞葉酸鈣、克奇本(cladribine)、抑特弗(emitfur)、氟達拉本(fludarabine)、真希達本(gemcitabine)、羥基脲、噴司它汀(pentostatin)、吡特辛(piritrexim)、碘苷(idoxuridine)、米格松(mitoguazone)、噻唑靈(thiazopline)、安莫司汀(ambamustine)等等。

"抗癌症抗生素"實例包括例如：放射黴素 D、放射黴素 C、絲裂黴素 C、色黴素 A3、博萊黴素鹽酸鹽、博萊黴素硫酸鹽、普洛黴素(peplomycin)硫酸鹽、柔紅黴素(daunorubicin)鹽酸鹽、道紅黴素(doxorubicin)鹽酸鹽、阿克拉紅黴素(aclarubicin)鹽酸鹽、皮洛紅黴素(pirarubicin)鹽酸鹽、表紅黴素(epirubicin)鹽酸鹽、新卡抑制素(neocarzinostatin)、米拉黴素(mithramycin)、賽克黴素(sarcomycin)、卡辛諾吩(carzinophilin)、米特丹(mitotane)、索紅黴素(zorubicin)鹽酸鹽、米托恩醌(mitoxantrone)鹽酸鹽、抑達紅黴素(idarubicin)鹽酸鹽等等。

"衍生自植物之抗癌劑"實例包括例如：依托泊苷(etoposide)、依托泊苷磷酸鹽、長春花鹼硫酸鹽、長春新鹼硫酸鹽、長春地新硫酸鹽、鬼白毒苷(teniposide)、紫杉醇(paclitaxel)、朵賽醇(docetaxel)、長春瑞賓(vinorelbine)等等。

"激素治療劑"實例包括例如：弗菲唑(fosfestro)、二乙基斯迪貝唑(diethylstilbestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、甲羥孕酮乙酸鹽(medroxyprogesterone acetate)、甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate)、氯地孕酮乙酸鹽(chlormadinone acetate)、環丙孕酮乙酸鹽(cyproterone acetate)、達那唑(danazol)、烯丙基雌烯醇、孕三烯酮、甲帕黴素(mepartricin)、洛希吩(raloxifene)、歐希吩(ormeloxifene)、左旋美希吩(levornieloxifene)、抗雌激素(例如：塔莫希吩(tamoxifen)檸檬酸鹽、特美吩(toremifene)檸檬酸鹽等等)、丸劑型、美斯丹(mepitiostane)、睾內酯(testrolactone)、胺基苯乙派啶酮(aminoglutethimide)、LH-RH 促效劑(例如：戈舍瑞林(goserelin)乙酸鹽、布舍瑞林(buserelin)、利普瑞林(Leuprorelin)等等)、朵希吩(droloxifene)、抑普斯丹(epitiostanol)、乙炔基雌二醇磺酸鹽、芳構酶抑制劑(例如：弗達唑(fadrozole)鹽酸鹽、安斯唑(anastrozole)、利特唑(retrozole)、抑美丹(exemestane)、弗洛唑(vorozole)、弗美丹(formestane)等等)、抗雄激素(例如：

弗塔醯胺(flutamide)、必卡醯胺(bicartamide)、尼塔醯胺(nilutamide)等等)、 $5\alpha$ -還原酶抑制劑(例如：非那司提(finasteride)、依那司提(epristeride)等等)腎上腺皮質激素藥物(例如：地塞美松(dexamethasone)、氫化潑尼松(prednisolone)、貝他美松(betamethasone)、氟羧脫皮固醇(triamcinolone)等等)、雄激素合成抑制劑(例如：阿必特酮(abiraterone)等等)、類視黃素及延緩類視黃素代謝之藥物(例如：利唑(liarozole)等等)，其中以 LH-RH 促效劑(例如：戈舍瑞林(goserelin)乙酸鹽、布舍瑞林(buserelin)、利普瑞林(Leuprorelin)等等)較佳。

"免疫治療劑(BRM)"實例包括例如：溶鏈菌制劑(picibanil)、雲芝多醣(krestin)、西佐糖(sizofiran)、香菇多醣(lentinan)、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、間白素、巨噬細胞群落刺激劑、粒細胞群落刺激劑、促紅血球生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、單核細胞增多性李斯德菌(*Corynebacterium parvum*)、佐旋咪唑(levamisole)、多醣 K、普達唑(procodazole)等等。

"用於抑制細胞生長因子及其受體作用之藥物"中之"細胞生長因子"可為任何刺激細胞生長之物質，且通常可使用分子量 20,000 或以下且在較低濃度下仍可與其受體結合產生作用之肽作為該等因子。明確實例為(1)EGF(上皮生長因子)或實質上具有與 EGF 相同活性之物質[例如：EGF、赫利格林(hereglin)等等]，(2)胰島素或實質上具有與胰島素相同活性之物質[例如：胰島素、IGF(似胰島素生長

因子)-1、IGF-2 等等]，(3)FGF(纖維母細胞生長因子)或實質上具有與 FGF 相同活性之物質[例如：酸性 FGF、鹼性 FGF、KGF(角質細胞生長因子)、FGF-10 等等]，(4)其他細胞生長因子[例如：CSF(群落刺激因子)、EPO(促紅血球生成素)、IL-2(介白素-2)、NGF(神經生長因子)、PDGF(血小板衍生之生長因子)、TGF  $\beta$  (轉形生長因子  $\beta$ )、HGF(肝細胞生長因子)、VEGF(血管內皮生長因子)等等]等等。

"細胞生長因子之受體"可為任何可與上述細胞生長因子結合之受體，其明確實例為 EGF 受體、赫利格林(hereglin)受體(HER2)、胰島素受體、IGF 受體、FGF 受體-1 或 FGF 受體-2 等等。

"抑制細胞生長因子效應之製劑"包括 HER2 抗體(賀癌平(trastuzumab)(Herceptin(商標名稱))等等)、基立克(imatinib mesylate)、ZD1839 或 EGFR 抗體(西妥昔單抗(cetuximab)(Erbix(商標名稱))等等)、對抗 VEGF 之抗體(例如：巴瓦希單抗(Bevacizumab)(Avastin(商標名稱)))、VEGFR 抗體、VEGFR 抑制劑、EGFR 抑制劑(埃羅替尼(erlotinib)(Tarceva(商標名稱))、金菲尼(gefitinib)(Iressa(商標名稱))等等)。

除了上述藥劑外，亦可使用 L-天冬醯胺酶、醋葡醛內酯(aceglatone)、甲基苄肼(procarbazine)鹽酸鹽、前血紫質-鈷錯化鹽、血紫質汞-鈉、拓模異構酶 I 抑制劑(例如：依利替康(irinotecan)、特替康(topotecan)等等)、拓模異構酶 II 抑制劑(例如：索布佐生(Sobzoxan)等等)。

分化誘導劑(例如：類視黃素、維生素 D 等等)、血管新生作用抑制劑(例如：沙利竇邁(thalidomide)、SU11248 等等)、 $\alpha$ -阻斷劑(例如：坦索羅辛(tamsulosin)鹽酸鹽等等)、萘哌地爾(naftopidil)、烏拉地爾(urapidil)、亞弗辛(alfuzosin)、特弗辛(terazosin)、杷弗辛(prazosin)、希弗辛(silodosin)等等)，絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑、內皮肽受體拮抗劑(例如：亞斯坦(atrasentan)等等)，蛋白酶體抑制劑(例如：伯特美(bortezomib)等等)，Hsp90 抑制劑(例如：17-AAG 等等)，螺內酯、米諾希得(minoxidil)、 $11\alpha$ -羥基黃體酮、骨再吸引抑制劑/骨轉移壓抑劑(例如：索忍卓酸鹽(zoledronic acid)、亞忍卓酸鹽(alendronic acid)、帕忍卓酸(pamidronic acid)、抑忍卓酸(etidronic acid)、衣忍卓酸(ibandronic acid)、克忍卓酸(clodronic acid)等等。

本發明化合物與組合用藥物之組合用法產生例如：下列優越結果。

(1)本發明化合物或組合用藥物之劑量可低於單獨使用時之劑量。

(2)與本發明化合物之藥物可依據患者之病症(中度、嚴重等等)選擇。

(3)可選擇功能機轉不同於本發明化合物之用藥物，以延長治療期。

(4)可選擇功能機轉不同於本發明化合物之組合用藥物，以持續醫療效果。

(5)組合使用本發明化合物與組合用藥物，可達到增效性效果。

此外，本發明化合物可在投藥後立即降低睪固酮之效價至去勢程度。因此，當組合用藥物，如：LH-RH 促效劑(例如：戈舍瑞林(goserelin)乙酸鹽、布舍瑞林(buserelin)、利普瑞林(Leuprorelin)等等，較佳為利普瑞林)與本發明化合物組合使用時，睪固酮之效價可在投與本發明化合物後立即降低至去勢程度。此外，由於組合用藥物，如：LH-RH 促效劑(例如：戈舍瑞林(goserelin)乙酸鹽、布舍瑞林(buserelin)、利普瑞林(Leuprorelin)等等，以利普瑞林較佳)與本發明化合物組合使用時可延長與激素有關之效期，因此有利於使用。

下文中，本發明化合物與組合用藥物之組合用法簡稱為"本發明之組合製劑"。

當使用本發明之組合製劑時，本發明化合物與組合用藥物之投藥期沒有限制；本發明化合物或其醫藥組合物與組合用藥物或其醫藥組合物可同時或間隔一段時間投藥。組合用藥物之劑量可依據臨床用劑量調整，且可依投藥對象、投藥途徑、疾病、組合等等適當選擇。

本發明組合製劑之投藥模式沒有特別限制，但本發明化合物需與組合用藥物在投藥時組合投藥。此種投藥模式為例如下：(1)由本發明化合物與組合用藥物製成單一劑型於相同時間一起投藥，(2)由本發明化合物與組合用藥物分開製成兩種劑型，依相同投藥途徑同時投藥，(3)由本發明化

合物與組合用藥物分開製成兩種劑型，依相同投藥途徑，間隔一段時間投藥，(4)由本發明化合物與組合用藥物分開製成兩種劑型，依不同投藥途徑，同時投藥，(5)由本發明化合物與組合用藥物分開製成兩種劑型，依不同投藥途徑，間隔一段時間投藥(例如：由本發明化合物與組合用藥物依此順序或相反順序投藥)等等。

本發明之組合製劑毒性低，因此可呈醫藥製劑型，如：錠劑(包括糖衣錠與膜衣錠)、粉末劑型、粒劑、膠囊(包括軟膠囊)、液體劑型、注射劑、栓劑、持續釋放劑型等等，安全地經口或非經腸式投藥(例如：局部、經直腸、經靜脈內等等)，劑型製法可依已公開之方式，混合本發明化合物或(與)如上述之組合用藥物與醫藥上可接受之載劑。注射劑型可經靜脈內、肌內或皮下注射至器官，或直接注射至患部。

可用於製造本發明醫藥製劑之醫藥上可接受之載劑包括多種常用於製造醫藥製劑之有機或無機載劑物質。此等物質包括例如：用於固態劑型之賦形劑、潤滑劑、結合劑與崩解劑，及用於液態劑型之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張性劑、緩衝劑、平滑劑等等。此外，若必要時，可適當使用適量之常用添加劑，如：防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕化劑等等。

賦形劑實例包括：乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕無水矽酸等等。

潤滑劑實例包括：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體



矽石等等。

結合劑實例包括：結晶纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等等。

崩解劑實例包括：澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等等。

溶劑實例包括：注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等等。

溶解助劑實例包括：聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苧酸苧基酯、乙醇、參胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等等。

懸浮劑實例包括：界面活性劑，如：硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸酯鈉、胺基丙酸月桂基酯、卵磷脂、氯苧烷銨、氯化苧乙氧銨、甘油單硬脂酸酯等等；親水性聚合物，如：聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等等。

等張性劑實例包括：葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇等等。

緩衝劑實例包括：磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等等之緩衝溶液。

平滑劑實例包括：苧基醇等等。

防腐劑實例包括：對羥基苧酸鹽、氯丁醇、苧醇、苧乙醇、脫水乙酸、山梨酸等等。

抗氧化劑實例包括：亞硫酸鹽、抗壞血酸、 $\alpha$ -生育酚等等。

本發明之組合製劑中，本發明化合物與組合用藥物之用量比例可依投藥對象、投藥途徑、疾病等等適當選擇。

例如：本發明組合製劑中之本發明化合物含量可依製劑之劑型而異，但通常占製劑總重量約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

本發明組合製劑中組合用藥物之含量可依製劑之劑型而異，但通常占製劑總重量約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

本發明組合製劑中之添加物，如：載劑等等之含量可依製劑之劑型而異，但通常占製劑總重量約 1 至 99.99 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

此等用量可能相同，當本發明化合物與組合用藥物分開製備時，亦可能相同。

此等製劑可依本身已公開之一般方法製造。

例如：本發明化合物或組合用藥物可製備為注射劑型，藉由與勻散劑（例如：Tween 80（美國 Atlas Powder Company 製造）、HCO 60（Nikko Chemicals Co., Ltd. 製造）、聚乙二醇、羧甲基纖維素、藻酸鈉、羥丙基甲基纖維素、糊精等等）、安定劑（例如：抗壞血酸、焦亞硫酸鈉）、界面活性劑（例如：聚山梨酸酯 80、聚乙二醇等等）、溶解劑（例如：甘油、乙醇等等）、緩衝劑（例如：磷酸或其鹼金屬鹽類、檸檬酸或其鹼金屬鹽類等等）、等張性劑（例如：

氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖等等)、pH調整劑(例如：鹽酸、氫氧化鈉等等)、防腐劑(例如：對氧苄酸乙酯、苄酸、對氧苄酸甲酯、對氧苄酸丙酯、苄基醇等等)、溶解劑(例如：濃縮甘油、甲基葡胺等等)、溶解助劑(例如：丙二醇、蔗糖等等)、平滑劑(例如：葡萄糖、苄基醇等等)配方成水性注射劑；或使用植物油，如：橄欖油、芝麻油、棉籽油、玉米油等等，溶解助劑，如：丙二醇等等溶解、懸浮或乳化，製成油性注射劑。

口服劑型可依一般已知方式製造，在本發明化合物或組合用藥物中添加例如：賦形劑(例如：乳糖、蔗糖、澱粉等等)、崩解劑(例如：澱粉、碳酸鈣等等)、結合劑(例如：澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羧丙基纖維素等等)、潤滑劑(例如：滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇 6000 等等)與其他添加物；壓縮所得之混合物，若必要時，採用本身已知之技術包覆所壓縮之產物，以遮避口味、於腸中分解或持續釋出。此目的所使用之包覆劑包括例如：羧丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧丙基纖維素、聚乙二醇、Tween 80、Prulonic F68、纖維素乙酸酯酞酸酯、羧丙基甲基纖維素酞酸酯、羧甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、Eudragit(德國 Rohm Company 製造，甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物)與染料(例如：氧化鐵、二氧化鈦)。口服劑型可呈快速釋放劑型或持續釋放劑型。

例如：栓劑中，由本發明化合物或組合用藥物依本身已知技術製成油性或水性固態、半固態或液態組合物。如

上述組合物所使用之油性基質包括較高碳數脂肪酸之甘油酯[例如：可可奶油、uitepsols(德州 Dynamite Nobel Company 製造)等等]、中鏈脂肪酸[例如：miglyols(德國 Dynamite Nobel Company 製造)等等]、植物油(例如：芝麻油、大豆油、棉籽油等等)等等。水性基質包括例如：聚乙二醇與丙二醇。水性凝膠用之基質包括例如：天然橡膠、纖維素衍生物、乙烯基聚合物、丙烯酸系聚合物等等。

如上述持續釋放劑型實例包括持續釋放性微膠囊等等。

持續釋放性微膠囊可依本身已知方式製造，較佳為製成例如：依下文說明之方法[2]製成之持續釋放劑型，並投藥。

本發明化合物最好製成口服用劑型，如：固體劑型(例如：粉末劑型、粒劑、錠劑、膠囊)，或製成直腸投藥用劑型，如：栓劑等等。以口服用劑型特別佳。

組合用藥物可依藥物種類製成如上述劑型。

下文將明確說明[1]本發明化合物或組合用藥物之注射劑型與其製法，[2]本發明化合物或組合用藥物之持續釋放或立即釋放製劑與其製法，及[3]本發明化合物或組合用藥物之舌下、頰內或快速口服崩解製劑與其製法。

#### [1]注射劑型與其製法

注射劑型之較佳製法係由本發明化合物或組合用藥物溶於水中。該注射劑型可包含苧酸鹽與/或水楊酸鹽。

注射劑型製法係由本發明化合物或組合用藥物與視需

要選用之苧酸鹽與/或水楊酸鹽溶於水中。

如上述苧酸鹽與/或水楊酸鹽實例包括鹼金屬鹽類，如：鈉鹽與鉀鹽等等、鹼土金屬鹽類，如：鈣鹽與鎂鹽等等、銨鹽類、甲基葡胺鹽類、有機酸鹽類，如：三甲醇胺基甲酸鹽(trometamol)等等。

注射劑型中本發明化合物或組合用藥物之濃度為約 0.05 至 50 重量/體積%，較佳約 0.3 至 20 重量/體積%。苧酸鹽與/或水楊酸鹽濃度為 0.5 至 50 重量/體積%，較佳為 3 至 20 重量/體積%。

此外，可適當添加注射劑型常用之添加物至製劑中，如：安定劑(抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等等)、界面活性劑(聚山梨酸酯 80、聚乙二醇等等)、溶解劑(甘油、乙醇等等)、緩衝劑(磷酸與其鹼金屬鹽、檸檬酸與其鹼金屬鹽等等)、等張性劑(氯化鈉、氯化鉀等等)、勻散劑(羥丙基甲基纖維素、糊精)、pH 調整劑(鹽酸、氫氧化鈉等等)、防腐劑(對氧苧酸乙酯、苧酸等等)、溶解劑(例如：濃縮甘油、甲基葡胺等等)、溶解助劑(例如：丙二醇、蔗糖等等)、平滑劑(例如：葡萄糖、苧基醇等等)。任何此等添加物之添加量為注射劑型之常用添加量。

注射劑型係藉由添加 pH 調整劑而調整至 pH 2 至 12，較佳為 2.5 至 8.0。

注射劑型製法為由本發明化合物或組合用藥物與可視需要選用之苧酸鹽與/或水楊酸鹽，及若必要時使用之如上述添加物共同溶於水中。此等成份可依任何順序，依據注

射製劑常用之相同方式溶解。

注射用水溶液最好加溫，依一般注射製劑製法，經過濾或高壓釜之無菌化後，製成注射劑型。

水性注射劑型最好經高壓釜殺菌，例如：於 100 至 121 °C 下 5 至 30 分鐘。

此外，製劑可呈具有抗細菌活性之溶液，適用為分開劑量之多劑量型。

## [2] 持續釋放或立即釋放製劑與其製法

較佳持續釋放製劑包含含有本發明化合物或組合用藥物之芯，其可視需要以水不可溶性材料或膨脹性聚合物包覆。例如：以一天投藥一次之口服用持續釋放製劑較佳。

用為包覆劑之水不可溶性材料實例包括纖維素醚類，如：乙基纖維素、丁基纖維素等等，纖維素酯類，如：纖維素乙酸酯、纖維素丙酸酯等等，聚乙烷基酯類，如：聚乙烷基乙酸酯、聚乙烷基丁酸酯等等，丙烯酸系聚合物，如：丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯/甲基丙烯酸肉桂基乙酯/甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸縮水甘油基酯共聚物，特定言之，Eudragits 系列產品(Rohm & Pharma)，如：Eudragit RS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸氯三甲基酯/乙基銨共聚物)與 Eudragit

NE-30D(甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯共聚物)等等，氫化油類，如：氫化蓖麻油(例如：LUBRI WAX(Freund Industrial Co., Ltd.)等等)，蠟類，如：巴西棕櫚蠟、脂肪酸甘油酯、石蠟等等，聚甘油脂肪酸酯等等。

較佳膨脹性聚合物為具有酸性可脫除基團且可隨 pH 變化而膨脹之聚合物，以具有酸性可脫除基團且在酸性 pH 下(如：胃中)之膨脹性較低，但於中性 pH 下(如：小腸與大腸中)則大幅膨脹之聚合物較佳。

具有酸性可脫除基團且可隨 pH 變化而膨脹之聚合物實例包括交聯聚丙烯酸聚合物，如：Carbomers 934P、940、941、974P、980、1342 等等，聚卡波菲(polycarbophil)與聚卡波菲鈣鹽(均由 BF Goodrich Chemicals 公司製造)、Hivis Wakos 103、104、105 與 304(均由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 公司製造)等等。

用於持續釋放製劑之包覆劑可另包含親水性材料。

親水性材料實例包括可具有硫酸根之多醣，如：出芽短梗孢醣、糊精、鹼金屬藻酸鹽等等；具有羥基烷基或羧基烷基之多醣，如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等等，甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙烯基醇、聚乙二醇等等。

持續釋放製劑之包覆劑中水不可溶性材料之含量為約 30 至約 90%(重量/重量)，較佳為約 35 至約 80%(重量/重量)，更佳為約 40 至約 75%(重量/重量)，以及膨脹性聚合物含量為約 3 至約 30%(重量/重量)；較佳為約 3 至約 15%

