

公告本
申請日期: 12, 2
類別: COTK 19/00, AB1K 38/03

案號: 87119985

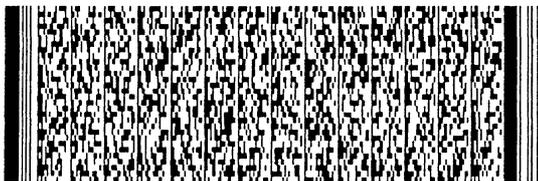
公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

577897

一、 發明名稱	中文	用於治療前列腺癌之共軛物
	英文	CONJUGATES USEFUL IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 史堤芬 F. 布瑞迪 2. 方東民 3. 維克特 M. 格思奇
	姓名 (英文)	1. STEPHEN F. BRADY 2. DONG-MEI FENG 3. VICTOR M. GARSKY
	國籍	1. 美國 2. 中國 3. 美國
	住、居所	1. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號 2. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號 3. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美國默克大藥廠
	姓名 (名稱) (英文)	1. MERCK & CO., INC.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
	代表人 姓名 (中文)	1. 約瑟. 夫. 迪普瑞瑪
代表人 姓名 (英文)	1. JOSEPH F. DIPRIMA	



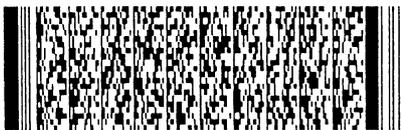
本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	1997/12/02	60/067, 110	有
英國 GB	1998/03/02	9804399.5	無
美國 US	1998/11/17	P-99, 796	有

本
案
優
先
權
之
主
張
應
不
予
受
理

有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
-----------	------	------

無

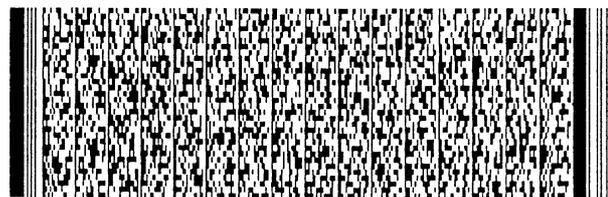
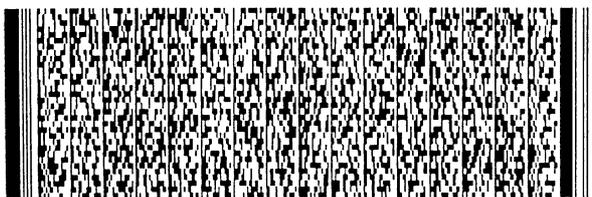


五、發明說明 (1)

發明背景

1996年預測於美國診斷患有前列腺癌之男性為317,000人，而42,000名美國男性因此病致命(Garnick, M.B. (1994)。前列腺癌之兩難。科學美國，4月：72-81)。如此，前列腺癌乃美國男性最常被診斷的惡性病(皮膚除外)，且為惡性病中因癌症致死的第二大原因(排名於肺癌之後)。

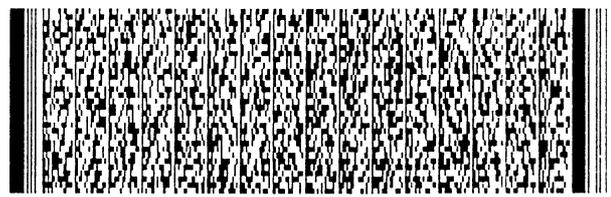
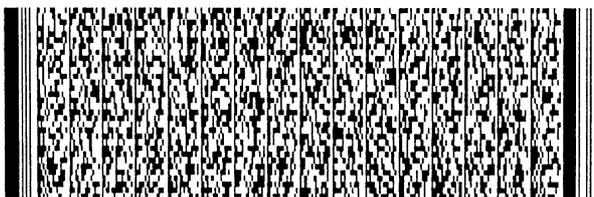
前列腺特異性抗原(PSA)是一種單鏈33 kDa糖蛋白，其幾乎絕對由人類前列腺上皮產生，於人類精液含量為0.5至2.0毫克/毫升(Nadji, M., Taber, S.Z., Castro, A., et al. (1981) 癌症48:1229; Papsidero, L., Kuriyama, M., Wang, M., et al., (1981). JNCI 66:37; Qui, S.D., Young, C.Y.F., Bihartz, D.L., et al. (1990), J. Urol. 144:1550; Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P., et al. (1979). Invest. Urol. 17:159)。單一碳水化合物單位附接於天冬醯胺殘基編號45且占總分子量之2至3 kDa。PSA為具有仿胰凝乳蛋白酶特異性之蛋白酶(Christensson, A., Laurell, C.B., Lilja, H. (1990). Eur. J. Biochem. 194:755-763)。顯示PSA主要負責溶解於射精時形成的凝膠結構，該結構係由精子捕集凝膠之主要蛋白質，精液膠I及精液膠II及纖維蛋白膠之蛋白質分解作用達成(Lilja, H. (1985). J. Clin. Invest. 76:1899; Lilja, H., Oldbring, J., Rannevik, G., et al., (1987). J.



五、發明說明 (2)

Clin. Invest. 80 : 281 ; McGee, R. S., Herr, J. C. (1988). Biol. Reprod. 39 : 499)。PSA 媒介成膠蛋白質之蛋白質分解作用產生若干可溶性精液膠I及精液膠II片段及可溶性纖維蛋白膠片段，伴隨射精液化及釋放出具有激烈活動力的精蟲(Lilja, H., Laurell, C. B. (1984). Scand. J. Clin. Lab. Invest. 44 : 447 ; McGee, R. S., Herr, J. C. (1987). Biol. Reprod. 37 : 431)。此外PSA 可以蛋白質分解方式分解IGFBP-3(仿胰島素生長因子結合蛋白質3)可使IGF特異性刺激PSA分泌細胞生長(Cohen et al., (1992) J. Clin. Endo. & Meta. 75 : 1046-1053)。

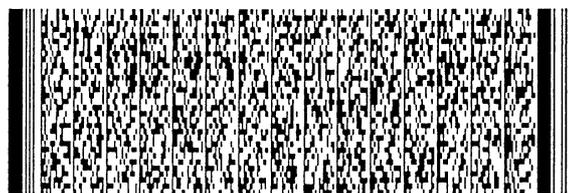
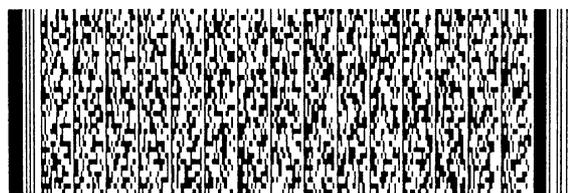
PSA 複合至 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶乃血清PSA之主要分子形式且占檢測得之血清PSA高達95% (Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., et al. (1993). J. Urol. 150 : 100-105 ; Lilja, H., Christensson, A., Dahlé, U. (1991). Clin. Chem. 37 : 1618-1625 ; Stenman, U. H., Leinoven, J., Alfthan, H., et al. (1991). Cancer Res. 51 : 222-226)。前列腺組織(正常，良性增殖或惡性組織)主要釋放成熟具有酶分解活性形式之PSA，原因為此種形式乃與 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶之複合物形式所需(Mast, A. E., Enghild, J. J., Pizzo, S. V., et al. (1991). 生物化學30 : 1723-1730 ; Perlmutter, D. H., Glover, G. I., Rivetna, M., et al. (1990). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 : 3753-3757)。因此於前列腺



五、發明說明 (3)

PSA分泌細胞之顯微環境中，相信PSA係被處理及以成熟解酶活性形式分泌而未複合至任何抑制分子。PSA也可與 $\alpha 2$ -巨球蛋白形成複合體，但導致PSA包囊且完全喪失PSA抗原決定部位，此種複合體形成的活體內意義未明。游離且未複合形式之PSA占血清PSA之小部分(Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., et al. (1993). J. Urol. 150 : 100-105 ; Lilja, H., Christensson, A., Dahlén, U. (1991). Clin. Chem. 37 : 1618-1625)。此種形式血清PSA之大小類似精液中之PSA大小(Lilja, H., Christensson, A., Dahlén, U. (1991). Clin. Chem. 37:1618-1625)但仍未知游離形式之血清PSA是否可作為酶原；內部分割惰形式之成熟PSA；或具有酶活性之PSA。但游離形式血清PSA似乎不可能發揮酶活性，原因為血清所含未反應 $\alpha 1$ -抗胰凝乳蛋白酶及 $\alpha 2$ -巨球蛋白濃度比較游離形式33 kDa形式PSA檢測得之血清濃度顯著莫耳過量(100至1000倍)(Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., et al. (1993). J. Urol. 150 : 100-105 ; Lilja, H., Christensson, A., Dahlén, U. (1991). Clin. Chem. 37 : 1618-1625)。

PSA之血清測量值可用於監視前列腺癌之治療(Duffy, M.S. (1989). Ann. Clin. Biochem. 26 : 379-387 ; Brawer, M.K. and Lange, P.H. (1989). Urol. Suppl. 5 : 11-16 ; Hara, M. and Kimura, H. (1989). J. Lab. Clin. Med. 113 : 541-548)，但前述正常PSA血清濃度也



五、發明說明(4)

報告出現於良性前列腺肥大以及前列腺手術創傷後(Lilja, H., Christensson, A., Dahlén, U. (1991). Clin. Chem. 37:1618-1625)。前列腺癌轉移也已知可分泌免疫反應性PSA, 原因為擴散轉移前列腺癌病人於前列腺切除手術後測得高濃度血清PSA (Ford, T.F., Butcher, D.N., Masters, R.W., et al. (1985). Brit. J. Urology 57:50-55)。因此可被PSA之蛋白質分解活性活化的細胞毒性化合物必然具有前列腺細胞特異性且對PSA分泌性前列腺癌移轉具有特異性。

本發明之目的係提供一種新穎抗癌組合物其可用於治療前列腺癌, 包含寡肽, 其可選擇性藉游離前列腺特異性抗原(PSA)共軛接合長春花生物鹼細胞毒劑進行選擇性蛋白質分解切割。

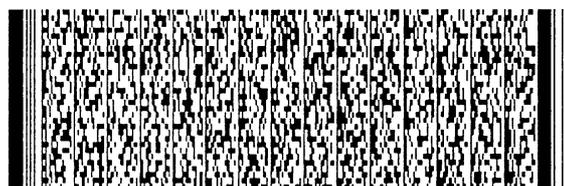
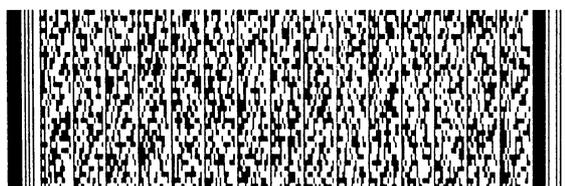
本發明之另一目的係提供一種前列腺癌之治療方法, 其包含投予該新穎抗癌組合物。

發明概述

揭示化學共軛物其包含寡肽, 其具有胺基酸序列可由前列腺特異性抗原(PSA)作選擇性蛋白質分解切割, 及長春花生物鹼細胞毒劑。本發明之共軛物之特徵為可切割之寡肽附接於已經被脫乙酰化之長春花藥物4位置氧原子。此種共軛物可用於治療前列腺癌及良性前列腺肥大(BPH)。

發明之詳細說明

本發明係關於新穎抗癌組合物可用於治療前列腺癌。此種組合物包含寡肽以共軛鍵結選擇性透過化學鍵聯基鍵結

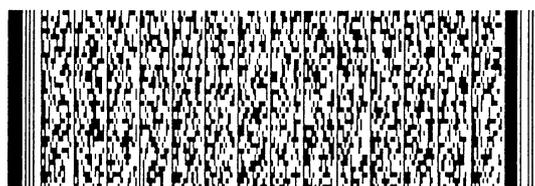
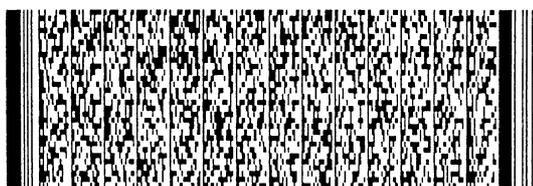


五、發明說明 (5)

至長春花生物鹼細胞毒劑。寡肽附接於長春花生物鹼細胞毒劑位於長春花生物鹼細胞毒劑之4位置的氧原子。須瞭解4位置氧原子具有乙醯基部分之長春花生物鹼細胞毒劑於形成共軛物之前首先須脫乙醯化。寡肽係選自可由游離前列腺抗原(PSA)選擇性辨識的寡聚物，且可由游離前列腺特異性抗原之酶活性作蛋白質分解切割。此種寡肽與細胞毒劑之組合稱作共軛物。

理想上長春花藥物之細胞毒性於含PSA蛋白質分解切割位置的寡肽直接或透過化學鍵聯基附接至長春花藥物且保持完整時可大減或不存在。又理想上，長春花藥物之細胞毒性於寡肽藉游離PSA切割且隨後藉內生性胺基肽解酶水解時，附接於肽鍵結之寡肽藉蛋白質分解切割而使長春花藥物顯著或返回未經改質之長春花藥物之活性。

此外，較佳寡肽係選自不會被切割或於非PSA蛋白質解酶存在下例如人類血清內生性酶存在下，於藉游離PSA切割前，比較於游離酶活性PSA存在下切割寡肽，可能不被切割或以遠更緩慢的速率被切割。發現較佳於寡肽附接於長春花藥物或選擇性鍵聯基該點之胺基酸為第二胺基酸選自包括脯胺酸，3-羥脯胺酸，3-氟脯胺酸，吡啶甲酸，3-羥吡啶甲酸，2-吡啶，3-羥-2-吡啶，肌胺酸等。更佳寡肽附接於長春花藥物或選擇性鍵聯基該點之胺基酸為環形胺基酸選自包括脯胺酸，3-羥脯胺酸，3-氟脯胺酸，吡啶甲酸，3-羥吡啶甲酸，2-吡啶，3-羥-2-吡啶等。

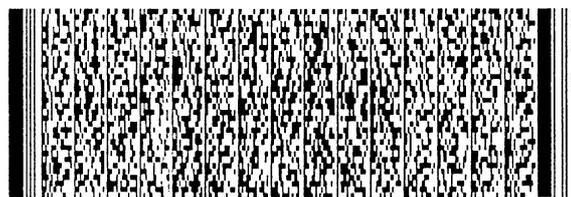
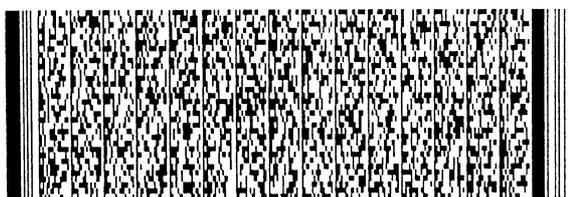


五、發明說明 (6)

由於前述原因，故希望寡肽包含短肽序列，較佳少於10個胺基酸。最佳肽包含7或6個胺基酸。因共軛物較佳包含短胺基酸序列，故共軛物之溶解度大為受細胞毒劑成分之通常疏水特性影響。因此具有親水取代基之胺基酸可合併入寡肽序列，或可選用N端封阻基來補償或消除細胞毒劑的疏水性質。

雖然無須實施本發明之此方面，但本發明之較佳具體例為一種共軛物其中寡肽及選擇性化學鍵聯基(若存在時)係藉游離PSA及任何其它存在於組織附近天然蛋白質解酶之蛋白質分解活性而由細胞毒劑脫離，如此呈現出細胞毒劑，或細胞毒劑保持為寡肽/鍵聯基單位之一部分但仍具有細胞毒性，呈現於蛋白質分解切割位置之生理環境。本發明也包括共軛物之醫藥可接受性鹽。

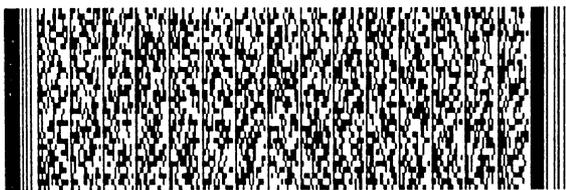
須瞭解寡肽共軛接合至細胞毒劑，無論透過直接共價鍵或透過化學鍵聯基接合，寡肽皆無須具有被游離PSA最大辨識且最易藉游離PSA作蛋白分解切割。如此選擇合併於此種抗癌組合物之寡肽可選用可由游離PSA進行選擇性蛋白分解切割及選擇由此種切割獲得的細胞毒劑-蛋白分解殘基共軛物之細胞毒性(或視為理想情況之未改質細胞毒劑)。此處藉蛋白分解PSA切割使用的「選擇性」一詞表示相對於包含無規序列胺基酸之寡肽之切割，本發明之寡肽成分藉游離PSA之切割速率較高。因此本發明之寡肽成分為游離PSA之較佳酶基質。「選擇性」一詞也指示寡肽藉游離PSA介於寡肽之兩個特定胺基酸間作蛋白分解切割。



五、發明說明 (7)

本發明之寡肽成分可由游離前列腺特異性抗原(PSA)選擇性辨識，且可由游離前列腺特異性抗原之酶活性作蛋白分解切割。此等寡肽包含選自下列之寡聚物：

- a) AsnLysIleSerTyrGln | Ser (序列識別編號：1)；
- b) LysIleSerTyrGln | Ser (序列識別編號：2)；
- c) AsnLysIleSerTyrTyr | Ser (序列識別編號：3)；
- d) AsnLysAlaSerTyrGln | Ser (序列識別編號：4)；
- e) SerTyrGln | SerSer (序列識別編號：5)；
- f) LysTyrGln | SerSer (序列識別編號：6)；
- g) hArgTyrGln | SerSer (序列識別編號：7)；
- h) hArgChaGln | SerSer (序列識別編號：8)；
- i) TyrGln | SerSer (序列識別編號：9)；
- j) TyrGln | SerLeu (序列識別編號：10)；
- k) TyrGln | SerNle (序列識別編號：11)；
- l) ChgGln | SerLeu (序列識別編號：12)；
- m) ChgGln | SerNle (序列識別編號：13)；
- n) SerTyrGln | Ser (序列識別編號：14)；
- o) SerChgGln | Ser (序列識別編號：15)；
- p) SerTyrGln | SerVal (序列識別編號：16)；
- q) SerChgGln | SerVal (序列識別編號：17)；
- r) SerTyrGln | SerLeu (序列識別編號：18)；
- s) SerChgGln | SerLeu (序列識別編號：19)；
- t) HaaXaaSerTyrGln | Ser (序列識別編號：20)；
- u) HaaXaaLysTyrGln | Ser (序列識別編號：21)；



五、發明說明 (8)

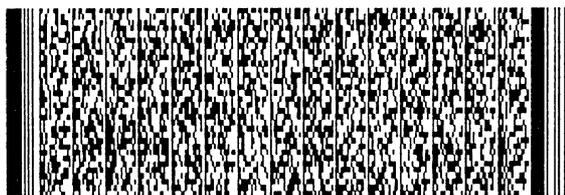
- v) HaaXaahArgTyrGln | Ser (序列識別編號：22)；
 w) HaaXaahArgChaGln | Ser (序列識別編號：23)；
 x) HaaTyrGln | Ser (序列識別編號：24)；
 y) HaaXaaSerChgGln | Ser (序列識別編號：25)；
 z) HaaChgGln | Ser (序列識別編號：26)；

其中Haa為以親水部分取代之環狀胺基酸，hArg為同精胺酸，Xaa為任一種胺基酸，Cha為環己基丙胺酸及Chg為環己基甘胺酸。

本發明之具體例中，寡肽包含選自下列之任一種寡聚物：

- a) SerSerTyrGln | SerAla (序列識別編號：27)；
 b) SerSerChgGln | SerSer (序列識別編號：28)；
 c) SerSerTyrGln | SerAla (序列識別編號：29)；
 d) SerSerChgGln | SerSer (序列識別編號：30)；
 e) 4-HypSerSerTyrGln | Ser (序列識別編號：31)；
 f) 4-HypSerSerChgGln | Ser (序列識別編號：32)；
 h) AlaSerTyrGln | SerSer (序列識別編號：33)；
 i) AlaSerChgGln | SerSer (序列識別編號：34)；
 j) AlaSerTyrGln | SerAla (序列識別編號：35)；
 k) AlaSerChgGln | SerAla (序列識別編號：36)；
 l) 4-HypAlaSerTyrGln | Ser (序列識別編號：37)；
 m) 4-HypAlaSerChgGln | Ser (序列識別編號：38)；

