

公告本

申請日期	83.9.8
案 號	83108389
類 別	C07C 21/60, 225/66, A61K 37/02

A4
 修正 本局 在 5 月 40 日
 補充

492954

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	激肽原酶抑制肽
	英 文	Kininogenase inhibiting peptides
二、發明 創作人	姓 名	
	國 籍	①麥可·錫克 (英國籍) 英國 S051 OPN 漢布雪郡羅西市南景大廈 ②大衛·麥可·伊文斯 (英國籍) 英國 S02 1HX 漢布雪郡南安普頓市艾迪拉路 114 號 ③大衛·麥可·瓊斯 (英國籍) 英國 S051 6BY 漢布雪郡西韋市斯列伯巷桑敦大廈
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	荷蘭商·福令公司 (荷蘭籍) 荷蘭霍普桃浦 KC 2130 號 傑佛雷·郝伯茲
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

英 國(地區) 申請專利，申請日期：1993.9.8 案號：9318637.7，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

發明之範疇

本發明係關於酶抑制作用以及疾病之治療。

發明之背景 - 激肽

激肽是一種天然的血管活性肽，在體內自高分子量前驅物（激肽原）由已知稱為激肽原酶之選擇性蛋白酶作用產生。

有證據證明激肽涉及下列病理狀態：

- (a) 與血管擴張及低血壓有關之病況，例如，菌血性，過敏性及容積過少性休克；類癌徵候簇及傾倒徵候簇；
 - (b) 涉及發炎之病況，例如，急性關節炎，胰臟炎，局部熱傷害，壓破傷害及腦水腫；
 - (c) 涉及支氣管收縮之病況，尤其例如氣喘時最初的急性過敏反應；
 - (d) 過敏反應，特別是過敏性鼻炎及結膜炎，合在一起通稱為花粉熱，以及支氣管發炎及在非急性但嚴重甚至致命的氣喘發炎期時發現的後續之閉塞。
- 激肽類（緩激肽，胰激肽及 Met-Lys-緩激肽）是強力的發炎中介者。其主要作用如下：
- (a) 它們增加微血管通透性，導致滲出物生成及水腫；
 - (b) 它們對小動脈是強力的血管舒張劑，因此降低血壓，增加血流；
 - (c) 它們引發疼痛；
 - (d) 它們使支氣管平滑肌收縮；
 - (e) 它們活化磷脂酶 A₂，因此刺激前列腺素 (PG's)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()

之生合成，後者中介它們的一些作用。

有關前列腺素，已知某些激肽之作用，特別是上述疼痛及血管可通透性，受到PG's之強化，唯PG's本身不會引起疼痛，在發炎組織中所發現的濃度亦不會引發血管通透性。因此PG's本身作為激肽的中介者或強化者。

雖然上述對激肽及其作用之了解，對於其作用之減少則相當不注意，例如：在氣喘之治療，臨床注意主要針對急性支氣管收縮反應，對此，它們是有效藥物。逐漸發展出的支氣管閉塞連續造成死亡。目前，臨床使用上沒有選擇性的激肽抑制劑，其在過敏性發炎方面可能之用途，在我們1992年3月19日之PCT申請案W0 9204371之前顯然尚未公開過。

發明之背景 - 激肽原酶

激肽原酶是絲胺酸蛋白酶，即是其中絲胺酸殘基之羥基是親核性的蛋白酶涉及形成受質傳遞狀態。它們從激肽原藉由有限制的蛋白質分解作用釋出激肽（緩激肽，胰激肽）。有數種激肽原酶：-

(a)組織胰激肽酶(TK，亦稱為腺體胰激肽酶GT或尿胰激肽酶UK)，發現於胰、腦、唾腺及汗腺、小腸、腎臟及尿中。其MW=30,000，主要作用在低分子量激肽原(LMWK)以釋出激肽胰激肽(KD)。組織胰激肽酶出現在血漿中不具強力及快速作用的內源性抑制作用。最近，已確立至少有三種同源基因主導TK's。hPK基因出現在組織中如上述。此外，PSA基因編碼一種前列腺專一的TK，hGK-1基因在嗜中性血球中表現一種TK。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