(重量/重量)。包覆劑可再包含親水性材料，且包覆劑中之親水性材料含量為約 50%(重量/重量)或以下；較佳為約 5 至約 40%(重量/重量)，更佳為約 5 至約 35%(重量/重量)。本文中，如上述%(重量/重量)意指占包覆劑組合物(其係排除任何溶劑，例如：水、低碳數醇類如：甲醇、乙醇等等後剩餘之包覆劑溶液)之重量%。

持續釋放製劑製法為製造包含下文說明之藥物芯後，以包覆劑溶液包覆所得之芯，該包覆劑溶液製法為加熱溶解水不可溶性材料或膨脹性聚合物，或由此等材料溶解或勻散在溶劑中。

#### I. 含藥物芯之製法

需包覆包覆劑之含藥物芯(下文中有時候簡稱為芯)形狀沒有明確限制，但較佳為製成粒狀，如：顆粒、細粒等等。

當芯為顆粒或細粒時，其平均粒子大小較佳為約 150 至約 2,000 微米，更佳為約 500 至約 1,400 微米。

芯可依習知方法製備。例如：由藥物與合適之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、安定劑等等混合，然後進行濕式擠壓造粒法、流化床造粒法等等。

芯中藥物含量為約 0.5 至約 95%(重量/重量)，較佳為約 5.0 至約 80%(重量/重量)，更佳為約 30 至約 70%(重量/重量)。

芯中所含賦形劑實例包括醣類，如：蔗糖、乳糖、甘露糖醇、葡萄糖等等；澱粉、結晶纖維素、磷酸鈣、玉米



澱粉等等。其中以結晶纖維素與玉米澱粉較佳。

所使用之結合劑實例包括聚乙烯基醇、羥丙基纖維素、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯啉酮、Pluronic F68、阿拉伯膠、明膠、澱粉等等。崩解劑實例包括羧甲基纖維素鈣(ECG505)、交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、交聯聚乙烯基吡咯啉酮(交聯聚維酮(crospovidone))、低取代羥丙基纖維素(L-HPC)等等。其中以羥丙基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮與低取代羥丙基纖維素較佳。潤滑劑與抗凝集劑實例包括滑石、硬脂酸鎂與其無機鹽類，潤滑劑實例包括聚乙二醇等等。安定劑實例包括酸類，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸等等。

除了上述技術外，亦可採用其他技術包覆芯，如：鼓轉造粒技術、盤式包覆技術、流化床包覆技術與熔融造粒技術，其中分次添加藥物或藥物與賦形劑、潤滑劑等等之混合物至作為芯種之惰性載劑粒子中，其係噴灑溶於合適溶劑，如：水、低碳數醇(例如：甲醇、乙醇等等)等等中之結合劑。惰性載劑粒子實例包括彼等由蔗糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素與蠟類製得者，較佳為平均粒子大小約100微米至約1,500微米之載劑。

為了分隔芯中所包含藥物與包覆劑，芯之表面可包覆保護性材料。該保護性材料實例包括如上述親水性材料與水不可溶性材料。較佳保護性材料為聚乙二醇或具有羥基烷基或羧基烷基之多醣類，更佳為羥丙基甲基纖維素與羥丙基纖維素。該保護性材料可包含作為安定劑之酸類，如：

酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸等等，與潤滑劑，如：滑石。當使用保護性材料時，其包覆用量占芯約 1 至約 15%(重量/重量)，較佳為約 1 至約 10%(重量/重量)，更佳為約 2 至約 8%(重量/重量)。

保護性材料可依習知包覆方法包覆，明確言之，採用流化床包覆技術、平盤式包覆技術等等，使用保護性材料噴灑包覆芯。

## II. 以包覆劑包覆芯

如上述 I 項所製得芯藉由使用熔融加熱法，水不可溶性材料與上述隨 pH 膨脹之聚合物與親水性材料或將此等材料溶解或勻散於溶劑中所製備之包覆劑溶液加以包覆，得到持續釋放製劑。

以包覆劑溶液包覆芯之方法為例如：噴灑包覆法等等。

包覆劑溶液中水不可溶性材料、膨脹性聚合物與親水性材料之組成比例可在包衣中各成份含量內適當選擇。

包覆劑用量占芯(不包括保護性材料包衣)約 1 至約 90%(重量/重量)，較佳約 5 至約 50%(重量/重量)，更佳為約 5 至約 35%(重量/重量)。

用於包覆劑溶液之溶劑可單獨使用水與有機溶劑，或呈其混合物使用。當使用混合物時，水與有機溶劑之比例(水/有機溶劑：重量比)可在 1 至 100%之範圍內變化，較佳為 1 至約 30%。有機溶劑沒有特別限制，只要可溶解水不可溶性材料即可，溶劑實例包括低碳數醇類，如：甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇等等，低碳數烷酮，如：丙酮，乙

腓，氯仿，二氯甲烷等等。其中以低碳數醇較佳，以乙醇與異丙醇更佳。最好使用水及水與有機溶劑混合物作為包覆劑溶液。此時，若必要時可添加酸類，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸等等至包覆劑溶液中，以安定包覆劑溶液。

以噴灑包覆法進行包覆時，可採用習知包覆法製造包衣。明確言之，採用流化床包覆技術、平盤式包覆技術等等在芯上噴灑包覆劑溶液。此時，亦可添加潤滑劑，如：滑石、氧化鈦、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、輕矽酸酐等等，與增塑劑，如：甘油脂肪酸酯、硬化蓖麻油、檸檬酸三乙基酯、鯨蠟醇、硬脂基醇等等。

包覆包覆劑後，若必要時，亦可混合抗靜電劑，如：滑石。

立即釋放製劑可為液體（溶液、懸浮液、乳液等等）或固體（粒子、丸劑、錠劑等等）。可使用口服製劑與非經腸式製劑，如：注射劑型，以口服製劑較佳。

除了作為活性成分之藥物外，立即釋放製劑中通常亦包含醫藥界常用之載劑、添加物與賦形劑（下文中有時候簡稱賦形劑）。醫藥賦形劑沒有明確限制，只要是醫藥界常用之賦形劑即可。口服固體製劑用之賦形劑實例包括乳糖、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素（Avicel PH101，Asahi Kasei公司製造等等）、糖粉、粒狀糖、甘露糖醇、輕矽酸酐、碳酸鎂、碳酸鈣、L-半胱胺酸等等，以玉米澱粉與甘露糖醇較佳。任何此等賦形劑均可單獨使用或互相組合使用。賦

形劑用量為例如：占立即釋放製劑總重量約 4.5 至約 99.4 重量/重量%，較佳為約 20 至約 98.5 重量/重量%，更佳為約 30 至約 97 重量/重量%。立即釋放製劑中藥物含量可在占立即釋放製劑總量約 0.5%至約 95%的範圍中適當選擇，較佳為約 1%至 60%。

當立即釋放製劑為口服用固體製劑時，該製劑中除了如上述成份外，尚包含崩解劑。崩解劑實例包括羧甲基纖維素鈣(ECG505, GOTOKU CHEMICAL Co., Ltd. 製造)、交聯羧甲基纖維素鈉(例如：Ac-Di-Sol, Asahi Kasei 公司製造)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(例如：COLIDON CL, BASF 製造)、低取代羥丙基纖維素(Shin-Etsu chemical Co., Ltd. 製造)、羧甲基澱粉(MATSUTANI CHEMICAL INDUSTRY Co., Ltd. 製造)、羧甲基澱粉鈉(EXORITAB, KIMURA SANGYO 製造)、部份 $\alpha$ 澱粉(PCS, Asahi Kasei 公司製造)等等。例如：可使用崩解劑，當吸水或與水接觸膨脹時，會崩解顆粒，或在包含活性成分之芯與賦形劑間形成通道。任何此等崩解劑均可單獨使用或互相組合使用。崩解劑之用量可依所使用藥物之型態與用量或為了所需釋放效能而設計之特定製劑來適當選擇。例如：占該立即釋放製劑總重量約 0.05 至約 30 重量/重量%，較佳約 0.5 至約 15 重量/重量%。

當立即釋放製劑為口服固態製劑時，口服固態製劑中除了如上述成份外，亦可視需要包含固態製劑中常用之添加物。添加物實例包括結合劑(例如：蔗糖、明膠、粉狀阿拉伯膠、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、

羧甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、出芽短梗孢糖、糊精等等)、潤滑劑(聚乙二醇、硬脂酸鎂、滑石、輕矽酸酐(例如：矽膠(NIPPON AEROSIL))、界面活性劑(例如：陰離子性界面活性劑，如：烷基硫酸鈉，非離子性界面活性劑，如：聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等等)、著色劑(例如：焦油著色劑、焦糖、鐵丹、氧化鈦、核黃素)，若必要時，可包含調味劑(例如：甜味劑、香料等等)、吸附劑、防腐劑、濕化劑、抗靜電劑等等。此外，亦可添加有機酸，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸等等作為安定劑。

作為上述之結合劑最好使用羥丙基纖維素、聚乙二醇與聚乙烯基吡咯啉酮等等。

立即釋放製劑製法可混合如上述成份，若必要時並捏拌混合物，然後依據習知製造醫藥製劑之技術模塑成型。如上述混合法可依習知方式進行，例如：混合、捏拌等等。明確言之，若立即釋放製劑呈粒型時，該製劑製法可由成份採用直立式造粒器、多功能用捏拌器(HATA IRON WORKS CO., LTD 製造)、流化床造粒器 FD-5S(POWREX CORPORATION 製造)等等混合，然後由所得產物類似如上述製備持續釋放製劑之芯之技術，經由濕式擠壓造粒法或流化床造粒法製備。

所得之立即釋放製劑與持續釋放製劑可呈其本身形式化合或與適當之醫藥賦形劑共同化合，分別依習知方式製成各醫藥製劑，供同時或間隔一段時間組合投藥。或者，

這兩種製劑可呈其本身形式化合或與適當之醫藥賦形劑共同化合，形成單一口服用劑型（例如：粒劑、細粒、錠劑、膠囊）。呈粒劑或細粒之這兩種製劑可填裝至口服用之單一膠囊。

### [3] 舌下、頰內或快速口服崩解製劑與其製法

舌下、頰內或快速口服崩解製劑可呈固態製劑，如：錠劑，或可呈口腔用黏膜貼片（膜）或口腔崩解膜型式。

舌下、頰內或快速口服崩解製劑較佳為包含本發明化合物或組合用藥物與賦形劑之製劑。該製劑亦可包含輔劑，如：潤滑劑、等張性劑、親水性載劑、水可勻散性聚合物、安定劑等等。進一步用於促進吸收及加強生體可用率時，製劑亦可包含 $\beta$ -環糊精或 $\beta$ -環糊精衍生物（例如： $\gamma$ -丙基- $\beta$ -環糊精等等）等等。

如上述賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、輕矽酸酐等等。潤滑劑實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體矽石等等，以硬脂酸鎂與膠體矽石較佳。等張性劑實例包括氯化鈉、葡萄糖、果糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、蔗糖、甘油與尿素，以甘露糖醇特別佳。親水性載劑為例如：膨脹性親水性載劑，如：結晶纖維素、乙基纖維素、交聯聚乙烷基吡咯啉酮、輕矽酸酐、矽酸、磷酸二鈣、碳酸鈣等等，以結晶纖維素（例如：微結晶纖維素等等）較佳。水可勻散性聚合物為例如：膠質（例如：黃耆膠、金合歡膠、關華豆膠）、藻酸鹽（例如：藻酸鈉）、纖維素衍生物（例如：甲基纖維素、羧甲基纖維素、

羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、明膠、水溶性澱粉、聚丙烯酸(例如：卡波姆(carbomer))、聚甲基丙烯酸、聚乙烯基醇、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯啉酮、聚卡波菲、抗壞血酸棕櫚酸鹽等等，以羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、藻酸鹽、明膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮與聚乙二醇較佳。以羥丙基甲基纖維素特別佳。安定劑為例如：半胱胺酸、硫代山梨糖醇、酒石酸、檸檬酸、碳酸鈉、抗壞血酸、甘胺酸、亞硫酸鈉等等，以檸檬酸與抗壞血酸特別佳。

舌下、頰內或快速口服崩解製劑製法可依本身已知方法混合本發明化合物或組合用藥物與賦形劑。此外，若需要時，亦可混合如上述輔劑，如：潤滑劑、等張性劑、親水性載劑、水可勻散性聚合物、安定劑、著色劑、甜味劑、防腐劑等等。同時或間隔一段時間混合如上述成份後，壓縮混合物形成錠劑，得到舌下、頰內或快速口服崩解錠劑。為了得到合適硬度，可在製錠前或後使用溶劑，如：水、醇等等潤濕成份再乾燥。

製備口腔用黏膜貼片(膜)時，本發明化合物或組合用藥物與如上述可勻散性聚合物(以羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素較佳)、賦形劑等等溶於溶劑，如：水等等中後，所得溶液再塑成膜。此外，可添加添加物，如：增塑劑、安定劑、抗氧化劑、防腐劑、著色劑、緩衝劑、甜味劑等等至製劑中。可添加二醇類，如：聚乙二醇、丙二醇等等，賦與膜適當彈性，亦可添加生物黏著性聚合物(例如：聚卡

波菲、卡伯波(carbopol))來加強膜與口腔黏膜層之黏著性。塑膜法為傾倒溶液至非黏著性表面，使用刮刀鋪平溶液，如：醫生用之均一厚度刀片(較佳為厚約 10 至 1000 微米)，然後乾燥溶液形成膜。所形成之膜於室溫下乾燥或加溫，然後切割成各具有所需表面積之小片。

較佳之快速口服崩解製劑為例如：固態網狀型快速擴散製劑，其包含本發明化合物或組合用藥物及對本發明化合物或組合用藥物呈惰性之水溶性或水可滲濾之載劑。網狀之形成法為使溶劑自包含於合適溶劑中之本發明化合物或組合用藥物之溶液之固態組合物昇華。

除了本發明化合物或組合用藥物外，快速口服崩解製劑組合物最好包含母質形成劑(matrix-forming agent)與第二成份。

母質形成劑實例包括明膠、糊精及來自大豆、小麥、車前草種子等等之動物性或植物性蛋白質；膠質材料，如：阿拉伯膠、關華豆膠、瓊脂、黃原膠等等；多醣類；藻酸鹽；羧甲基纖維素；鹿角菜膠；環糊精；果膠；合成性聚合物，如：聚乙烯基吡咯啉酮；衍生自明膠-阿拉伯膠複合物之材料等等。母質形成劑尚包括醣類，如：甘露糖醇、右旋糖、乳糖、半乳糖、海藻糖等等；環狀醣類，如：環糊精等等；無機鹽類，如：磷酸鈉、氯化鈉、矽酸鋁等等；具有 2 至 12 個碳原子之胺基酸，如：甘胺酸、L-丙胺酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-苯基丙胺酸等等。



溶液或懸浮液可在固化前添加一種或多種母質形成劑。母質形成劑可在含有界面活性劑下存在，或可在沒有界面活性劑下存在。母質形成劑不僅可形成母質本身，亦可促進本發明化合物或組合用藥物於溶液或懸浮液中的擴散。

組合物中可包含第二成份，如：防腐劑、抗氧化劑、界面活性劑、增稠劑、著色劑、pH 調整劑、香料、甜味劑、口味遮蔽劑等等。合適之著色劑為例如：紅色、黑色與黃色之氧化鐵、FD & C 染料(來自 EPIS & EVERALD，如：FD & C 藍色 2 號與 FD & C 紅色 40 號)等等。合適香料實例包括薄荷、覆盆子、甘草、柳橙、萊姆、葡萄柚、焦糖、香草、櫻桃、葡萄香料與其組合。合適之 pH 調整劑實例包括檸檬酸、酒石酸、磷酸、鹽酸與馬來酸。合適之甜味劑實例包括阿斯巴甜(aspartame)、醋磺內酯鉀(acesulfame K 與非洲甜果素(thaumatin)。合適之口味遮蔽劑實例包括碳酸氫鈉、離子交換樹脂、含環糊精化合物、吸附劑與微包埋之阿朴嗎啡。

製劑中本發明化合物或組合用藥物之含量通常約 0.1 至約 50 重量%，較佳約 0.1 至約 30 重量%，較佳地，製劑(如上述舌下錠、頰內等等)可使 90%或更多本發明化合物或組合用藥物在約 1 至約 60 分鐘內溶解(於水中)，較佳約 1 分鐘至約 15 分鐘，更佳約 2 分鐘至約 5 分鐘，或該快速口服崩解製劑可在置入口腔後約 1 至約 60 秒內崩解，較佳約 1 至約 30 秒，更佳約 1 至約 10 秒。

上述賦形劑用量占製劑總重量約 10 至約 99 重量%，較佳為約 30 至約 90 重量%。 $\beta$ -環糊精或  $\beta$ -環糊精衍生物用量占製劑總重量約 0 至約 30 重量%。潤滑劑用量占製劑總重量約 0.01 至約 10 重量%，較佳約 1 至約 5 重量%。等張性劑用量占製劑總重量約 0.1 至約 90 重量%，較佳約 10 至約 70 重量%。親水性載劑用量占製劑總重量約 0.1 至約 50 重量%，較佳約 10 至約 30 重量%。水可勻散性聚合物用量占製劑總重量約 0.1 至約 30 重量%，較佳約 10 至約 25 重量%。安定劑用量占製劑總重量約 0.1 至約 10 重量%，較佳約 1 至約 5 重量%。若必要時，如上述製劑可另包含添加物，如：著色劑、甜味劑、防腐劑等等。

本發明組合製劑之劑量隨本發明化合物種類、年齡、體重、病症、劑型、投藥途徑、投藥期等等而變化。

本發明化合物之劑量可依投藥對象、目標器官、病症、投藥途徑等等變化，且當口服時，化合物通常以每日劑量約 0.01 至約 100 毫克，較佳約 0.1 至約 50 毫克，更佳約 0.1 至約 20 毫克，投藥至患者（以體重 60 公斤計）。非經腸式投藥法中，化合物之單一劑量可依投藥對象、目標器官、病症、投藥途徑等等變化，及當呈注射劑型時，化合物通常以每日劑量約 0.001 至約 30 毫克，較佳約 0.01 至約 20 毫克，更佳約 0.01 至約 10 毫克，投藥至患者（以體重 60 公斤計）。對其他動物品種，可依每 60 公斤體重換算投藥劑量。當然，該劑量可隨如上述之個別條件而定；此時，低於指定劑量之劑量可能已足夠或可能高於如上述範

圍。

組合用藥物亦可能設定任何範圍，只要不引起副作用即可。組合用藥物之一日劑量可隨疾病嚴重性、患者年齡、性別、體重與感受性、投藥期與投藥間隔、醫藥製劑之特性、調配物、型態與活性成分等等而定，且沒有特別限制。例如：口服投藥時，藥物劑量哺乳動物每公斤體重換算藥物為約 0.001 至 2000 毫克，較佳約 0.01 至 500 毫克，更佳約 0.1 至 100 毫克；此劑量通常一天分成 1 至 4 次投藥。

當投與本發明醫藥製劑時，本發明化合物與組合用藥物可同時投藥。或者，先投與組合用藥物，再投與本發明化合物，或先投與本發明化合物，再投與組合用藥物。當間隔一段時間投藥時，其間隔時間隨所投與之活性成分、劑型與投藥途徑而異；例如：當先投與組合用藥物時，本發明化合物可在投與組合用藥物後 1 分鐘至 3 天內，較佳為 10 分鐘至 1 天內投藥，更佳為 15 分鐘至 1 小時內投藥。當先投與本發明化合物時，組合用藥物可在投與本發明化合物後 1 分鐘至 1 天內，較佳為 10 分鐘至 6 小時內，更佳為 15 分鐘至 1 小時內投藥。

較佳投藥法為例如：經口投與約 0.001 至 200 毫克/公斤組合用藥物之口服劑型，且約 15 分鐘後，以非經腸式投與一日劑量約 0.005 至 0.5 毫克/公斤本發明化合物之非經腸式劑型。

可使用之腫瘤遷移抑制素為例如：說明於 WO 00/24890 之人類腫瘤遷移抑制素、說明於 WO 01/75104 之小白鼠或

大老鼠腫瘤遷移抑制素等等。

人類腫瘤遷移抑制素之明確實例包括包含序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 47 個至第 54 個胺基酸序列，且由 8 至 54 個胺基酸殘基組成之肽等等。

"包含序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 47 個至第 54 個胺基酸序列，且由 8 至 54 個胺基酸殘基組成之肽" 可為包含序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 47 個至第 54 個胺基酸序列，且由 8 至 54 個胺基酸殘基組成之任何肽，但此等肽實質上應具有相同生理活性(例如：受體結合活性、訊號轉導作用、提高血糖濃度作用、刺激胰臟分泌胰增血糖素作用、促進尿液形成作用等等)。明確言之，其係採用(i)具有序列編號：1 所代表胺基酸序列之肽，(ii)在序列編號：1 所代表胺基酸序列中 C-末端具有 N-末端第 47 個至第 54 個胺基酸序列，且由 8 至 54 個胺基酸殘基組成之肽等等。

更明確言之，所採用之人類腫瘤遷移抑制素包括(i)由序列編號：1 所代表胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 54(1-54))，(ii)由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 40 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 15(40-54)；序列編號：15)，(iii)由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 45 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 10(45-54)；序列編號：16)，(iv)由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 46 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移