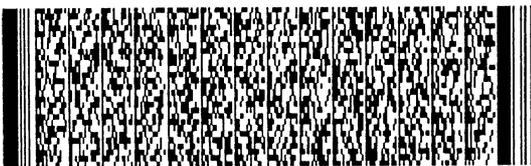
其中4-Hyp為4-羥脯胺酸，Xaa為任一種胺基酸，hArg為同精胺酸，Cha為環己基丙胺酸及Chg為環己基甘胺酸。



五、發明說明 (9)

本發明之更佳具體例中，寡肽包含選自下列之任一種寡聚物：

- SerSerChgGln | SerAlaPro (序列識別編號：39)；
SerSerChgGln | SerSerPro (序列識別編號：40)；
SerSerChgGln | SerAla4-Hyp (序列識別編號：41)；
SerSerChgGln | SerSer4-Hyp (序列識別編號：42)；
AbuSerSerChgGln | SerPro (序列識別編號：43)；
AbuSerSerChgGln | Ser4-Hyp (序列識別編號：44)；
SerSerSerChgGln | SerLeuPro (序列識別編號：45)；
SerSerSerChgGln | SerValPro (序列識別編號：46)；
SerAlaSerChgGln | SerLeu4-Hyp (序列識別編號：47)；
SerAlaSerChgGln | SerValPro (序列識別編號：48)；
(N-甲基-Ser)SerSerChgGln | SerLeuPip (序列識別編號：49)；
(N-甲基-Ser)SerSerChgGln | SerValPip (序列識別編號：50)；
4-HypSerSerTyrGln | SerSerPro (序列識別編號：51)；
4-HypSerSerTyrGln | SerSer4-Hyp (序列識別編號：52)；
4-HypSerSerTyrGln | SerSerPro (序列識別編號：53)；
4-HypSerSerTyrGln | SerSerSer (序列識別編號：54)；
4-HypSerSerTyrGln | Ser4-Hyp (序列識別編號：55)；
4-HypSerSerChgGln | SerPro (序列識別編號：56)；
4-HypSerSerChgGln | SerSerPro (序列識別編號：57)；



五、發明說明 (10)

4-HypSerSerChgGln | SerLeu (序列識別編號：58)；
 4-HypSerSerChgGln | SerVal (序列識別編號：59)；
 4-HypAlaSerChgGln | SerValPro (序列識別編號：60)；
 4-HypAlaSerChgGln | SerSerPip (序列識別編號：61)；
 4-HypSerSerChgGln | Ser (序列識別編號：62)；
 4-HypSerSerChgGln | SerGly (序列識別編號：63)；
 SerSerChgGln | SerGly (序列識別編號：64)；
 3-PalSerSerTyrGln | Ser4-Hyp (序列識別編號：65)；
 3-PalSerSerChgGln | SerPro (序列識別編號：66)；
 (3,4-DiHyp)SerSerTyrGln | SerSerPro (序列識別編號：67)；及
 (3,4-DiHyp)SerSerTyrGln | SerSer4-Hyp (序列識別編號：68)；

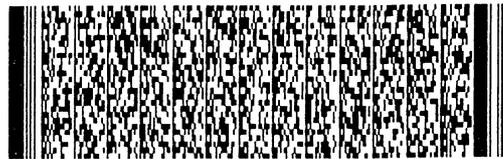
其中Abu為胺基丁酸，4-Hyp為4-羥脯胺酸，Pip為吡啶甲酸，3,4-DiHyp為3,4-二羥脯胺酸，3-Pal為3-吡啶基丙胺酸，Sar為精胺酸及Chg為環己基甘胺酸。

前文及發明之詳細說明使用「包含胺基酸序列之寡聚物」一詞敘述含約3至約100胺基酸殘基之寡聚物其於胺基酸序列包括所述特定胺基酸序列，因此可於所述胺基酸序列藉游離PSA作蛋白分解切割。較佳寡聚物含5至10個胺基酸殘基。如此例如下述寡聚物：

hArgSerAlaChgGln | SerLeu (序列識別編號：69)；

包含胺基酸序列：

ChgGln | SerLeu (序列識別編號：12)；因此屬於本發明



五、發明說明 (11)

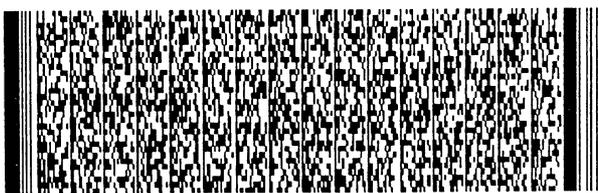
之範圍。及寡聚物：

hArgSer4-HypChgGln | SerLeu (序列識別編號：70)；

包含胺基酸序列：

4-HypChgGln | SerLeu (序列識別編號：71)；因此屬於本發明之範圍。須瞭解此等寡聚物不包括精液膠I及精液膠II。

肽化學業界人士容易瞭解生物活性寡肽中之某些胺基酸可以其它同源、立體異構及/或等電胺基酸替代，其中原始寡肽之生物活性於改質寡肽中保留。某些非天然及改質天然胺基酸也可用於替代本發明之寡肽之對應天然胺基酸。如此例如酪胺酸可由3-碘酪胺酸，2-甲基酪胺酸，3-氟酪胺酸，3-甲基酪胺酸等替代。又例如離胺酸可以N'-(2-咪唑基)離胺酸等替代。以下胺基酸之替代表僅供舉例說明而非限制性：



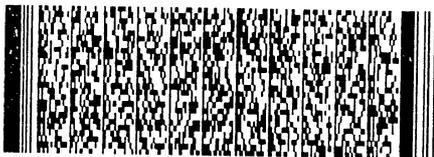
五、發明說明 (12)

<u>原先胺基酸</u>	<u>替代胺基酸</u>
Ala	Gly, Abu
Arg	Lys, 鳥胺酸
Asn	Gln
Asp	Glu
Glu	Asp
Gln	Asn
Gly	Ala
Ile	Val, Leu, Met, Nle, Nva
Leu	Ile, Val, Met, Nle, Nva
Lys	Arg, 鳥胺酸
Met	Leu, Ile, Nle, Val
鳥胺酸	Lys, Arg
Phe	Tyr, Trp
Ser	Thr, Abu, Hyp, Ala
Thr	Ser, Abu, Hyp
Trp	Phe, Tyr
Tyr	Phe, Trp
Val	Leu, Ile, Met, Nle, Nva

如此例如下列寡肽可藉業界人士眾所周知之技術合成且預期待可以藉游離PSA作蛋白分解切割：

AsnArgIleSerTyrGln | Ser (序列識別編號：72)；

AsnLysValSerTyrGln | Ser (序列識別編號：73)；



五、發明說明 (13)

AsnLysMetSerTyrGln | SerSer (序列識別編號：74)；
 AsnLysLeuSerTyrGln | SerSer (序列識別編號：75)；
 AsnLysIleSerTyrGln | Ser (序列識別編號：76)；
 GlnLysIleSerTyrGln | SerSer (序列識別編號：77)；
 Asn4-HypIleSerTyrGln | Ser (序列識別編號：78)；
 Asn4-HypValSerTyrGln | Ser (序列識別編號：79)；
 4-HypAlaSerTyrGln | SerSer (序列識別編號：80)；
 (3,4-二羥脯胺酸)AlaSerTyrGln | SerSer (序列識別編號：81)；

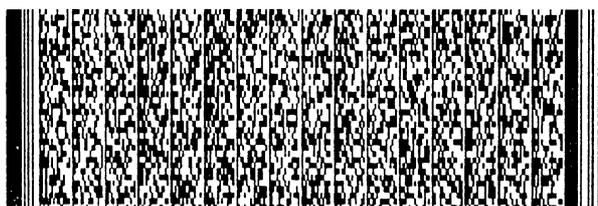
3-羥脯胺酸SerChgGln | Ser (序列識別編號：82)；

4-HypAlaSerChgGln | SerSer (序列識別編號：83)；

胺基酸序列中含括符號"|"指示該序列中寡肽由游離PSA作蛋白分解切割點。

本發明化合物具有非對稱切割中心可呈外消旋物，外消旋混合物及個別非對映立體異構物存在，而全部可能的異構物包括光學異構物皆屬於本發明之範圍內。除非另行規定，否則所述胺基酸皆具有天然"L"立體組態。

本發明中揭示之胺基酸係以習知3字母及單字母縮寫法標示，指示如下：



五、發明說明 (14)

丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺	Asn	N
天冬酸	Asp	D
天冬醯胺或天冬酸	Asx	B
半胱胺酸	Cys	C
麩胺	Gln	Q
麩胺酸	Glu	E
麩胺或麩胺酸	Glx	Z
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	K
蛋胺酸	Met	M
苯基丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P
絲胺酸	Ser	S
蘇胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V



五、發明說明 (15)

下列縮寫用於說明書及附圖代表所指胺基酸及部分：

hR 或 hArg :	同精胺酸
hY 或 hTyr :	同酪胺酸
Cha :	環己基丙胺酸
Amf :	4-胺基甲基苯基丙胺酸
DAP :	1,3-二胺基丙基
DPL :	2-(4,6-二甲基嘧啶基)離胺酸
(咪唑基)K :	N ¹ -(2-咪唑基)離胺酸
Me ₂ PO ₃ -Y :	O-二甲基磷醯酪胺酸
O-Me-Y :	O-甲基酪胺酸
TIC :	1,2,3,4-四氫-3-異喹啉羧酸
DAP :	1,3-二胺基丙烷
TFA :	三氟乙酸
AA :	乙酸
3PAL :	3-吡啶基丙胺酸
4-Hyp :	4-羥丙胺酸
dAc-Vin :	4-脫乙醯基長春鹼(vinblastine)
Pip :	吡啶甲酸
Abu :	2-胺基丁酸
Nva :	新纈胺酸



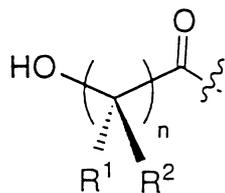
五、發明說明 (16)

業界眾所周知且本發明瞭解肽基治療劑如寡肽-細胞毒劑共軛物較佳具有任何寡肽取代基之末端胺基部分以適當保護基保護，如乙醯基，苯甲醯基，特戊醯基等。此種末端胺基之保護可藉由存在於溫血動物血漿的外生性胺基肽解酶作用而減少或去除肽基治療劑被酶分解。保護基也包括親水封阻基，其係基於親水官能基的存在而選用。封阻基可提高共軛物之親水性，因此可提高共軛物之水中溶解度，包括但非限於水解烷醯基，多羥化烷醯基，聚乙二醇，糖基化物，糖類及冠醚類。N端非天然胺基酸部分也可改善此種被外生性胺基肽解酶之酶分解作用。

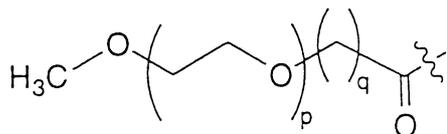
較佳N端保護基係選自

a) 乙醯基；

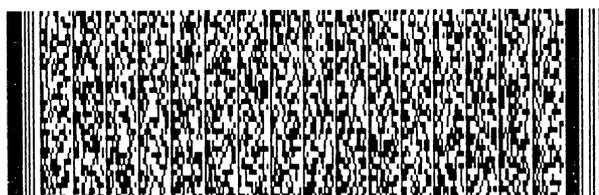
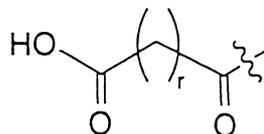
b)



c)



d)



五、發明說明 (17)

其中：

R^1 及 R^2 分別選自：

a) 氫，

b) 無取代或取代芳基，無取代或取代雜環基， C_3-C_{10} 環烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基，鹵原子， C_1-C_6 全氟烷基， R^3O- ， $R^3C(O)NR^3-$ ， $(R^3)_2NC(O)-$ ， $R^3_2N-C(NR^3)-$ ， $R^4S(O)_2NH$ ， CN ， NO_2 ， $R^3C(O)-$ ， N_3 ， $-N(R^3)_2$ ，或 $R^4OC(O)NR^3-$ ，

c) 無取代 C_1-C_6 烷基，

d) 取代 C_1-C_6 烷基其中取代 C_1-C_6 烷基之取代基係選自無取代或取代芳基，無取代或取代雜環基， C_3-C_{10} 環烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， R^3O- ， $R^4S(O)_2NH$ ， $R^3C(O)NR^3-$ ， $(R^3)_2NC(O)-$ ， $R^3_2N-C(NR^3)-$ ， CN ， $R^3C(O)-$ ， N_3 ， $-N(R^3)_2$ ，或 $R^4OC(O)-NR^3-$ ；或

R^1 及 R^2 合併形成 $-(CH_2)_s-$ ，其中一個碳原子選擇性由選自： O ， $S(O)_m$ ， $-NC(O)-$ ， NH 及 $-N(COR^4)-$ 之一部分替代；

R^3 係選自：氫，芳基，取代芳基，雜環基，取代雜環基， C_1-C_6 烷基及 C_3-C_{10} 環烷基；

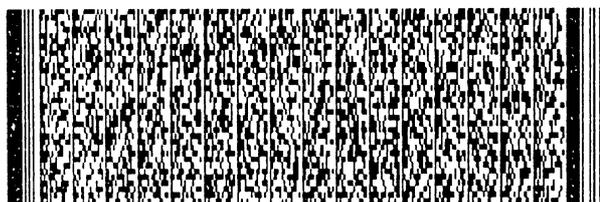
R^4 係選自：芳基，取代芳基，雜環基，取代雜環基， C_1-C_6 烷基及 C_3-C_{10} 環烷基；

m 為 0，1 或 2；

n 為 1，2，3 或 4；

p 為 0 或 1 至 100 之整數；及

q 為 0 或 1，但若 p 為 0，則 q 為 1；及

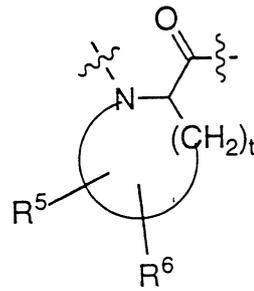


五、發明說明 (18)

r 為 1, 2 或 3 ;

s 為 3, 4 或 5 。

本共軛物之某些寡肽包含以親水部分取代之環狀胺基酸，先前以 "Haa" 表示其也可以下式表示：



其中：

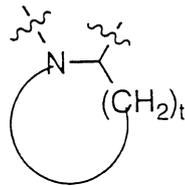
R^5 係選自 HO- 及 C_1-C_6 烷氧基；

R^6 係選自 氫，鹵原子， C_1-C_6 烷基，HO- 及 C_1-C_6 烷氧基；

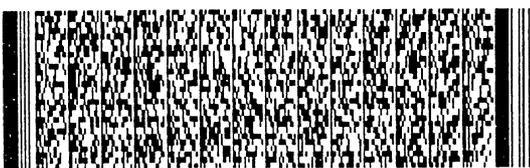
及

t 為 3 或 4 。

結構式

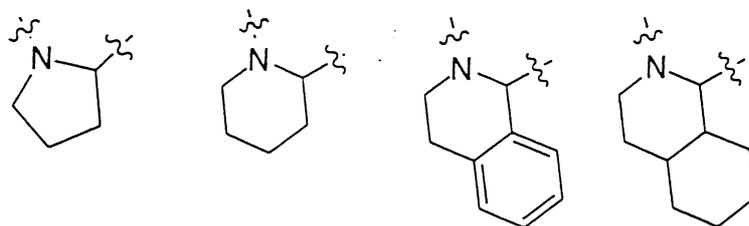


表示環中含 5 或 6 員之環狀胺基部分，此種環狀胺基可選擇性稠合至苯基或環己基環。此種環狀胺基部分之例包括但



五、發明說明 (19)

非限於下列特定結構式：



本發明之共軛物具有非對稱中心且呈外消旋物，外消旋混合物及個別非對映異構物存在，而全部可能的異構物包括光學異構物皆含括於本發明之範圍。當任何變數(例如芳基，雜環基， R^3 等)於任何成分中出現多於一次時，其於各次出現之定義彼此無關。例如 $HO(CR^1R^2)_2-$ 表示 $HOCH_2CH_2-$ ， $HOCH_2CH(OH)-$ ， $HOCH(CH_3)CH(OH)-$ 等。又，唯有於取代基及/或變數之組合可獲得穩定化合物時才容許取代基及/或變數的組合。

如此處使用「烷基」及芳烷基及類似術語之烷基部分預期含括具有特定數目碳原子之分支及直鏈飽和脂族烴基；「烷氧基」表示具有指定碳原子數之烷基透過一個氧橋附接。

如此處使用「環烷基」意圖含括具有特定碳原子數之非芳族環狀烴基。環烷基之例包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基等。

「烯基」包括具有特定數目之碳原子且含一或多個雙鍵之基。烯基之例包括乙烯基，烯丙基，異丙烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，環丙烯基，環丁烯基，環戊烯基，

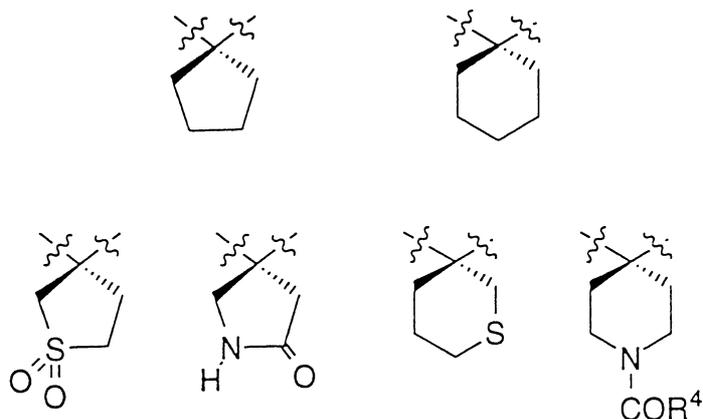


五、發明說明 (21)

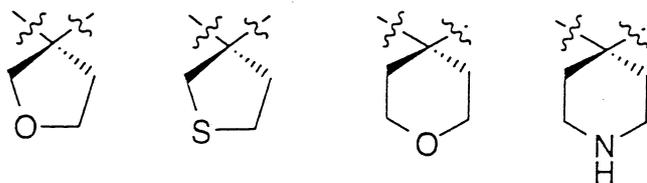
基氮雜唑基，嘔唑基，2-氧基六氫吡嗪基，2-氧基六氫吡啶基，2-氧基吡咯啶基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，吡啶基，吡嗪基，吡唑啶基，吡唑基，嗒嗪基，噻啶基，吡咯啶基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，四氫呋喃基，四氫異喹啉基，四氫喹啉基，噻嗎啉基，噻嗎啉基亞胂，噻唑基，噻唑啉基，噻吩并呋喃基，噻吩并噻吩基及噻吩基。

如此處使用「取代 C_{1-8} 烷基」，「取代芳基」及「取代雜環基」包括除附接至其餘化合物之附接點外含有1至3個取代基部分。此種額外取代基係選自F，Cl，Br， CF_3 ， NH_2 ， $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ， NO_2 ，CN， $(C_1-C_6 \text{ 烷基})O-$ ， $-OH$ ， $(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_m-$ ， $(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)NH-$ ， $H_2N-C(NH)-$ ， $(C_1-C_6 \text{ 烷基})C(O)-$ ， $(C_1-C_6 \text{ 烷基})OC(O)-$ ， N_3 ， $(C_1-C_6 \text{ 烷基})OC(O)NH-$ 及 C_1-C_{20} 烷基。

當 R^1 及 R^2 組合形成 $-(CH_2)_5-$ 時，如此定義之環狀部分及含雜原子之環狀部分包括但非限於：

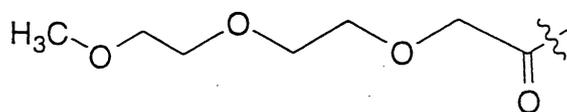


五、發明說明 (22)