(b) 血漿激肽酶 (PK) 出現在血漿中呈一種無活性的酶原，受因子 XIIa 作用活化，是內生性連串凝血作用的一部份。其 MW = 100,000，較佳受質是高分子量激肽原 (HMWK)，自此釋出緩激肽 (BK)。血漿胰激肽酶在血漿中受到內生抑制劑稱為 c1-滅活劑及 α_2 巨球蛋白迅速且有效的抑制。

(c) 大量巨細胞胰蛋白酶 (MT) 已在氣喘者的肺巨細胞中發現。MT 已顯示會自 LMWK 及 HMWK 釋出緩激肽，可能因此具氣喘的病因意義 (如 TK 確實顯然是)。

發明之背景 - 激肽原

激肽原，是激肽原酶之天然受質 (它們亦作為半胱胺酸蛋白酶如組織蛋白酶 B、H 及 L、calpain 及木瓜蛋白酶之強力抑制劑， K_i 約 $10^{-11} M$)。

(a) 低分子量激肽 (LMWK)，分子量範圍

50,000 ~ 70,000，依據來源種類及葡糖基化之程度而定。

(b) 高分子量激肽 (HMWK)，分子量範圍

88,000 ~ 114,000，除了作為另一種之激肽前驅物及半胱胺酸蛋白酶抑制劑外，亦在內生性連串凝血作用的開啓上與血漿激肽酶一同扮演必要角色。

兩種激肽原，其 mRNA's 轉錄自相同基因，整個 N-端或重鏈 (H-鏈)，激肽區域以及 C-端或輕鏈 (L-鏈) 之最初 12 個胺基酸具有同樣的初級次序。於此點上它們不同，HMWK 之 L-鏈 (MW 約 45K) 比 LMWK 之 L-鏈 (4.8K) 長。

人類 HMWK 受到血漿胰激肽酶作用斷裂，示於實施例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

徵候簇)。

- (4) 低血壓 (例如：因出血、菌血或過敏所引起之休克、類癌徵候簇及傾倒徵候簇)。
- (5) 水腫 (例如：燒傷、腦挫傷、血管神經水腫、不論是否為血管收縮肽轉化酵素之抑制劑治療的結果)。
- (6) 疼痛及刺激症 (例如：燒傷、損傷、切傷、瘍腫、刺傷、昆蟲咬傷)、偏頭痛。
- (7) 男性避孕劑、藉由抑制前列腺胰激肽酶之作用。
- (8) 避免手術過程間血液流失過量。
- (9) 生長因子之調節：TK涉入各種生長因子，例如 EGF、NGF，前驅物之過程。

發明之詳細說明

一方面，本發明提供治療(包括預防性治療)上述適應症中列出之發炎或其它病況的方法，特別是過敏性發炎症狀，其中有效量的如文中所述之肽或肽同類物經局部或全身性施用至罹病或處於病況危險之患者。一般相信，為於體內達最佳的活性可投藥性及安定性，化合物不應超過六肽之大小，即是說，不應含超過六個胺基酸或胺基酸同類物殘基；但是不排除存在更多的殘基，特別是在前身藥(pro-drug)，其殘基在體內斷裂得到主要產生所需作用之化合物。

特別是，本發明提供一種治療氣喘過敏性發炎期之方法，其中有效量之激肽原酶抑制劑，如文中所述，經局部或全身性施用至罹病或處於病況危險之患者。

本發明進一步擴充至製備供局部或全身性治療(包括

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

素, -SH, 或 -S-烷基 (C1至 C6), 或 $R^1 R^2$, $R^3 R^4$ 之一或二者構成羰基或環烷基 (C3至 C6);

D是 $-NR''-$, 其中 $R'' = H$, 低烷基 C1至 C6或 OH; 或 SO_2 , CO, CH_2 , O或 S; 或 $=CH-$ (當 B與 C間之醯胺鍵被 $-CH=CH-$ 取代);

E是 $-CR^5 R^6-$ (如上述 $R^1 R^2$, $R^3 R^4$ 之定義); $-NR''-$ (R'' 如上述定義); O; 或 S;

F不存在或是 $-CR^9 R^{10}-$, 其中 R^9 及 R^{10} 是 H或烷基 (C1至 C6), 或若 E是 $-CR^5 R^6-$, R^9 及 R^{10} 如上述對 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 之定義; 此外, 胺基醯基 B之羰基與 D, E, F一起可由一個雜環環替代, 例如噁唑啉, 噁唑, 唑, 四唑, 異噁唑啉, 噁唑啉, 噻唑啉;