抑制素 9(46-54)；序列編號：17)，(v)由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 47 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 8(47-54)；序列編號：18)等等。

所使用之小白鼠腫瘤遷移抑制素(A)為例如：(i)包含序列編號：3 所代表胺基酸序列中 N-末端第 134 個至第 141 個胺基酸序列，且由 8 至 52 個胺基酸殘基組成之肽。所使用之小白鼠腫瘤遷移抑制素(A)之明確實例包括(i)由序列編號：3 所代表胺基酸序列中 N-末端第 90 個至第 141 個胺基酸序列組成之肽，(ii)序列編號：3 所代表胺基酸序列中 N-末端第 132 個至第 141 個胺基酸序列組成之肽，(iii)由序列編號：3 所代表胺基酸序列中 N-末端第 127 個至第 141 個胺基酸序列組成之肽等等。

所使用之小白鼠腫瘤遷移抑制素(B)為例如：(i)包含由序列編號：5 所代表胺基酸序列中 N-末端第 138 個至第 145 個胺基酸序列，且由 8 至 52 個胺基酸殘基組成之肽。所使用之小白鼠腫瘤遷移抑制素(B)之明確實例包括(i)由序列編號：5 所代表胺基酸序列中 N-末端第 94 個至第 145 個胺基酸序列組成之肽等等。所使用之大老鼠腫瘤遷移抑制素為例如：(i)包含由序列編號：7 所代表胺基酸序列中 N-末端第 112 個至第 119 個胺基酸序列，且由 8 至 52 個胺基酸殘基組成之肽。所使用之大老鼠腫瘤遷移抑制素之明確實例包括(i)由序列編號：7 所代表胺基酸序列中 N-末端第 68 個至第 119 個胺基酸序列組成之肽，(ii)序列編號：

7 所代表胺基酸序列中 N-末端第 110 個至第 119 個胺基酸序列組成之肽，(iii)由序列編號：7 所代表胺基酸序列中 N-末端第 105 個至第 119 個胺基酸序列組成之肽等等。

本說明書中，腫瘤遷移抑制素係依據肽之一般說明方式代表，亦即 N-末端(胺基末端)在左邊，C-末端(羧基末端)在右邊。由序列編號：1 代表之肽中，C-末端可呈羧基型(-COOH)、羧酸根型(-COO-)、醯胺型(-CONH<sub>2</sub>)與酯型(-COOR)。本文中，酯基或烷基醯胺之 R 實例包括 C<sub>1-6</sub> 烷基，如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基等等；C<sub>3-8</sub> 環烷基，如：環戊基、環己基等等；C<sub>6-12</sub> 芳基，如：苯基、 $\alpha$ -萘基等等；C<sub>7-14</sub> 芳烷基，如：苯基-C<sub>1-2</sub>-烷基，例如：苄基、苯乙基、二苄基等等，或  $\alpha$ -萘基-C<sub>1-2</sub>-烷基，如： $\alpha$ -萘基甲基等等；特戊醯基氧甲基，其常用為口服等等用之酯。

此外，腫瘤遷移抑制素包括其中 N-末端甲硫胺酸殘基之胺基使用保護基(例如：C<sub>1-6</sub> 醯基，如：C<sub>2-6</sub> 烷醯基，例如：甲醯基、乙醯基等等)保護之肽；彼等其中 N-末端區於活體中裂解，所形成之麩胺醯基經焦麩胺酸化之肽；彼等其中位於分子中胺基酸側鏈之取代基(例如：-OH、-SH、胺基、咪唑基、吡啶基、胍基等等)使用合適保護基(例如：C<sub>1-6</sub> 醯基，如：C<sub>2-6</sub> 烷醯基，例如：甲醯基、乙醯基等等)保護之肽，或結合肽，如：與糖鏈結合之配糖肽。

本發明腫瘤遷移抑制素之鹽類較佳為與生理上可接受之鹼類(例如鹼金屬鹽類)或酸類(例如：無機酸或有機酸)

形成之鹽類等等，尤指生理上可接受之酸加成鹽類。此等鹽類實例包括與例如：無機酸類形成之鹽類（例如：鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸）；與有機酸類形成之鹽類（例如：乙酸、甲酸、丙酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、蘋果酸、草酸、苯酸、甲磺酸、苯磺酸）等等。

編碼腫瘤遷移抑制素之 DNA 可使用例如：說明於 WO 00/24890 之編碼人類腫瘤遷移抑制素之 DNA、說明於 WO 01/75104 之編碼老鼠或大鼠腫瘤遷移抑制素之 DNA 等等。

編碼腫瘤遷移抑制素之 DNA 可為任何基因體 DNA、基因體 DNA 資料庫、衍生自如上述細胞與組織之 cDNA、衍生自如上述細胞與組織之 cDNA 資料庫與合成性 DNA。資料庫所使用之載體可為任何噬菌體、質體、黏質體(cosmid)與噬質體(phagenxid)。DNA 亦可利用逆轉錄酶聚合酶鏈反應(下文中簡稱為 RT-PCR)，使用由上述細胞與組織製備之全 RNA 或 mRNA 部份直接擴增。

編碼人類腫瘤遷移抑制素、老鼠腫瘤遷移抑制素前體(A)、老鼠腫瘤遷移抑制素前體(B)或大鼠腫瘤遷移抑制素前體之 DNA 可為任何 DNA，只要其分別為包含序列編號：2、序列編號：4、序列編號：6 或序列編號：8 所代表鹼基序列之 DNA 或具有可與序列編號：2、序列編號：4、序列編號：6 或序列編號：8 所代表任何鹼基序列於高度嚴苛條件下雜交之鹼基序列且編碼如上述人類腫瘤遷移抑制素、老鼠腫瘤遷移抑制素(A)、老鼠腫瘤遷移抑制素(B)或大鼠腫瘤遷移抑制素之 DNA。

可與序列編號：2、序列編號：4、序列編號：6或序列編號：8所代表任何鹼基序列於高度嚴苛條件下雜交之DNA明確實例包括含有與序列編號：2、序列編號：4、序列編號：6或序列編號：8所代表之鹼基序列具有至少約70%同質性，較佳為至少約80%同質性，更佳為至少約90%同質性，最佳為至少約95%同質性之鹼基序列之DNA。

鹼基序列之同質性可採用同質性評分演算法(homology scoring algorithm)NCBI BLAST(National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool)，依下列條件測定(期望值=10；容許有間隔；篩選程序=有；相符分數=1；不相符分數=-3)。

雜交法可依本身已知之公開方法或此等方法之修飾法進行，例如：依據Molecular Cloning，第2版(J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989)說明之方法。亦可採用自商品取得之資料庫，依據製造商之指示進行。較佳地，雜交法係在高度嚴苛條件下進行。

本文所採用高度嚴苛條件為例如：彼等在鈉濃度約19至40mM下，較佳為約19至20mM，於約50至70°C，較佳約60至65°C之溫度。特定言之，最佳雜交條件為鈉濃度約19mM，於約65°C之溫度。

明確言之，作為編碼由序列編號：1所代表胺基酸序列所組成人類腫瘤遷移抑制素之DNA，可採用由序列編號：2所代表鹼基序列所組成之DNA。因此，作為編碼由如



上述多種不同胺基酸序列所組成人類腫瘤遷移抑制素之鹼基序列，相應於序列編號：1 所示胺基酸序列中部份胺基酸序列各者之鹼基序列可選自由序列編號：2 所示鹼基序列。

編碼老鼠腫瘤遷移抑制素前體(A)(其包含序列編號：3 所示胺基酸序列)之 DNA 可使用由序列編號：4 所示鹼基序列組成之 DNA 等等。因此，作為編碼老鼠腫瘤遷移抑制素前體(A)(其係由如上述多種不同胺基酸序列組成)之鹼基序列，相應於序列編號：3 所示胺基酸序列中部份胺基酸序列各者之鹼基序列可選自由序列編號：4 所示鹼基序列。

編碼老鼠腫瘤遷移抑制素前體(B)(其包含序列編號：5 所示胺基酸序列)之 DNA 可使用由序列編號：6 所示鹼基序列組成之 DNA 等等。因此，作為編碼老鼠腫瘤遷移抑制素前體(B)(其係由如上述多種不同胺基酸序列組成)之鹼基序列，相應於序列編號：5 所示之胺基酸序列中部份胺基酸序列各者之鹼基序列可選自由序列編號：6 所代表鹼基序列。

編碼大老鼠腫瘤遷移抑制素(其包含序列編號：7 所示胺基酸序列)之 DNA 可使用由序列編號：8 所示鹼基序列組成之 DNA 等等。因此，作為編碼大老鼠腫瘤遷移抑制素(其係由如上述多種不同胺基酸序列組成)之鹼基序列，相應於序列編號：7 所示胺基酸序列中部份胺基酸序列各者之鹼基序列可選自由序列編號：8 所示鹼基序列。

更明確言之，由序列編號：1 所示胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 54(1-54))係使用包含序列編號：2 所示鹼基序列之 DNA 等等。

由序列編號：1 所示胺基酸序列中 N-末端第 40 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 15(40-54)；序列編號：15)係使用包含序列編號：19 所示鹼基序列之 DNA 等等。

由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 45 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 10(45-54)；由序列編號：16 代表)係使用包含序列編號：20 所示鹼基序列之 DNA 等等。

由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 46 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 9(46-54)；由序列編號：17 代表)係使用包含序列編號：21 所示鹼基序列之 DNA 等等。

由序列編號：1 所代表胺基酸序列中 N-末端第 47 個至第 54 個胺基酸序列組成之肽(人類腫瘤遷移抑制素 8(47-54)；由序列編號：18 代表)係使用包含序列編號：22 所示鹼基序列之 DNA 等等。

腫瘤遷移抑制素受體、其部份肽或其鹽係使用例如：WO 00/24890 說明之人類腫瘤遷移抑制素受體、其部份肽或其鹽、WO 01/75104 說明之老鼠或大老鼠人類腫瘤遷移抑制素受體、其部份肽或其鹽等等。

明確言之，使用包含與序列編號：9、序列編號：11、

序列編號：13 所示胺基酸序列具有相同或實質上相同胺基酸序列之蛋白質等等，作為腫瘤遷移抑制素受體。

與序列編號：9、序列編號：11、序列編號：13 所示胺基酸序列相同或實質上相同之胺基酸序列包括例如：與序列編號：9、序列編號：11、序列編號：13 所示胺基酸序列具有至少約 70% 同質性，較佳為至少約 80% 同質性，更佳為至少約 90% 同質性，最佳為至少約 95% 同質性之胺基酸序列。

胺基酸序列之同質性可採用同質性評分演算法 NCBI BLAST(National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool)，依下列條件測定(期望值=10；容許有間隔；矩陣=BLOSUM62；篩選程序=無)。

具有與序列編號：9、序列編號：11、序列編號：13 所示胺基酸序列實質上相同胺基酸序列之蛋白質最好為具有與序列編號：9、序列編號：11、序列編號：13 所示胺基酸序列實質上相同之胺基酸序列且具有與序列編號：9、序列編號：11、序列編號：13 所示胺基酸序列所組成蛋白質之活性具有相同本質之活性之蛋白質等等。

實質上相同本質之活性為例如：配位體結合活性、訊號轉導活性等等。"實質上相同本質之活性"係指此等活性之本質在定性上相等。因此，如：配位體結合活性、訊號轉導活性等等活性最好相等(例如：0.01 至 100 倍，較佳約 0.5 至 10 倍，更佳為 0.5 至 2 倍)，但可存在且允許如此等活性之程度，或如蛋白質分子量之定量因素的差異。

、如配位體結合活性、訊號轉導活性等等活性可依本身已知公開方法，經過修飾後分析，且可依據例如：WO 00/24890 或 WO 01/75104 說明之配位體測定法或篩選法測定。

所使用之腫瘤遷移抑制素受體實例包括蛋白質，其包含(i)由序列編號：9、序列編號：11 或序列編號：13 所示胺基酸序列，其中刪除至少 1 或 2 個(較佳為約 1 至約 30 個，更佳約 1 至約 10 個，最佳為數個(1 或 2))胺基酸；(ii)由序列編號：9、序列編號：11 或序列編號：13 所示胺基酸序列，其中添加至少 1 或 2 個(較佳為約 1 至約 30 個，更佳約 1 至約 10 個，最佳為數個(1 或 2))胺基酸；(iii)由序列編號：9、序列編號：11 或序列編號：13 代表之胺基酸序列，其中至少 1 或 2 個(較佳為約 1 至約 30 個，更佳約 1 至約 10 個，最佳為數個(1 或 2))胺基酸為其他胺基酸取代；或(iv)此等胺基酸序列之組合等等。

本說明書全文中，腫瘤遷移抑制素受體係以說明肽之一般方式代表，亦即 N-末端(胺基末端)在左邊，C-末端(羧基末端)在右邊。腫瘤遷移抑制素受體包括由序列編號：9、序列編號：11 或序列編號：13 所示腫瘤遷移抑制素受體，C-末端可呈任何羧基型( $-\text{COOH}$ )、羧酸根型( $-\text{COO}^-$ )、醯胺型( $-\text{CONH}_2$ )、與酯型( $-\text{COOR}$ )。酯基之 R 實例包括  $\text{C}_{1-6}$  烷基，如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基等等； $\text{C}_{3-8}$  環烷基，如：環戊基、環己基等等； $\text{C}_{6-12}$  芳基，如：苯基、 $\alpha$ -萘基等等； $\text{C}_{7-14}$  芳烷基，如：苯基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基，例如：苄基、苯乙基等等，或  $\alpha$ -萘基- $\text{C}_{1-2}$ -烷基，如： $\alpha$ -萘基甲

基等等；特戊醯基氧基甲基，其常用為口服用之酯等等。

當腫瘤遷移抑制素受體在 C-末端以外之位置包含羧基(或羧酸根)，該羧基可醯胺化或酯化，且此等醯胺或酯亦包括在本發明受體蛋白質範圍內。此時，所使用之酯基可與如上述 C-末端酯基相同。

此外，腫瘤遷移抑制素受體包括：其中 N-末端甲硫胺酸殘基之胺基使用保護基(例如：C<sub>1-6</sub> 醯基，如：C<sub>2-6</sub> 烷醯基，例如：甲醯基、乙醯基等等)保護之肽；彼等其中 N-末端區於活體中裂解，所形成之麩胺醯基經焦麩胺酸化之肽；彼等其中位於分子中胺基側鏈之取代基(例如：-OH、-SH、胺基、咪唑基、吡啶基、胍基等等)使用合適保護基(例如：C<sub>1-6</sub> 醯基，如：C<sub>2-6</sub> 烷醯基，例如：甲醯基、乙醯基等等)保護之肽，或結合蛋白質，如：與糖鏈結合之配糖肽。

腫瘤遷移抑制素受體之明確實例包括由序列編號：9 所示胺基酸序列組成之人類腫瘤遷移抑制素受體、由序列編號：11 所示胺基酸序列組成之大老鼠腫瘤遷移抑制素受體、由序列編號：13 所示胺基酸序列組成之老鼠腫瘤遷移抑制素受體等等。

腫瘤遷移抑制素受體之部份肽(下文中有時候簡稱為部份肽)可為任何肽，只要其係如上述腫瘤遷移抑制素受體之部份肽即可；其可使用如：腫瘤遷移抑制素受體之蛋白質分子，其係曝露在細胞膜外之位置，且具有配位體結合活性。

明確言之，由序列編號：9、序列編號：11 或序列編號：

號：13 所示胺基酸序列組成之腫瘤遷移抑制素受體之部份肽於疏水性圖譜分析為包含細胞外功能部位(親水性功能部位)之肽。亦可一部份使用含疏水性功能部位之肽。此外，肽可分別包含各功能部位或共同包含數個功能部位。

腫瘤遷移抑制素受體中，較佳部份肽為彼等在構成腫瘤遷移抑制素受體之如上述胺基酸序列中，胺基酸數量至少 20 個，較佳為至少 50 個，更佳為至少 100 個者。

部份肽可為具有如上述胺基酸序列之肽，其中刪除至少 1 或 2 個(較佳為約 1 至約 10 個，更佳為數個(1 或 2 個))胺基酸；或其中添加至少 1 或 2 個(較佳為約 1 至約 10 個，更佳為數個(1 或 2 個))胺基酸；或其中至少 1 或 2 個(較佳為約 1 至約 10 個，更佳為數個(1 或 2 個))胺基酸被其他胺基酸取代。部份肽中，C 末端可為如上述腫瘤遷移抑制素受體說明之任何羧基型( $-\text{COOH}$ )、羧酸根型( $-\text{COO}^-$ )、醯胺型( $-\text{CONH}_2$ )與酯型( $-\text{COOR}$ )。

此外，部份肽包括其中 N-末端甲硫胺酸之胺基使用保護基保護之肽；彼等其中 N-末端區於活體內裂解且所形成之麩胺醯基經焦麩胺酸化之肽；彼等其中分子中胺基酸側鏈之取代基受合適保護基保護之肽；或如上述腫瘤遷移抑制素受體之結合肽，如：與糖鏈結合之配糖肽。

腫瘤遷移抑制素受體或部份肽之較佳鹽類為與生理上可接受之酸類形成之鹽類，尤指生理上可接受之酸加成鹽類。此等鹽類實例包括與例如：無機酸類形成之鹽類(例如：鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸)；與有機酸類形成之鹽類

(例如：乙酸、甲酸、丙酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、蘋果酸、草酸、苯酸、甲磺酸、苯磺酸) 等等。

編碼腫瘤遷移抑制素受體或其部份肽之 DNA 可使用例如：說明於 WO 00/24890 之編碼人類腫瘤遷移抑制素受體或其部份肽之 DNA、說明於 WO 01/75104 之編碼老鼠或大老鼠腫瘤遷移抑制素受體或其部份肽之 DNA 等等。

編碼腫瘤遷移抑制素受體或其部份肽之 DNA 可為任何基因體 DNA、基因體 DNA 資料庫、衍生自如上述細胞與組織之 cDNA、衍生自如上述細胞與組織之 cDNA 資料庫與合成性 DNA。資料庫所使用之載體可為任何噬菌體、質體、黏質體與噬質體。DNA 亦可利用逆轉錄酶聚合酶鏈反應(下文稱為 RT-PCR)，使用由上述細胞與組織製備之全 RNA 或 mRNA 部份直接擴增。

明確言之，編碼人類腫瘤遷移抑制素受體、老鼠腫瘤遷移抑制素受體或大老鼠腫瘤遷移抑制素受體之 DNA 可為任何 DNA，只要其為分別包含序列編號：10、序列編號：12 或序列編號：14 所示鹼基序列之 DNA 或具有可與序列編號：10、序列編號：12 或序列編號：14 所示鹼基序列之 DNA 於高度嚴苛條件下雜交之鹼基序列且所編碼之受體具有與序列編號：10、序列編號：12 或序列編號：14 所示胺基酸序列所組成人類腫瘤遷移抑制素受體、老鼠腫瘤遷移抑制素受體或大老鼠腫瘤遷移抑制素受體相同本質之活性(例如：配位體結合活性、訊號轉導活性等等)之 DNA 即可。

可與任何序列編號：10、序列編號：12 或序列編號：14 所示鹼基序列之 DNA 雜交之 DNA 實例包括包含與序列編號：10、序列編號：12 或序列編號：14 所示鹼基序列具有至少約 70% 同質性之鹼基序列之 DNA，較佳為至少約 80% 同質性，更佳為至少約 90% 同質性，最佳為至少約 95% 同質性。

鹼基序列之同質性可採用同質性評分演算法 NCBI BLAST(National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool)，依下列條件測定(期望值=10；容許有間隔；篩選程序=有；相符分數=1；不相符分數=-3)。

雜化法可依本身已知之公開方法或此等方法之修飾法進行，例如：依據“Molecular Cloning”，第 2 版(J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989)說明之方法。亦可採用自商品取得之集合庫，依據製造商之指示進行。較佳雜交法可在高度嚴苛條件下進行。

本文所採用高度嚴苛條件為例如：彼等在鈉濃度約 19 至 40mM 下，較佳為約 19 至 20mM，於約 50 至 70°C，較佳約 60 至 65°C 之溫度。特定言之，最佳雜交條件為鈉濃度約 19mM，於約 65°C 之溫度。

更明確言之，用為編碼序列編號：9 所示胺基酸序列所組成人類腫瘤遷移抑制素受體之 DNA 時，可採用序列編號：10 所示鹼基序列所組成之 DNA。

用為編碼序列編號：11 所示胺基酸序列所組成大老鼠腫瘤遷移抑制素受體之 DNA 時，可採用序列編號：12 所示



鹼基序列所組成之 DNA。

用為編碼序列編號：13 所示胺基酸序列所組成老鼠腫瘤遷移抑制素受體之 DNA 時，可採用序列編號：14 所示鹼基序列所組成之 DNA。

腫瘤遷移抑制素受體、其部份肽或其鹽及編碼該腫瘤遷移抑制素受體或其部份肽之 DNA 可使用 WO 00/24890 或 WO 01/75104 說明之方法製造或得到。

### 【實施方式】

本發明參考下列實例、調配實例與試驗實例進一步說明，但未加以限制，且任何修飾法均未偏離本發明範圍。

下列實例中，術語"室溫"通常意指約 10°C 至約 35°C 之溫度。所出示之百分比在產量上意指莫耳/莫耳%，層析法所使用之溶劑上意指體積%，其餘則指重量%。質子 NMR 光譜中，OH、NH 質子等等之數據為寬峰且不出示未經鑑定者。