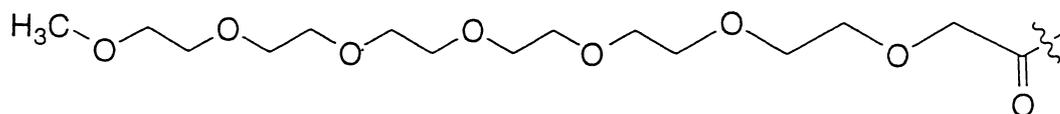


如此處使用「羥化」一詞表示於環系之可取代碳上之取代可以羥基部分敘述。如此處使用「多羥化」一詞表示所述環系之二或多個可取代碳被2, 3或4個羥基部分取代。

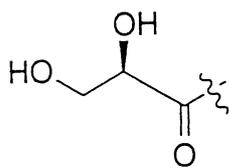
如此處使用「PEG」一詞表示某些具有指定之伸乙基氧亞單位數之含聚乙二醇取代基。如此PEG(2)一詞表示



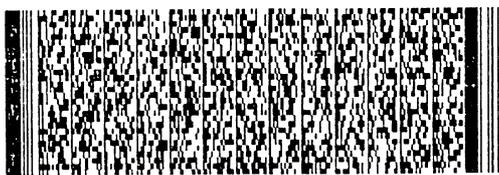
及PEG(6)表示



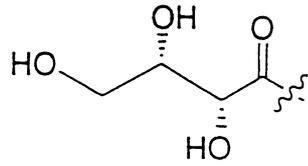
如此處使用"(d)(2,3-二羥丙醯基)"一詞表示如下結構式：



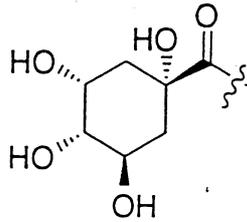
如此處使用"(2R,3S)2,3,4-三羥丁醯基"一詞表示如下結構式：



五、發明說明 (23)

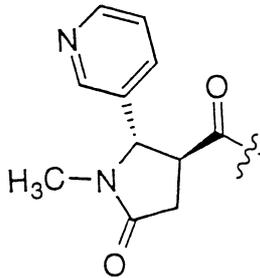


如此處使用「啞啞基」一詞表示如下結構式：



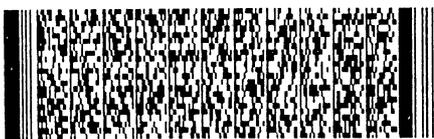
或其非對映異構物。

如此處使用「可鐵寧基(cotininylyl)」表示如下結構式：

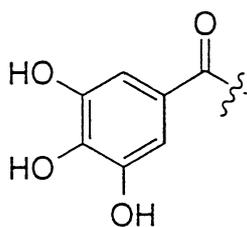


或其非對映異構物。

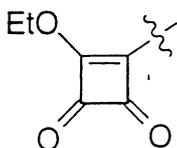
如此處使用「五倍子醯基(gallylyl)」一詞表示如下結構式：



五、發明說明 (24)

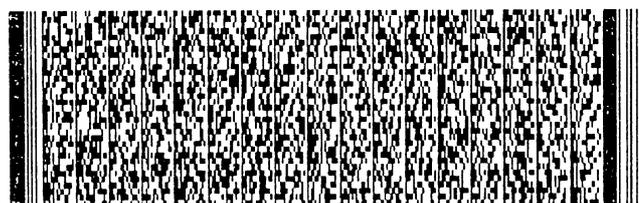


如此處使用"4-乙氧方醯基(squarate)"表示如下結構式：



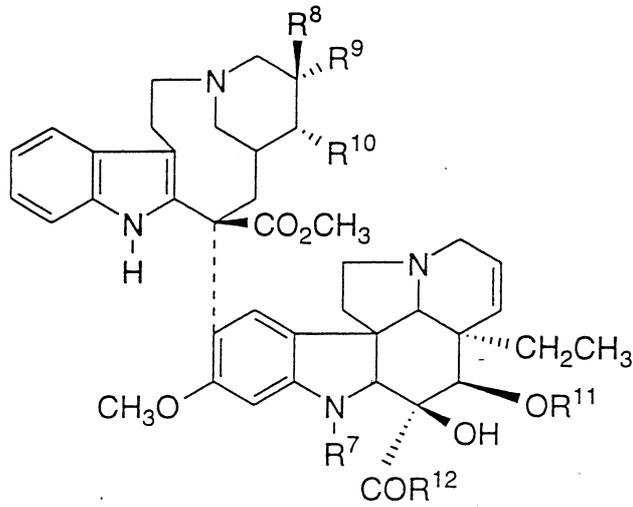
用於本發明之共軛物之細胞毒劑可選自長春花生物鹼細胞毒劑。此類中特別有用之成員包括例如長春花生物鹼選自長春鹼，文克里斯汀(vincristine)，白諾西丁(leurosidine)，文得欣(vindesine)，文諾賓(vinorelbine)，那維賓(navelbine)，白諾辛(leurosine)等或其光學異構物。須瞭解本發明之共軛物含有寡肽透過氧原子附接至長春花生物鹼之C-4。因此某些於該氧含有乙醯基部分之長春花生物鹼於偶合至寡肽(或選擇性鍵聯基單位)前必須先脫乙醯化。此外，業界人士可對所需細胞毒劑進行化學改質俾使化合物反應更方便製備本發明之共軛物。

本發明之4-脫乙醯基長春花生物鹼細胞毒性之較佳組別包括下式藥物：



五、發明說明 (25)

式I長春花生物鹼藥物組別：

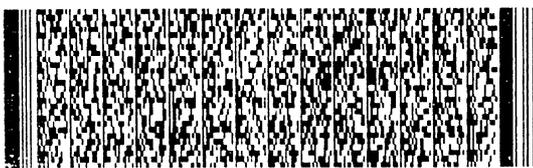


(1)

其中

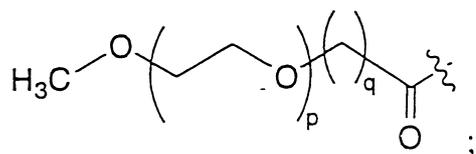
R⁷ 為 H, CH₃ 或 CHO ;當 R⁹ 及 R¹⁰ 單獨時, R¹⁰ 為 H, 及 R⁸ 及 R⁹ 中之一者為乙基及另一者為 H 或 OH ;當 R⁹ 及 R¹⁰ 共同形成雙鍵時, R⁸ 為乙基 ;R¹¹ 為 氫 ;R¹² 為 OH, O-(C₁-C₃ 烷基), 或 NH₂ 。

本發明之寡肽-細胞毒劑共軛物其中細胞毒劑為較佳細胞毒劑 4-O-脫乙醯基長春鹼可以如下通式 Ia 說明：

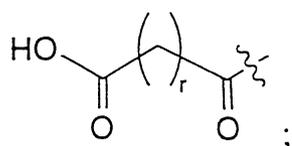


五、發明說明 (27)

d)



e)



f) 乙氧方醯基；及

g) 可鐵寧基；

R^1 及 R^2 分別選自：氫，OH， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基， C_1-C_6 芳烷基及芳基；

R^{1a} 為 C_1-C_6 -烷基，羥化 C_3-C_8 -環烷基，多羥化 C_3-C_8 -環烷基，羥化芳基，多羥化芳基或芳基，

R^9 為氫， $(C_1-C_3$ 烷基)-CO 或氯取代 $(C_1-C_3$ 烷基)-CO；

W 係選自分支或直鏈 C_1-C_6 -烷基，環戊基，環己基，環庚基或雙環[2.2.2]辛烷基；

n 為 1，2，3 或 4；

p 為 0 或 1 至 100 之整數；

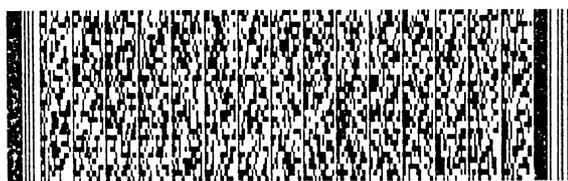
q 為 0 或 1，但若 p 為 0，則 q 為 1；

r 為 1，2 或 3；

t 為 3 或 4；

u 為 0，1，2 或 3，

或其醫藥可接受性鹽或光學異構物。



五、發明說明 (28)

較佳XL為一鍵結。

本案具體例中寡肽R部分係選自：

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerPro；(序列識別編號：84)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerGly；(序列識別編號：85)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerSar；(序列識別編號：86)

Ac-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro；(序列識別編號：87)

Ac-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-SerVal；(序列識別編號：88)

Ac-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-4-反-L-Hyp；(序列識別編號：89)

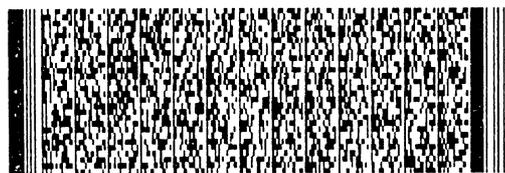
Ac-Abu-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Pro；(序列識別編號：90)
羥乙醯基Abu-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Pro；(序列識別編號：91)

乙醯基3-PALSer-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro；(序列識別編號：92)

Ac--4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Val；(序列識別編號：93)

Ac--4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Leu；(序列識別編號：94)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSer4-反-L-Hyp；(序列識



五、發明說明 (29)

別編號：95)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerPro；(序列識別編號：96)

Ac-SerSerChgGlnSerGly；(序列識別編號：98)

Ac-SerSerChgGlnSerSer-4-反-L-Hyp；(序列識別編號：99)

Ac-SerSerChgGlnSerSerPro；(序列識別編號：100)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerAla；(序列識別編號：103)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerChg；(序列識別編號：104)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerSar；(序列識別編號：105)

Ac-SerSerChgGlnSerSerHyp；(序列識別編號：106)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerPro；(序列識別編號：107)

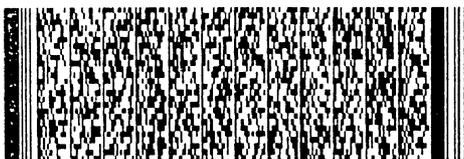
Ac-AbuSerSerChgGlnSer(dSer)Pro；(序列識別編號：108)

Ac-AbuSerSerChgGlnSerSerPro；(序列識別編號：109)

Ac-SerSerChgGlnSerSerPro；(序列識別編號：111)

Ac-4-反-L-HypSerSerChg(dGln)SerSerPro；(序列識別編號：114)

Ac-4-反-L-HypSerSerChg(dGln)(dSer)SerPro；(序列識別編號：115)

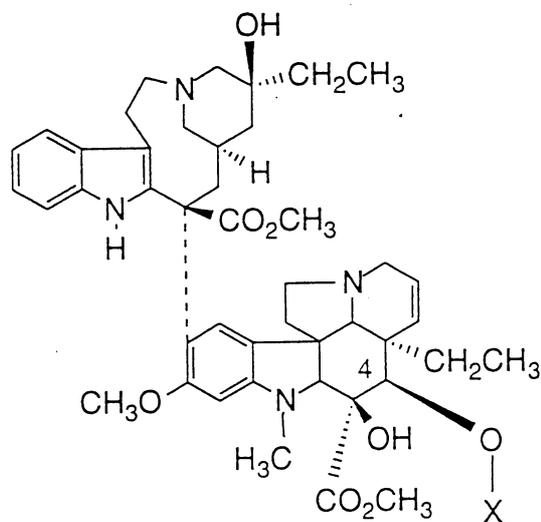


五、發明說明 (30)

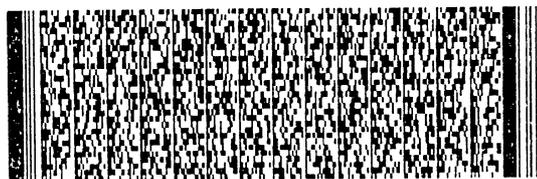
Ac-SerChgGln-SerSerPro ; (序列識別編號 : 116)
 Ac-SerChgGlnSerSer-4-反-L-Hyp ; (序列識別編號 : 117)
 Ac--SerChgGlnSerSerSar ; (序列識別編號 : 118)
 Ac-SerChgGlnSerSerAibPro ; (序列識別編號 : 119)
 Ac-SerChgGlnSerSerN-Me-Ala ; (序列識別編號 : 120)
 Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerPip ; (序列識別編號 : 124) 及
 Ac-SerChgGlnSerSerN-Me-dA ; (序列識別編號 : 125)

其中Abu為氨基丁酸，4-反-L-Hyp為4-反-L-羥脯胺酸，
 Pip為吡啶甲酸，3,4-DiHyp為3,4-二羥脯胺酸，3-PAL為
 3-吡啶基丙胺酸，Sar為肌胺酸及Chg為環己基甘胺酸。

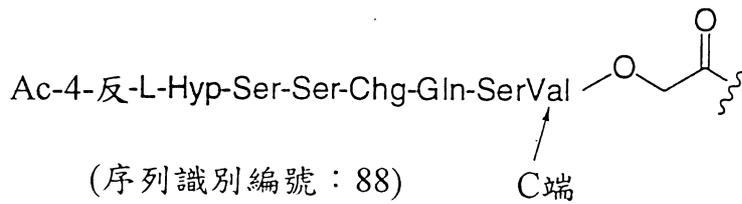
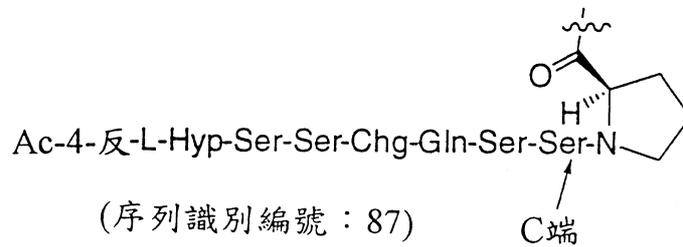
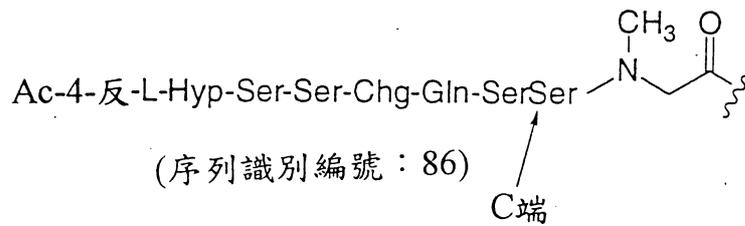
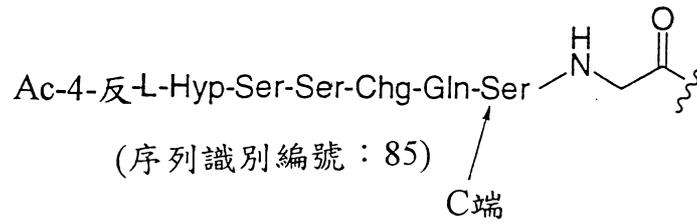
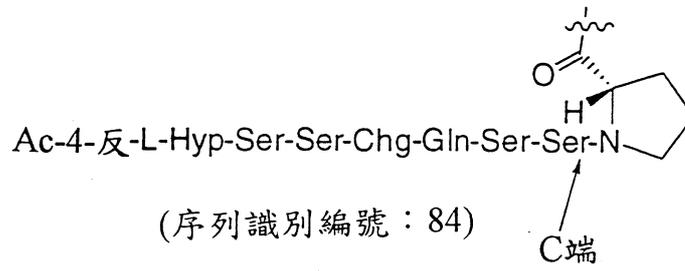
下列化合物為本發明之寡肽-脫乙酰基文克里斯汀共軛
 物之特例：



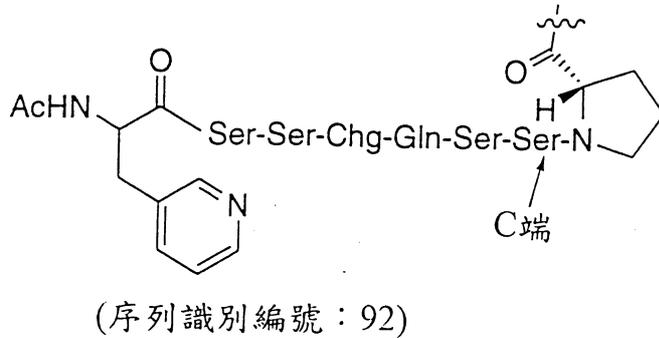
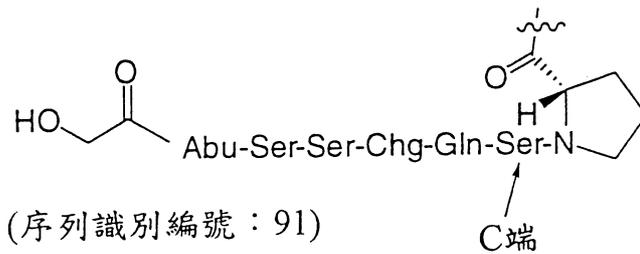
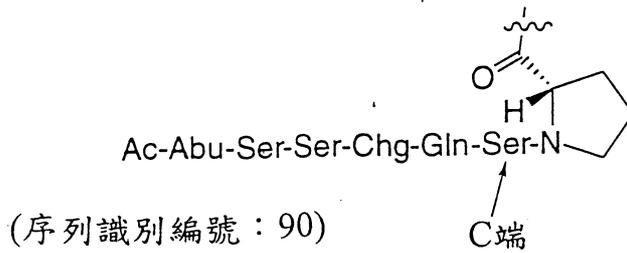
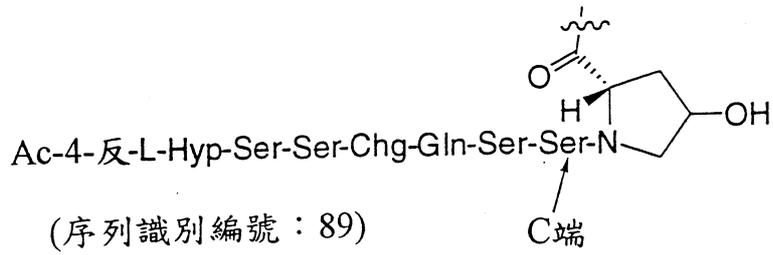
其中X為



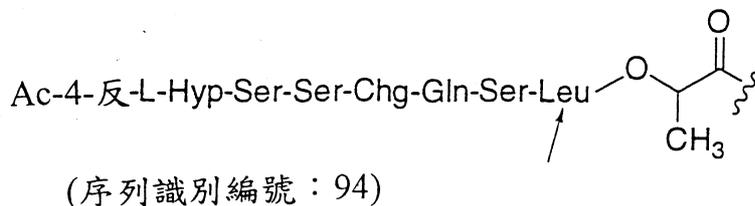
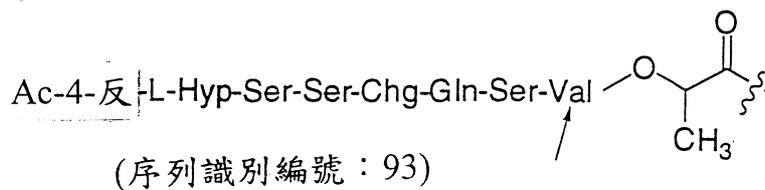
五、發明說明 (31)



五、發明說明 (32)



五、發明說明 (33)



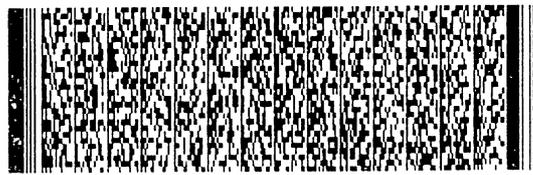
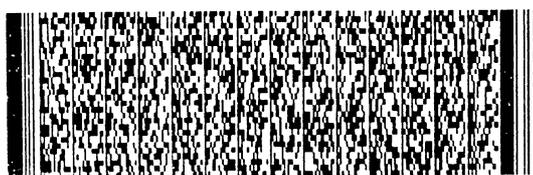
或其醫藥可接受性鹽或光學異構物。