(ii) A 與 B, 其中之一可不存在, 是胺基醯基或其胺基醯基同類物殘基, 相同或不同, 特別是: -

A 是

- a) L- (或以 D-組構較佳) 之胺基酸或亞胺基酸殘基, 以選自下列較佳: Aib; Aic; Ala; Aha; Apa; Arg; Atc; Aze; Bta; Cdi; Cha; Cin; Cit; Cpg; α -Dhn; β -Dhn; Dpn; Glu; 4-Gph; 3-Gph; Har; Hch; Hci; His; Hph; Hyp; Ile; Leu; Lys; Nip; α -Nal; β -Nal; 2-Pal; 3-Pal; 4-Pal; Phe; 4- CF_3 -Phe; 4-Cl-Phe; 4-CN-Phe; 4-F-Phe; 3-F-Phe; 2-Me-Phe; 4- NO_2 -Phe; 4- NH_2 -Phe; 2,4- Cl_2 -Phe; 3,4- Cl_2 -Phe 或其它經取代的 Phe; Phg; Pic; Pro; β -Pro; 3-Ph-Pro; α -homo-Pro; Pse; Pse(OR) 其中 R = C1至 C10 烷基; Pyr;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

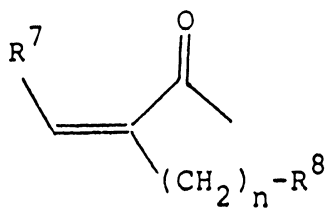
裝

訂

五、發明說明()

Ser; Ser(OⁿBu); Tal; Tic; α-Tna; Trp; Tyr; Tyr(Et); Val; 視需要具有一個N-端基團，其特別選自：-HCO，低烷基-(C1至C6)-醯基或芳醯基；低烷基(C1至C6)-磺醯基；烷基(C1至C10)；HO₂C(CH₂)_n-，其中n=1至3，或其酯或醯胺；胺基醯基；烷氧基羰基；芳氧基羰基；R-烷基醯基，其中烷基是C1至C10，末端基團R係選自吡啶基，甲脞基，苯醯甲脞基，吡啶基苯基及甲脞基苯基；芳基磺醯基；或通常為Boc，Z，Fomc或其它保護基；

- b) N,N-二烷基-(C1至C20)取代的，或N,N-[HO₂C(CH₂)_n-](n=1至3)取代的胺基酸，以D-組構較佳，以上述者較佳；
- c) 如下之基團 (B=不存在)



其中n=1至5；R⁷=一種親脂基團，如芳基，雜芳基或烷基(C1至C20)，以Nap，經取代Nap，環辛基，或十氫萘基較佳；R⁸=R⁷，以苯基(包括取代苯基)或雜芳基較佳，特別是苯基烷基醯基-，D-或L-芳基-或雜芳基-丙胺醯基，或芳基-或雜芳基-胺基烷基(其中“烷基”是C1至C6，芳基可經取代)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

B是D-(或以L-較佳) 結構之親脂胺基酸或同類物之殘基,視需要於 β -氮上經烷基(C1至C6)取代,且其當 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 皆為H時其不是脯胺酸或脯胺酸同類物,特別是選自: Ada; Aha; Cha; α -Dhn; β -Dhn; homo- α -Dhn; Hch; Leu; α -Nal; β -Nal; homo- α -Nal; Nse; Phe; 4-F-Phe; 5-F-Phe; Ser(O^n Bu); Ser(OBn); homo- α -Tra, 其中芳族胺基酸可進一步於其環中取代;

(iii)此外: -

A與B間, B與C(當D = NH)間, 或二者之醯胺官能團-CONH-由類似物取代, 包括-CH=CH-; -CF=CH-; $-CH_2NR^{12}-$, 其中 $R^{12}=H$, 烷基, OH; $-COCH_2-$; $-CH(OH)CH_2-$; $-CH_2O-$; $-CH_2S-$; $-CH_2SO_x-$, 其中 $x=1, 2$; $-NHCO-$; $-CH_2CH_2-$; 或C定義下之雜環環(當亦包含D, E, F在內時)。此種類似物熟見於科學文獻中, 尤其是在肽類似物研究之領域。