本說明書所採用其他縮寫定義如下：

縮寫

說明

- |                            |                                                       |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|
| 10Ψ, CSNH :                | 10 位置之 C-末端-CONH <sub>2</sub> 被 -CSNH <sub>2</sub> 取代 |
| 1Ψ 2, CH <sub>2</sub> NH : | 1-與 2-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代      |
| 2Ψ 3, CH <sub>2</sub> NH : | 2-與 3-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代      |
| 3Ψ 4, CH <sub>2</sub> NH : | 3-與 4-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代      |
| 4Ψ 5, CH <sub>2</sub> NH : | 4-與 5-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-              |

鍵結取代

|                            |                                                   |
|----------------------------|---------------------------------------------------|
| 6Ψ7, CSNH :                | 6-與 7-位置之間之-CONH-鍵結被-CSNH-<br>鍵結取代                |
| 6Ψ7, NHCO :                | 6-與 7-位置之間之-CONH-鍵結被-NHCO-<br>鍵結取代                |
| 6Ψ7, CH <sub>2</sub> NH :  | 6-與 7-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代  |
| 6Ψ7, CH <sub>2</sub> O :   | 6-與 7-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> O-鍵<br>結取代   |
| 7Ψ8, CH <sub>2</sub> NH :  | 7-與 8-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代  |
| 8Ψ9, CH <sub>2</sub> NH :  | 8-與 9-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代  |
| 9Ψ10, CH <sub>2</sub> NH : | 9-與 10-位置之間之-CONH-鍵結被-CH <sub>2</sub> NH-<br>鍵結取代 |
| Aad :                      | 2-胺基己二酸                                           |
| Abu :                      | 2-胺基丁酸                                            |
| Abz(2) :                   | 2-胺基苄酸                                            |
| Abz(3) :                   | 3-胺基苄酸                                            |
| Ac :                       | 乙醯基                                               |
| AcONB :                    | N-乙醯氧基-5-降冰片烯-2, 3-二醯亞胺                           |
| Acp :                      | 6-胺基己酸                                            |
| AcOEt :                    | 乙酸乙酯                                              |
| AcOH :                     | 乙酸                                                |

|                                                       |                                                     |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Aib :                                                 | $\alpha$ -胺基異丁酸                                     |
| Ala(2-Qui) :                                          | 2-喹啉基丙胺酸                                            |
| Ala(3-Bzt) :                                          | 3-苯并噻吩基丙胺酸                                          |
| Ala(cBu) :                                            | 環丁基丙胺酸                                              |
| Ala(cPr) :                                            | 環丙基丙胺酸                                              |
| Ala(Pip) :                                            | (4-哌啶-1-基)丙胺酸                                       |
| Alb :                                                 | 脲基丙胺酸 2-胺基-3-脲基丙酸                                   |
| Ambz(4) :                                             | 4-胺基甲基苄醯基                                           |
| Arg(Ac) :                                             | N <sup>ω</sup> -乙醯基精胺酸                              |
| Arg(Boc <sub>2</sub> , Me) :                          | N <sup>ω, ω'</sup> -雙-第三丁氧基羰基-N <sup>ω</sup> -甲基精胺酸 |
| Arg-(Et) :                                            | N <sup>ω</sup> -乙基精胺酸                               |
| Arg(Me) :                                             | N <sup>ω</sup> -甲基精胺酸                               |
| Arg(asyMe <sub>2</sub> )或 Arg(Me <sub>2</sub> )asym : | 非對稱-N <sup>ω, ω'</sup> -二甲基精胺酸                      |
| Arg(symMe <sub>2</sub> )或 Arg(Me <sub>2</sub> )sym :  | 對稱-N <sup>ω, ω'</sup> -二甲基精胺酸                       |
| Arg(NO <sub>2</sub> ) :                               | N <sup>ω</sup> -硝基精胺酸                               |
| Arg(Pbf) :                                            | N <sup>ω</sup> -2, 2, 4, 6, 7-五甲基二氫苯并呋喃磺醯基精胺酸       |
| Arg(n-Pr) :                                           | N <sup>ω</sup> -丙基精胺酸                               |
| Arg(Tos) :                                            | N <sup>ω</sup> -甲苯磺醯基精胺酸                            |
| Asp(NHMe) :                                           | N <sup>ω</sup> -甲基天冬醯胺                              |
| Asp(NMe <sub>2</sub> ) :                              | N <sup>ω</sup> -二甲基天冬醯胺                             |
| Asp(NHPen) :                                          | N <sup>ω</sup> -戊基天冬醯胺                              |
| Asp(NHcPr) :                                          | N <sup>ω</sup> -環丙基天冬醯胺                             |

|                      |                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| Asp(NHBzl) :         | N <sup>w</sup> -苄基天冬醯胺                                      |
| AzaGly :             | 氮雜甘胺酸                                                       |
| AzaPhe :             | 氮雜苯基丙胺酸                                                     |
| Aze(2) :             | 吡咁-2-羧酸                                                     |
| $\beta$ -Ala :       | $\beta$ -丙胺酸                                                |
| Boc :                | 第三丁氧基羰基                                                     |
| Boc <sub>2</sub> O : | 二碳酸二-第三丁酯                                                   |
| Br-Z :               | 2-溴苄氧基羰基                                                    |
| Bu <sup>t</sup> :    | 第三丁基                                                        |
| Bzl :                | 苄基                                                          |
| CDI :                | 1,1'-羰基二咪唑                                                  |
| Cha :                | 環己基丙胺酸                                                      |
| CIP :                | 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎗四氯硼酸鹽                                         |
| Cit :                | 瓜胺酸                                                         |
| Clt 樹脂 :             | 2-氯三苄基樹脂                                                    |
| Cl-Z :               | 2-氯苄氧基羰基                                                    |
| Dab :                | 2,4-二胺基丁酸                                                   |
| Dap :                | 2,3-二胺基丙酸                                                   |
| Dap(Ac) :            | N <sup><math>\beta</math></sup> -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙酸        |
| Dap(For) :           | N <sup><math>\beta</math></sup> -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙酸        |
| Dap(Gly) :           | N <sup><math>\beta</math></sup> -甘胺醯基- $\beta$ -二胺基丙酸       |
| Dap(GnGly) :         | N <sup><math>\beta</math></sup> -(N-胍基甘胺醯基)- $\beta$ -二胺基丙酸 |
| DCM :                | 二氯甲烷                                                        |
| DEA :                | 二乙基胺                                                        |

|                                                    |                                                                    |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| DIEA :                                             | N, N-二異丙基乙基胺                                                       |
| DIPCDI :                                           | 1, 3-二異丙基碳化二亞胺                                                     |
| DMAP :                                             | 4-二甲基胺基吡啶                                                          |
| DMF :                                              | N, N-二甲基甲醯胺                                                        |
| EDC :                                              | 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺                                            |
| EDT :                                              | 1, 2-乙二硫醇                                                          |
| Fmoc :                                             | 9-芴基甲氧羰基                                                           |
| For :                                              | 甲醯基                                                                |
| $\gamma$ -Abu :                                    | 4-胺基丁酸                                                             |
| $\gamma$ -MeLeu, Leu(Me) :                         | $\gamma$ -甲基白胺酸                                                    |
| Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu :                         | Gly 與 Leu 之間之 -CONH- 被 (E) 型<br>烯取代                                |
| Gly $\Psi$ (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )Leu : | Gly 與 Leu 之間之 -CONH- 被 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 鍵<br>結取代 |
| Gly $\Psi$ (CH <sub>2</sub> S)Leu :                | Gly 與 Leu 之間之 -CONH- 被 -CH <sub>2</sub> S- 鍵結<br>取代                |
| Gn :                                               | 胍基                                                                 |
| GuAmb :                                            | 4-胍基甲基苄醯基                                                          |
| Har :                                              | 升精胺酸                                                               |
| Har(Me) :                                          | N <sup>ω</sup> -甲基升精胺酸                                             |
| His(3Me) :                                         | 3-甲基組胺酸 $\pi$ -甲基組胺酸                                               |
| HOAt :                                             | 1-羥基-7-氮雜苯并三唑                                                      |
| HOBt :                                             | 1-羥基苯并三唑                                                           |

|                                            |                                |
|--------------------------------------------|--------------------------------|
| HOOBt :                                    | 3, 4-二氫-3-羥基-4-酮基-1, 2, 3-苯并三吡 |
| HONB :                                     | N-羥基-5-降冰片烯-2, 3-二醯亞胺          |
| Hph :                                      | 升苯基丙胺酸                         |
| Hyp :                                      | 反式-4-羥基脯胺酸                     |
| Hyp(Bzl) :                                 | O-苄基-反式-4-羥基脯胺酸                |
| IndPr :                                    | 3-(吲哚-3-基)丙醯基                  |
| Izc :                                      | 咪唑啉-2-羧酸                       |
| ● Lys(Me <sub>2</sub> ) :                  | N <sup>ε, ε</sup> -二甲基離胺酸      |
| MBHA :                                     | 對甲基二苄基胺                        |
| MeOH :                                     | 甲醇                             |
| Mtt :                                      | 4-甲基三苄基                        |
| N((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Gn)Gly : | N-(3-胍基丙基)甘胺酸                  |
| Nal(1) :                                   | 1-萘基丙胺酸                        |
| Nal(2) :                                   | 2-萘基丙胺酸                        |
| ● Nar :                                    | 降精胺酸                           |
| Nar(Me) :                                  | N <sup>ω</sup> -甲基降精胺酸         |
| Nle :                                      | 降白胺酸                           |
| NMeAla :                                   | N <sup>α</sup> -甲基丙胺酸          |
| NMeArg :                                   | N <sup>α</sup> -甲基精胺酸          |
| NMeAsn :                                   | N <sup>α</sup> -甲基天冬醯胺         |
| NMeLeu :                                   | N <sup>α</sup> -甲基白胺酸          |
| NMePhe :                                   | N <sup>α</sup> -甲基苯基丙胺酸        |
| NMeSer :                                   | N <sup>α</sup> -甲基絲胺酸          |

|                            |                                     |
|----------------------------|-------------------------------------|
| NMeTrp :                   | N <sup>α</sup> -甲基色胺酸               |
| NMeTyr :                   | N <sup>α</sup> -甲基酪胺酸               |
| Nva :                      | 降纈胺酸                                |
| OBu <sup>t</sup> :         | 第三-丁氧基                              |
| Orn :                      | 鳥胺酸                                 |
| Orn(Mtt) :                 | N <sup>δ</sup> -(4-甲基三苳基)鳥胺酸        |
| PAL :                      | 5-(4-(9-苳基甲氧基羰基)胺基甲基-3,5-二甲氧基苳氧基)戊酸 |
| ● Pbf :                    | 2,2,4,6,7-五甲基二氫苳并呋喃-5-磺醯基           |
| pGlu :                     | 焦麩胺酸                                |
| Phe(2Cl) :                 | 2-氯苳基丙胺酸                            |
| Phe(2F) :                  | 2-氟苳基丙胺酸                            |
| Phe(3,4Cl <sub>2</sub> ) : | 3,4-二氯苳基丙胺酸                         |
| Phe(3,4F <sub>2</sub> ) :  | 3,4-二氟苳基丙胺酸                         |
| ● Phe(3CF <sub>3</sub> ) : | 3-三氟甲基苳基丙胺酸                         |
| Phe(3Cl) :                 | 3-氯苳基丙胺酸                            |
| Phe(3F) :                  | 3-氟苳基丙胺酸                            |
| Phe(4Cl) :                 | 4-氯苳基丙胺酸                            |
| Phe(4CN) :                 | 4-氰基苳基丙胺酸                           |
| Phe(4F) :                  | 4-氟苳基丙胺酸                            |
| Phe(4Gn) :                 | 4-胍基苳基丙胺酸                           |
| Phe(4NH <sub>2</sub> ) :   | 4-胺基苳基丙胺酸                           |
| Phe(4NO <sub>2</sub> ) :   | 4-硝基苳基丙胺酸                           |

Phe(4CN) : 4-氰基苯基丙胺酸

Phe(F<sub>5</sub>) : 五氟苯基丙胺酸

Phe(2Me) : 2-甲基苯基丙胺酸

Phe(3Me) : 3-甲基苯基丙胺酸

Phe(4Me) : 4-甲基苯基丙胺酸

PheΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzaGly : Phe 與 AzaGly-之間之-CONH-被  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-鍵結取代

PheΨ((E)CH=CH)Gly : Phe 與 Gly 之間之-CONH-鍵結被(E)  
型烯取代

PheΨ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Gly : Phe 與 Gly 之間之-CONH-鍵結被-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
鍵結取代

PheΨ(CH<sub>2</sub>S)Gly : Phe 與 Gly 之間之-CONH-鍵結被-CH<sub>2</sub>S-  
鍵結取代

PheΨ((R)CH(OH)-(E)CH=)Gly : Phe 與 Gly 之間之-CONH-  
鍵結被-CH(OH)-CH-鍵結取代，-CH(OH)-  
部份基團呈(R)組態，及-CH-部份基團中  
碳原子與 Gly 之 α 碳原子之間之部份基團  
呈(E)型烯

PheΨ((S)CH(OH)-(E)CH=)Gly : Phe 與 Gly 之間之-CONH-  
鍵結被-CH(OH)-CH-鍵結取代，-CH(OH)-  
部份基團呈(S)組態，及-CH-部份基團中  
碳原子與 Gly 之 α 碳原子之間之部份基團  
呈(E)型烯

PheΨ((R)CH(OH)-CH<sub>2</sub>)Gly : Phe 與 Gly 之間之-CONH-鍵結



被  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  鍵結取代，及  $-\text{CH}(\text{OH})-$  部份基團呈 (R) 組態

$\text{Phe}\Psi((\text{S})\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2)\text{Gly}$  : Phe 與 Gly- 之間之  $-\text{CONH}-$  鍵結被  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  鍵結取代，及  $-\text{CH}(\text{OH})-$  部份基團呈 (S) 組態

$\text{Phe}\Psi(\text{CH}_2\text{O})\text{Gly}$  : Phe 與 Gly 之間之  $-\text{CONH}-$  鍵結被  $-\text{CH}_2\text{O}-$  鍵結取代

$\text{Phe}\Psi(\text{COCH}_2)\text{Gly}$  : Phe 與 Gly 之間之  $-\text{CONH}-$  鍵結被  $-\text{COCH}_2-$  鍵結取代

$\text{Phe}\Psi(\text{CSNH})-\text{NH}_2$  : C-末端苯基丙胺鹽基鹽胺被苯基丙胺鹽基硫鹽胺取代

Phg : 苯基甘胺酸

PhOH : 苯酚

PhSMe : 硫苄醚

Pic(2) : 哌啶甲酸

Pic(3) : 3-哌啶羧酸

Pip : 哌啶甲酸

Pro : 脯胺酸

Pro(4F) : 反式-4-氟脯胺酸

Pro(4NH<sub>2</sub>) : 順式-4-胺基脯胺酸

Pya(2) : 2-吡啶基丙胺酸

Pya(3) : 3-吡啶基丙胺酸

Pya(4) : 4-吡啶基丙胺酸

PyAOP : (7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)-參(N-吡咯

啉基)磷六氟磷酸鹽

PyBOP : (苯并三唑-1-基氧基)-參(N-吡咯啉基)

磷六氟磷酸鹽

PyBrop : 溴-參(N-吡咯啉基)磷六氟磷酸鹽

Pzc(2) : 哌咭-2-羧酸

Sar : N-甲基甘胺酸

Ser(Ac) : O-乙酰基絲胺酸

Ser(Me) : O-甲基絲胺酸

Thi : 2-噻吩基丙胺酸

Thz : 硫脯胺酸

Tic : 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-2-羧酸

TIS : 三異丙基矽烷

Tle : 第三白胺酸

Tos : 甲苯磺醯基

Trp(For) : N<sup>in</sup>-甲醯基色胺酸

Trt : 三苄基

Tyr(Me) : O-甲基色胺酸

Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) : O-磷酸胺酸

TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn : Tyr 與 Asn 之間-CONH-鍵結被-CH<sub>2</sub>NH-  
鍵結取代

TFA : 三氟乙酸

TFE : 三氟乙醇

Z : 苄氧基羰基

本說明書與圖示中，鹼基與胺基酸之代號係依據

IUPAC-IUB 生化命名委員會 (Commision on Biochemical Nomenclature) 或依相關技藝常用之代號表示，其實例如下。出現光學異構物之胺基酸係以 L 型表示，除非另有說明。

|      |                  |
|------|------------------|
| DNA  | 去氧核糖核酸           |
| Cdna | 互補去氧核糖核酸         |
| A    | 腺嘌呤              |
| T    | 胸腺嘧啶             |
| G    | 鳥嘌呤              |
| C    | 胞嘧啶              |
| Y    | 胸腺嘧啶或胞嘧啶         |
| N    | 胸腺嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤或鳥嘌呤 |
| R    | 腺嘌呤或鳥嘌呤          |
| M    | 胞嘧啶或腺嘌呤          |
| W    | 胸腺嘧啶或腺嘌呤         |
| S    | 胞嘧啶或鳥嘌呤          |
| RNA  | 核糖核酸             |
| mRNA | 信使者核糖核酸          |
| dATP | 去氧腺嘌呤三磷酸鹽        |
| dTTP | 去氧胸腺嘧啶三磷酸鹽       |
| dGTP | 去氧鳥嘌呤三磷酸鹽        |
| dCTP | 去氧胞嘧啶三磷酸鹽        |
| ATP  | 腺嘌呤三磷酸鹽          |
| EDTA | 乙二胺四乙酸           |

|         |         |
|---------|---------|
| SDS     | 十二烷基硫酸鈉 |
| TFA     | 三氟乙酸    |
| EIA     | 酵素免疫分析法 |
| Gly 或 G | 甘胺酸     |
| Ala 或 A | 丙胺酸     |
| Val 或 V | 纈胺酸     |
| Leu 或 L | 白胺酸     |
| Ile 或 I | 異白胺酸    |
| Ser 或 S | 絲胺酸     |
| Thr 或 T | 蘇胺酸     |
| Cys 或 C | 半胱胺酸    |
| Met 或 M | 甲硫胺酸    |
| Glu 或 E | 麩胺酸     |
| Asp 或 D | 天冬胺酸    |
| Lys 或 K | 離胺酸     |
| Arg 或 R | 精胺酸     |
| His 或 H | 組胺酸     |
| Phe 或 F | 苯基丙胺酸   |
| Tyr 或 Y | 酪胺酸     |
| Trp 或 W | 色胺酸     |
| Pro 或 P | 脯胺酸     |
| Asn 或 N | 天冬醯胺    |
| Gln 或 Q | 麩醯胺     |
| pGlu    | 焦麩胺酸    |

本說明書中所示序列表中之序列編號分別代表下列序列。

序列編號：1

其出示衍生自人類腫瘤遷移抑制素(腫瘤遷移抑制素)之胺基酸序列。

序列編號：2

其出示編碼人類腫瘤遷移抑制素之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：3

其出示老鼠腫瘤遷移抑制素前體(A)之胺基酸序列。

序列編號：4

其出示編碼老鼠腫瘤遷移抑制素前體(A)之 DNA 之鹼基序列，其係轉化體大腸桿菌 DH10B/pCMV-mKiSS-1 之質體 pCMV-mKiSS-1 中所帶有之鹼基序列。

序列編號：5

其出示老鼠腫瘤遷移抑制素前體(B)之胺基酸序列。

序列編號：6

其出示編碼老鼠腫瘤遷移抑制素前體(B)之 DNA 之鹼基序列；其係轉化體大腸桿菌 DH5  $\alpha$  /pCR2.1-mKiSS-1.4A 之質體 pCR2.1-mKiSS-1.4A 中所帶有之鹼基序列。

序列編號：7

其出示衍生自大老鼠之腫瘤遷移抑制素前體之胺基酸序列。

序列編號：8

其出示編碼大老鼠腫瘤遷移抑制素前體之 DNA 之鹼基

序列。

序列編號：9

其出示人類 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)之胺基酸序列。

序列編號：10

其出示編碼人類 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：11

其出示大老鼠 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)之胺基酸序列。

序列編號：12

其出示編碼大老鼠 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：13

其出示老鼠 OT7T175(腫瘤遷移抑制素受體)之胺基酸序列。

序列編號：14

其出示編碼老鼠 OT7T175 (腫瘤遷移抑制素受體)之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：15

其出示人類腫瘤遷移抑制素 15(40-54)之胺基酸序列。

序列編號：16

其出示人類腫瘤遷移抑制素 10 (45-54)(MS10)之胺基

酸序列。

序列編號：17

其出示人類腫瘤遷移抑制素 9(46-54)之胺基酸序列。

序列編號：18

其出示人類腫瘤遷移抑制素 8 (47-54)之胺基酸序列。

序列編號：19

其出示編碼人類腫瘤遷移抑制素 15 (40-54)之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：20

其出示編碼人類腫瘤遷移抑制素 10 (45-54)之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：21