本發明之寡肽，肽亞單位及肽衍生物(亦名「肽類」)可藉習知肽合成技術較佳藉固相技術由組成胺基酸合成。然後肽類藉反相高效液相層析(HPLC)純化。

肽合成之標準方法揭示於例如下列研究工作：

Schroeder等「肽類」，第I卷，學術出版社1965年；
Bodansky等「肽合成」，科技出版社1966年；McOmie(編輯)「有機化學保護基」，Plenum出版社1973年；Barany等「肽類：分析、合成、生物學」²，第1章，學術出版社，1980年，及Stewart等「固相肽合成」，第二版，Pierce化學公司，1984年。此等研究工作之教示皆併述於此以供參考。

可藉標準肽合成技術合併入本共軛物之含親水取代基之適當取代環狀胺基酸本身為市面可得或易藉業界眾所周知或此處敘述之技術合成。此處適當取代脯胺酸之合成述於下列文章及其中引述之參考文獻：J. Ezquerra et al.,



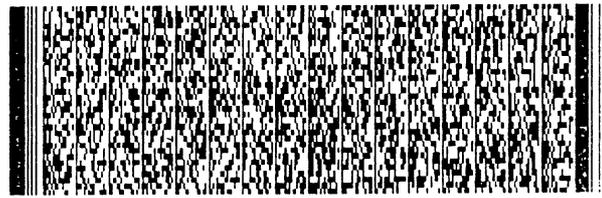
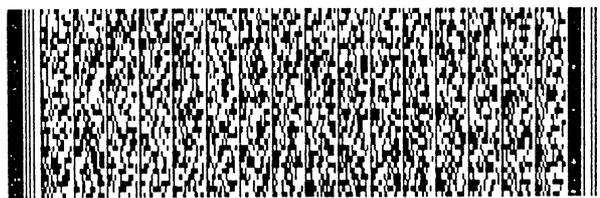
五、發明說明 (34)

J. Org. Chem. 60 : 2925-2930 (1995) ; P. Gill and W.D. Lubell, J. Org. Chem., 60 : 2658-2659 (1995) ; 及M.W. Holladay et al., J. Med. Chem., 34 : 457-461 (1991)。此等研究工作之教示併述於此以供參考。

本發明化合物之醫藥可接受性鹽包括例如由無毒無機酸或有機酸生成之習知本發明化合物之無毒鹽。例如此種習知無毒鹽包括衍生自無機酸之鹽，例如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，胺基磺酸，磷酸，硝酸等；及由有機酸製備之鹽例如乙酸，丙酸，丁二酸，乙醇酸，硬脂酸，乳酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，抗壞血酸，帕末伊酸(pamoic)，馬來酸，羥馬來酸，苯基乙酸，麩胺酸，苯甲酸，水楊酸，對胺基苯磺酸，2-乙醯氧苯甲酸，反丁烯二酸，甲苯磺酸，甲烷磺酸，乙烷二磺酸，草酸，羥乙基磺酸，三氟乙酸等。

包含含PSA切割位置之寡肽及長春花生物鹼細胞毒劑之本發明之共軛物可藉醫藥化學界眾所周知之技術合成。例如長春花藥物之羥基部分可共價附接至羧基端之寡肽故形成酯鍵。供此項目的之用，可使用化學劑例如HBTU與HOBT之組合，BOP與咪唑之組合，DCC與DMAP之組合等。羧酸也可藉由形成硝基苯基酯等活化及於DBU(1,8-二吡雙環[5,4,0]十一碳-7-烯)存在下反應。

業界人士瞭解合成本發明化合物時，可能於對分子其它部分進行預定反應時需要保護起始化合物及中間物之多個反應性官能基。於所需反應完成後或於任何預定時間，通

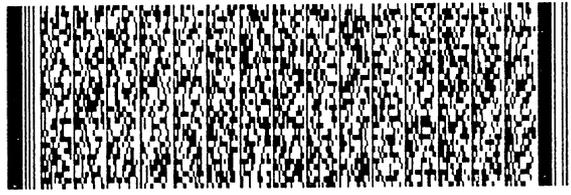
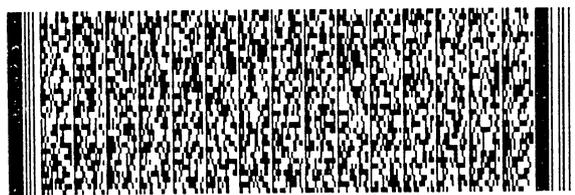


五、發明說明 (35)

常保護基可藉例如水解或氫解手段去除。此種保護及脫保護步驟為有機化學界習知。業界人士可參照有機化學保護基，McOmie，編輯，Plenum Press, NY, NY (1973)；及有機合成之保護基，Greene，編輯，約翰威利父子公司，NY, NY (1981)有關可用於製備本發明化合物之保護基之教示。

僅供舉例說明目的，有用的胺基保護基包括例如 C_1-C_{10} 烷醯基如甲醯基，乙醯基，二氯乙醯基，丙醯基，己醯基，3,3-二乙基己醯基， γ -氯丁醯基等； C_1-C_{10} 烷氧羰基及 C_5-C_{15} 芳氧羰基如第三丁氧羰基， C_6H_5 氧羰基，烯丙氧羰基，4-硝基 C_6H_4 氧羰基；苄基甲氧羰基及桂皮醯基氧羰基；鹵- (C_1-C_{10}) -烷氧羰基如2,2,2-三氯乙氧羰基；及 C_1-C_{15} 芳基烷基及烯基如 C_6H_5 基，苄基，烯丙基，三苯甲基等。其它常用胺基保護基為以 β -酮-酯類如乙醯乙酸甲酯或乙酯製備之烯胺形式。

有用的羧基保護基包括例如 C_1-C_{10} 烷基如甲基，第三丁基，癸基，鹵素- C_1-C_{10} 烷基如2,2,2-三氯乙基，及2-碘乙基； C_5-C_{15} 芳基烷基如 C_6H_5 基，4-甲氧 C_6H_4 基，4-硝基 C_6H_4 基，三苯甲基，二苯甲基； C_1-C_{10} 烷醯氧甲基如乙醯氧甲基，丙醯氧甲基等；及下列基例如苯甲醯基，4-鹵苯甲醯基，烯丙基，二甲基烯丙基，三- (C_1-C_3) 烷基矽烷基例如三甲基矽烷基， β -對甲苯磺醯乙基， β -對硝基苯磺乙基，2,4,6-三甲基 C_6H_2 基， β -甲硫乙基， C_6H_5 醯亞胺基甲基，2,4-二硝基-苯基亞磺醯基，2-硝基二苯甲基及相關基。



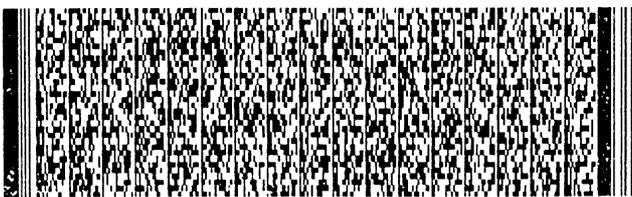
五、發明說明 (36)

同理，有用的羥基保護基包括例如甲醯基，氯乙醯基，基，二苯甲基，三苯甲基，4-硝基苄基，三甲基矽烷基，苯甲醯基，第三丁基，甲氧甲基，四氫吡喃基等。

至於與脫乙醯基長春鹼組合之寡肽之較佳具體例，下列反應圖示例說明本發明之共軛物之合成。

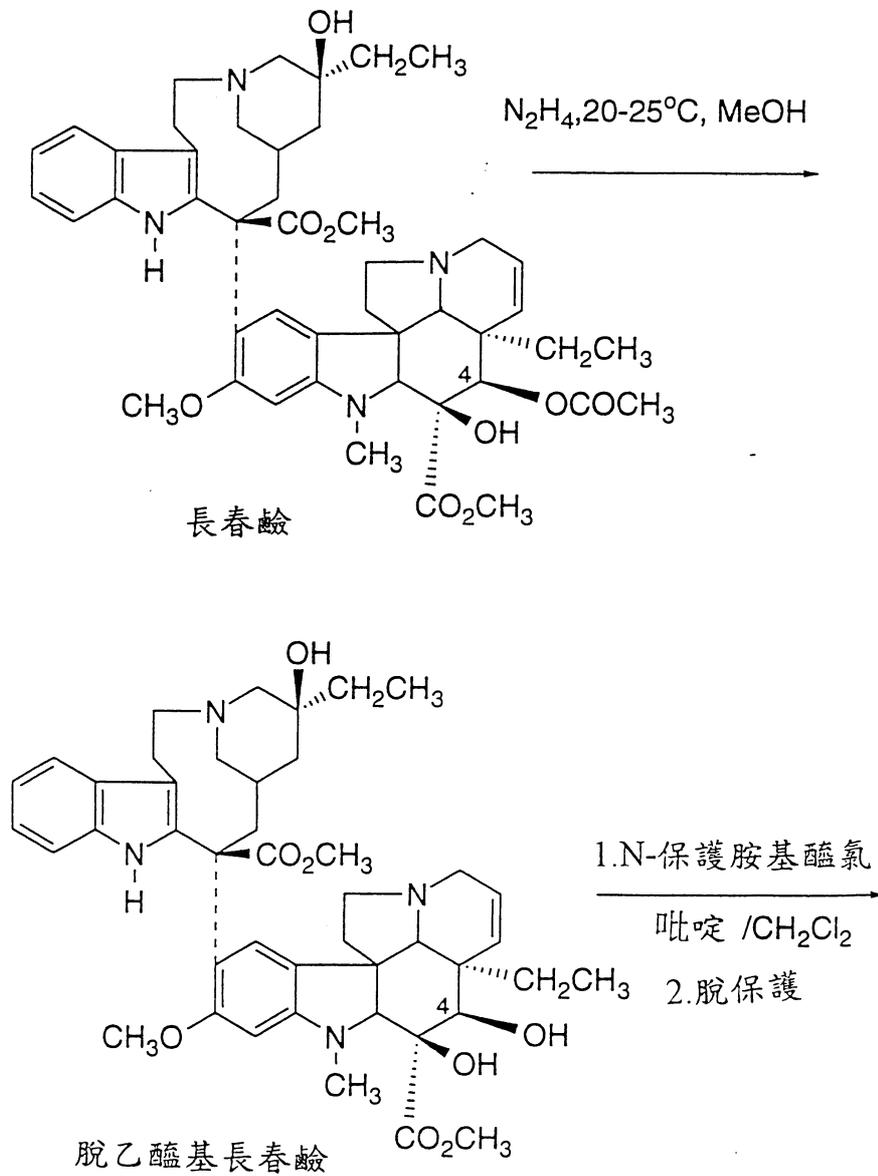
反應圖I示例說明本發明之寡肽與長春花生物鹼細胞毒劑長春鹼之共軛物之製備，其中4-脫乙醯基長春鹼之氧係附接於寡肽C端。雖然其它反應順序也可用於形成此種共軛物，但發現初步附接單一胺基酸至4-氧基隨後附接其餘寡肽序列至該胺基酸為較佳方法。也發現3,4-二氫-3-羥-4-氧基-1,2,3-苯并三吡啶(ODHBT)可用於替代HOAt用於最終偶合步驟。

反應圖II示例說明本發明之寡肽之共軛物之製備，其中羥烷酸用作長春花藥物與寡肽間之鍵聯基。



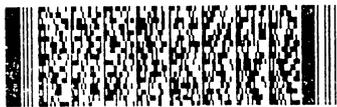
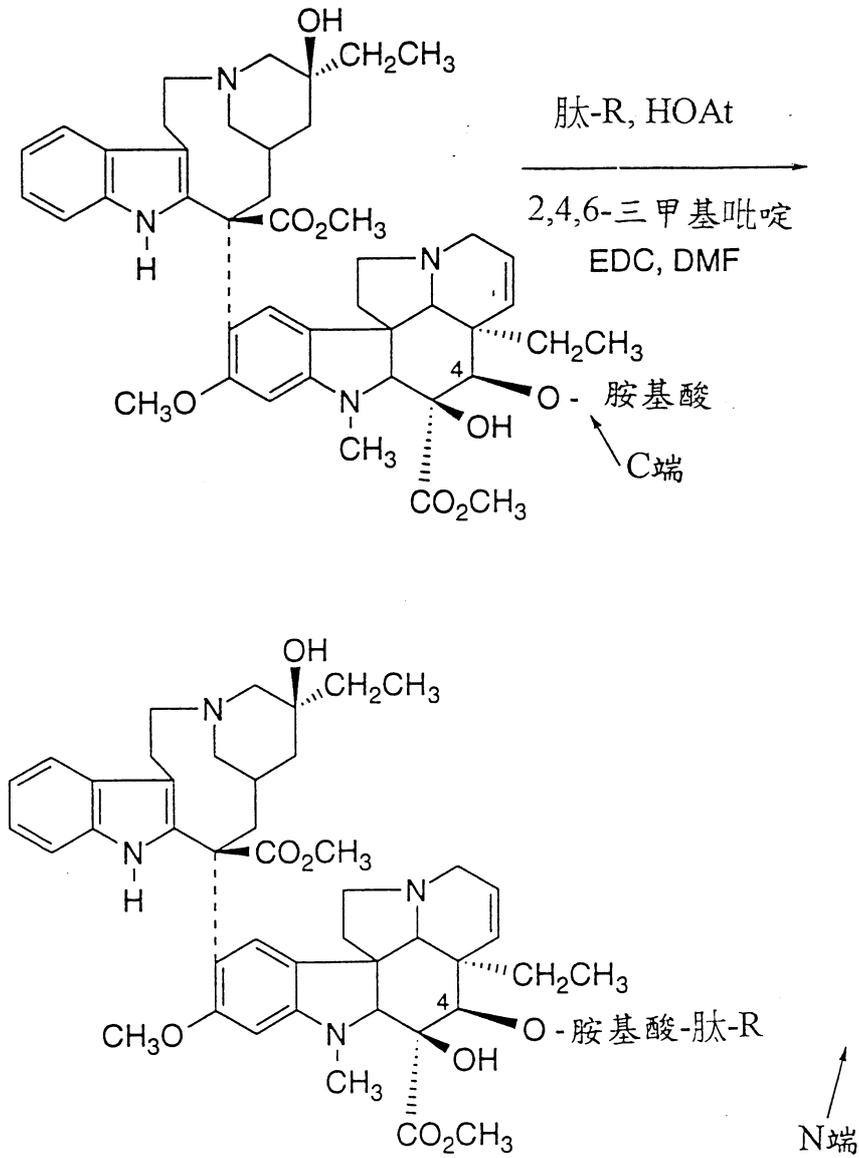
五、發明說明 (37)

反應圖I



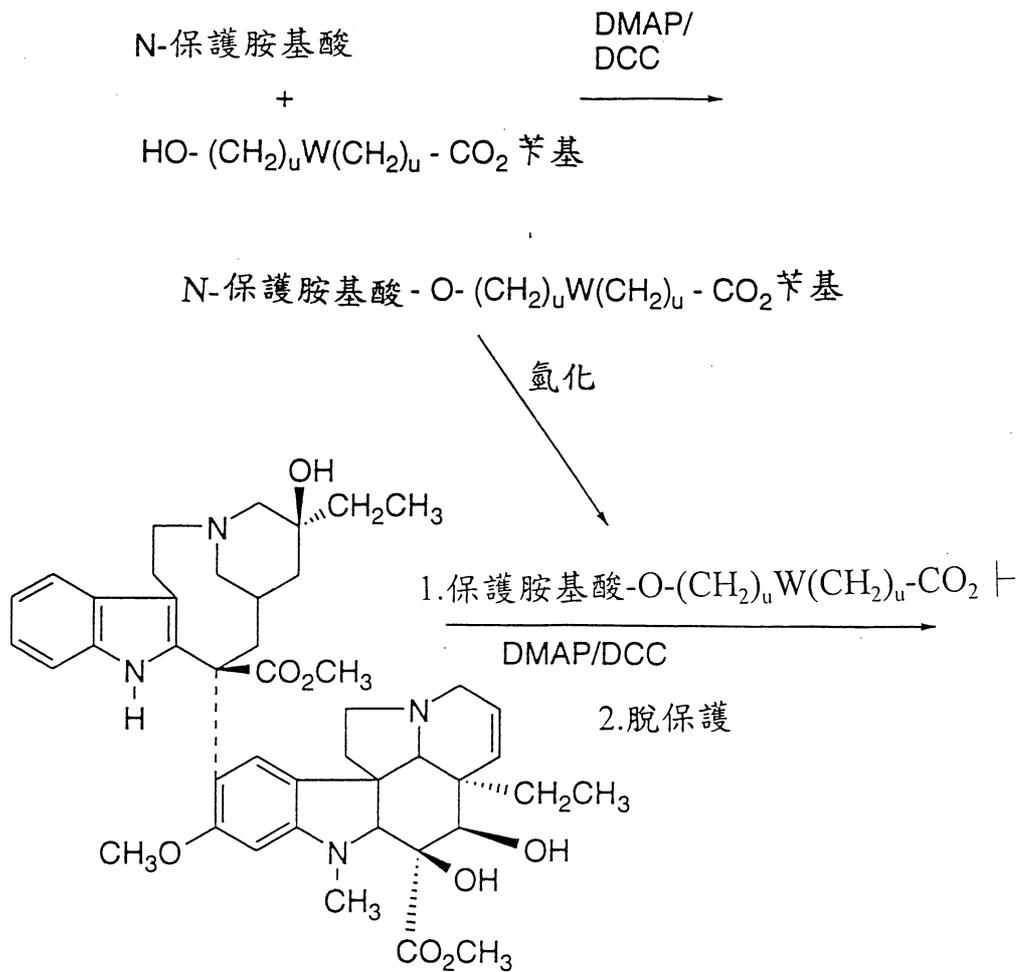
五、發明說明 (38)

反應圖I(續)



五、發明說明 (39)

反應圖II



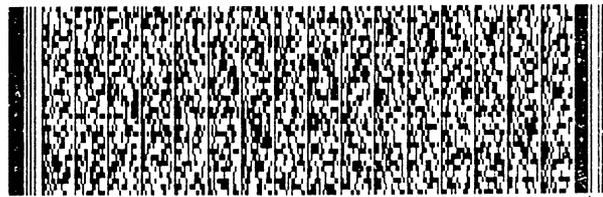
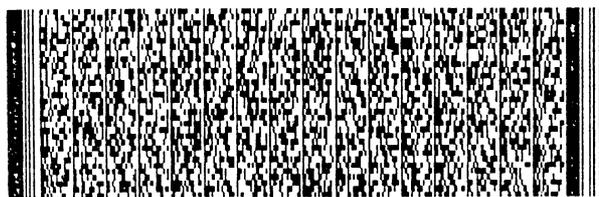
五、發明說明 (41)

本發明之寡肽-細胞毒劑共軛物可用於治療以異常細胞或異常細胞增生為特徵的疾病，包括惡性病或良性病，其中該等細胞係以分泌具有酶活性之PSA為特徵。此等疾病包括但非限於前列腺癌，良性前列腺肥大，轉移前列腺癌，乳癌等。

本發明之寡肽-細胞毒劑共軛物係以醫藥組合物形式投予病人，組合物包含本發明之共軛物及醫藥可接受性載劑、賦形劑或稀釋劑。如此處使用「醫藥可接受性」表示可用於治療或診斷溫血動物之藥劑包括例如人，馬，豬，牛，鼠，犬，貓或其它哺乳類及禽或其它溫血動物。較佳投藥模式為腸外投藥，特別經由靜脈、肌肉、皮下、腹內或淋巴內途徑投藥。此種配方可使用業界人士熟知之載劑、稀釋劑或賦形劑製備。就此方面而言可參考例

如Remington醫藥科學第16版，1980年，Mack出版公司，Osol等編輯。組合物包括蛋白質如血清蛋白例如人血清白蛋白，緩衝劑或緩衝物質如磷酸鹽，其它鹽類或電解質等。適當稀釋劑包括例如無菌水，等張鹽水，稀葡萄糖水溶液，多羥基醇或醇之混合物，例如甘油，丙二醇，聚乙二醇等。組合物可含有保藏劑如苯乙醇，甲基及丙基對羥苯甲酸酯，柳硫汞等。若有所需組合物可包括約0.05至約0.20%重量比抗氧化劑如偏亞硫酸氫鈉或亞硫酸氫鈉。