“烷基”, 除非另有說明, 包括直鏈、支鏈及環狀。

本發明進一步有關於由C所代表之化合物及其用途, 作為新化合物, 一般藥劑活性化合物中之新元素, 特別詳細列出於文中之申請專利範圍第6至8項中。

下文中, 兩百六十六個依據本發明化合物之實施例以編號101~366示於表1中, 隨附縮寫表。表1之前有四個詳細實施例, 實施例1係關於化合物101之合成; 實施例2為化合物102之合成, 亦舉例說明103~265及358~366之合成途徑; 實施例3為化合物266之合成; 實施例4為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

化合物 267 之合成，亦舉例說明化合物 268~325 之合成途徑。

參考實施例並隨後補充 18 個合成示意圖；—

- | | |
|------------------|---|
| 示意圖 I | — 化合物 101 (實施例 1) |
| 示意圖 II | — 化合物 102 (實施例 2，因此亦適用於化合物 103~265 及 358~366) |
| 示意圖 III | — 化合物 266 (實施例 3) |
| 示意圖 IV | — 化合物 267 (實施例 4，因此亦適用於化合物 268~325) |
| 示意圖 V | — 化合物 326，亦舉例說明化合物 327, 328 之合成 |
| 示意圖 VI ; VII | — 化合物 329，亦舉例說明化合物 330；化合物 331 之合成，亦舉例說明化合物 332 之合成 |
| 示意圖 VIII | — 化合物 333，亦舉例說明化合物 334~337 之合成 |
| 示意圖 IX | — 化合物 338 |
| 示意圖 X | — 化合物 339，亦舉例說明化合物 340 之合成 |
| 示意圖 X I | — 化合物 341，亦舉例說明化合物 342~344 之合成 |
| 示意圖 X II ; X III | — 化合物 345，化合物 346 |
| 示意圖 X IV | — 化合物 347 |
| 示意圖 X V | — 化合物 348，亦舉例說明化合物 349, 350 之合成 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

- 示意圖 X VI - 化合物 351
- 示意圖 X VII - 化合物 352, 亦舉例說明化合物 353之合成
- 示意圖 X VIII - 化合物 354, 亦舉例說明化合物 355~357之合成

表 1 中化合物示有參考編號、構造、及分子離子，由 FAB (快速原子撞擊) 光譜測定。所有中間體之構造由 NMR 確認，且其中所有可應用的終產物皆得到令人滿意之胺基酸分析。

化合物於活體外用標準公開的，以產色受質為主的檢測 [見，例如：強森 (Johansen) 等人，Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; 索芮 (Shori) 等人，Biochem. Pharmacol. 1992, 43, 1209; 初瑞伯許 (Sturzebecher) 等人，Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025] 測試其抑制激肽原酶之能力。使用代克松 (Dixon) 點 [代克松 (Dixon), Biochem. J. 1953, 55, 170] 測定抑制常數，表 1 中所列之化合物得到數值範圍 10^{-3} 至 10^{-9} M。

經選擇的化合物在使用經卵白蛋白致敏化的天竺鼠體內確立的過敏性發炎模式中顯現活體內活性。

當本發明化合物作為藥物時，對投藥法無嚴格的限制。本酶抑制劑可由藥劑中任何習用法調配。例如，本酶抑制劑可以任何習用方式施用，包括靜脈內注射、肌內注射、滴注、口服、呼吸吸入、鼻內注入、及外部皮膚處理。雖然對投藥劑量沒有嚴格限制，適當之劑量是每人 1 至 1000 毫克 / 天。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

實施例 I

101 H-DPro-Phe-Nag

依據示意圖 I 進行 101 之合成。底下劃線的阿拉伯數字，例如：1 係指此示意圖中之構造。刮弧中之羅馬字，例如 (i)，係指反應步驟。

(i) 三乙胺 (62毫莫爾) 及二苯基磷醯疊氮 (62毫莫爾) 加至 Boc-4-胺基丁酸 (31.3毫莫爾) 之甲苯 (200cm³) 溶液內。於 100°C 歷時 3 小時後加苄基醇 (94毫莫爾)。於 100°C 再 18 小時後，反應混合物用 2M NaOH, H₂O 及食鹽水清洗。粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (1:3) 行驟層析純化。分離出純 1，呈無色油狀物 (46%)。