其出示編碼人類腫瘤遷移抑制素 9 (46-54)之 DNA 之鹼基序列。

序列編號：22

其出示編碼人類腫瘤遷移抑制素 8 (47-54)之 DNA 之鹼基序列。

轉化體大腸桿菌 DH10B/pCMV-mKiSS-1 已自 2000 年 1 月 24 日起寄存在高級工業科學與技術國家研究所 (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 過去稱為 Ministry of International Trade and Industry, Agency of Industrial Science and Technology, National Institute of Bioscience and Human Technology(NIBH))之國際專利生物體寄存處

(International Patent Organisms Depository), 地址: 日本 Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki(郵遞區號 305-8566), 寄存編號 FERM BP-7003, 及自 1999 年 12 月 16 日起寄存於發酵研究所(Institute for Fermentation(IFO)), 地址: 日本 2-17-85 Juso-Honmachi; Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 寄存編號 IFO 16348。

轉化體大腸桿菌 DH5  $\alpha$  /pCR2.1-mKiSS-1.4A 已自 2000 年 3 月 6 日起寄存在高級工業科學與技術國家研究所(National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 過去稱為 Ministry of International Trade and Industry, Agency of Industrial Science and Technology, National Institute of Bioscience and Human Technology(NIBH))之國際專利生物體寄存處(International Patent Organisms Depository), 地址: 日本 Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki(郵遞區號 305-8566), 寄存編號 FERM BP-7073, 及自 2000 年 2 月 16 日起寄存於發酵研究所(Institute for Fermentation(IFO)), 地址: 日本 2-17-85 Juso-Honmachi; Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 寄存編號 IFO 16360。

#### 參考實例 1

#### N-甲基-N,N'-雙-Boc-1-脒基吡唑製法

在氮蒙氣下, 取 720 毫克 60%NaH 之油溶液溶於 20 毫升無水 DMF 中, 添加含於 20 毫升無水 DMF 溶液之 5.59 克 N,N'-雙-Boc-1-脒基吡唑(可自商品取得)至 0°C 之溶液,



然後攪拌 10 分鐘。添加 1.68 毫升甲基碘後，於室溫攪拌混合物 24 小時。蒸餾排除溶劑後，殘質溶於 AcOEt，依序以 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌溶液。經硫酸鈉脫水後，濃縮溶劑，濃縮物經急驟管柱層析法，使用矽膠 60(200 毫升)純化(乙酸乙酯/正己烷=1/4)，產生 5.35 克(產率 91.6%)N-甲基-N,N'-雙-Boc-1-脒基吡唑。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.00(br s, 1H), 7.69(br s, 1H), 6.42(dd, 1H, J=2.7, 1.5 Hz), 3.25(s, 3H), 1.53(s, 9H), 1.30(s, 9H)

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

計算值: C, 55.54; H, 7.46; N, 17.27

實測值: C, 55.36; H, 7.48; N, 17.06

Rf1: 0.64, Rf2: 0.79

TLC 之展開溶劑:

Rf1(乙酸乙酯/正己烷=1/2), Rf2(甲醇/氯仿=2/98)

HPLC 溶離時間: 26.7 分鐘

溶離條件:

管柱: Wakosil-II 5C18 HG(4.6×100 毫米)

溶離液: 線性密度梯度溶離, 使用溶離液 A/B=100/0 至 20/80, 採用溶離液 A: 0.1%TFA-水及溶離液 B: 含 0.1%TFA 之乙腈(40 分鐘)

流速: 1.0 毫升/分鐘。

參考實例 2

# N-甲基-N',N'-雙-Z-1-脒基吡唑製法

於氫蒙氣下，取 40 毫克 60%NaH 之油溶液溶於 5 毫升無水 DMF，添加含於 5 毫升無水 DMF 溶液之 380 毫克 N,N'-雙-Z-1-脒基吡唑(可自商品取得)至 0°C 之溶液中，然後攪拌 10 分鐘。添加 125 微升甲基碘後，於室溫攪拌混合物 15 小時。蒸餾排除溶劑後，殘質溶於 AcOEt，依序以 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌溶液。經硫酸鈉脫水後，濃縮溶劑，產生 393 毫克粗產物。取 170 毫克粗產物經急驟管柱層析法，使用矽膠 60(75 毫升)純化(乙酸乙酯/正己烷 = 1/4)，產生 152 毫克(產率 89.5%)N-甲基-N,N'-雙-Z-1-脒基吡唑。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97(br s, 1H), 7.61(d, 1H, J=1.0 Hz), 7.37-7.32(m, 4H), 7.29-7.26(m, 4H), 7.16-7.13(m, 2H), 6.36(dd, 1H, J=2.8, 1.6 Hz), 5.18(s, 2H), 5.04(s, 2H), 3.22(s, 3H)

## 元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

計算值: C, 64.28; H, 5.14; N, 14.28

實測值: C, 64.09; H, 5.24; N, 14.43

Rf1: 0.50, Rf2: 0.86

TLC 之展開溶劑:

Rf1(乙酸乙酯/正己烷=1/2)

Rf2(甲醇/氯仿=2/98)

HPLC 溶離時間: 28.9 分鐘

溶離條件:

管柱：Wakosil-II 5C18 HG(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=100/0 至 20/80，採用溶離液 A:0.1%TFA-水及溶離液 B:含 0.1%TFA 之乙腈(40 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

#### 實例 1

(合成法 A)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 796)製法

取 5 克(0.4 毫莫耳/克)Rink Amide MBHA 樹脂(可自商品取得)於 DMF 中膨脹，以 50 毫升 20%哌啶/DMF 溶液處理樹脂 20 分鐘，以脫除 Fmoc 基團。所得樹脂經 DMF 洗滌，以 4.213 克(8 毫莫耳)Fmoc-Trp(Boc)-OH、1.272 毫升(8 毫莫耳)DIPCDI 及 16 毫升(8 毫莫耳)0.5M HOAt/DMF 溶液於室溫下處理 90 分鐘，藉以引進 Trp(Boc)，產生 Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。依類似方式，引進 Orn(Mtt)，產生 2 毫莫耳 Fmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。所得樹脂經洗滌及於 DCM 中膨脹後，添加 50 毫升 TFA/TIS/DCM(1/5/94)。然後振盪 10 分鐘，過濾排除溶液。重覆此製程，直到當添加 TFA/TIS/DCM(1/5/94)溶液時，該溶液中游離 Mtt 基團所造成之黃色消失為止；因而移除 Mtt 基團。所得 Fmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂經 5%-DIEA/DCM 溶液中和。以 DCM、25 毫升 DCM-TFE(4:1)及 1.946 克(6 毫莫耳)洗滌後，添加參考實例 1 所得 N-甲基-N,N'-雙-Boc-L-脒基吡唑至樹脂。

添加 DIEA 至混合物中，調整所得溶液之 pH 至 10。溶液振盪 15 小時，產生 6.195 克 Fmoc-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。依上述方式引進 Fmoc-Leu 至所得樹脂。在所得 Fmoc-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂中，使用 859 毫克(0.25 毫莫耳)樹脂作起始物，其於 ABI 433A(Fmoc/DCC/HOBt 0.25 毫莫耳製程)反應，以依序引進 Gly、Phe、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)。因此，得到 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-Gly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後，於 DMF 中使用 94.4 微升(1 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 174.2 微升(1 毫莫耳)DIEA 處理樹脂 20 分鐘，以進行 N-末端乙醯化反應，產生 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-Gly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。在所得樹脂中添加 6 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，然後攪拌 90 分鐘。添加乙醚至反應溶液中，所得沉澱離心，排除上澄液。重覆此製程 2 次。洗滌後，殘質經乙酸水溶液萃取，過濾排除樹脂。然後，使用溶離液 A：0.1%TFA-水及溶離液 B：含 0.1%TFA 之乙腈，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：74/26 至 64/36，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥。所得 114.6 毫克白色粉末溶於 100 毫升水中，添加 390 微升離子交換樹脂 BioRAD AG1×8 AcO 型至溶液中，然後攪

拌一小時。使用棉花填料，經矽石棉過濾排除樹脂，再添加同量樹脂，攪拌混合物一小時。經薄膜濾器過濾溶液，排除樹脂及冷凍乾燥，產生 93.4 毫克白色粉末之乙酸鹽。  
質譜(M+H)<sup>+</sup> 1224.6(計算值 1224.6)

HPLC 溶離時間：11.8 分鐘

溶離條件：

管柱：YMC ODS-AM301(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A：0.1%TFA-水及溶離液 B：含 0.1%TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

胺基酸分析(含 4%硫乙醇酸之 20%鹽酸，110℃，水解 24 小時；括號中之數字代表理論值)：Asp 0.98(1)；Thr 0.95(1)；Gly 0.99(1)；Leu 0.99(1)；Tyr 0.98(1)；Phe 1.00(1)

## 實例 2

(合成法 B)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>O) Gly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 834)製法

取 1.80 克 Z-Phe 溶於 20 毫升 MeOH 後，於 0℃ 添加 73 毫克 DMAP、1.38 克 WSCD HCl，然後在 4℃ 攪拌 12 小時。濃縮溶劑，濃縮物溶於 AcOEt 後，以 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水後，濃縮溶劑，產生 Z-Phe-OMe 之油狀物。溶於 20 毫升無水 THF 中，添加 196 毫克 LiBH<sub>4</sub>，於室溫攪拌混合物 15 小時。

濃縮溶劑，濃縮物溶於 AcOEt，殘質經 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌。經硫酸鈉脫水後，濃縮溶劑，添加乙醚-石油醚，產生 1.45 克(產率 85%) Z-Phe-ol 之沉澱。取 60 毫克 60%NaH 懸浮於 10 毫升無水 THF 中後，於 0°C 添加 285 毫克 Z-Phe-ol、264 毫克 18-冠-6 及 1.48 毫升溴乙酸第三丁酯。攪拌混合物 15 小時，同時回升室溫。

減壓蒸餾排除溶劑後，殘質溶於 AcOEt，以 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌。經硫酸鈉脫水後，濃縮溶劑，濃縮物經急驟管柱層析法純化，產生 217 毫克(產率 54%) Z-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-OBu 之油狀物。取 160 毫克 Z-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-OBu<sup>t</sup> 溶於 20 毫升 MeOH 中後，添加 10%Pd-C，然後於氫氣流下進行催化性氫化反應 3 小時。過濾排除觸媒及濃縮溶劑至乾。殘質溶於 15 毫升 DCM 中，添加 114 毫克 Fmoc-Cl 及 139 微升 DIEA。攪拌混合物 12 小時。蒸餾排除溶劑後，殘質溶於 AcOEt，以 1N HCl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌溶液。經硫酸鈉脫水後，濃縮溶劑，濃縮物經急驟管柱層析法純化。添加乙醚-石油醚，產生 150 毫克(產率 77%) Fmoc-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-OBu<sup>t</sup> 之沉澱。添加 86 毫克(25 微莫耳)實例 1 所得 Fmoc-Leu-Arg(Me, Boc<sub>2</sub>)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂、32 毫克 Fmoc-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-OH(以 50% TFA/DCM 處理 Fmoc-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-OBu<sup>t</sup> 1 小時後製得)、200 微升 0.5M HOAt/DMF、52 毫克 PyBrop 及 53 微升 DIEA，

混合物振盪 24 小時。洗滌樹脂，添加 5 毫升 20% 哌啶/DMF 後，於室溫振盪 30 分鐘。洗滌樹脂後，依序於 ABI 433A 按序引進 Thr(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>) (Fmoc/DCC/HOBt 0.25 毫莫耳製程)，產生 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>) -Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-PheΨ(CH<sub>2</sub>O)Gly-Leu-Arg (Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後，以含 9.4 微升(0.1 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 17.4 微升(0.1 毫莫耳)DIEA 之 DMF 洗滌樹脂 20 分鐘，以進行 N-末端乙醯化反應，產生 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-PheΨ (CH<sub>2</sub>O)Gly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink 醯胺 MBHA 樹脂。在所得樹脂中，添加 1 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，攪拌混合物 90 分鐘。添加乙醚至反應溶液中，產生沉澱物。重覆離心後排除上澄液之過程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取。過濾排除樹脂後，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：75/25 至 65/35，流速 15 毫升/分鐘，使用溶離液 A：0.1%TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈。收集含產物溶離份及冷凍乾燥。取 2.5 毫克所得白色粉末溶於 100 毫升水中，添加 10 微升離子交換樹脂 BioRAD AG1 ×8 AcO 型。攪拌混合物一小時。溶液經薄膜濾器過濾，排除樹脂及冷凍乾燥，產生 2.0 毫克白色粉末之乙酸鹽。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1211.3(計算值 1211.6)

HPLC 溶離時間：19.4 分鐘

溶離條件：

管柱：Wakosil-II 5C18 HG(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=100/0 至 0/50，採用溶離液 A:0.1%TFA-水及溶離液 B:含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

### 實例 3

(合成法 C):des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) Gly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 850)製法

取 4.44 克(0.45 毫莫耳/克)Rink Amide MBHA 樹脂(可自商品取得)於 DMF 中膨脹，以 50 毫升 20%哌啶/DMF 溶液處理樹脂 20 分鐘，以脫除 Fmoc 基團。所得樹脂經 DMF 洗滌，以含 4.21 克(8 毫莫耳)Fmoc-Trp(Boc)-OH 之 DMF、1.27 毫升(8 毫莫耳)DIPCDI 及 1.31 克(8 毫莫耳)HOOBt 於室溫下處理 90 分鐘，藉以引進 Trp(Boc)，產生 Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。依類似方式引進 Orn(Mtt)，產生 2 毫莫耳 Fmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。洗滌所得樹脂及於甲苯中膨脹後，添加 30 毫升 TFA/TIS/TFE/甲苯(1/5/47/47)，然後振盪 30 分鐘及過濾排除溶液。重覆此製程，直到當添加 TFA/TIS/TFE/甲苯(1/5/47/47)溶液時，其中游離 Mtt 基團所造成黃色消失為止；因而移除 Mtt 基團。所得 Fmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂經 5%-DIEA/甲苯溶液中和。以甲苯洗滌後，添加 15 毫升甲苯-TFE(4:1)及參考實例 1 所得 1.95 克(6 毫莫



耳)N-甲基-N,N'-雙-Boc-L-脒基吡唑至樹脂。添加 DIEA 至混合物中，調整溶液至 pH 10。溶液振盪 15 小時，產生 Fmoc-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(2 毫莫耳)。所得樹脂於 MeOH 中脫水後，稱取 0.03 毫莫耳，再於 DMF 中膨脹。類似上述方式引進 Leu，產生 0.03 毫莫耳 Fmoc-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於 20%哌啶/DMF 溶液中脫除 Fmoc 保護基後，以含 51.5 毫克(0.12 毫莫耳)參考實例 3 所得 Fmoc-Phe-Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Gly-OH 之 DMF、19.1 微升(0.12 毫莫耳)DIPCDI 及 240 微升 0.5 M HOAt/DMF 溶液，於室溫處理樹脂 150 分鐘。以 DMF 洗滌樹脂後，以 10.9 微升(0.12 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 20.9 微升(0.12 毫莫耳)DIEA 處理，為殘留之胺基封端。隨後，樹脂於 2 毫升含依習知液相法合成之 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-OH(0.06 毫莫耳)之 DMF 溶液、31.2 毫克(0.06 毫莫耳)PyAOP、120 微升(0.06 毫莫耳)0.5 M HOAt/DMF 溶液及 10.5 微升(0.06 毫莫耳)DIEA 中振盪一夜，產生 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Gly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。乾燥後，添加 1.5 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)至樹脂中，攪拌 90 分鐘。

添加乙醚至各反應溶液中，產生沉澱物，離心後，排除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性

HPLC 上，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B: 71.5/28.5 至 61.5/38.5，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 5.5 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1209.7(計算值 1209.6)

HPLC 溶離時間：12.2 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A: 0.1% TFA-水及溶離液 B: 含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

參考實例 3

Fmoc-Phe-Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Gly-OH 之合成法

取 97.4 毫克(0.269 毫莫耳)Boc-Phe-Ψ[(E)CH=CH]-Gly-OBu<sup>t</sup>(其係自文獻中已知之化合物)溶於 10 毫升 AcOEt 中後，添加 10 毫克 10% Pd/C，於室溫與氫氣流下攪拌混合物 4 小時。經矽藻土過濾排除 Pd 觸媒後，減壓濃縮濾液。隨後，殘質溶於 4 毫升 TFA，於室溫攪拌溶液 2 小時。減壓蒸餾排除 TFA，殘質溶於 2.25 毫升乙腈：H<sub>2</sub>O(2:1)。於冰冷卻下，依序滴加 236 微升(1.69 毫莫耳)TEA 之乙腈(3 毫升)溶液及 95.1 毫克(0.282 毫莫耳)Fmoc-OSu，於相同溫度攪拌混合物 2 小時。添加 20 毫升 0.1N HCl 水溶液後，全部經 AcOEt 萃取。有機層經 0.1 N HCl 水溶液

洗滌 2 次後，經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後，產物使用 Wakosil C-300，經急驟管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 3/2)，產生 118 毫克(全收量)  $\text{Fmoc-Phe-}\Psi(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{-Gly-OH}$ 。

#### 實例 4

(合成法 D):  $\text{des}(1)\text{-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe6}\Psi(\text{COCH}_2)\text{Gly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10}$ (化合物編號 851)製法

使用作為起始材料之  $\text{Boc-Phe-}\Psi(\text{COCH}_2)\text{-Gly-OBu}^t$ (其係自文獻中已知之化合物)、依據參考實例 3 合成之  $\text{Fmoc-Phe-}\Psi(\text{COCH}_2)\text{-Gly-OH}$  作為原料，類似參考實例 3 之方式處理，產生  $\text{Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-}\Psi(\text{COCH}_2)\text{-Gly-Leu-Arg(Boc}_2\text{, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA}$  樹脂。樹脂乾燥後，添加 1.5 毫升  $\text{TFA/PhSMe/間甲酚/H}_2\text{O/TIS}$ (80/5/5/5/5)，攪拌混合物 90 分鐘。添加乙醚至各反應溶液，產生沉澱物，離心後，排除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：72.5/27.5 至 62.5/37.5，流速 15 毫升/分鐘，收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 4.0 毫克白色粉末。

質譜  $(\text{M}+\text{H})^+$  1224.2(計算值 1223.6)

HPLC 溶離時間：11.8 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELL PAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

#### 實例 5

(合成法 E)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Gly7Ψ(CH<sub>2</sub>NH)Leu8, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 854)製法

取 Fmoc-Gly-OH、1 克(3.36 毫莫耳)、361.0 毫克(3.70 毫莫耳)CH<sub>3</sub>ONHCH<sub>3</sub>及 447.3 毫克(3.53 毫莫耳)HOBt 溶於 DMF。於冰冷卻下，添加 677 毫克(3.53 毫莫耳)WSCl.HCl 及 1.94 毫升(11.1 毫莫耳)DIEA 至溶液中後，攪拌一夜。濃縮反應溶液後，添加 10%檸檬酸水溶液，以 AcOEt 萃取沉澱固體。有機層經 10%檸檬酸水溶液、5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌及經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。濃縮溶劑後所得油狀 Fmoc-Gly-N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>產物溶於 THF。於冰冷卻下，以 15 分鐘時間，分少量添加 332 毫克(0.726 毫莫耳)LiAlH<sub>4</sub>至溶液中。於 0°C 攪拌 30 分鐘後，依序添加 150 毫升乙醚及 150 毫升 20%檸檬酸水溶液至反應溶液中，激烈攪拌一小時。收集有機層，水層再經 150 毫升乙醚萃取。集合之有機層依序經 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水、10%檸檬酸水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。

所得有機層濃縮，產生 Fmoc-Gly-醛之油狀物質。

脫除(0.291 毫莫耳/克)171.8 毫克(0.05 毫莫耳)

Fmoc-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂之 N-末端 Fmoc 基團後，取 56.2 毫克(0.2 毫莫耳)Fmoc-Gly-醛溶於 DMF，添加 50 微升 AcOH，攪拌混合物 10 分鐘。隨後，添加 12.3 毫克(0.2 毫莫耳)NaBH<sub>3</sub>CN，攪拌混合物一夜。以凱薩(Kaiser)試驗追蹤反應過程，且發現反應未完全。再度進行偶合。反應完成後，以 107.7 毫克(0.5 毫莫耳)Boc-OSu 及 87.1 微升(0.5 毫莫耳)DIEA 處理，封住未反應胺基並保護還原之胺基部份基團。使用 ABI 肽合成儀引進 Phe、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)至所得樹脂。隨後，以 9.5 微升(0.1 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 17.4 微升(0.1 毫莫耳)DIEA，於 DMF 中處理 N-末端胺基 20 分鐘，進行乙醯化反應。然後洗滌樹脂及乾燥，產生 162.3 毫克 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-GlyΨ(CH<sub>2</sub>NH)Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。樹脂乾燥後，添加 1 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)及攪拌混合物 90 分鐘。添加乙醚至各反應溶液，產生沉澱物，離心後，排除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後，於製備性 HPLC，使用 Daisopak-SP100-5-ODS-P 2×25cm, 120A 管柱(20×250 毫米)，使用溶離液 A: 0.1% TFA-水及溶離液 B: 含 0.1%TFA 之乙腈，進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B: 77/23 至 67/33，流速 15 毫升/分鐘。

收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 0.6 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1210.6(計算值 1210.6)

HPLC 溶離時間：10.9 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

#### 實例 6

(合成法 F)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe6Ψ[(S) CHOH-CH<sub>2</sub>]  
Gly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 857)製法