如此處使用「組合物」一詞意圖含括包含特定量之特定成分之產物，以及可直接或間接由特定量之特定成分組合形成的產物。



五、發明說明 (42)

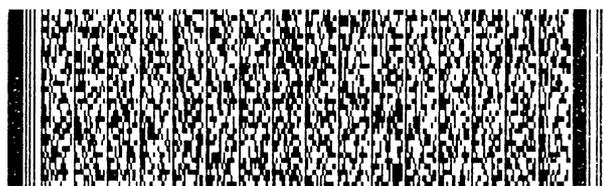
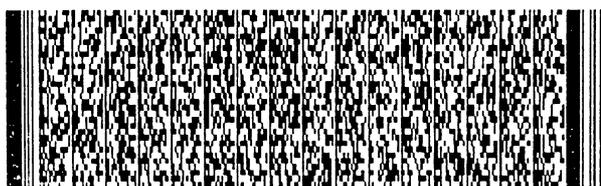
醫藥組合物可呈無菌注射水溶液劑型。可使用之可接受性媒劑及溶劑為水，林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。

無菌注射製劑也可為無菌注射水包油型為乳液劑，此處活性成分係溶解於油相。例如活性成分可首先溶解於大豆油與卵磷脂混合物。然後由溶液引進水與甘油混合物及加工處理形成微乳液劑。

注射用溶液劑或微乳液可藉局部大劑量注射引進病人血流。另外也較佳以可維持穩定循環濃度化合物之方式投予溶液劑或微乳液劑。為了維持此種恆定濃度，可使用連續靜脈輸注裝置。此種裝置之一例為Deltec CADD-PLUS™ 型號5400靜脈幫浦。

醫藥組合物可呈無菌注射用水性或油性懸浮液劑供肌肉及皮下投藥。懸浮液劑可根據已知技術使用適當分散劑或濕潤劑及前述懸浮劑配方。無菌注射用製劑亦可為無菌注射用溶液或懸浮液於無毒腸外可接受性稀釋劑或溶劑例如於1,3-丁二醇之溶液。此外無菌固定油習知用作溶劑或懸浮介質。用於此項目的可使用任何品牌的固定油包括合成一-或二酸甘油酯類。此外脂肪酸類如油酸可用於製備注射劑。

供靜脈投藥，組合物較佳製備成病人之投藥量為約0.01至約1克共軛物。較佳投藥量為約0.2克至約1克共軛物。本發明之共軛物依據下列因素決定可於廣泛劑量範圍有效，例如待治療之病情或待修改之生物效應，共軛物投藥方式，病人年齡、體重及情況，以及其它由臨床醫師決定



五、發明說明 (43)

的因素。如此對指定病人之投藥量須依個別基準決定。

業界人士瞭解雖然於後文實例摘述特定反應劑及反應條件，但可作修改仍含括於本發明之精髓及範圍。下列製備例及實例係供進一步示例說明本發明而非限制性。

實例實例1

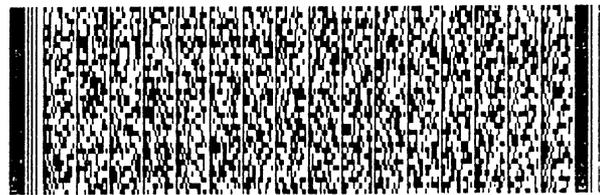
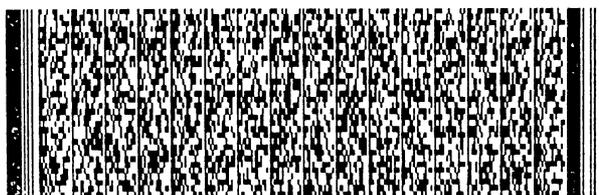
脫乙醯基長春鹼-4-0-(N-乙醯基-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro) 酯

步驟A： 4-脫乙醯基長春鹼之製備

2.40克(2.63毫莫耳)長春鹼硫酸鹽(Sigma V-1377)樣本於氮下溶解於135毫升絕對甲醇及以45毫升無水胼處理，溶液於20-25°C攪拌18小時。反應蒸發成稠厚糊，分配於300毫升二氯甲烷與150毫升飽和碳酸氫鈉間。水層以2次100毫升二氯甲烷洗滌及各3層二氯甲烷又以各100毫升水(2次)及飽和氯化鈉(1次)洗滌。合併有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑獲得標題化合物呈灰白色結晶固體。此材料儲存於-20°C至使用時。

步驟B： 4-脫乙醯基長春鹼4-0-(脯胺醯基)酯之製備

804毫克(1.047毫莫耳)4-脫乙醯基長春鹼樣本於氮下溶解於3毫升二氯甲烷及18毫升無水吡啶，以1.39克Fmoc-脯胺醯氯(Fmoc-Pro-Cl, Advanced Chemtech)處理，混合物於25°C攪拌20小時。藉HPLC分析顯示存在有未反應之起始物料脫乙醯基長春鹼，又加入0.50克Fmoc-Pro-Cl，又攪拌20小時而完成反應。加水(約3毫升)而與過量醯氯反



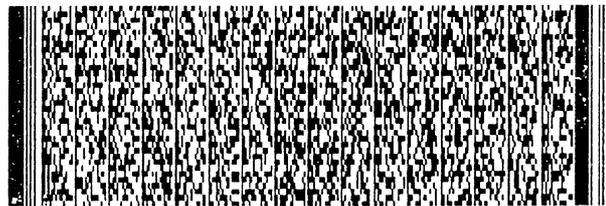
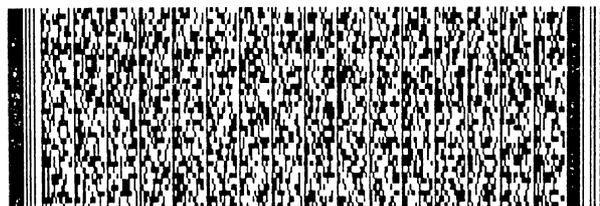
五、發明說明 (44)

應，然後溶液蒸發至乾及分配於300毫升乙酸乙酯與150毫升飽和碳酸氫鈉鹼，接著以飽和氯化鈉洗兩次。脫水(硫酸鈉)後於減壓下去除溶劑獲得橙褐色殘餘物，於其中加入30毫升DMF及14毫升六氫吡啶，5分鐘後溶液於減壓下蒸發獲得橙黃色半固體殘餘物。真空脫水約1小時，約200毫升水及100毫升醚添加至此物料，接著以振搖逐滴加入冰醋酸及超音波處理至完全溶解及水層達到穩定pH

4.5-5.0(濕pH範圍4-6試紙)為止。然後水層以1份100毫升醚洗滌，各醚層又以50毫升水洗滌。合併水層分成兩份於Waters C4 Delta-Pak柱 $15\ \mu\text{M}$ 300A接受製備性HPLC(A=0.1% TFA/H₂O；B=0.1% TFA/CH₃CN)，梯度溶離95至70% A/70分鐘。獲得匯集溶離分，濃縮及凍乾獲得標題化合物。

步驟C：N-乙醯基-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-WANG樹脂

始於0.5毫莫耳(0.61克)Fmoc-Ser(t-Bu)-WANG樹脂以0.82毫莫耳/克裝載，經保護之肽係於適合用於基於Fmoc/第三丁基合成之ABI型號430A肽合成儀上合成。使用之合成計畫為兩倍過量(1.0毫莫耳)如下經保護之胺基酸：Fmoc-Ser(t-Bu)-OH, Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Chg-OH, Fmoc-4-反-L-Hyp-OH；及乙酸(雙重偶合)。各偶合週期期間，Fmoc保護使用20%六氫吡啶於N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)去除接著以NMP洗滌。偶合係使用DCC及HOBT活化於NMP達成。合成完成時，肽樹脂經脫水獲得標題化合物。



五、發明說明 (45)

步驟D：N-乙醯基-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-OH

0.5毫莫耳前述肽樹脂懸浮於25毫升TFA接著加入各0.625毫升水及三異丙基矽烷，然後於25°C攪拌2.0小時。過濾割裂混合物，固體以TFA洗滌，溶劑於減壓下由濾液去除，殘餘物以醚研製獲得淡黃色固體，其藉過濾分離及真空脫水獲得標題化合物。

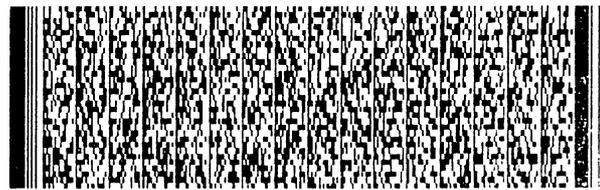
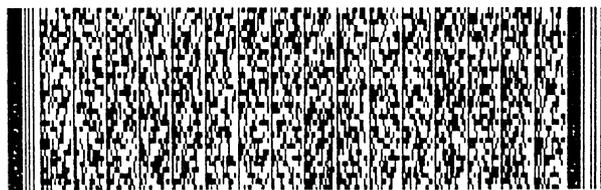
HPLC條件系統A：

柱... Vydac 15厘米#218TP5415, C18
 溶離劑... 梯度(95%A至50%A)經45分鐘
 A=0.1% TFA/H₂O, B=0.1%
 TFA/乙腈
 流速... 1.5毫升/分鐘

高解析度ES/FT-MS：789.3

步驟E：脫乙醯基長春鹼-4-0-(N-乙醯基-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro)酯

522毫克(0.66毫莫耳)步驟D之肽樣本及555毫克(約0.6毫莫耳)如前述製備之得自步驟B之4-脫乙醯基長春鹼4-0-(脯胺醯基)酯於氮下溶解於17毫升DMF。然後加入163毫克(1.13毫莫耳)1-羥-7-吡苳并三唑(HOAt)，及pH以2,4,6-三甲基吡啶調整至6.5-7(潮濕5-10 pH試紙範圍)，接著冷卻至0°C及加入155毫克(0.81毫莫耳)1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲胺醯亞胺(EDC)。於0-5°C持續攪拌至藉分析性HPLC(A=0.1% TFA/H₂O；B=0.1% TFA/CH₃CN)監測



五、發明說明 (46)

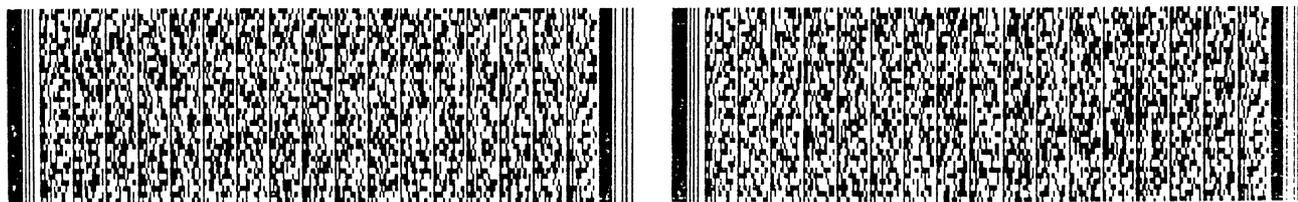
得反應完成為止，定期添加2, 4, 6-三甲基吡啶維持pH於6.5-7。經12小時後反應藉加入約4毫升水後續處理及攪動1小時後真空濃縮至小量容積及溶解於約150毫升5%乙酸，分成兩份於Waters C₁₈ Delta-Pak柱15 μ M 300A (A=0.1% TFA/H₂O ; B=0.1% TFA/CH₃CN)進行製備性HPLC，梯度溶離95至65% A/70分鐘。兩回合所得含較遲溶離產物之均勻溶離分(藉HPLC評估，系統A，95至65% A/30分鐘)經匯集及濃縮至約50毫升容積並通過約40毫升AG4X4離子交換樹脂(乙酸酯循環)，接著凍乾獲得標題化合物呈凍乾粉末。

高解析度ES/FT-MS : 1637.0

實例1A

脫乙醯基長春鹼-4-0-(N-乙醯基-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro)酯乙酸鹽

4.50克(3.7毫莫耳)4-0-(脯胺醯基)脫乙醯基長春鹼TFA鹽樣本(如實例1步驟B所述製備)於氮下溶解於300毫升DMF，溶液冷卻至0°。然後加入1.72克(10.5毫莫耳)3,4-二氫-3-羥-4-氧基-1,2,3-苯并三吡啶(ODHBT)，pH以N-甲基嗎啉(NMM)調整至7.0(濕潤5-10範圍pH試紙)，接著逐份加入4.95克(5.23毫莫耳)實例1步驟D之N-乙醯基-七肽，各次添加間使其完全溶解。pH再度以NMM調整至7.0，加入1.88克(9.8毫莫耳)1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)，接著溶液於0-5°C攪拌至藉分析性HPLC(系統A)監測得偶合完成為止，定期添加NMM將pH維持於約7。分析顯示主要成分之停駐時間為26.3分鐘，前方



五、發明說明 (47)

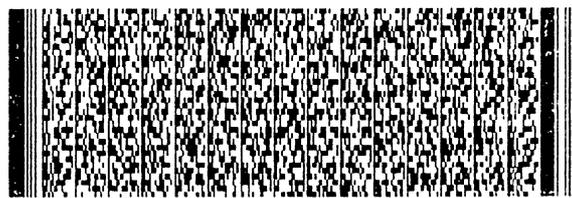
為26.1分鐘之小量成分(約10%)，識別為標題化合物之D-Ser異構物。20小時後反應藉加入30毫升水後續處理及攪拌1小時後真空濃縮至小量容積及溶解於約500毫升20%乙酸，分成12份於Waters C₁₈ Delta-Pak柱15mM 300A (A=0.1% TFA/H₂O ; B=0.1% TFA/CH₃CN)接受製備性HPLC，梯度溶離85至65% A/90分鐘，流速80毫升/分鐘。

均質溶離份(藉HPLC系統C評估)，占總流量之約1/4經匯集及濃縮至約150毫升容積並通過約200毫升Bio-Rad AG4X4離子交換樹脂(乙酸鹽週期)接著凍乾溶離分獲得標題化合物乙酸鹽呈凍乾粉末：停駐時間(系統A) 26.7分鐘，98.9%純質；高解析度ES/FT-MS m/e 1636.82；胺基酸組成分析20小時，100℃，6N鹽酸(理論值/實測值)，Ser4/3.91(校正)，Glu 1/0.92(Gln轉成Glu)，Chg 1/1.11，Hyp 1/1.07，Pro 1/0.99，肽含量0.516毫莫耳/毫克。

進一步組合均質溶離分及純化去除副溶離分，如前述經由約500毫升離子交換樹脂加工處理獲得額外量之標題化合物。

HPLC條件，系統A：

柱...	Vydac 15厘米#218TP5415，C18
流速...	1.5毫升/分鐘
溶離劑...	梯度(95%A至50%A)經45分鐘
A=0.1% TFA/H ₂ O, B=0.1% TFA/乙腈	
波長...	214 nm, 280 nm

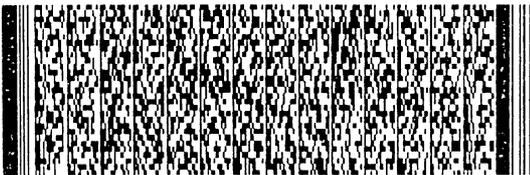


五、發明說明 (48)

HPLC 條件，系統C：

柱...	Vydac 15 厘米#218TP5415, C18
流速...	1.5 毫升/分鐘
溶離劑...	梯度(85%A至65%A)經30分鐘
A=0.1% TFA/H ₂ O, B=0.1% TFA/乙腈	
波長...	214 nm, 280 nm

表1顯示藉實例1及1A所述程序製備之其它肽-長春花藥物共軛物，但利用適當胺基酸殘基及封阻基醯化。除非另行指示否則係製備及試驗共軛物之乙酸鹽。



五、發明說明 (49)

表 1

序列 識別 編號	肽-長春花藥物共軛物	藉約克(York)PSA 至 50%酶基質 切割時間(分鐘)
95	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQ-SS-4-反-L-Hyp)- dAc-VIN	13
96	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQ-S-P)-dAc-VIN	1 小時=8%
90	4-O-(Ac-Abu-SSChgQ-SP)-dAc-VIN	80
91	4-O-((2-OH)Ac-Abu-SSChgQ-S-P)-dAc-VIN	110
92	4-O-(Ac-3-Pal-SSChgQS-P)-dAc-VIN	80
97	4-O-(Ac-3-Pal-SSChgQ(dS)-P)-dAc-VIN	3 小時=0%
93	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSL-乳醯胺)-dAc-VIN	10(略微分解)
94	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSV-乳醯胺)-dAc-VIN	7(穩定)
88	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSV-乙醇醯基)-VIN	8
85	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQS-Glycine)-(dAc)-VIN	30
86	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSS-Sar)-(dAc)-VIN	32
84	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSSPro)-(dAc)-VIN	17
87	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSS-(d)-Pro)-(dAc)-VIN	1 小時=34%
98	4-O-(Ac-SSChgQS-Gly)-(dAc)-VIN	55
99	4-O-(Ac-SSChgQ-SS-4-反-L-Hyp)-dAc-VIN	22
100	4-O-(Ac-SSChgQ-SS-P)-dAc-VIN	15
101	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQ-S(dS)-4-反-L-Hyp)- dAc-VIN	1 小時=12%

4-反-L-Hyp 為 反-4-羥-L-脯胺酸

當 n 大於 1 時；值為平均值



五、發明說明 (50)

序列 識別 編號	肽-長春花藥物共軛物	藉約克(York)PSA 至 50%酶基質 切割時間(分鐘)
102	(4-O)-Ac-(4-反-L-Hyp)SSChgQ-SL-(dAc)-VIN	35
103	Ac-4-反-L-HypSSChgQS-(4-O-Ala)-(dAc)-VIN	23(prod 轉成 4-O-A-dAc-VIN)
104	Ac-4-反-L-HypSSChgQSChg-(4-O-乙醇醯基)-VIN	12
105	Ac-4-反-L-HypSSChgQSS-(4-O-Sar)-(dAc)-VIN	15
102	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSL-乳醯基)-(dAc)-VIN	10
106	Ac-SSChgQ-SS-(4-O-4-反-L-Hyp)-dAc-VIN	22
107	Ac-4-反-L-HypSSChgQ-SS(4-O-P)-文得辛	12
108	Ac-AbuSSChgQ-S(dS)-(4-O-P)-dAc-VIN	60
109	Ac-AbuSSChgQ-SS-(4-O-P)-dAc-VIN	7
110	Ac-AbuSSChgQ-(dS)-(4-O-P)-dAc-VIN	1 小時=0%
104	Ac-4-反-L-HypSSChgQ-SChg-(4-O-乳醯基)- dAc-VIN	14
111	Ac-SSChgQ-SS-(4-O-P)-文得辛	22
112	4-O-[Ac-SSChgQ-S(dS)-4-反-L-Hyp]-dAc-VIN	1 小時=14%
113	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChgQ-(dS)SP]-dAc-VIN	6 小時(10X ENZ)
114	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChg(dQ)SSP]-dAc-VIN	10X ENZ o/n=0%
115	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChg(dQ)(dS)SP]-dAc-VIN	10X ENZ o/n=0%
116	4-O-(Ac-SChgQ-SSP)-dAc-VIN	15
117	4-O-[Ac-SChgQSS4-反-L-Hyp]-dAc-VIN	15
118	4-O-[Ac--SChgQSS-Sar]-dAc-VIN	39 n=2
119	4-O-[Ac-SChgQSS-Aib-P]-dAc-VIN	15, 23
120	4-O-[Ac-SChgQSS(N-Me-Ala)]-dAc-VIN	30
121	4-O-[Ac-SChgQS-Aib-P]-dAc-VIN	1 小時=8%
122	4-O-[(2-OH)Ac-SChgQSS-Sar]-dAc-VIN	1 小時=4%
123	4-O-[Ac-SChgQSS-Pip]-dAc-VIN	15
124	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChgQSS-Pip]-dAc-VIN	13
125	4-O-[Ac-SChgQSS-(N-Me-dA)]-dAc-VIN	1 小時=26%