(ii) 1 (4.3毫莫爾) 之 Boc 基經用飽和 HCl/二噁烷去除，產物在 N-甲基嗎啡啉之存在下，於 0°C，用 Boc-Phe-ONSu (6.45毫莫爾) 之 CH₂Cl₂ (30cm³) 溶液醯基化。3 小時後，使用標準步驟操作反應混合物，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (4:6) 行驟層析純化。分離出純 2，呈白色固體 (99%)。

(iii) 2 (4.2毫莫爾) 之 Boc 基經用飽和 HCl/二噁烷去除，產物在 N-甲基嗎啡啉之存在下，於 0°C，用 Boc-Phe-ONSu (6.3毫莫爾) 之 CH₂Cl₂ (30cm³) 溶液醯基化。3 小時後，使用標準步驟操作反應混合物，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (13:7) 行驟層析純化。分離出純 3，呈白色固體 (86%)。

(iv) Z 保護的胺 3 (3.63毫莫爾) 於大氣壓、室溫，AcOH

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

/H₂O (9:1, 40cm³), 5% Pd/C 氫化。30分鐘後, 濾除催化劑, 用 AcOH/H₂O (9:1, 20cm) 清洗, 合併之濾液在真空中蒸發。殘餘物溶於乾燥 DMF (10cm³) 中, 用三乙胺調整 pH 9, 加硝酸 3, 5-二甲基吡啶-1-羧甲脒 (4.0毫莫爾)。室溫 3 天後, 真空中去除溶劑, 得到粗產物 4 (100%)。

(v) 粗產物 4 (3.63毫莫爾) 經用 2M HCl (30cm³) 處理。室溫 2 小時後, 真空去除溶劑。粗物質於 *Vydac C₁₈ (15~25μ) 上用 MeCN/H₂O/TFA 由 mplc 得到純 101, 呈白色固體 (134毫克)。Hplc, *Novapak C₁₈, 4μ (8×100mm), 線性梯度 10→以 25分鐘, 50% 0.1% TFA/MeCN 成為 0.1% TFA/H₂O, 1.5毫升分鐘⁻¹, 顯示單一產物 (T_R = 8.8分鐘)。於 110°C 用 6N HCl 水解 22 小時, 胺基酸分析 Phe 1.03, Pro, 0.97。FAB 質譜 [M+H]⁺ = 361 (計算 m/z = 360.23)。

* 商品名

實施例 II

102 H-D-Pro-1 Nal-Nag (見示意圖 II)

- (i) 1,3-二胺基丙烷 (0.3莫爾) 經由 G.J.阿特瓦 (Atwell) 及 W. A. 丹尼 (Denny), Synthesis, 1984, 1032~33 中所列之方法轉化成單-2二胺氫化氫鹽 5。
- (ii) 加氧化汞 (63.3毫莫爾) 至 5; (63毫莫爾) 及 N,N' 貳 Boc-S-甲氧基異硫基尿素 (63.3毫莫爾, R.J.伯吉龍 (Bergeron) 及 J. S.麥馬尼斯 (McMains), J. Org. Chem. 1987, 52, 1700~1703) 之乙醇 (200cm³) 溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

液內。於 40°C 3½ 小時後，濾除無機固體，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (1:9) 行驟層析純化。分離出純的經保護胍啶 6，呈白色固體 (94%)。

(iii) 6 (59.5毫莫爾) 及 1M HCl (1當量) 之甲醇 (100 cm³) 溶液於大氣壓、室溫，10% Pd/C 氫化。3 小時後，濾除催化劑。蒸發濾液，再結晶白色固體 (MeOH/Et₂O) 得到純 7 (92%)。

(iv) H-1 Nal-OMe·HCl (60毫莫爾) 在 N-甲基嗎啡啉之存在下，於 0 °C，用 Boc-DPro-ONSu (84毫莫爾) 之 CH₂Cl₂ (40cm³) 溶液醯基化。18小時後，使用標準步驟操作反應混合物，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (1:4) 行驟層析純化。分離出純 8，呈白色固體 (64%)。

(v) 8 (38毫莫爾) 溶於 THF/H₂O (9:1, 200cm³)。加氫氧化鋰 (114毫莫爾)。室溫 4 小時後，操作反應混合物得到純 9 (100%)，分離呈白色固體。