添加 10%Pd/C(3 毫克)至實例 3 所合成化合物 858 (1.02 毫克)之 MeOH(3 毫升)溶液中。於氫氣流下攪拌 6 小時後，混合物於氫蒙氣下靜置一夜。過濾排除 Pd/C 後，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：72/28 至 62/38，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 0.3 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1226.2(計算值 1225.6)

HPLC 溶離時間：11.9 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

#### 實例 7

(合成法 G)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Gly7 $\Psi$ ((E)CH=CH) Leu8, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 892)製法

取 HCl.H-Ser-OMe, 3.5 克(22.6 毫莫耳)懸浮於(40 毫升)氯仿中。於冰冷卻下，依序添加 DIEA(8.7 毫升, 49.7 毫莫耳)及 Pbf-Cl(5.86 克, 20.3 毫莫耳)及攪拌一夜，同時逐漸回升至室溫。添加飽和檸檬酸水溶液中止反應後，減壓蒸餾排除氯仿，並以 AcOEt 萃取全部反應。有機層依序經飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後，經無水 MgSO<sub>4</sub> 脫水。減壓濃縮後，使用 AcOEt：正己烷=1：1 進行進行急驟層析法，產生 Pbf-Ser-OMe(6.94 克, 82.7%)。

於氫蒙氣與冰冷卻下，添加 923 微升(2.03 毫莫耳)之 2.2 M 偶氮二羧酸二乙酯之甲苯溶液至含 500 毫克(1.35 毫莫耳)Pbf-Ser-OMe、522 毫克(2.03 毫莫耳)PPh<sub>3</sub>之 THF (20 毫升)溶液中。於室溫攪拌混合物一夜後，減壓蒸餾排除 THF。使用 AcOEt：正己烷= 1：1 進行急驟層析法，產生 481 毫克吡環丙烷甲基酯(aziridine methyl ester)(定量)。

於氫蒙氣下，滴加 429 微升(0.644 毫莫耳)之 1.5 M DIBAL-H 之甲苯溶液至  $-78^{\circ}\text{C}$  之吡環丙烷甲基酯(198 毫克，0.56 毫莫耳)之甲苯(10 毫升)溶液中。於相同溫度攪拌 20 分鐘後，以 0.1 N HCl 水溶液中止反應。全部經乙醚萃取，有機層依序經 0.1 N HCl 水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌。經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水後，反應混合物減壓濃縮，產生醛之油狀物質。另一方面，於冰冷卻下依序添加 146 微升(0.84 毫莫耳) DIEA 及 197 微升(0.84 毫莫耳)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$  至含 35.6 毫克(0.84 毫莫耳)無水 LiCl 之乙腈(2 毫升)溶液中。混合物於相同溫度攪拌 20 分鐘後，滴加含上述所得醛之乙腈(4 毫升)溶液，然後於  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 3 小時。全部經 AcOEt 萃取後，有機層依序經飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，然後經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。混合物減壓濃縮，濃縮物自乙醚/正己烷中再結晶，產生 86.5 毫克目標之吡環丙烷烯酸鹽。取母液減壓濃縮，並使用 AcOEt：正己烷 = 1：19 進行急驟層析法，再產生 82.4 毫克目標之吡環丙烷烯酸鹽(總收率：71.5%)。

於氫蒙氣與  $-78^{\circ}\text{C}$  下，滴加 1.59 毫升(3.17 毫莫耳) 2.0 M  $i\text{-BuMgCl}$  之 THF 溶液至含 284 毫克(3.17 毫莫耳) CuCN 及 269 毫克(6.34 毫莫耳)無水 LiCl 之無水 THF(6 毫升)溶液中。提高溫度至  $0^{\circ}\text{C}$ ，攪拌混合物 10 分鐘。再冷卻混合物至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，依序添加 402 微升(3.17 毫莫耳)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  及 334 毫克(0.792 毫莫耳)吡環丙烷烯酸鹽之無水 THF(6 毫升)



溶液。混合物於相同溫度攪拌 20 分鐘。以飽和氯化銨水溶液：28% 氨水溶液 (1:1) 中止反應後，於室溫下攪拌混合物，直到反應溶液轉呈藍色為止。全部經乙醚萃取。有機層經水洗滌，經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後，殘質溶於 95% TFA 水溶液 (10 毫升)，於室溫攪拌 3 小時。減壓蒸餾排除 TFA，並與乙醚共沸蒸餾排除兩次。殘質自乙醚/正己烷中再結晶，產生 254 毫克 Pbf-Gly $\Psi$ [(E)-CH=CH]Leu-OH 之白色粉末 (75.7%)。

取 180 毫克 (0.425 毫莫耳) Pbf-Gly $\Psi$ [(E)-CH=CH]Leu-OH 及 352 微升 (3 毫莫耳) 硫代苄醚溶於 TFA (2.65 毫升)，於室溫攪拌溶液 24 小時。減壓蒸餾排除 TFA，所得殘質溶於乙腈： $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 9 毫升)。於冰冷卻下添加三乙基胺，直到溶液轉呈鹼性，再添加 168 毫克 (0.446 毫莫耳) Fmoc-OSu。攪拌混合物 4 小時，同時回升到室溫，全部經 AcOEt 萃取。有機層依序經 0.1 N HCl 水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。然後減壓濃縮，使用 AcOEt：正己烷 = 3.5：6.5 進行急驟層析法，產生 145 毫克 Fmoc-Gly $\Psi$ [(E)-CH=CH]Leu-OH (89%)。

取 287 毫克 (0.1 毫莫耳) Fmoc-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂 (0.349 毫莫耳/克) 於 DMF 中膨脹後，以 20% 哌啶/DMF 溶液處理混合物，以裂解 Fmoc 基團。隨後，於室溫，在 DMF 中，以 133 毫克 (0.338 毫莫耳) Fmoc-Gly $\Psi$ [(E)-CH=CH]Leu-OH、58.9 微升 (0.338 毫莫耳) DIEA、676 微升 (0.338 毫莫耳) 0.5 M HOAt/DMF 溶液及 176 毫克 (0.338

毫莫耳)PyAOP 處理樹脂 12 小時。以 DMF 洗滌樹脂後，以 Fmoc 固相合成法延長 N-末端肽，產生 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(OBu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-GlyΨ[(E)CH=CH]Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink 鹽胺 MBHA 樹脂。樹脂乾燥後，添加 4 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，攪拌混合物 180 分鐘。添加乙醚至各反應溶液，產生沉澱物，離心後，排除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後，於製備性 HPLC 上，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：71.5/28.5 至 61.5/38.5，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 19.6 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1207.5(計算值 1207.6)

HPLC 溶離時間：14.6 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

實例 8

(合成法 H): des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, Gly<sub>7</sub>Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

Leu8, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 893)製法

取 9.9 毫克 des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Gly7Ψ  
((E)CH=CH)Leu8, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 892)  
溶於 4 毫升 MeOH 後，添加 20 毫克 10%Pd/C 至溶液中，並  
懸浮其中。於氫蒙氣下攪拌混合物 9 小時後，過濾排除 Pd  
觸媒。減壓蒸餾排除 MeOH。殘質溶於 1.5 毫升 50% AcOH  
水溶液中後，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B  
S-5，120A 管柱(30×250 毫米)，使用溶離液 A：0.1% TFA-  
水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈進行線性密度梯度溶離  
(60 分鐘)至 A/B：72/28 至 62/38，流速 15 毫升/分鐘。收  
集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 4.1 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1209.1(計算值 1209.6)

HPLC 溶離時間：19.0 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=195/5  
至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1%  
TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

實例 9

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Cha6, Ala(cPr)8, Arg(Me)  
9, Trp10]MS10(化合物編號 894)製法

稱取 2.744 克(0.952 毫莫耳)Fmoc-Arg(Me, Boc<sub>2</sub>)-Trp  
(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂加至反應容器中，以 DMF 洗

滌後，於 DMF 中攪拌 20 分鐘，使樹脂膨脹。以 20% 哌啶/DMF 處理脫除 N-末端 Fmoc 保護基團後，以 669.1 毫克(1.904 毫莫耳)Fmoc-Ala(cPr)-OH、7.616 毫升(3.808 毫莫耳)0.5M HOAt/DMF 溶液及 0.454 毫升(2.856 毫莫耳)DIPCDI 處理樹脂 150 分鐘。以 DMF 洗滌樹脂，以茚滿三酮試驗追蹤反應過程且發現反應未完全。因此，再於 DMF 中，使用 233.0 毫克(0.663 毫莫耳)Fmoc-Ala(cPr)-OH、1.989 毫升(0.995 毫莫耳)0.5M HOAt/DMF 溶液、518.6 毫克(0.995 毫莫耳)PyAOP 及 0.578 毫升(3.315 毫莫耳)DIEA 處理樹脂 60 小時，使反應完成。採用 Fmoc 固相合成法，使用各 4 毫莫耳 Fmoc-胺基酸/DIPCDI/HOOBt，依此順序引進 Gly、Cha、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)至所得樹脂。所得 Fmoc-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Cha-Gly-Ala(cPr)-Arg(Me, Boc<sub>2</sub>)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂之 N-末端 Fmoc 基團保護基脫除法係利用 20% 哌啶/DMF 處理，脫除所得樹脂之 N-末端 Fmoc 基團。然後，取樹脂懸浮於約 10 毫升 DMF，添加 377 微升(4 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 697 微升(4 毫莫耳)DIEA 至懸浮液中。攪拌混合物 20 分鐘。樹脂經 DMF 洗滌。證實反應進行後，以 MeOH 洗滌樹脂及乾燥。

在 3.5004 克所得樹脂中，添加 35 毫升 TFA：硫代苯醚：間甲酚：H<sub>2</sub>O：EDT：TIS(80：5：5：5：2.5：2.5)，於室溫攪拌混合物 90 分鐘。通過玻璃濾器排除樹脂後，攪拌滴加反應溶液至低溫冷卻之醚中，產生肽粗產物之白色

粉末。樹脂經脫除保護基之溶液徹底洗滌後，再送回反應溶液中。再以同樣體積之脫除保護基溶液於室溫處理樹脂 20 小時，同樣滴加醚，產生白色粉末產物。

分別離心分離白色粉末與醚之混合物。傾析排除醚，並重覆此製程 2 次，以排除酸及清除劑。取殘質乾燥，以乙酸水溶液萃取。萃液通過 0.45 微米盤式濾器，排除細粒子後，使用蒸發器濃縮。殘質於乙腈水溶液中稀釋，及冷凍乾燥，共產生 1.118 克白色至褐色粉末。

所得肽粗產物分別於製備性 HPLC，使用 SHISEIDO CAPCELL PAKMGII 管柱 (50×250 毫米) 純化 6 次。使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性 HPLC 上進行線性密度梯度溶離 (60 分鐘) 至 A/B: 72/28 至 62/38，流速 45 毫升/分鐘。所溶離出之產物分成約 14 毫升分別收集在試管中。藉由 HPLC 追蹤各溶離份且僅判別含產物之溶離份。集合溶離份及冷凍乾燥，產生 389.3 毫克白色粉末。

在 AcCN-水中，溶解 389.3 毫克 (316.9 微莫耳) 已純化之所得樣本，添加 1.320 毫升 (1.585 毫莫耳當量) AG 1×8 AcO-樹脂至溶液中。在偶爾手動攪拌下，使溶液沉降 1 小時，經孔直徑 3 微米之 PTFE 膜濾器過濾。取濾液移至回收燒瓶中，蒸餾排除溶劑。然後添加 3 毫升乙酸至殘質中。混合物經超音波處理 5 分鐘後，添加 12 毫升水至溶液中。於冰浴中冷卻時，所得 20% 乙酸溶液冷凍乾燥，產生 368.6 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1228.9(計算值 1228.6)

HPLC 溶離時間：12.9 分鐘

溶離條件：

管柱：YMC ODS-AM301(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=80/20 至 30/70，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

胺基酸分析(含 4%硫乙醇酸之 20%鹽酸，110℃，水解 24 小時；括號中之數字代表理論值)：Asp 0.92(1)；Thr 0.89(1)；Gly 0.92(1)；Tyr 0.99(1)；Cha 1.00(1)

實例 10

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Alb4, Thr5, Cha6, Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 903)

取 4.32 克(1.5 毫莫耳)Fmoc-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(0.347 毫莫耳/克)分成三等份，於 DMF 中膨脹，以 20%哌啶/DMF 溶液處理混合物，以裂解 Fmoc 基團。隨後，各樹脂分別於 DMF 中，使用 590 毫克(1.5 毫莫耳)Fmoc-GlyΨ[(E)-CH=CH]Leu-OH、261 微升(1.5 毫莫耳)DIEA、3.0 毫升(1.5 毫莫耳)0.5 M HOAt/DMF 溶液及 782 毫克(1.5 毫莫耳)PyAOP，於室溫處理 12 小時。以 DMF 洗滌樹脂後，合併，採用固相合成法，使用 Fmoc-胺基酸/DIPCDI/HOAt，依序引進 Cha、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Alb、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)至所得樹脂中。產生 Fmoc-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp

(OBu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Cha-GlyΨ[(E)CH=CH]Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。所得樹脂經 20% 哌啶/DMF 處理，脫除保護基，及洗滌。然後取樹脂懸浮於 DMF，分別添加 548 微升(6.0 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 1.04 毫升(6.0 毫莫耳)DIEA，然後攪拌 20 分鐘。以 DMF 洗滌樹脂。確定進行反應後，於 MeOH 中洗滌樹脂及乾燥，產生 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Alb-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Cha-GlyΨ[(E)CH=CH]Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。所得樹脂分成 1 克、2 克及 2.2 克，分別添加 25 毫升、50 毫升及 50 毫升 TFA: 硫代苄醚: 間甲酚: H<sub>2</sub>O: EDT: TIS(80: 5: 5: 5: 2.5: 2.5)。於室溫攪拌 180 分鐘後，滴加反應溶液至低溫冷卻之醚中，同時通過玻璃濾器，以排除樹脂，藉以形成肽粗產物白色粉末。所得肽粗產物分別於製備性 HPLC，使用 SHISEIDO CAPCELL PAKMGII 管柱(50×250 毫米)純化 10 次。使用溶離液 A: 0.1% TFA-水及溶離液 B: 含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性 HPLC，進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B: 68/32 至 58/42，流速 45 毫升/分鐘。所溶離出之產物分成約 14 毫升分別收集在試管中。藉由 HPLC 追蹤各溶離份且僅判別含產物之溶離份。集合溶離份及冷凍乾燥，產生 352.2 毫克白色粉末。

在 AcCN-水中，溶解 352.2 毫克(286.7 微莫耳)已純化之所得樣本，添加 1.195 毫升(1.433 毫莫耳當量)AG 1×8 AcO<sup>-</sup>樹脂至溶液中。在偶爾手動攪拌下，使溶液沉降 1 小時，經孔直徑 3 微米之 PTFE 膜濾器過濾。取濾液移至回收

燒瓶中，蒸餾排除溶劑。然後添加 3 毫升乙酸至殘質中。混合物經超音波處理 5 分鐘後，添加 12 毫升水至溶液中。於冰浴中冷卻時，取所得 20% 乙酸溶液冷凍乾燥，產生 321.8 毫克白色粉末。

質譜  $(M+H)^+$  1228.4 (計算值 1228.7)

HPLC 溶離時間：20.2 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII (4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5 至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈 (25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

胺基酸分析 (含 4% 硫乙醇酸之 20% 鹽酸，110°C，水解 24 小時；括號中之數字代表理論值)：Thr 0.95(1)；Tyr 0.95(1)；Cha 1.00(1)

#### ● 實例 11

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Cha6, Gly7 $\Psi$ ((E)CH=CH) Leu8, Trp10]MS10 (化合物編號 926) 製法

使用 3.33 克 (1.5 毫莫耳) Fmoc-Rink Amide MBHA 樹脂 (0.45 毫莫耳/克) 作為起始材料，進行 Fmoc 固相合成法，產生 Fmoc-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。取 Fmoc-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂於 DMF 中膨脹，以 20% 哌啶/DMF 溶液處理混合物，以裂解 Fmoc 基團。隨後，於 DMF 中，以 1.57 克 (4.0 毫莫耳) Fmoc-Gly $\Psi$



[(E)-CH=CH]Leu-OH、1.39 毫升(8.0 毫莫耳)DIEA、8.0 毫升(4.0 毫莫耳)0.5 M HOAt/DMF 溶液及 2.09 克(4.0 毫莫耳)PyAOP, 於室溫下處理樹脂 24 小時。以 DMF 洗滌樹脂後, 藉由 Fmoc 固相合成法延長 N-末端肽, 產生 Fmoc-Cha-GlyΨ[(E)CH=CH]Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。使用 20%哌啶/DMF 處理, 脫除 N-末端 Fmoc 基團之保護後, 於 DMF 中, 以 2.48 克(4.5 毫莫耳)Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-OH、734 毫克(4.5 毫莫耳)HOOBt 及 716 毫升(4.5 毫莫耳)DIPCDI 處理樹脂 60 小時。所得 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-GlyΨ[(E)CH=CH]Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂於 MeOH 中洗滌及乾燥。在全部所得樹脂, 添加 60 毫升 TFA: 硫代苯醚: 間甲酚: H<sub>2</sub>O: EDT: TIS(80: 5: 5: 5: 2.5: 2.5)。於室溫攪拌 90 分鐘後, 滴加反應溶液至低溫冷卻之醚中, 藉由通過玻璃濾器, 以排除樹脂, 產生肽粗產物白色粉末。

所得肽粗產物分別於製備性 HPLC, 使用 SHISEIDO CAPCELL PAK MGII 管柱(50×250 毫米)純化 5 次。使用溶離液 A: 0.1% TFA-水及溶離液 B: 含 0.1% TFA 之乙腈, 於製備性 HPLC 上進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B: 69/31 至 59/41 或 68/32 至 58/42, 流速 45 毫升/分鐘。所溶離出之產物分成約 14 毫升分別收集在試管中。藉由 HPLC 追蹤各溶離份且僅判別含產物之溶離份。集合溶離份及冷凍乾燥, 產生白色粉末。

全部溶於乙腈-水, 添加 0.824 毫升(1.005 毫莫耳當

量)AG 1×8 AcO<sup>-</sup>樹脂至溶液中。在偶爾手動攪拌下，使溶液沉降 1 小時，經孔直徑 3 微米之 PTFE 膜濾器過濾。取濾液移至回收燒瓶中，蒸餾排除溶劑。然後添加 2 毫升乙酸至殘質中。混合物經超音波處理 5 分鐘後，添加 8 毫升水至溶液中。於冰浴中冷卻時，取所得 20%乙酸溶液冷凍乾燥，產生 304.7 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1199.6(計算值 1199.7)

HPLC 溶離時間：20.2 分鐘

● 溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100mm)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5 至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

氨基酸分析(含 4%硫乙醇酸之 20%鹽酸，110℃，水解 24 小時；括號中之數字代表理論值)：Asp：0.93(1)；Thr 0.89(1)；Tyr 0.96(1)；Cha 1.00(1)；Arg 0.98(1)

實例 12

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Alb4, Thr5, Cha6, Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8, Trp10]MS10(化合物編號 927)製法

取 3.66 克(0.55 毫莫耳)Fmoc-Rink Amide MBHA 樹脂，於 DMF 中膨脹。藉由 Fmoc 固相合成法延長肽鏈。所得 Fmoc-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Alb-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Cha-GlyΨ[(E)-CH=CH]Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂之

N-末端 Fmoc 基團利用 20% 哌啶/DMF 處理，脫除保護基及洗滌。取樹脂懸浮於約 10 毫升 DMF 中，分別添加 208 微升(2.2 毫莫耳)Ac<sub>2</sub>O 及 383 微升(2.2 毫莫耳)DIEA，然後攪拌 20 分鐘。以 DMF 洗滌樹脂。確定反應進行後，於 MeOH 中洗滌樹脂及乾燥。

在 5.9695 克所得樹脂中，添加 50 毫升 TFA：硫代苯醚：間甲酚：H<sub>2</sub>O：EDT：TIS(80：5：5：5：2.5：2.5)，於室溫攪拌混合物 90 分鐘。同時通過玻璃濾器，以排除樹脂，攪拌滴加反應溶液至低溫冷卻之醚中，形成肽粗產物白色粉末。使用脫除保護基溶液徹底洗滌樹脂後，再送回反應溶液。樹脂再於室溫，經相同體積之脫除保護基溶液處理 20 小時，同樣滴加醚，產生產物之白色粉末。

分別離心分離白色粉末與醚之混合物。傾析排除醚及重覆此製程 2 次，以排除酸及清除劑。殘質乾燥，以乙酸水溶液萃取。萃液通過 0.45 微米盤式濾器，以排除細粒，然後使用蒸發器濃縮。殘質於乙腈水溶液中稀釋，及冷凍乾燥，共產生 1.646 克白色至褐色粉末。

所得肽粗產物分別於製備性 HPLC，使用 SHISEIDO CAPCELL PAKMGII 管柱(50×250 毫米)純化 6 次。使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性 HPLC 上，進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：68/32 至 58/42，流速 45 毫升/分鐘。所溶離出之產物分成約 14 毫升分別收集在試管中。藉由 HPLC 追蹤各溶離份且僅判別含產物之溶離份。集合溶離份及冷凍乾燥，產生