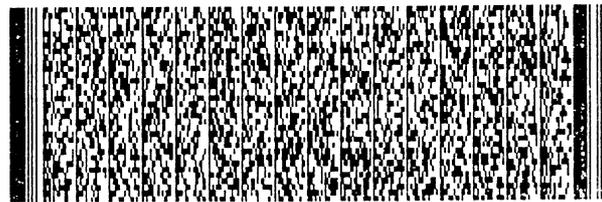
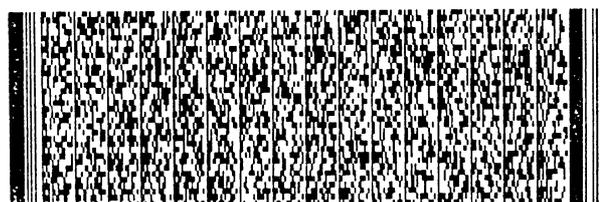
五、發明說明 (51)

實例4寡肽-長春花藥物共軛物由游離PSA辨識之評估

如實例3所述製備之共軛物個別溶解於PSA消化緩衝液(50 mM 參(羥甲基)-胺基甲烷pH 7.4, 140 mM NaCl)及溶液以100至1之莫耳比添加至PSA。另外使用之PSA消化緩衝液為50 mM 參(羥甲基)胺基甲烷pH 7.4, 140 mM NaCl。反應於不等反應時間後藉加入三氟乙酸(TFA)至最終1% (v/v)淬熄。另外反應以10 mM 氯化鋅淬熄。淬熄反應藉HPLC於反相C18柱使用0.1% TFA/乙腈水溶液梯度分析。寡肽-細胞毒劑共軛物使用酶活性游離PSA 50%切割所需時間(分鐘)經算出。結果示於表1。

實例5長春花藥物之肽基衍生物之細胞毒性之試管試驗檢定分析

如實例3所述製備之可切割之寡肽-長春花藥物共軛物對已知可由未改質長春花藥物殺死之一種系細胞之細胞毒性係使用愛瑪藍(Alamar Blue)檢定分析評估。特別LNCap前列腺腫瘤細胞, Colo320DM細胞(標示為C320)或T47D細胞於96孔平板之細胞培養醜以含以不等濃度指定共軛物之介質稀釋(平板孔終容積200微升)。不會表現游離PSA之Colo320DM細胞用作對照細胞種系而決定無機轉基礎毒性。細胞於37°C培育3日, 20微升愛瑪蘭添加至檢定分析孔。進一步培育細胞及檢定分析平板於添加愛瑪藍後4小時及7小時以雙重波長570及600 nm於EL-310 ELISA閱讀機閱讀。然後於接受試驗之各種濃度共軛物計算相對於對照

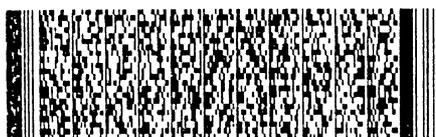


五、發明說明 (52)

(不含共軛物)培養醜至相對變異百分比，並決定 EC_{50} 。結果顯示於表2。除非另行指示否則係使用共軛物之乙酸鹽進行試驗。

表 2

序列 識別 編號	肽-長春花藥物共軛物(細胞毒劑)	72 小時殺死 LNCaP 細胞{48 小時} $EC_{50}(\mu M)$
	長春鹼	0.5(Colo320DM=0.5)
	(4-O-4-反-L-Hyp)-dAc-VIN	0.6(Colo320DM=1.1) n=2
	4-O-甘胺酸-(dAc)-VIN	0.3(Colo320DM=1.8)
	4-O-肌胺醯基-(dAc)-VIN	1.3(Colo320DM=1.8)
95	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQ-SS-4-反-L-Hyp)- dAc-VIN	16.3 (Colo320DM=13.1)
96	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQ-S-P)-dAc-VIN	47.9 (Colo320DM=83.9)
96	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQS-Pro)-(dAc)-VIN	>16(Colo320DM=26) 於 5% FBS
90	4-O-(Ac-Abu-SSChgQ-S-P)-dAc-VIN	9.7(Colo320DM=14.5) n=2
90	“	>5(Colo320DM=23.8) 於 0.5% FBS
91	4-O-((2-OH)Ac-Abu-SSChgQ-S-P)-dAc-VIN	11.9 (Colo320DM=52.5)
92	4-O-(Ac-3-Pal-SSChgQS-P)-dAc-VIN	5.8(Colo320DM=8.0) PS
93	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSL-乳醯基)- dAc-VIN	1.1(Colo320DM=13.3)
94	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSV-乳醯基)- dAc-VIN	3.1(Colo320DM=8.1)



五、發明說明 (53)

序列 識別 編號	肽-長春花藥物共軛物(細胞毒劑)	72 小時殺死 LNCaP 細胞{48 小時} EC 50(μ M)
88	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSV-乙醇醯基)-VIN	4.1(Colo320DM=8.1)
86	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSS-Sar)-(dAc)-VIN	4.1(Colo320DM=13.0)
84	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSSPro)-(dAc)-VIN	3.0(Colo320DM=12) n=3
87	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSS-(d)-Pro)- (dAc)-VIN	4.1(Colo320DM=8.1)
85	4-O-(Ac-4-反-L-Hyp SSChgQSGly)-(dAc)-VIN	9.3(Colo320DM=13.5) n=2
98	4-O-(Ac-SSChgQS-Gly)-(dAc)-VIN	16.3(Colo320DM=16.3)
100	4-O-(Ac-SSChgQ-SS-4-反-L-Hyp)-dAc-VIN	6.8(Colo320DM=8.1) n=2
	4-O-leucyl-(dAc)-VIN	4.5(Colo320DM=4.5)
	4-O-Abu-(dAc)-VIN, 外消旋混合物	3.8(Colo320DM=5.5)
	4-O-Abu-(dAc)-VIN, I 異構型	3.9(Colo320DM=2.3)
102	(4-O)-Ac-(4-反-L-Hyp)SSChgQ-SL-(dAc)-VIN	40(Colo320DM=86.7) SF ; 50(97)0.5% FBS
	4-O-(脯胺醯基)-dAc-VIN	0.7(Colo320DM=4.1) n=2
	(4-O-Phe)-(dAc)-VIN	3.8(Colo320DM=2.2)
	(4-O-Ala)-(dAc)-VIN	0.6(Colo320DM=4.2)
103	Ac-4-反-L-HypSSChgQS-(4-O-Ala)-(dAc)-VIN	12.5(Colo320DM=32.5)
	4-羥乙醯基-VIN=4-O-乙醇醯基-dAc-VIN	1.3(Colo320DM=3.3)
104	Ac-4-反-L-HypSSChgQSChg-(4-O-乙醇醯基)- VIN	4.1(Colo320DM=4.1)
	4-O-(d)-脯胺醯基-(dAc)-VIN 酯	2.0(Colo320DM=4.1)
	Chg-(4-O-乙醇醯基)-VIN	
105	Ac-4-反-L-HypSSChgQSS-(4-O-Sar)- (dAc)-VIN	12(Colo320DM=12)



五、發明說明 (54)

序列 識別 編號	肽-長春花藥物共軛物(細胞毒劑)	72 小時殺死 LNCaP 細胞{48 小時} EC 50(μ M)
102	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSL-乳醯基)- (dAc)-VIN	1.1(Colo320DM=13.3)
	4-O-(V-乳醯基)-dAc-VIN	1.3(Colo320DM=2.6)
	4-O-(L-乳醯基)-dAc-VIN	0.7(Colo320DM=2.0)
	4-O-(Chg-乳醯基)-dAc-VIN	4.1(Colo320DM=8.4)
104	4-O-(Ac-4-反-L-HypSSChgQSChg-乳醯基)- dAc-VIN	8.1(Colo320DM=27.9) PS
106	Ac-SSChgQ-SS-(4-O-Hyp)-dAc-VIN	6.8(Colo320DM=8.1) n=2
107	Ac-4-反-L-HypSSChgQ-SS(4-O-P)-文得辛	12.5(Colo320DM>73)
108	Ac-AbuSSChgQ-SS-(4-O-P)-dAc-VIN	12.8(Colo320DM=28.4)
	脯胺醯基-文得辛	0.3(Colo320DM=6.9)
111	Ac-SSChgQ-SS-(4-O-P)-文得辛	32.5(Colo320DM>73)
	4-O-(SP)-dAc-VIN	0.1(Colo320DM=0.3)
	4-O-(SSP)-dAc-VIN	2.0(Colo320DM=14.5)
114	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChg(dQ)SSP]-dAc-VIN	12.2(Colo320DM=43.7)
115	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChg(dQ)(dS)SP]-dAc-VIN	16.3(Colo320DM=47.7)
116	4-O-(Ac-SChgQ-SSP)-dAc-VIN	15(Colo320DM=20)
	4-O-吡啶甲醯基-dAc-VIN	0.7(Colo320DM=0.7)
117	4-O-[Ac-SChgQSS4-反-L-Hyp]-dAc-VIN	5.6(Colo320DM=5.6)
	4-O-N-甲基丙胺醯基-dAc-VIN	2.9(Colo320DM=2.9)
118	4-O-[Ac--SChgQSS-Sar]-dAc-VIN	0.8(Colo=3.0)
119	4-O-[Ac-SChgQSS-Aib-P]-dAc-VIN	>25(Colo320DM>25)
120	4-O-[Ac-SChgQSS(N-Me-Ala)]-dAc-VIN	2.3(Colo320DM=3.1)
123	4-O-[Ac-SChgQSS-Pip]-dAc-VIN	80(Colo320DM>75)
124	4-O-[Ac-4-反-L-HypSSChgQSS-Pip]-dAc-VIN	7.5(Colo320DM=60)
	4-O-[N-Me-dA]-dAc-VIN	1.0(Colo320DM=1.7)



五、發明說明 (55)

Pip 為吡啶甲酸；Sar 為肌胺酸；Chg 為環己基甘胺酸；Abu 為2-胺基丁酸；Aib 為2-胺基異丁酸。

實例6肽基-細胞毒劑共軛物之活體試驗效果

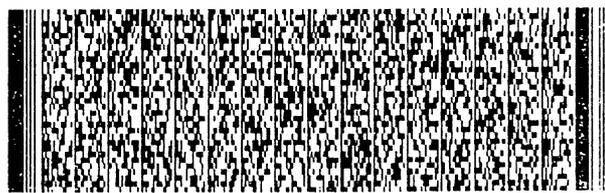
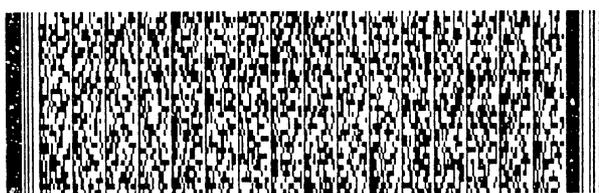
LNCaP.FGC 或DuPRO-1 細胞經過胰蛋白酶分解，再度懸浮於生長培養基及於200xg 離心6分鐘。細胞再度懸浮於不含血清之 α -MEM及計算數目。含需要量細胞之適當容積溶液移轉至錐形離心管內，如前離心及再度懸浮於適當容積之 α -MEM-馬翠潔(Matrigel) 1:1 混合物。懸浮液於冰上維持至接種於動物體為止。

哈蘭史伯格達利雄裸小鼠(10-12週齡)被約束但未麻醉，左脅使用22G針頭皮下注射接種0.5毫升細胞懸浮液。小鼠給予約 5×10^5 DuPRO細胞或 1.5×10^7 LNCaP.FGC細胞。

接種腫瘤細胞後小鼠接受如下兩種方案之一的處理：

方案A：

細胞接種後1日動物給藥0.1-0.5毫升容積試驗共軛物，長春花藥物或媒劑對照(無菌水)。共軛物及長春花藥物劑量最初為非致命之最大量，隨後可遞減。相等劑量以24小時間隔連續投藥5日。10日後由小鼠取得血樣並測定PSA血清濃度。以5-10日間隔測定類似的血清PSA濃度。5.5週結束時犧牲小鼠測量腫瘤重量並再度測量血清PSA。檢定分析開始及結束時測量動物體重。

方案B：

五、發明說明 (56)

細胞接種後10日，由動物取得血樣及測定血清PSA濃度。然後動物根據PSA血清濃度分組。細胞接種後14-15日，動物給予0.1-0.5毫升容積試驗共軛物，長春花藥物或媒劑對照(無菌水)。共軛物及長春花藥物劑量最初為非致命之最大量，隨後可遞減。相等劑量以24小時間隔連續投藥5日。10日後由小鼠取得血樣並測定PSA血清濃度。以5-10日間隔測定類似的血清PSA濃度。5.5週結束時犧牲小鼠測量腫瘤重量並再度測量血清PSA。檢定分析開始及結束時測量動物體重。

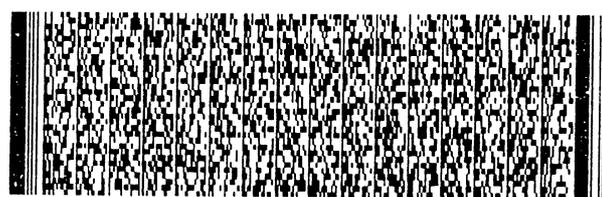
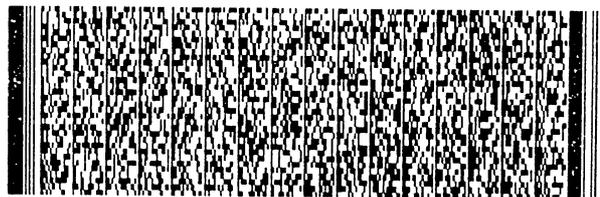
實例7

藉內生性非PSA蛋白解酶進行共軛物之蛋白質分解切割之試管試驗定

步驟A： 蛋白分解細胞萃出物之製備

全部程序皆於4°C進行。犧牲適當動物並分離相關組織及儲存於液態氮。冷凍組織使用研砵及研杵粉化，粉化組織送至波特倚未杰(Potter-Elvehjem)均化器及加入2倍容積緩衝液A(50 mM Tris含1.15% KCl, pH 7.5)。組織使用首先為鬆鬆嵌合之研杵然後為緊密嵌合研杵來回20次破壞。均化物於搖擺桶轉子(HB4-5)於10,000 xg離心，拋棄丸粒，再度將上清液於100,000 xg(Ti 70)離心。保留上清液(胞溶體)。

丸粒使用如上使用緩衝液如上步驟使用緩衝液A之相等容積再懸浮於緩衝液B(10 mM EDTA含1.15% KCl, pH 7.5)。懸浮液於蕩司(dounce)均化器內均化及溶液於



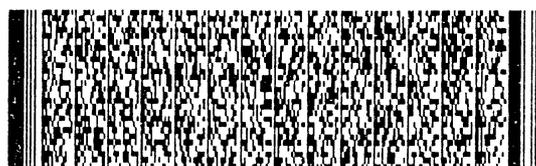
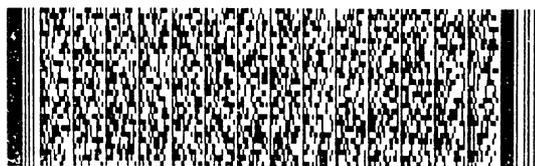
五、發明說明 (57)

100,000 xg 離心。拋棄上清液及丸粒再度懸浮於緩衝液C (10 mM 磷酸鉀緩衝液含0.25 M 蔗糖, pH 7.4) 但使用前述半量容積及以蕩司均化器均化。

兩種溶液(胞溶體及胞膜)之蛋白質含量係使用布拉福(Bradford)檢定分析測定。然後檢定分析部分取出並於液態氮冷凍。整分儲存於-70 °C。

步驟B：蛋白質分解切割檢定分析

對各個時間點如步驟A製備且藉布拉福測定之20微克肽-長春花藥物共軛物及150微克組織蛋白質於反應緩衝液置於終容積為200微升於緩衝液(50 mM TRIS, 140 mM NaCl, pH 7.2)之溶液內。檢定分析係於0, 30, 60, 120及180分鐘進行, 然後以9微升0.1 M 氯化鋅淬熄且即刻置於沸水中90秒。反應產物使用VYDAC C18 15厘米柱於水/乙腈(5%至50%乙腈經歷30分鐘)藉HPLC分析。



五、發明說明 (59)

<220>

<223> 完全合成

<400> 2

Lys Ile Ser Tyr Gln Ser

1

5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 3

Asn Lys Ile Ser Tyr Tyr Ser

1

5

<210> 4

<211> 7

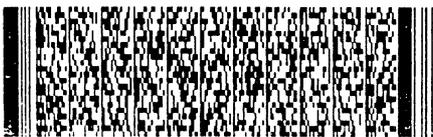
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 4



五、發明說明 (60)

Asn Lys Ala Ser Tyr Gln Ser
1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 5

Ser Tyr Gln Ser Ser
1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 6

Lys Tyr Gln Ser Ser
1 5

<210> 7



五、發明說明 (61)

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 同精胺酸

<400> 7

Xaa Tyr Gln Ser Ser

1

5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

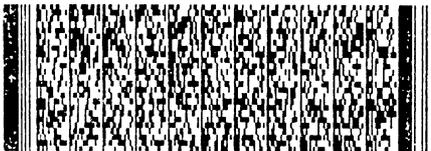
<222> (1)...(1)

<223> 同精胺酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基丙胺酸



五、發明說明 (62)

<400> 8

Xaa Xaa Gln Ser Ser

1

5

<210> 9

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 9

Tyr Gln Ser Ser

1

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

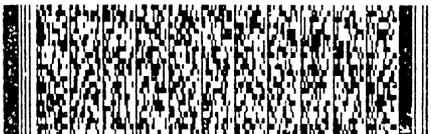
<220>

<223> 完全合成

<400> 10

Tyr Gln Ser Leu

1



五、發明說明 (63)

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (4)...(4)

<223> Nle

<400> 11

Tyr Gln Ser Leu

1

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

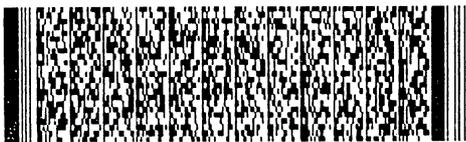
<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 12



五、發明說明 (64)

Xaa Gln Ser Leu

1

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (4)...(4)

<223> N1e

<400> 13

Xaa Gln Ser Leu

1

<210> 14

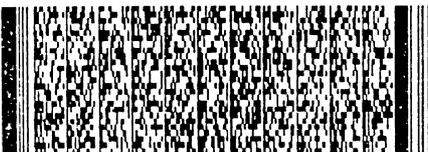
<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成



五、發明說明 (65)

<400> 14

Ser Tyr Gln Ser

1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 15

Ser Xaa Gln Ser

1

<210> 16

<211> 5

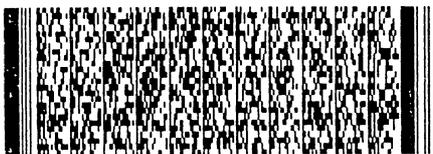
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 16



五、發明說明 (66)

Ser Tyr Gln Ser Val

1

5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 17

Ser Xaa Gln Ser Val

1

5

<210> 18

<211> 5

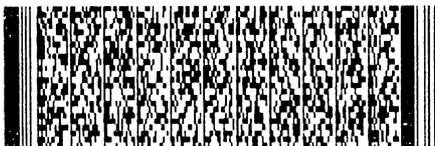
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 18



五、發明說明 (67)

Ser Tyr Gln Ser Leu

1

5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 19

Ser Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

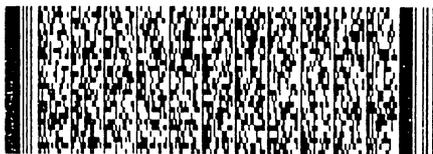
<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)



五、發明說明 (68)

<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

<400> 20

Xaa Xaa Ser Tyr Gln Ser

1

5

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

<400> 21

Xaa Xaa Lys Tyr Gln Ser

1

5

<210> 22

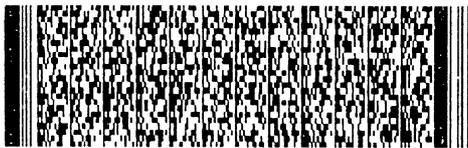
<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成



五、發明說明 (69)