(vi) 二肽 9 (43.5毫莫爾) 及 7 (43.5毫莫爾) 溶於 CH₂Cl₂/DMF (20:1, 40cm³) 中。於 0 °C 向此溶液加 HOBT (52毫莫爾) 及水可溶性碳二醯亞胺 (52毫莫爾)。15分鐘後，用 N-甲基嗎啡啉調整至 pH 8。室溫 18 小時後，使用標準步驟操作反應混合物，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (4:6) 行驟層析純化。分離出純 10，呈白色固體 (69%)。

(vii) 10 (30毫莫爾) 用 TFA/H₂O (95:5, 50cm³) 處理。1.5 小時後，真空中去除溶劑。粗物質如實例 I 純化 (V)。分離出純 102 (1.796公克) 呈白色固體。Hplc

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

線性梯度 15→以 25分鐘，50% 0.1% TFA/MeCN 成為 0.1% TFA/H₂O，1.5毫升分鐘⁻¹，顯示單一產物 (T_R = 10.6分鐘)。FAB 質譜 [M+H]⁺ = 411.2 (計算 m/z = 410.24)。

化合物 103 ~ 265 亦由本途徑合成。不尋常的胺基酸由標準步驟合成。精胺為主的化合物 358 ~ 366 亦由本途徑合成。

實施例 III

266 H-DILE-1 Nal-Nag (見示意圖 III)

(i) 3-胺基-1-丙醇 (0.33莫爾) 及二碳酸二-第三-丁基酯 (0.33莫爾) 溶於 CH₂Cl₂ (150 cm³) 中，用二異丙基乙胺調整至 pH 9。室溫 4 小時後，反應混合物以標準步驟操作得到純的醇 (11)，呈無色油狀物 (100%)。

(ii) 於 0 °C，加甲烷磺醯氯 (0.36莫爾) 至 11 (0.33莫爾) 及三乙胺 (0.36莫爾) 之 CH₂Cl₂ (200 cm³) 溶液內。4 小時後，反應混合物以標準步驟操作得到甲磺酸酯 12 (100%)。

(iii) 加疊氮鈉 (1 莫爾) 至 12 (0.33莫爾) 之乾燥 DMF (100 cm³) 溶液內。於 60°C 18 小時後，反應混合物以標準步驟操作。粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (1:9) 行驟層析純化。分離出純疊氮 13，呈無色油狀物 (80%)。

(iv) 疊氮 13 (20毫莫爾) 經用 4M HCl/二噁烷 (100 cm³) 處理。於室溫 30分鐘後真空中去除溶劑，殘餘物溶於 EtOH (100 cm³)，加 N,N'-貳-Boc-S-甲氧基異硫基尿素 (22毫莫爾) 及氧化汞 (22毫莫爾)。於 40°C 歷 2 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

後，反應混合物以標準步驟操作。粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (1:9) 行驟層析純化。分離出純疊氮 14，呈白色固體 (68%)。

(v) 疊氮 14 (1 毫莫爾) 於甲醇 (40 cm³) 與 1 M HCl (1 毫莫爾) 溶液在大氣壓力下，室溫，於 5% Pd/C 氫化。1 小時後，濾除催化劑，濾液於真空中蒸發。殘餘物自 MeOH/Et₂O 再結晶，得到胺 15，呈白色固體 (92%)。

(vi) 向 15 (0.74 毫莫爾) 及 Fmoc-1NaI-OH (0.74 毫莫爾) 於 CH₂Cl₂/DMF (9:1, 20 cm³) 之溶液內，於 0 °C，加水溶性碳二醯亞胺 (0.89 毫莫爾) 及 HOBT (0.89 毫莫爾)。15 分鐘後，用 N-甲基嗎啡啉調整至 pH 8。室溫 18 小時後，使用標準步驟操作反應混合物，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (3:7) 行驟層析純化。分離出純 16，呈白色固體 (94%)。

(vii) 加二乙胺 (5 cm³) 至 16 (0.69 毫莫爾) 之 CH₂Cl₂ (15 cm³) 溶液內。室溫 4 小時後真空蒸發溶劑。殘餘物用 Boc-Dile-ONSu (1.0 毫莫爾) 之 CH₂Cl₂ (30 cm³)，於 0 °C，在 N-甲基嗎啡啉之存在下醯基化。18 小時後，使用標準步驟操作反應混合物，粗產物於砂石上用 EtOAc-汽油 (4:6) 行驟層析純化。分離出純 17，呈白色固體 (54%)。