436.9 毫克白色粉末。

在 AcCN-水中，溶解 416.9 毫克(343.3 微莫耳)已純化之所得樣本，添加 1.430 毫升(1.717 毫莫耳當量)AG 1×8 AcO<sup>-</sup>樹脂至溶液中。在偶爾手動攪拌下，使溶液沉降 1 小時，經孔直徑 3 微米之 PTFE 膜濾器過濾。取濾液移至回收燒瓶中，蒸餾排除溶劑。然後添加 4 毫升乙酸至殘質中。混合物經超音波處理 5 分鐘後，添加 16 毫升水至溶液中。於冰浴中冷卻時，所得 20%乙酸溶液冷凍乾燥，產生 368.4 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1214.6(計算值 1214.7)

HPLC 溶離時間：20.1 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5

至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1%

TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

胺基酸分析(含 4%硫乙醇酸之 20%鹽酸，110℃，水解 24 小時；括號中之數字代表理論值)：Thr 0.95(1)；Tyr 0.97(1)；Cha 1.00(1)；Arg 0.99(1)

實例 13

(合成法 I)：des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, Gly<sub>7</sub>Ψ(CH<sub>2</sub>S) Leu<sub>8</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]MS10(化合物編號 929)製法

在含 289 毫克(1.30 毫莫耳)L-白胺酸苄基酯之 DCM(5

毫升)溶液中，於 0°C 依序添加 2.1 毫升(26 毫莫耳)吡啶及 1 毫升(13 毫莫耳)甲磺醯氯。於相同溫度下攪拌混合物 3 小時後，添加飽和檸檬酸水溶液中止反應。全部經 AcOEt 萃取後，有機層依序經飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，然後經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後，使用 AcOEt：正己烷 = 1：3 進行急驟層析法，產生 636 毫克甲磺醯氧基化合物。取全部甲磺醯氧基化合物溶於 DMF(10 毫升)，添加 535 毫克(5.2 毫莫耳)NaBr。加熱混合物，同時保持在 130°C 油浴 1 小時。冷卻後，全部經 AcOEt 萃取，有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，及經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後，使用 AcOEt：正己烷 = 1：15 進行急驟層析法，產生 266 毫克溴化合物(71.7%)。在 61 毫克(0.214 毫莫耳)溴化合物之 DMF(2 毫升)溶液中，添加 177 毫克(1.28 毫莫耳) $\text{K}_2\text{CO}_3$  及 108 微升(0.642 毫莫耳)  $\text{BocNHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ，於室溫攪拌混合物一夜。全部經 AcOEt 萃取，有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，及經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後，使用 AcOEt：正己烷 = 1：7 進行急驟層析法，產生 75.1 毫克  $\text{Boc-Gly}\Psi(\text{CH}_2\text{S})\text{Leu-OBzl}$  之油狀物質(91.9%)。在 MeOH 中溶解 75.1 毫克(0.197 毫莫耳)  $\text{Boc-Gly}\Psi(\text{CH}_2\text{S})\text{Leu-OBn}$ 。於 Pd/C 之存在下，以  $\text{HCONH}_4$  處理溶液，以排除苄基酯。由於反應進行緩慢，因此過濾排除 Pd/C，以 AcOEt 萃取濾液。所得殘質於 MeOH(1 毫升)中，於室溫使用 394 微升(0.394 毫莫耳)1M NaOH 水溶液處理 2 天。全部經 AcOEt 處理，洗滌有機層，及經無水  $\text{MgSO}_4$  脫

水。所得殘質減壓濃縮後，溶於 3 毫升 TFA，於室溫攪拌溶液 2 小時。蒸餾排除 TFA，與甲苯共沸蒸餾兩次。取所得殘質溶於乙腈： $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 3 毫升)。於冰冷卻下，添加  $\text{Et}_3\text{N}$  至溶液中，直到溶液轉呈鹼性，再添加 66.5 毫克 (0.446 毫莫耳) Fmoc-OSu。攪拌混合物 3 小時，同時回升至室溫後，全部經 AcOEt 萃取。有機層依序經 0.1 N HCl 水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後，經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。所得 72 毫克殘質減壓濃縮後，呈 Fmoc-Gly $\Psi$ ( $\text{CH}_2\text{S}$ )Leu-OH 即用於下一個步驟。

取 57.3 毫克 (0.02 毫莫耳) Fmoc-Arg( $\text{Boc}_2$ , Me)-Trp (Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂 (0.349 毫莫耳/克) 於 DMF 中膨脹後，混合物經 20% 哌啶/DMF 溶液處理，以裂解 Fmoc 基團。隨後，於 DMF 中，使用 36 毫克 (0.0871 毫莫耳) Fmoc-Gly $\Psi$ ( $\text{CH}_2\text{S}$ )Leu-OH、15.2 微升 (0.0871 毫莫耳) DIEA、174 微升 (0.0871 毫莫耳) 0.5 M HOAt/DMF 溶液及 45.4 毫克 (0.0871 毫莫耳) PyAOP，於室溫處理樹脂 12 小時。以 DMF 洗滌樹脂後，使用各 0.08 毫莫耳之 Fmoc-Phe-OH、0.5 M HOAt/DMF 溶液及 DIPCDI 及再使用各 0.08 毫莫耳之 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr、PyAOP、0.5 M HOAt/DMF 溶液及 DIEA 進行縮合法，以延長肽鏈，產生 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-Gly $\Psi$ ( $\text{CH}_2\text{S}$ )Leu-Arg( $\text{Boc}_2$ , Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。樹脂乾燥後，添加 1.2 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/ $\text{H}_2\text{O}$ /TIS/EDT (80/5/5/5/2.5/2.5)，然後攪拌 180 分鐘。添加乙醚至各反應溶液，產生沉澱物，離心後，排

除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：72.5/27.5 至 62.5/37.5，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 2.7 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1227.0(計算值 1227.6)

HPLC 溶離時間：19.5 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5 至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

#### ● 實例 14

(合成法 J)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe6Ψ(CH<sub>2</sub>S) Gly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 944)製法

添加 157 毫克(0.597 毫莫耳)PPh<sub>3</sub>至 0°C 之含 100 毫克(0.398 毫莫耳)Boc-Phe-ol 及 165 毫克(0.498 毫莫耳) CBr<sub>4</sub>之 DCM(1.5 毫升)溶液中，於相同溫度攪拌混合物 2 小時。減壓蒸餾排除溶劑，殘質使用 AcOEt：正己烷= 1：10 進行急驟層析法純化，產生 67 毫克溴化合物之油狀物質(53.6%)。在含 64 毫克(0.204 毫莫耳)溴化合物之 DMF(1

毫升)溶液中添加 67.7 毫克(0.49 毫莫耳) $K_2CO_3$ 及 21.9 微升(0.245 毫莫耳) $HSCH_2CO_2Me$ 後，於室溫攪拌 3 小時。全部經  $AcOEt$  萃取，有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，及經無水  $MgSO_4$  脫水。減壓濃縮後，使用  $AcOEt$ ：正己烷 = 1：5 進行急驟層析法，產生 51.5 毫克  $Boc-Phe\psi(CH_2S)Gly-OMe$  之油狀物質(74.4%)。在 1.2 毫升  $THF$ ： $MeOH$ (3：1)中溶解 51.5 毫克(0.152 毫莫耳) $Boc-Phe\psi(CH_2S)Gly-OMe$ ，添加 600 微升 1M  $NaOH$  水溶液後，於室溫攪拌一小時。添加 1M  $HCl$  水溶液中止反應，全部經  $AcOEt$  萃取，有機層經 1M  $HCl$  水溶液洗滌，經無水  $MgSO_4$  脫水，及減壓濃縮。殘質溶於 1.2 毫升  $TFA$ ，於室溫攪拌溶液 2 小時。減壓蒸餾排除  $TFA$ ，與甲苯共沸蒸餾兩次。取所得殘質溶於乙腈： $H_2O$ (2：1，2.25 毫升)。於冰冷卻下，添加  $Et_3N$  至溶液中，直到溶液轉呈鹼性為止，再添加 46.7 毫克(0.152 毫莫耳) $Fmoc-OSu$ 。攪拌混合物同時回升室溫一夜，全部經  $AcOEt$  萃取。有機層依序經 0.1 N  $HCl$  水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後，經無水  $MgSO_4$  脫水。所得 62.5 毫克殘質減壓濃縮後，呈  $Fmoc-Phe\psi(CH_2S)Gly-OH$  即用於下一個步驟。

取 133 毫克(0.045 毫莫耳) $Fmoc-Arg(Boc_2, Me)-Trp(Boc)-Rink$  Amide MBHA 樹脂(0.349 毫莫耳/克)於  $DMF$  中膨脹後，以 20%哌啶/ $DMF$  溶液處理混合物，以裂解  $Fmoc$  基團。於  $DMF$  中，以 63.6 毫克(0.18 毫莫耳) $Fmoc-Leu-OH$ 、360 微升(0.18 毫莫耳)0.5 M  $HOAt$ / $DMF$  溶液及 716 微升(0.18 毫莫耳) $DIPCDI$ ，於室溫處理樹脂 1.5 小時。隨後，



以 20%哌啶/DMF 溶液處理樹脂，以裂解 Fmoc 基團。再於 DMF 中，以 62.5 毫克(0.139 毫莫耳)Fmoc-PheΨ(CH<sub>2</sub>S)Gly-OH、24.2 微升(0.139 毫莫耳)DIEA、278 微升(0.139 毫莫耳)0.5 M HOAt/DMF 溶液及 72.5 毫克(0.139 毫莫耳)PyAOP，於室溫處理樹脂 12 小時。再以 20%哌啶/DMF 溶液處理樹脂，以裂解 Fmoc 基團。於 DMF 中，以 99.3 毫克(0.18 毫莫耳)Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-OH、31.4 微升(0.18 毫莫耳)DIEA、360 微升(0.18 毫莫耳)0.5 M HOAt/DMF 溶液及 93.9 毫克(0.18 毫莫耳)PyAOP，於室溫處理樹脂 12 小時，產生 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-PheΨ(CH<sub>2</sub>S)Gly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。樹脂乾燥後，添加 1.5 毫升 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，然後攪拌 120 分鐘。添加乙醚至各反應溶液，產生沉澱物，離心後，排除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：74/26 至 64/36，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 5.0 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1227.6(計算值 1227.6)

HPLC 溶離時間：19.0 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5 至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

#### 實例 15

(合成法 K)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Alb4, Thr5, Cha6, Gly7Ψ(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)Leu8, Trp10]MS10(化合物編號 952)製法

取 15.7 毫克 des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Alb4, Thr5, Cha6, Gly7Ψ((E)CH=CH)Leu8, Trp10]MS10(化合物編號 927)溶於 3 毫升 MeOH 中後，添加 6.7 毫克 10%Pd/C 至溶液中，並懸浮其中。於氫蒙氣下，攪拌混合物一夜後，過濾排除 Pd 觸媒。減壓蒸餾排除 MeOH。殘質溶於 1.5 毫升 50% AcOH 水溶液後，使用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈，於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：72.5/27.5 至 63.5/26.5，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 7.2 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1216.4(計算值 1216.7)

HPLC 溶離時間：20.2 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5 至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1%

TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

# 實例 16

(合成法 L)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe6Ψ  
(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10(化合物編號 968)

## 製法

於氮蒙氣下，滴加 21.9 毫升(32.8 毫莫耳)1.5M  
DIBAL-H 之甲苯溶液至 -78°C 之 5.63 克(16.4 毫莫耳)Z-  
Phe-NMe(OMe)之甲苯(150 毫升)溶液中。於相同溫度攪拌  
20 分鐘後，以 0.1N HCl 水溶液中止反應。全部經乙醚萃  
取，有機層依序經 1M HCl 水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗  
滌。經無水 MgSO<sub>4</sub>脫水後，混合物減壓濃縮，產生醛之油  
狀物質。另一方面，於冰冷卻下依序添加 3.57 毫升(20.5  
毫莫耳)DIEA 及 4.81 毫升(20.5 毫莫耳)(EtO)<sub>2</sub>P(O)  
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup>至含 869 毫克(20.5 毫莫耳)無水 LiCl 之乙腈(40  
毫升)懸浮液中。於相同溫度攪拌混合物 20 分鐘後，滴加  
含上述所得醛之乙腈(4 毫升)溶液。攪拌混合物，同時回  
升室溫一夜。全部經 AcOEt 萃取，依序以飽和檸檬酸水溶  
液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後，有  
機層經無水 MgSO<sub>4</sub>脫水。減壓濃縮後，使用 AcOEt：正己烷  
=1：8 進行急驟層析法，產生 5.0 克 α, β-不飽和酯之白  
色粉末(79.9%)。取 1.29 克(3.38 毫莫耳)α, β-不飽和酯  
溶於 10 毫升 TFA 中後，於室溫攪拌溶液 1.5 小時。減壓蒸  
餾排除 TFA 後，與甲苯共沸蒸餾兩次。殘質溶於 15 毫升

DMF, 添加 771 毫克 (5.07 毫莫耳) HOBt,  $\text{NH}_3$  及 972 毫克 (5.07 毫莫耳) EDC. HCl 後, 於室溫攪拌一夜。有機層依序經飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後, 經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後, 殘質溶於 60 毫升 MeOH, 添加 10% Pd/C, 然後於氫蒙氣下攪拌一夜。經矽藻土過濾排除 Pd/C, 濾液減壓濃縮。殘質溶於 6 毫升氯仿, 添加 589 微升 (3.38 毫莫耳) DIEA 及 738 毫克 (3.38 毫莫耳)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 於室溫攪拌 12 小時。全部經 AcOEt 萃取, 有機層依序經飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後, 經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後, 所得粉末自 AcOEt/正己烷/乙醚中再結晶, 產生 611 毫克羧酸鹽胺之白色粉末 (61.8%)。取 200 毫克 (0.684 毫莫耳) 羧酸鹽胺溶於 THF 中後, 添加 111 微升 (1.37 毫莫耳) 吡啶及 589 毫克  $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$  至溶液中。於室溫攪拌混合物 3 小時, 依序添加 477 微升 (2.74 毫莫耳) DIEA 及 307 毫克 (1.37 毫莫耳) HCl. H-Leu-OBu<sup>t</sup>。再於室溫攪拌混合物一夜。全部經 AcOEt 萃取, 有機層依序經飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌後, 經無水  $\text{MgSO}_4$  脫水。減壓濃縮後, 使用 AcOEt: 正己烷 = 1: 2 進行急驟層析法, 產生 200 毫克 Boc-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzGly-Leu-OBu<sup>t</sup> 之油狀物質 (61.1%)。然後取 200 毫克 (0.419 毫莫耳) Boc-Phe $\Psi$ (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)AzGly-Leu-OBu<sup>t</sup> 溶於 4 毫升 TFA, 於室溫攪拌溶液 1.5 小時。減壓蒸餾排除 TFA 後, 共沸蒸餾兩次。取所得殘質溶於乙腈: H<sub>2</sub>O (2: 1, 4.5 毫升)。於冰冷卻下,

添加  $\text{Et}_3\text{N}$ ，直到溶液轉呈鹼性為止，再添加 158 毫克 (0.419 毫莫耳)  $\text{Fmoc-OSu}$ 。攪拌混合物同時回升室溫一夜。全部經  $\text{AcOEt}$  萃取。添加  $\text{H}_2\text{O}$ ，以形成沉澱物，過濾取出沉澱物，依序以  $\text{H}_2\text{O}$  及正己烷洗滌，及減壓乾燥，產生 250 毫克  $\text{Fmoc-Phe}\Psi(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{AzaGly-Leu-OH}$ 。

取 86.5 毫克 (0.03 毫莫耳)  $\text{Fmoc-Arg}(\text{Boc}_2, \text{Me})\text{-Trp}(\text{Boc})\text{-Rink Amide MBHA 樹脂}$  (0.347 毫莫耳/克) 於  $\text{DMF}$  中膨脹，以 20% 哌啶/ $\text{DMF}$  溶液處理混合物，以裂解  $\text{Fmoc}$  基團。隨後，於  $\text{DMF}$  中，以 65.2 毫克 (0.12 毫莫耳)  $\text{Fmoc-Phe}\Psi(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{AzaGly-Leu-OH}$ 、20.9 微升 (0.12 毫莫耳)  $\text{DIEA}$ 、240 微升 (0.12 毫莫耳) 0.5 M  $\text{HOAt/DMF}$  溶液及 62.5 毫克 (0.12 毫莫耳)  $\text{PyAOP}$ ，於室溫下處理樹脂 12 小時。以  $\text{DMF}$  洗滌後，以 20% 哌啶/ $\text{DMF}$  溶液處理樹脂，以裂解  $\text{Fmoc}$  基團。隨後，於  $\text{DMF}$  中，以 66.2 毫克 (0.12 毫莫耳)  $\text{Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-OH}$ 、20.9 微升 (0.12 毫莫耳)  $\text{DIEA}$ 、240 微升 (0.12 毫莫耳) 0.5 M  $\text{HOAt/DMF}$  溶液及 62.5 毫克 (0.12 毫莫耳)  $\text{PyAOPrt}$ ，於室溫處理樹脂 7 小時，產生  $\text{Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe}\Psi(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{AzaGly-Leu-Arg}(\text{Boc}_2, \text{Me})\text{-Trp}(\text{Boc})\text{-Rink Amide MBHA 樹脂}$ 。以  $\text{MeOH}$  洗滌樹脂及乾燥後，添加 1.5 毫升  $\text{TFA/PhSMe/間甲酚/H}_2\text{O/TIS/EDT}$  (80/5/5/5/2.5/2.5)，攪拌混合物 90 分鐘。添加乙醚至各反應溶液，產生沉澱物，離心後，排除上澄液；重覆此製程兩次，以進行洗滌。殘質經乙酸水溶液萃取，過濾萃液，以排出樹脂。然後使用溶離液 A: 0.1%  $\text{TFA}$ -水及溶離液 B: 含 0.1%

TFA 之乙腈 於製備性 HPLC，使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5，120A 管柱(30×250 毫米)進行線性密度梯度溶離(60 分鐘)至 A/B：73.5/26.5 至 63.5/36.5，流速 15 毫升/分鐘。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，產生 3.6 毫克白色粉末。

質譜(M+H)<sup>+</sup> 1210.3(計算值 1210.6)

HPLC 溶離時間：18.3 分鐘

溶離條件：

管柱：SHISEIDO CAPCELLPAK C18 MGII(4.6×100 毫米)

溶離液：線性密度梯度溶離，使用溶離液 A/B=95/5 至 45/55，採用溶離液 A：0.1% TFA-水及溶離液 B：含 0.1% TFA 之乙腈(25 分鐘)

流速：1.0 毫升/分鐘。

實例 1 至 16 所合成之化合物及類似實例 1 至 16 之製程合成之化合物均示於下表 2，其中出示其結構式、物理化學性質等等。

表中"合成法"係指：

實例 1 至 16 所說明化合物係依各化合物之"合成法"一欄中說明之合成法 A 至 G 合成，或實例 1 至 16 所說明化合物可依各化合物之"合成法"一欄中說明之合成法 A 至 G 合成；及