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 同精胺酸

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Tyr Gln Ser

1

5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

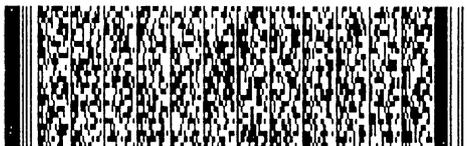
<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 同精胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)



五、發明說明 (70)

<223> 環己基丙胺酸

<400> 23

Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Ser

1

5

<210> 24

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

<400> 24

Xaa Tyr Gln Ser

1

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成



五、發明說明 (71)

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 25

Xaa Xaa Ser Xaa Gln Ser

1

5

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

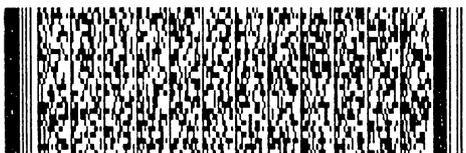
<223> 以親水部分取代之環狀胺基酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 26



五、發明說明 (72)

Xaa Xaa Gln Ser

1

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 27

Ser Ser Tyr Gln Ser Ala

1

5

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

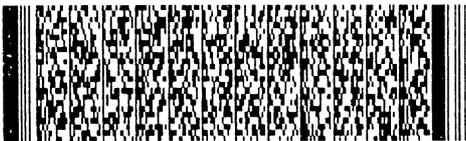
<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 28



五、發明說明 (73)

Ser Ser Xaa Gln Ser Ser
1 5

<210> 29

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 29

Ser Ser Tyr Gln Ser Ala
1 5

<210> 30

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

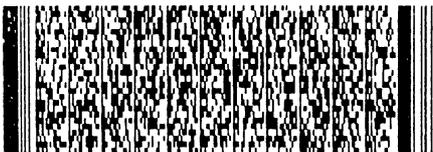
<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 30



五、發明說明 (74)

Ser Ser Xaa Gln Ser Ser
1 5

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<400> 31

Pro Ser Ser Tyr Gln Ser
1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

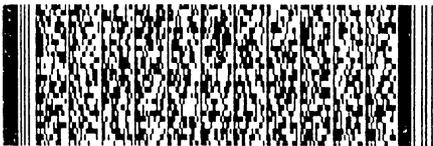
<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)



五、發明說明 (75)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 32

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser
1 5

<210> 33

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 33

Ala Ser Tyr Gln Ser Ser
1 5

<210> 34

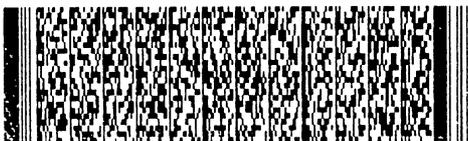
<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成



五、發明說明 (76)

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 34

Ala Ser Xaa Gln Ser Ser

1

5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 35

Ala Ser Tyr Gln Ser Ala

1

5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株



五、發明說明 (77)

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 36

Ala Ser Xaa Gln Ser Ala

1

5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<400> 37

Pro Ala Ser Tyr Gln Ser

1

5

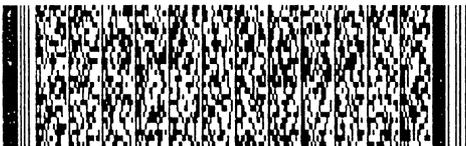
<210> 38

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (78)

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 38

Pro Ala Ser Xaa Gln Ser

1

5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 39

Ser Ser Xaa Gln Ser Ala Pro

1

5



五、發明說明 (79)

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 40

Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

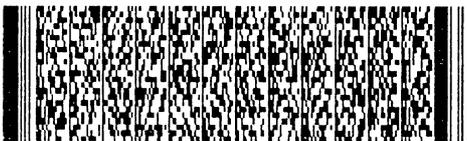
<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (7)...(7)



五、發明說明 (80)

<223> 4Hyp

<400> 41

Ser Ser Xaa Gln Ser Ala Pro

1

5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (7)...(7)

<223> 4Hyp

<400> 42

Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

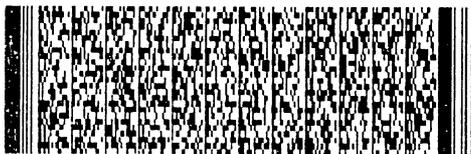
1

5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT



五、發明說明 (81)

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> Abu

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 43

Ala Ser Ser Xaa Gln Ser Pro
1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

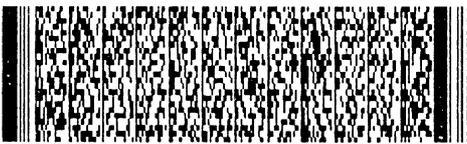
<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> Abu

<221> 變異株

<222> (4)...(4)



五、發明說明 (82)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (7)...(7)

<223> 4Hyp

<400> 44

Ala Ser Ser Xaa Gln Ser Pro

1

5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 45

Ser Ser Ser Xaa Gln Ser Leu Pro

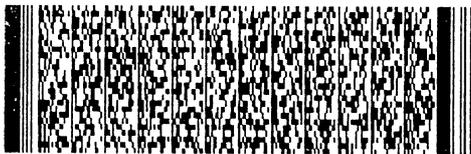
1

5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT



五、發明說明 (83)

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 46

Ser Ser Ser Xaa Gln Ser Val Pro

1

5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

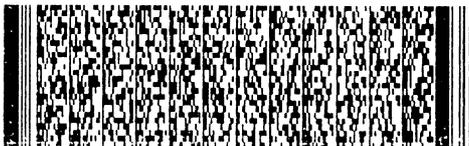
<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (8)...(8)

<223> 4Hyp

<400> 47



五、發明說明 (84)

Ser Ala Ser Xaa Gln Ser Leu Pro
1 5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 48

Ser Ala Ser Xaa Gln Ser Val Pro
1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

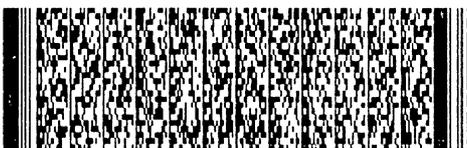
<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 甲基化

<222> (1)...(1)



五、發明說明 (85)

<223> N. 甲基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (8)...(8)

<223> 吡啶甲酸

<400> 49

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Leu Xaa

1

5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 甲基化

<222> (1)...(1)

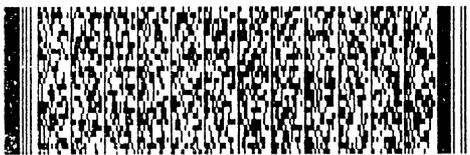
<223> N-甲基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株



五、發明說明 (86)

<222> (8)...(8)

<223> 吡啶甲酸

<400> 50

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Val Xaa

1

5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<400> 51

Pro Ser Ser Tyr Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (87)

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> MOD_RES

<222> (8)...(8)

<223> 4Hyp

<400> 52

Pro Ser Ser Tyr Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

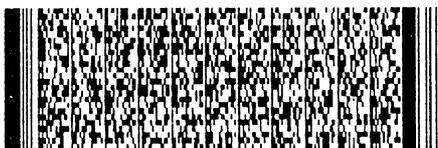
<223> 4Hyp

<400> 53

Pro Ser Ser Tyr Gln Ser Ser Pro

1

5



五、發明說明 (89)

<223> 4Hyp

<400> 55

Pro Ser Ser Tyr Gln Ser Pro

1

5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 56

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser Pro

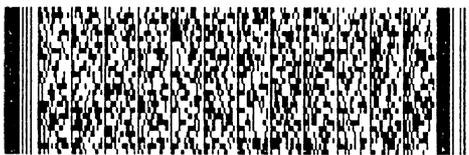
1

5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT



五、發明說明 (90)

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 57

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro
1 5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

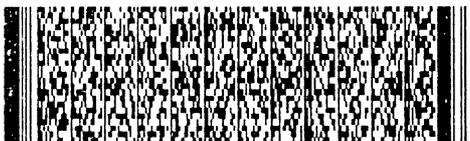
<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)



五、發明說明 (91)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 58

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 59

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser Val

1

5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT



五、發明說明 (92)

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 60

Pro Ala Ser Xaa Gln Ser Val Pro

1

5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

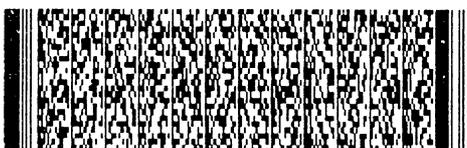
<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)



五、發明說明 (93)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (8)...(8)

<223> 吡啶甲酸

<400> 61

Pro Ala Ser Xaa Gln Ser Ser Xaa
1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

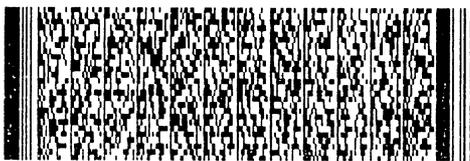
<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 62

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser
1 5



五、發明說明 (94)

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 63

Pro Ser Ser Xaa Gln Ser Gly

1

5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

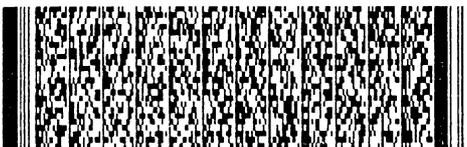
<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (3)...(3)



五、發明說明 (95)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 64

Ser Ser Xaa Gln Ser Gly

1 5

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 3-吡啶基丙胺酸

<221> MOD_RES

<222> (7)...(7)

<223> 4Hyp

<400> 65

Xaa Ser Ser Tyr Gln Ser Pro

1 5

<210> 66

<211> 7

<212> PRT



五、發明說明 (96)

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 3-吡啶基丙胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 66

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Pro

i

5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 3,4-二羥脯胺酸

<400> 67



五、發明說明 (97)

Xaa Ser Ser Tyr Gln Ser Ser Pro

1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 3,4-二羥脯胺酸

<221> MOD_RES

<222> (8)...(8)

<223> 4Hyp

<400> 68

Xaa Ser Ser Tyr Gln Ser Ser Pro

1 5

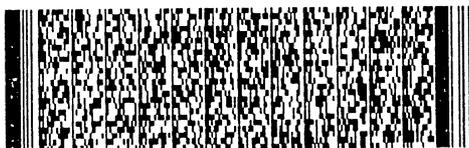
<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (98)

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 同精胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 69

Xaa Ser Ala Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

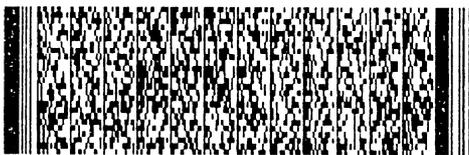
<223> 同精胺酸

<221> MOD_RES

<222> (3)...(3)

<223> 4Hyp

<221> 變異株



五、發明說明 (99)

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 70

Xaa Ser Pro Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 71

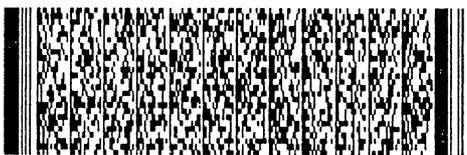
Pro Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 72

<211> 7



五、發明說明 (100)

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 72

Asn Arg Ile Ser Tyr Gln Ser
1 5

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<400> 73

Asn Lys Val Ser Tyr Gln Ser
1 5

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成



五、發明說明 (103)

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (2)...(2)

<223> 4Hyp

<400> 79

Asn Pro Val Ser Tyr Gln Ser

1 5

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

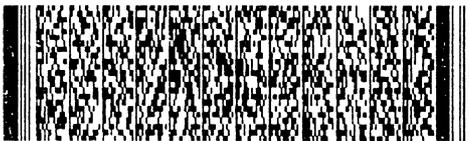
<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<400> 80

Pro Ala Ser Tyr Gln Ser Ser

1 5



五、發明說明 (104)

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> 3,4-二羥脯胺酸

<400> 81

Xaa Ala Ser Tyr Gln Ser Ser

1

5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

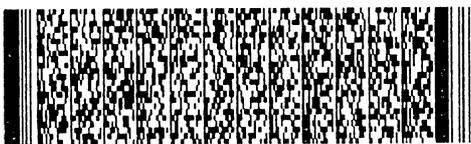
<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 3Hyp

<221> 變異株



五、發明說明 (105)

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 82

Pro Ser Xaa Gln Ser

1 5

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 4Hyp

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

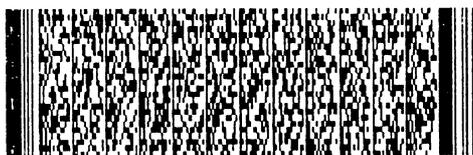
<400> 83

Pro Ala Ser Xaa Gln Ser Ser

1 5

<210> 84

<211> 8



五、發明說明 (106)

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 乙醯化

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 84

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株



五、發明說明 (107)

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 85

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Gly

1

5

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (8)...(8)

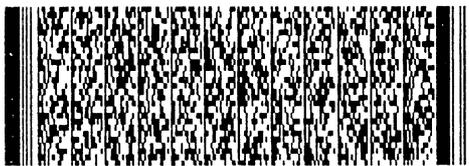
<223> MeGly

<400> 86

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Gly

1

5



五、發明說明 (108)

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 87

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 88

<211> 7

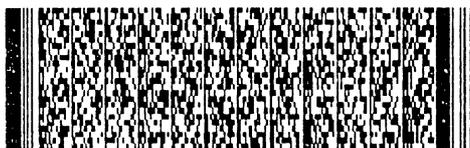
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株



五、發明說明 (109)

<222> (1)... (1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)... (4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 88

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Val

1

5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)... (1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)... (4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (8)... (8)

<223> 4-反-L-羥脯胺酸



五、發明說明 (110)

<400> 89

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 乙醯化

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-2-胺基丁酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 90

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Pro

1

5

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列



五、發明說明 (111)

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-羥乙醯基-2-胺基丁酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 91

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Pro

1

5

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

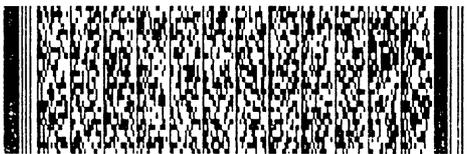
<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-3-吡啶基丙胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸



五、發明說明 (112)

<400> 92

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 93

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Val

1

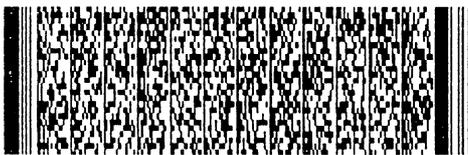
5

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列



五、發明說明 (113)

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 94

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

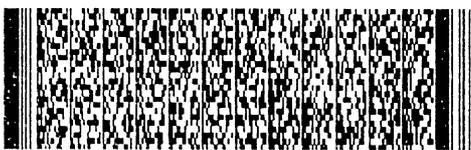
<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸



五、發明說明 (114)

<221> 變異株

<222> (8)...(8)

<223> 4-反-L-羥脯胺酸

<400> 95

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 96

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Pro

1

5

<210> 97



五、發明說明 (115)

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-3-吡啶基丙胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> d-絲胺酸

<400> 97

Xaa Ser Ser Xaa Gln Xaa Pro

1

5

<210> 98

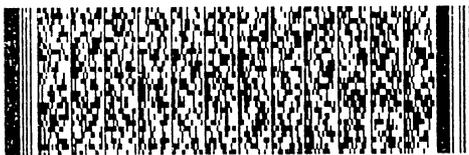
<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成



五、發明說明 (117)

<223> 4-反-L-羥脯胺酸

<400> 99

Xaa Ser Xaa Gln Ser Ser Xaa

1 5

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 乙醯化

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 100

Xaa Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT



五、發明說明 (118)

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (7)...(7)

<223> d-絲胺酸

<221> 變異株

<222> (8)...(8)

<223> 4-反-L-羥脯胺酸

<400> 101

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Xaa Xaa

1

5

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (119)

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 102

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Leu

1

5

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

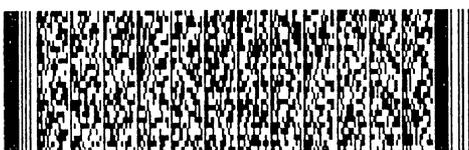
<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 103



五、發明說明 (120)

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ala

1

5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (7)...(7)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 104

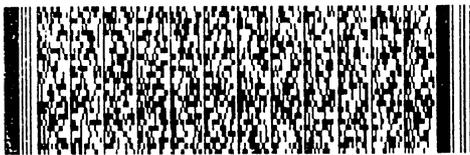
Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Xaa

1

5

<210> 105

<211> 8



五、發明說明 (121)

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (8)...(8)

<223> MeGly

<400> 105

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Gly

1

5

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 乙醯化



五、發明說明 (122)

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (8)...(8)

<223> 4-反-L-羥脯胺酸

<400> 106

Xaa Ser Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

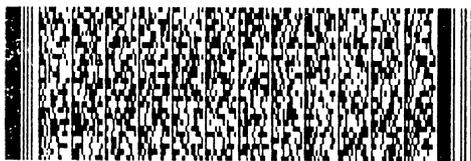
<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸



五、發明說明 (123)

<400> 107

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-胺基丁酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (7)...(7)

<223> d-絲胺酸

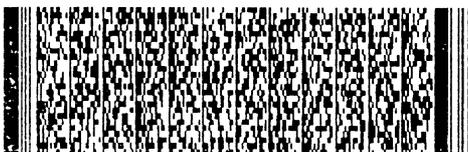
<400> 108

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Xaa Pro

1

5

<210> 109



五、發明說明 (124)

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-2-胺基丁酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 109

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-2-胺基丁酸



五、發明說明 (125)

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> d-絲胺酸

<400> 110

Xaa Ser Ser Xaa Gln Xaa Pro

1

5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 乙醯化

<222> (1)...(1)

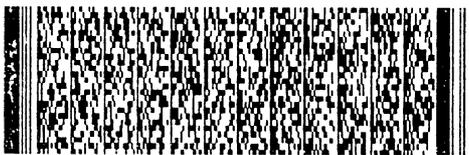
<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<400> 111



五、發明說明 (126)

Xaa Ser Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (3)...(3)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 矛盾

<222> (6)...(6)

<223> d-絲胺酸

<221> 變異株

<222> (7)...(7)

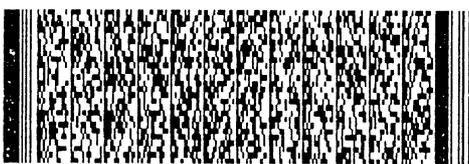
<223> 4-反-L-羥脯胺酸

<400> 112

Xaa Ser Xaa Gln Ser Xaa Pro

1

5



五、發明說明 (127)

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> d-絲胺酸

<400> 113

Xaa Ser Ser Xaa Gln Xaa Ser Pro

1

5

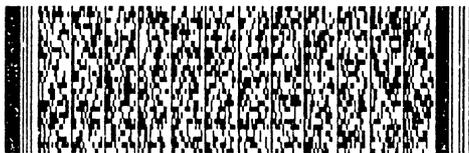
<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (128)

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (5)...(5)

<223> d-麩胺

<400> 114

Xaa Ser Ser Xaa Xaa Ser Ser Pro

1

5

<210> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株



五、發明說明 (129)

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (5)...(5)

<223> d- 麩胺

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> d- 絲胺酸

<400> 115

Xaa Ser Ser Xaa Xaa Xaa Ser Pro

1

5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

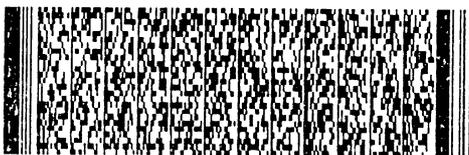
<222> (1)...(1)

<223> N- 乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸



五、發明說明 (130)

<400> 116

Xaa Xaa Gln Ser Ser Pro

1

5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> 4-反-L-羥脯胺酸

<400> 117

Xaa Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5



五、發明說明 (131)

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (6)...(6)

<223> MeGly

<400> 118

Xaa Xaa Gln Ser Ser Gly

1

5

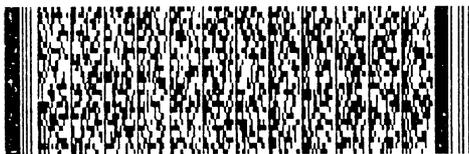
<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (133)