(viii) 經保護之胍啶 17 (0.35 毫莫爾) 經用 TFA/H₂O (9:1, 10 cm³) 於室溫處理 1 小時。粗產物如實例 I (V) 中所述純化。分離出純 266 (50 毫克)，呈白色固體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

Hplc線性梯度 20→以 25分鐘，80% 0.1% TFA/MeCN 成為 0.1% TFA/H₂O，1.5毫升分鐘⁻¹，顯示單一產物 (T_R = 8.4分鐘)。FAB質譜 [M+H]⁺ = 427.4 (計算 m/z = 426.27)。

實施例 IV

267 (2-MeO)Ph-CH=CHCO-Nag(見示意圖 IV)

(i) H-Nag.(Boc)₂.HCl 7 (0.17毫莫爾) 用 (2-MeO)Ph-CH=CHCO.ONSu (0.22毫莫爾) 之 CH₂Cl₂ (10cm³) 溶液，於 0 °C，N-甲基嗎啡啉之存在下處理。18小時後，反應混合物以標準步驟操作。粗產物於矽石上用 EtOAc-汽油 (1:1) 行驟層析純化。分離出純 18，呈無色油狀物 (80%)。

(ii) 18 (0.136毫莫爾) 經用 TFA/H₂O (9:1, 10cm³) 於室溫處理 1 小時。分離出純 267 (71毫克)，呈白色固體。Hplc線性梯度 10→以 30分鐘，45% 0.1% TFA/MeCN 成為 0.1% TFA/H₂O，1.5毫升分鐘⁻¹，顯示單一產物 (T_R = 19分鐘)。FAB質譜 [M+H]⁺ = 277.2 (計算 m/z = 276.16)。

化合物 268 ~ 325 亦由此方法合成。所需桂皮酸衍生物可購得或由標準合成法合成。亦見示意圖 X VII。

以下的示意圖及附表 1 中的化學物質均以縮寫代替，中文譯名請參見後附的縮寫表。

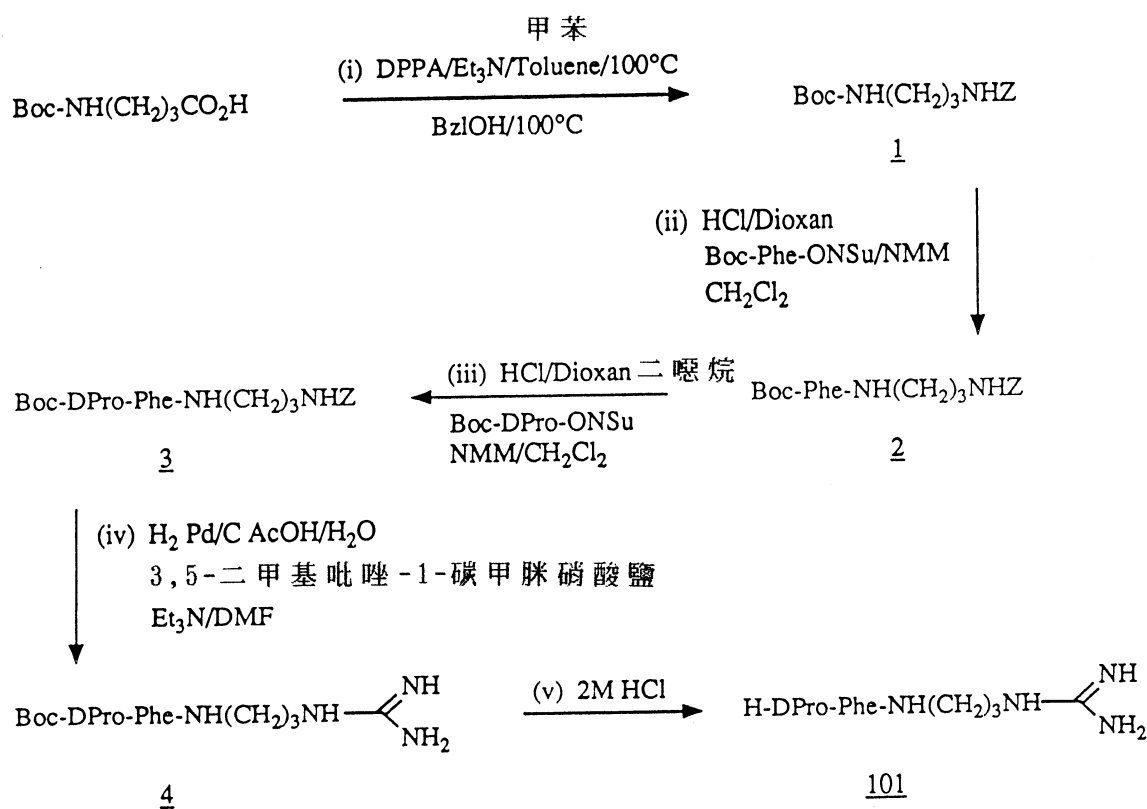
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 I
(化合物 101 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