未說明於實例 1 至 16 中之化合物可藉由修改各化合物之"合成法"一欄中說明之合成法合成。

表中"HPLC 條件"之說明係指：

實例 1 至 16 所說明之化合物可依各化合物之"HPLC 條件"一欄中說明之條件 a、b、c 或 d 進行溶離；及

未說明於實例 1 至 16 之化合物係依各化合物之"HPLC 條件"一欄中說明之條件 a、b、c 或 d 進行溶離。

表 2

| 化合物<br>編號                                                                       | 結構式                                                                                                   | M-H <sup>+</sup><br>(實測值) | M-H <sup>+</sup><br>(計算值) | HPLC (min.) | HPLC<br>條件 | 合成法 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|------------|-----|
| 788                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                        | 1224.6                    | 1224.6                    | 11.9        | a          | A   |
| 803                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ala7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1238.5                    | 1238.6                    | 12.0        | a          | A   |
| 804                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ser7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1254.4                    | 1254.6                    | 11.7        | a          | A   |
| 811                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Aib7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1252.8                    | 1252.6                    | 12.2        | a          | A   |
| 818                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Abu7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1262.7                    | 1262.6                    | 12.5        | a          | A   |
| 822                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1231.0                    | 1230.7                    | 13.4        | a          | A   |
| 823                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Aib7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                              | 1245.0                    | 1244.7                    | 13.3        | a          | A   |
| 827                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Dap7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1254.0                    | 1253.6                    | 11.5        | a          | A   |
| 828                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ser(Me)7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                               | 1269.0                    | 1268.6                    | 12.3        | a          | A   |
| 834                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(CH <sub>3</sub> O)Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                          | 1211.3                    | 1211.8                    | 19.4        | b          | B   |
| 839                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pyr(Me)6.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                               | 1225.4                    | 1225.6                    | 7.6         | a          | A   |
| 847                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Val7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1266.8                    | 1266.7                    | 19.2        | b          | A   |
| 848                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pyr(Me)6.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                               | 1225.9                    | 1225.6                    | 7.5         | a          | A   |
| 849                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pyr(Me)6.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                               | 1225.0                    | 1225.6                    | 7.3         | a          | A   |
| 850                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10           | 1209.7                    | 1209.6                    | 12.2        | c          | C   |
| 851                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(COOCH <sub>3</sub> )Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                        | 1224.2                    | 1223.6                    | 11.8        | c          | D   |
| 852                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                        | 1241.0                    | 1240.8                    | 12.1        | a          | A   |
| 853                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1247.3                    | 1246.7                    | 13.4        | a          | A   |
| 854                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Gly7.Y(CH <sub>3</sub> NH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                         | 1210.6                    | 1210.6                    | 10.9        | a          | E   |
| 855                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                              | 1189.8                    | 1189.8                    | 10.6        | a          | A   |
| 857                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(SiOCH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> )Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10       | 1226.2                    | 1225.6                    | 11.9        | c          | F   |
| 858                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(SiOCH <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub> )Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10     | 1224.2                    | 1223.6                    | 11.7        | c          | G   |
| 859                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(ECH=CH)Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                     | 1208.1                    | 1207.6                    | 12.3        | c          | Q   |
| 866                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(R <sup>1</sup> CH=CH-ECH=CH)Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                | 1224.2                    | 1223.6                    | 11.5        | c          | C   |
| 867                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(R <sup>2</sup> CH=CH-ECH=CH)Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                | 1225.3                    | 1225.6                    | 11.5        | c          | F   |
| 869                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.α-MePhe8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                               | 1239.0                    | 1238.6                    | 13.0        | a          | A   |
| 877                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1238.6                    | 1238.6                    | 12.9        | a          | A   |
| 878                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1238.7                    | 1238.6                    | 13.0        | a          | A   |
| 878                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1238.5                    | 1238.6                    | 12.9        | a          | A   |
| 885                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1239.7                    | 1239.6                    | 12.2        | a          | A   |
| 892                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                     | 1207.5                    | 1207.6                    | 14.6        | c          | Q   |
| 893                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                     | 1209.1                    | 1209.6                    | 18.0        | d          | H   |
| 894                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1229.9                    | 1228.6                    | 12.9        | a          | A   |
| 895                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1244.8                    | 1244.6                    | 12.6        | a          | A   |
| 902                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                | 1213.5                    | 1213.7                    | 20.2        | d          | Q   |
| 903                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                           | 1228.4                    | 1228.7                    | 20.2        | d          | Q   |
| 904                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                | 1229.2                    | 1229.7                    | 20.5        | d          | Q   |
| 905                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                           | 1244.3                    | 1244.7                    | 20.3        | d          | Q   |
| 906                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                | 1222.5                    | 1222.6                    | 18.1        | d          | Q   |
| 907                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                     | 1223.6                    | 1223.6                    | 18.1        | d          | Q   |
| 908                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                | 1238.7                    | 1238.6                    | 18.3        | d          | Q   |
| 909                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Asp3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1230.7                    | 1230.6                    | 12.0        | a          | A   |
| 910                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Asp3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1258.8                    | 1258.7                    | 12.4        | a          | A   |
| 911                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Lys3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1243.6                    | 1243.7                    | 10.9        | a          | A   |
| 912                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Aib3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1200.6                    | 1200.7                    | 13.9        | a          | A   |
| 919                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Gly4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                           | 1227.5                    | 1227.7                    | 20.2        | d          | Q   |
| 914                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Gly4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                           | 1256.2                    | 1256.7                    | 19.9        | d          | Q   |
| 915                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Gly4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                           | 1228.4                    | 1228.7                    | 20.7        | d          | Q   |
| 916                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                              | 1222.5                    | 1222.6                    | 10.6        | a          | A   |
| 917                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ser(Me)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                               | 1212.4                    | 1212.6                    | 9.3         | a          | A   |
| 918                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Nva5.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                   | 1210.1                    | 1210.6                    | 10.6        | a          | A   |
| 919                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Nal218.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                                 | 1274.1                    | 1274.6                    | 13.6        | a          | A   |
| 920                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ser(Me)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                          | 1218.3                    | 1218.6                    | 10.6        | a          | A   |
| 921                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Hyp8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                              | 1218.5                    | 1218.6                    | 12.0        | a          | A   |
| 922                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ser(Me)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                          | 1234.8                    | 1234.6                    | 10.4        | a          | A   |
| 924                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Nva5.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                              | 1232.6                    | 1232.6                    | 12.0        | a          | A   |
| 926                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Trp10.MS10                                              | 1193.6                    | 1193.6                    | 19.0        | d          | Q   |
| 926                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Trp10.MS10                                         | 1199.6                    | 1199.7                    | 20.2        | d          | Q   |
| 927                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(ECH=CH)Leu8.Trp10.MS10                                    | 1214.8                    | 1214.7                    | 20.1        | d          | Q   |
| 929                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Gly7.Y(CH <sub>3</sub> S)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                          | 1227.0                    | 1227.6                    | 19.5        | d          | I   |
| 931                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Gly7.Y(CH <sub>3</sub> S)Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                     | 1233.4                    | 1233.6                    | 20.7        | d          | I   |
| 939                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Met8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                              | 1230.5                    | 1230.7                    | 12.9        | a          | A   |
| 933                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Leu(Me)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                          | 1244.6                    | 1244.7                    | 13.3        | a          | A   |
| 934                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ser(Me)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                          | 1270.5                    | 1270.7                    | 14.8        | a          | A   |
| 940                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Trp10.MS10                                                  | 1214.1                    | 1214.6                    | 12.2        | a          | A   |
| 942                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Trp10.MS10                                                  | 1230.4                    | 1230.6                    | 12.4        | a          | A   |
| 944                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(CH <sub>3</sub> S)Gly7.Arg(Me)9.Trp10.MS10                          | 1227.6                    | 1227.6                    | 19.0        | d          | J   |
| 945                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Ala(cBu)8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                    | 1200.7                    | 1200.6                    | 10.5        | a          | A   |
| 946                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Ala(cBu)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                         | 1242.8                    | 1242.7                    | 13.2        | a          | A   |
| 947                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Aib5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                    | 1213.7                    | 1213.7                    | 12.7        | a          | A   |
| 948                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Ser5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                    | 1229.7                    | 1229.6                    | 12.1        | a          | A   |
| 949                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Gly5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                    | 1199.8                    | 1199.9                    | 12.1        | a          | A   |
| 951                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Dap5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                    | 1228.6                    | 1228.7                    | 10.6        | a          | A   |
| 962                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )Leu8.Trp10.MS10          | 1216.4                    | 1216.7                    | 20.2        | d          | K   |
| 963                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                    | 1243.6                    | 1243.7                    | 10.6        | a          | A   |
| 966                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Cha8.Gly7.Y(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )Leu8.Trp10.MS10               | 1201.6                    | 1201.7                    | 20.2        | d          | K   |
| 967                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Aib4.Trp5.Cha8.Gly7.Y(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10 | 1230.7                    | 1230.7                    | 20.3        | d          | K   |
| 969                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Pyr(4F)3.Trp5.Cha8.Ala(cPr)8.Arg(Me)9.Trp10.MS10                                     | 1239.7                    | 1239.6                    | 11.8        | a          | A   |
| 968                                                                             | des(1)-Ac-D-Tyr2.Hyp3.Trp5.Pha6.Y(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )Leu8.Arg(Me)9.Trp10.MS10           | 1210.3                    | 1210.6                    | 18.3        | d          | L   |
| a:20-70% AcCN/25min,<br>流速 1ml/min,<br>YMC ODS AM-301 (4.6 x 100mm)             |                                                                                                       |                           |                           |             |            |     |
| b:0-50% AcCN/25min,<br>流速 1ml/min,<br>Wakogel-II 6018 HQ (4.6 x 100mm)          |                                                                                                       |                           |                           |             |            |     |
| c:20-70% AcCN/25min,<br>流速 1ml/min<br>SHISEIDO CAPELL PAK C18 MOI (4.6 x 100mm) |                                                                                                       |                           |                           |             |            |     |
| d:5-55% AcCN/25min,<br>流速 1ml/min<br>SHISEIDO CAPELL PAK C18 MOI (4.6 x 100mm)  |                                                                                                       |                           |                           |             |            |     |



## 試驗實例 1

分析細胞內鈣離子濃度變化測定促效劑活性之方法

1)穩定表現人類腫瘤遷移抑制素與大老鼠腫瘤遷移抑制素之細胞株製法

穩定表現人類腫瘤遷移抑制素與大老鼠腫瘤遷移抑制素之細胞株製法係使用 CellPhect 轉染套組 (GE Healthcare 製造) 轉染動物細胞之表現質體至 CHO/dhfr<sup>-</sup>細胞中。首先添加 240 微升緩衝液 A (附在 CellPhect 轉導套組中) 至溶於 240 微升蒸餾水之 9.6 微克質體 DNA 中後，攪拌。混合物沉降 10 分鐘後，添加 480 微升緩衝液 B (附在 CellPhect 轉導套組中) 至混合物中，激烈攪拌，形成含 DNA 之微脂粒。然後接種  $4 \times 10^5$  個 CHO/dhfr<sup>-</sup>細胞 (來自 ATCC) 至 60 毫米培養皿中。細胞於補充 10% 胎牛血清 (BIG WHITTAKER 公司製造) 之 Ham's F-12 培養基 (Nissui Seiyaku 公司製造) 中，於 37°C 與 5% 二氧化碳氣體下培養 2 天，滴加 480 微升微脂粒至培養皿內之細胞中。細胞於 CO<sub>2</sub> 培養箱 (5% CO<sub>2</sub>, 37°C) 中培養 6 小時，以無血清之 Ham's F-12 培養基洗滌細胞 2 次，添加 3 微升 5% 甘油至培養皿內之細胞中，處理 2 分鐘。再以無血清之 Ham's F-12 培養基洗滌細胞 2 次後，於補充 10% 胎牛血清之 Ham's F-12 培養基中，於 CO<sub>2</sub> 培養箱 (5% CO<sub>2</sub>, 37°C) 中培養 15 小時。以胰蛋白酶處理，分散細胞，自培養皿中回收。回收之細胞接種在 6-孔板中， $1.25 \times 10^4$  個細胞/孔，於 CO<sub>2</sub> 培養箱 (5% CO<sub>2</sub>, 37°C) 中，在包含 10% 經過透析之胎牛血清 (JRH BIOSCIENCES

公司製造)之杜氏改良依格氏培養基(Dulbecco's modified Eagle medium)(DMEM)(Nissui Selyaku Co. Ltd. 公司製造)中培養。經過質體轉染之 CHO 轉化體會於培養基中生長，但未轉染之細胞則逐漸死亡，因此於開始培養後第一天及第二天更換培養基，以排除死細胞。培養 8 至 10 天後，約有 20 個 CHO 轉化體群落保持生長，並單離出。自此等群落中之細胞選拔對配位體肽腫瘤遷移抑制素具有高反應性之細胞(下文中簡稱 h175KB19 及 h175KB29 細胞系)，供進行下列實驗。

## 2) 接種細胞

在 96-孔分析板(3904 型，Corning 公司製造)接種表現人類腫瘤遷移抑制素之 CHO 細胞株(h175KB19 細胞系說明於另一節中)及表現大鼠腫瘤遷移抑制素之 CHO 細胞株(h175KB29 細胞系說明於另一節中)， $3 \times 10^4$  細胞/孔，然後於 CO<sub>2</sub> 培養箱(5% CO<sub>2</sub>，37°C)中培養 24 小時。採用之培養基為補充已透析之 10% 胎牛血清(Thermo 公司製造，MultiSer)之 MEM  $\alpha$  培養基(無核酸，Nikken Bio Medical Laboratory 實驗室製造)。

## 3) 在細胞中承載 Fluo-4 NW

製備補充 0.1% BSA、20mM HEPES(pH 7.4，GIBCO 製造)及 1mM 羥苯磺酸(Probenecid)(Molecular Probes 製造)之 1xHanks' balanced salt solution(HBSS，GIBCO 製造)作為分析緩衝液。排出接種細胞之分析板孔中培養基，分別在孔中添加各 100 微升分析緩衝液(保溫在 37°C 下)。添加

10 毫升分析緩衝液(供分析兩個分析板用之體積)至一個 Fluo-4NW 染料混合物(成份 A, Fluo-4 NW 鈣分析套組(起始物套組), Molecular Probes 製造)瓶中, 溫和攪拌混合物, 製成 Fluo-4 NW 承載溶液。分別添加 50 微升此承載溶液至各孔中, 於 CO<sub>2</sub> 培養箱(5%CO<sub>2</sub>, 37°C)中反應 30 分鐘, 使 Fluo-4 NW 進入細胞中。隨後, 於室溫下(25°C)攪拌細胞 15 分鐘後, 用於分析。

#### 4) 促效劑活性測定法

為了追蹤試驗化合物之促效劑活性, 取試驗化合物於上述分析緩衝液中稀釋後, 分配至 96-孔分析板中(3363 型, Corning 公司製造), 每孔 80 微升, 製成化合物分析板。已承載 Fluo-4 NW 之細胞分析板及化合物分析板置於螢光影像分析板讀數機(FLIPR, Molecular Devices 製造), 利用 FLIPR 之自動吸管裝置, 分別添加 50 微升至各孔中。利用 FLIPR 上之 CCD 相機追蹤化合物所刺激之促效劑反應, 以細胞內鈣離子濃度變化表示(Fluo-4 NW 之螢光變化)。

人類腫瘤遷移抑制素(45-54)\*專一性促效劑活性係指腫瘤遷移抑制素(45-54)所誘發之螢光變化扣除未添加任何添加劑之對照組之螢光變化後所得數值。試驗化合物之專一性促效劑活性係指添加試驗化合物時所觀察到之螢光變化扣除沒有任何試驗化合物之對照組所觀察到之螢光變化後所得數值。由劑量-反應曲線計算出現 50%促效劑反應活性時之化合物濃度(EC<sub>50</sub> 值)。當以人類腫瘤遷移抑制素

(45-54)專一性促效劑活性定為 100%時，相對於該最高反應，計算試驗化合物出現最高反應之 70%或以上活性時之  $EC_{50}$ 。

\*由人類腫瘤遷移抑制素第 45 至 54 個胺基酸序列所合成且使用之肽[人類腫瘤遷移抑制素(45-54)]為 Peptide Institute 公司之合成產品。

各試驗化合物之促效劑活性[以試驗化合物之  $EC_{50}$  相對於腫瘤遷移抑制素(45-54)之  $EC_{50}$  之比活性表示]示於表 3。該等數據顯示，本發明化合物對腫瘤遷移抑制素受體具有優越之促效劑活性。

表 3

| 化合物編號 | 比活性 |
|-------|-----|
| 796   | 1.2 |
| 803   | 0.5 |
| 804   | 0.6 |
| 811   | 1.5 |
| 818   | 1.0 |
| 822   | 0.3 |
| 823   | 0.5 |
| 827   | 1.3 |
| 828   | 1.2 |
| 834   | 0.5 |
| 839   | 1.2 |
| 847   | 1.7 |
| 848   | 0.9 |
| 849   | 0.9 |

|     |     |
|-----|-----|
| 850 | 1.3 |
| 851 | 1.1 |
| 852 | 0.5 |
| 853 | 0.6 |
| 854 | 2.9 |
| 855 | 1.9 |
| 857 | 1.2 |
| 858 | 1.7 |
| 859 | 0.7 |
| 866 | 1.4 |
| 867 | 0.8 |
| 869 | 3.8 |
| 871 | 0.7 |
| 873 | 0.8 |
| 875 | 0.9 |
| 885 | 0.5 |
| 892 | 0.6 |
| 893 | 0.8 |
| 894 | 0.5 |
| 895 | 0.4 |
| 902 | 0.6 |
| 903 | 0.4 |
| 904 | 0.5 |
| 905 | 0.5 |
| 906 | 0.6 |
| 907 | 0.6 |
| 908 | 0.5 |
| 909 | 2.5 |

|     |     |
|-----|-----|
| 910 | 1.1 |
| 911 | 0.7 |
| 912 | 0.6 |
| 913 | 1.4 |
| 914 | 0.9 |
| 915 | 4.6 |
| 916 | 0.8 |
| 917 | 0.8 |
| 918 | 0.7 |
| 919 | 1.0 |
| 920 | 0.5 |
| 921 | 0.5 |
| 923 | 0.5 |
| 924 | 0.4 |
| 925 | 0.4 |
| 926 | 0.6 |
| 927 | 0.5 |
| 929 | 1.2 |
| 931 | 1.7 |
| 932 | 0.6 |
| 933 | 1.4 |
| 934 | 3.5 |
| 940 | 0.5 |
| 942 | 0.4 |
| 944 | 0.7 |
| 945 | 0.7 |
| 946 | 0.5 |
| 947 | 0.5 |

|     |     |
|-----|-----|
| 948 | 0.5 |
| 949 | 0.7 |
| 951 | 0.7 |
| 952 | 1.3 |
| 953 | 0.5 |
| 956 | 1.1 |
| 957 | 1.1 |
| 959 | 0.4 |
| 968 | 0.6 |

## 試驗實例 2

使用成熟雄性大鼠分析腫瘤遷移抑制素肽衍生物對降低血中睪固酮濃度之影響

表 1 與 2 所列之腫瘤遷移抑制素肽衍生物中，除了化合物編號 828、847、854、857、866、869、915、917 與 934 外，分析其餘化合物對降低睪固酮濃度之效應。

取腫瘤遷移抑制素肽衍生物(下文中稱為肽)溶於 50% DMSO 水溶液(DMSO: Sigma-Aldrich 公司，注射用蒸餾水: Otsuka Pharmaceutical 藥廠)，製成濃度 0.1、0.03 或 0.01 mM 之肽溶液。填充此肽溶液至 5 個 ALZET 滲透幫浦(機型 2001，體積 0.2 毫升，釋放速率 0.001 毫升/小時，DURECT 公司)。將填充肽溶液之 ALZET 幫浦經皮下植入經過醚麻醉之出生 9 週大之 5 隻 CD(SD)IGS 雄性大鼠(日本 Charles River 公司)背部，每隻動物一個幫浦。陰性對照組中，以填充 50% DMSO 溶液之 5 個 ALZET 滲透幫浦，依類似方式分

別植入 5 隻雄性 CD(SD)IGS 大鼠(日本 Charles River 公司)。此等大鼠在正常餵食條件下飼養 6 天。稱體重後，以斷頭法殺死動物，收集血液。添加含 0.1 克/毫升 EDTA.2Na 之 0.03 毫升/毫升血液抗蛋白酶肽溶液(Trasylo1, Bayer 藥廠)至血液中，混合物於 1,800G 下離心 30 分鐘，以分離及回收血漿。自所得血漿中取 0.05 毫升進行放射免疫分析法(DPC. 總睪固酮套組；診斷產品公司(Diagnostic Products Corporation))，以測定各大鼠血漿中睪固酮濃度。當接受肽處理之 5 隻大鼠中，有 3 隻或更多隻大鼠之睪固酮濃度低於放射免疫分析法測定限值(0.04 毫微克/毫升血漿濃度)時，該等肽即示於表 4 中。

表 4

| 化合物編號 |
|-------|
| 822   |
| 853   |
| 892   |
| 894   |
| 895   |
| 902   |
| 903   |
| 904   |
| 905   |
| 907   |
| 910   |
| 912   |
| 924   |



|     |
|-----|
| 925 |
| 926 |
| 927 |
| 931 |
| 956 |
| 957 |
| 959 |

### 工業用途

● 依據本發明，提供具有優越生物活性(抑制癌症轉移之活性、抑制癌症生長之活性、刺激促性腺激素分泌之活性、刺激性激素分泌之活性、抑制促性腺激素分泌之活性、抑制性激素分泌之活性等等)之穩定之腫瘤遷移抑制素衍生物。

108 年 04 月 23 日修正

## 十、申請專利範圍：

1. 一種選自下述者之腫瘤遷移抑制素衍生物或其鹽：

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg  
-Trp-NH<sub>2</sub> 及

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg  
-Trp-NH<sub>2</sub>。

2. 一種化合物，其係

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> 或其鹽。

3. 一種化合物，其係

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg  
-Trp-NH<sub>2</sub> 或其鹽。

4. 一種化合物，其係

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Cha-Gly $\Psi$ ((E)CH=CH)Leu-Arg  
-Trp-NH<sub>2</sub> 或其鹽。

5. 一種藥劑，其包含申請專利範圍第 1 至 4 項之腫瘤遷移  
抑制素衍生物或其鹽。

6. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為癌症轉移抑制用劑  
或癌症生長抑制用劑。

7. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為癌症之預防/治療  
用劑。

8. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為胎盤功能之調控用

劑。

9. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為絨毛癌、水泡樣胎塊、侵襲性葡萄胎、自然流產、胎兒發育不全、葡萄糖代謝異常、異常脂質代謝或引產之預防/治療用劑。
10. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為生殖功能之增殖用劑。
11. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為激素依賴性癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早熟症或子宮肌瘤之預防/治療用劑。
12. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為排卵之誘發或刺激用劑。
13. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為促性腺激素促泌劑或性激素促泌劑。
14. 如申請專利範圍第 5 項之藥劑，其為阿茲海默症、中度知能障礙或自閉症之預防/治療用劑。
15. 如申請專利範圍第 13 項之藥劑，其為促性腺激素或性激素之向下調節用劑。
16. 如申請專利範圍第 13 項之藥劑，其為由序列編號：9 所示胺基酸序列組成之人體 OT7T175 (腫瘤遷移抑制素受體) 蛋白之向下調節用劑。
17. 如申請專利範圍第 15 或 16 項之藥劑，其為激素依賴性癌症之預防/治療用劑。