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> N-甲基-丙胺酸

<400> 120

Xaa Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

<210> 121

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

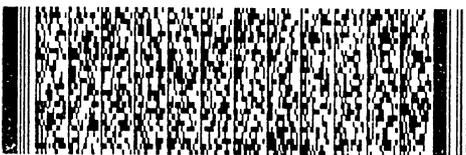
<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (5)...(5)



五、發明說明 (134)

<223> Aib

<400> 121

Xaa Xaa Gln Ser Ala Pro

1

5

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-羥乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> MOD_RES

<222> (6)...(6)

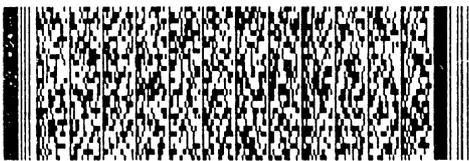
<223> MeGly

<400> 122

Xaa Xaa Gln Ser Ser Gly

1

5



五、發明說明 (135)

<210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> 吡啶甲酸

<400> 123

Xaa Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>



五、發明說明 (136)

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基-4-反-L-羥脯胺酸

<221> 變異株

<222> (4)...(4)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (8)...(8)

<223> 吡啶甲酸

<400> 124

Xaa Ser Ser Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 完全合成

<221> 變異株

<222> (1)...(1)

<223> N-乙醯基絲胺酸

<221> 變異株



五、發明說明 (137)

<222> (2)...(2)

<223> 環己基甘胺酸

<221> 變異株

<222> (6)...(6)

<223> N-甲基-d-丙胺酸

<400> 125

Xaa Xaa Gln Ser Ser Xaa

1

5

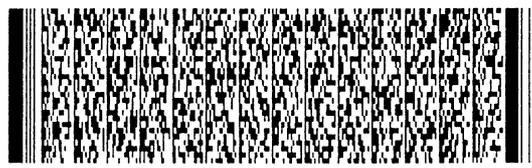


四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於治療前列腺癌之共軛物)

揭示化學共軛物其包含寡肽，具有胺基酸序列其可藉游離前列腺特異性抗原(PSA)及已知細胞毒劑作選擇性蛋白質分解切割。本發明之共軛物之特徵為可切割寡肽附著於已經被脫乙醯化之長春花藥物之4位置氧原子。此種共軛物可用於治療前列腺癌及良性前列腺肥大(BPH)。

英文發明摘要 (發明之名稱：CONJUGATES USEFUL IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER)

Chemical conjugates which comprise oligopeptides, having amino acid sequences that are selectively proteolytically cleaved by free prostate specific antigen (PSA) and known cytotoxic agents are disclosed. The conjugates of the invention are characterized by attachment of the cleavable oligopeptide to the oxygen atom at the 4-position on a vinca drug that has be desacetylated. Such conjugates are useful in the treatment of prostatic cancer and



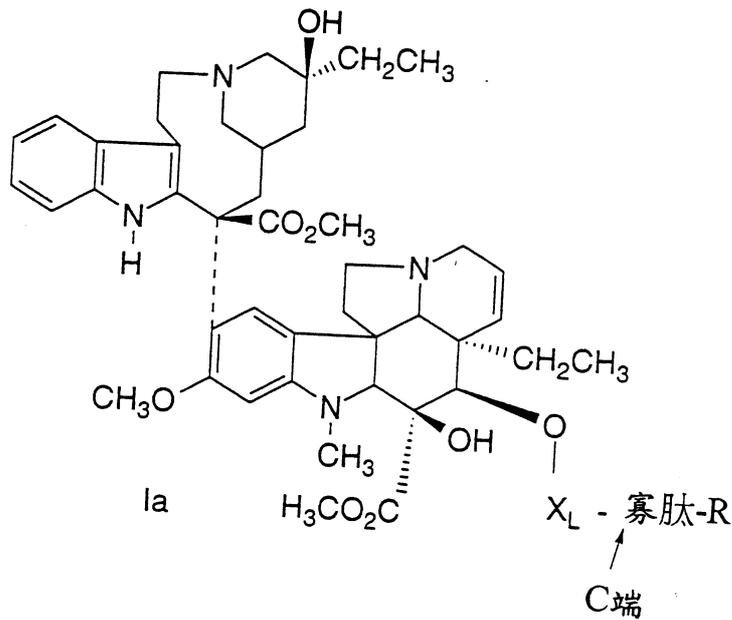
四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於治療前列腺癌之共軛物)

英文發明摘要 (發明之名稱：CONJUGATES USEFUL IN THE TREATMENT OF PROSTATE
CANCER)

benign prostatic hypertrophy (BPH)。



五、發明說明 (26)



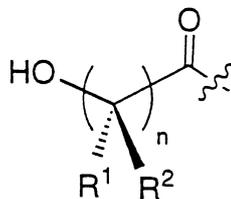
其中：

寡肽為特別可由游離前列腺特異性抗原(PSA)辨識之寡肽，且可由游離前列腺特異性抗原之酶解活性作蛋白分解切割。

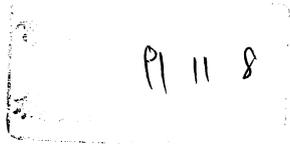
X_L 係選自：一鍵結， $-C(O)-(CH_2)_u-W-(CH_2)_u-O-$ 及 $-C(O)-(CH_2)_u-W-(CH_2)_u-NH-$ ；

R 係選自

- a) 氫，
- b) $-(C=O)R^{1a}$ ，



圖式簡單說明

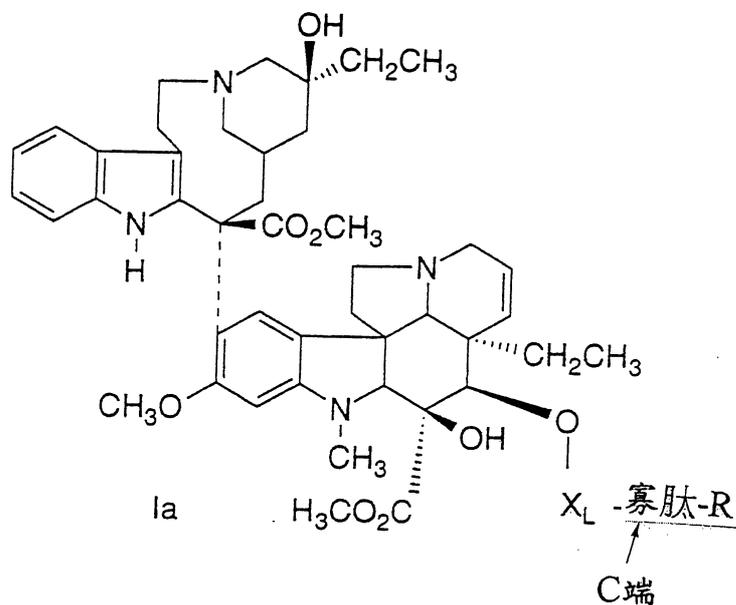


本委員明示，本案修正後是否變更原實質。



六、申請專利範圍

1. 一種式 Ia 共軛物：



其中：

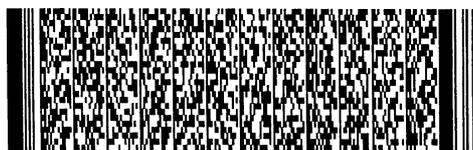
該寡肽-R 係選自：

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerPro；(序列識別
 編號：84)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerGly；(序列識別編
 號：85)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerSar；(序列識別
 編號：86)

Ac-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro；
 (序列識別編號：87)



六、申請專利範圍

Ac-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-SerVal ; (序列識別編號 : 88)

Ac-4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-4-反-L-Hyp ; (序列識別編號 : 89)

Ac-Abu-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Pro ; (序列識別編號 : 90)

羥乙醯基Abu-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Pro ; (序列識別編號 : 91)

乙醯基3-PALSer-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro ; (序列識別編號 : 92)

Ac--4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Val ; (序列識別編號 : 93)

Ac--4-反-L-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Leu ; (序列識別編號 : 94)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSer4-反-L-Hyp ; (序列識別編號 : 95)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerPro ; (序列識別編號 : 96)

Ac-SerSerChgGlnSerGly ; (序列識別編號 : 98)

Ac-SerSerChgGlnSerSer-4-反-L-Hyp ; (序列識別編號 : 99)

Ac-SerSerChgGlnSerSerPro ; (序列識別編號 : 100)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerAla ; (序列識別編號 : 103)



六、申請專利範圍

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerChg ; (序列識別編號 : 104)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerSar ; (序列識別編號 : 105)

Ac-SerSerChgGlnSerSerHyp ; (序列識別編號 : 106)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerPro ; (序列識別編號 : 107)

Ac-AbuSerSerChgGlnSer(dSer)Pro ; (序列識別編號 : 108)

Ac-AbuSerSerChgGlnSerSerPro ; (序列識別編號 : 109)

Ac-SerSerChgGlnSerSerPro ; (序列識別編號 : 111)

Ac-4-反-L-HypSerSerChg(dGln)SerSerPro ; (序列識別編號 : 114)

Ac-4-反-L-HypSerSerChg(dGln)(dSer)SerPro ; (序列識別編號 : 115)

Ac-SerChgGln-SerSerPro ; (序列識別編號 : 116)

Ac-SerChgGlnSerSer-4-反-L-Hyp ; (序列識別編號 : 117)

Ac--SerChgGlnSerSerSar ; (序列識別編號 : 118)

Ac-SerChgGlnSerSerAibPro ; (序列識別編號 : 119)

Ac-SerChgGlnSerSerN-Me-Ala ; (序列識別編號 : 120)

Ac-4-反-L-HypSerSerChgGlnSerSerPip ; (序列識別



六、申請專利範圍

編號：124) 及

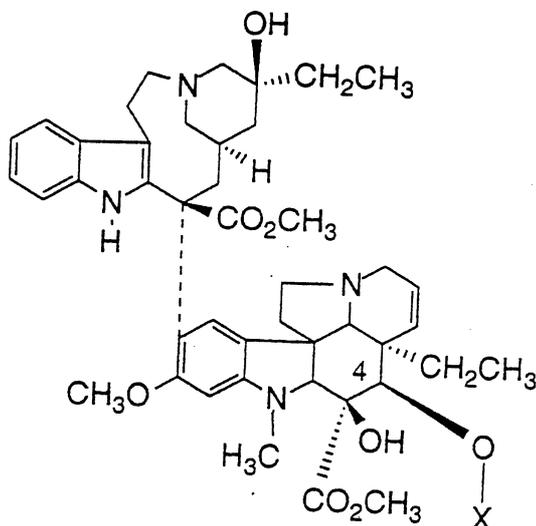
Ac-SerChgGlnSerSerN-Me-dA；(序列識別編號：125)

其中Abu為胺基丁酸，4-反-L-Hyp為4-反-L-羥脯胺酸，Pip為吡啶甲酸，3,4-DiHyp為3,4-二羥脯胺酸，3-PAL為3-吡啶基丙胺酸，Sar為肌胺酸及Chg為環己基甘胺酸；

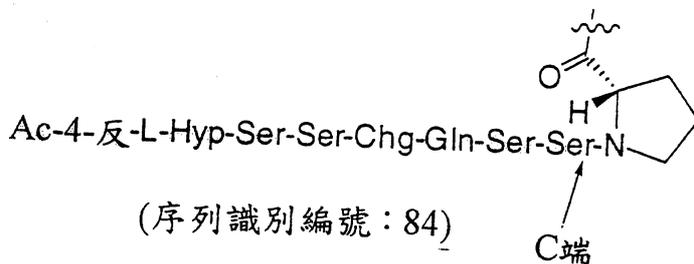
X_L 係一鍵；

或其醫藥上可接受之鹽或其光學異構物。

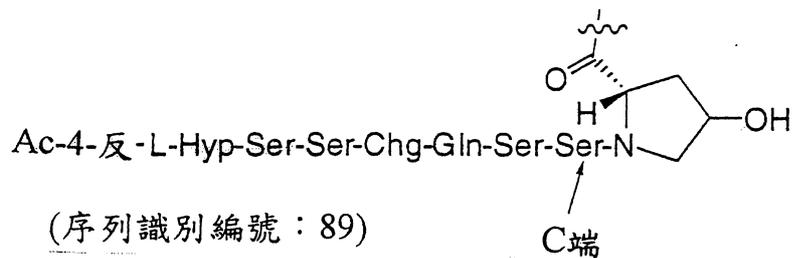
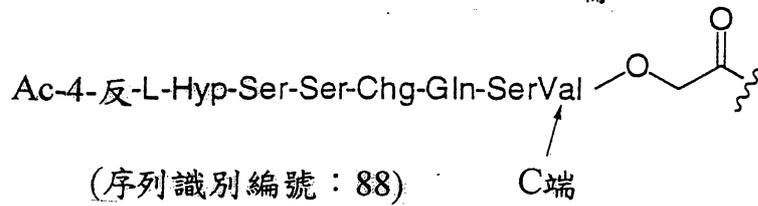
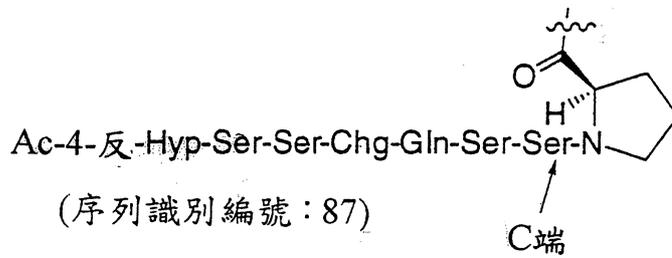
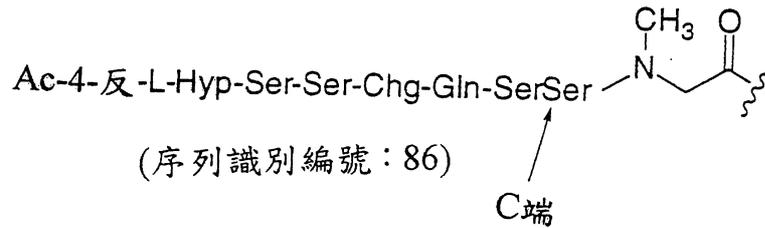
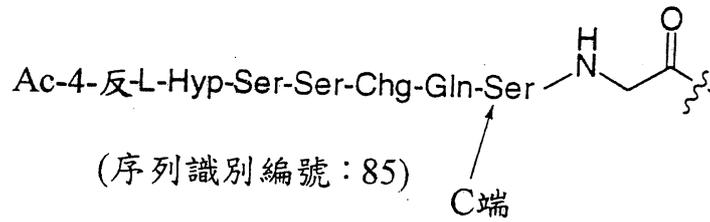
2. 如申請專利範圍第1項之共軛物，其係選自：



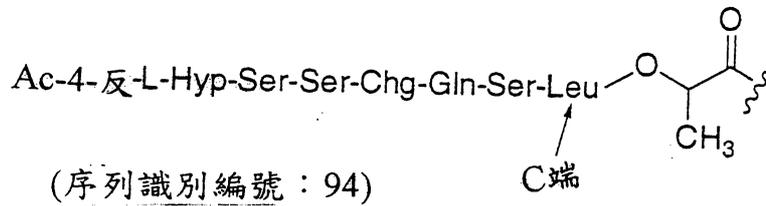
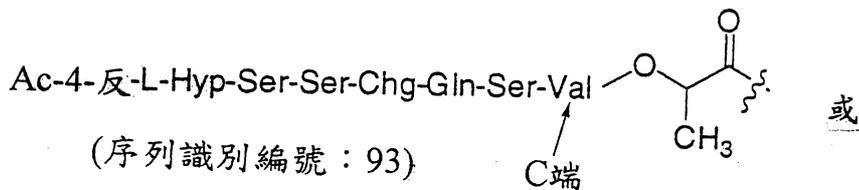
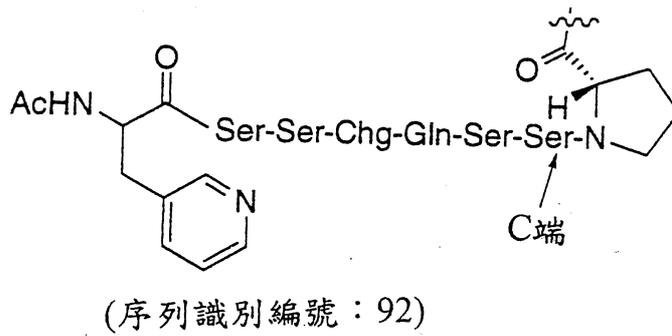
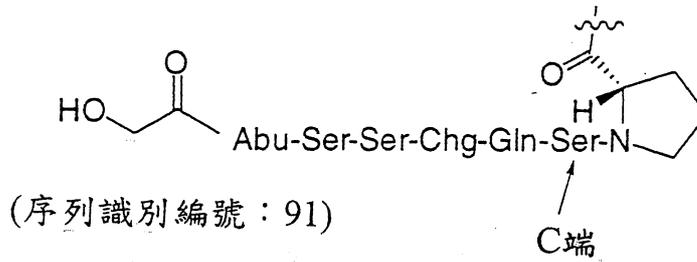
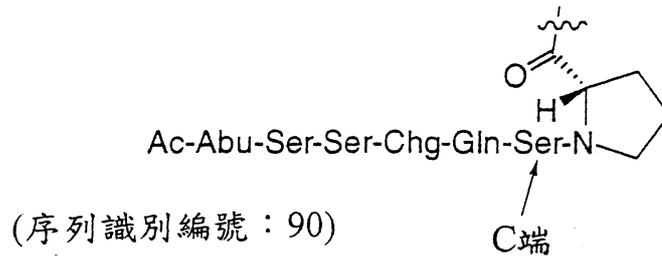
其中X為



六、申請專利範圍



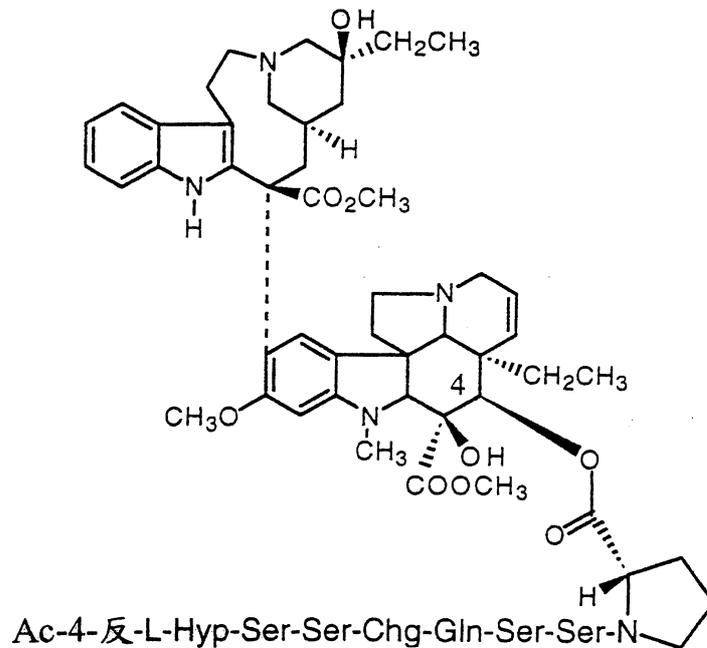
六、申請專利範圍



六、申請專利範圍

或其醫藥上可接受之鹽或其光學異構物。

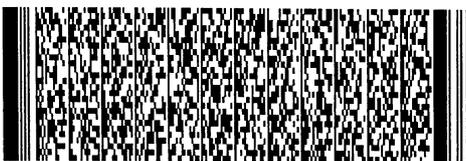
3. 如申請專利範圍第2項之共軛物，其為：



或其醫藥上可接受之鹽或其光學異構物。

4. 一種用於治療前列腺癌或良性前列腺肥大之醫藥組合物，其包含醫藥載劑及分散於其中之治療有效量之如申請專利範圍第1項之共軛物。

5. 一種用於治療前列腺癌或良性前列腺肥大之醫藥組合物，其包含醫藥載劑及分散於其中之治療有效量之如申請專利範圍第2項之共軛物。



六、申請專利範圍

6. 一種用於治療前列腺癌或良性前列腺肥大之醫藥組合物，其包含醫藥載劑及分散於其中之如申請專利範圍第3項之共軛物。