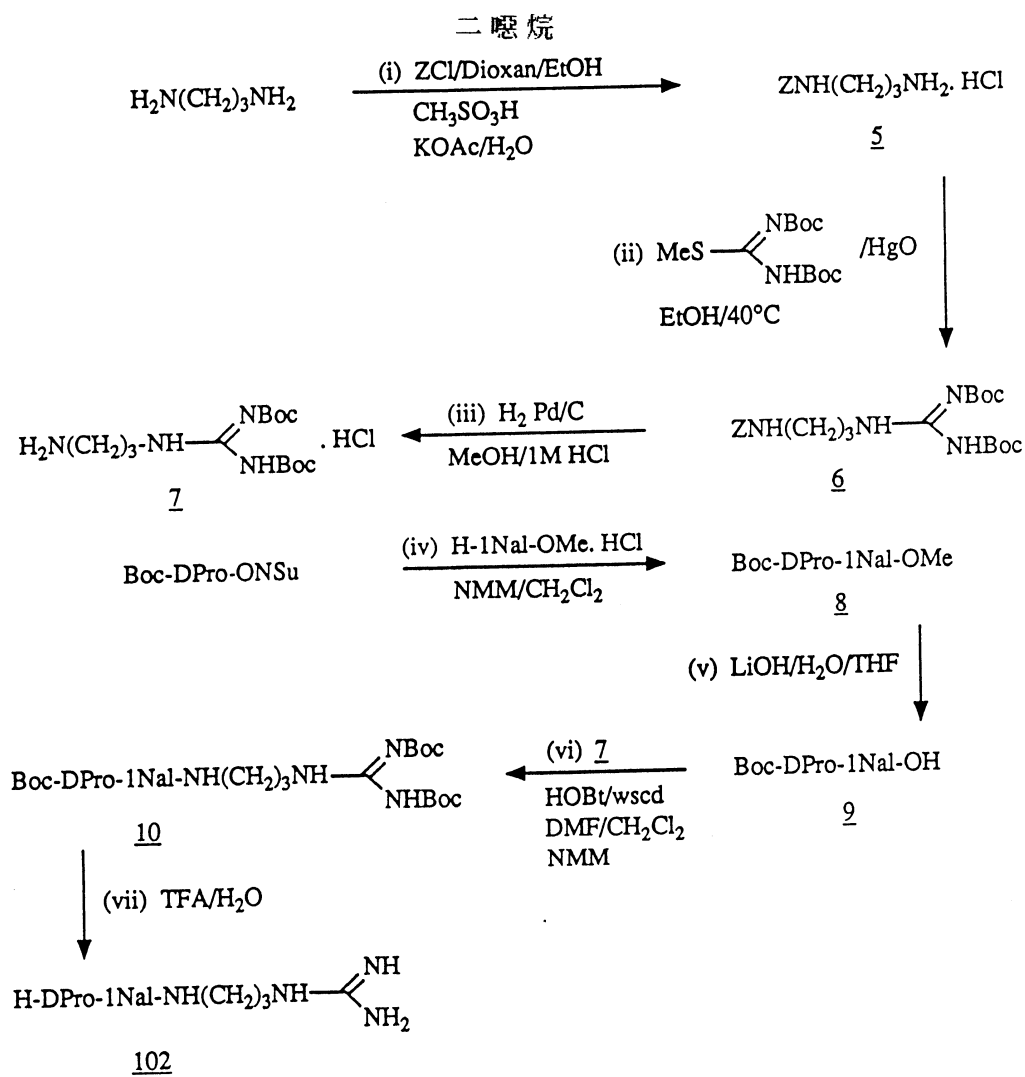
裝

訂

檢

五、發明說明 ()

示意圖 II
(化合物 102 之合成)



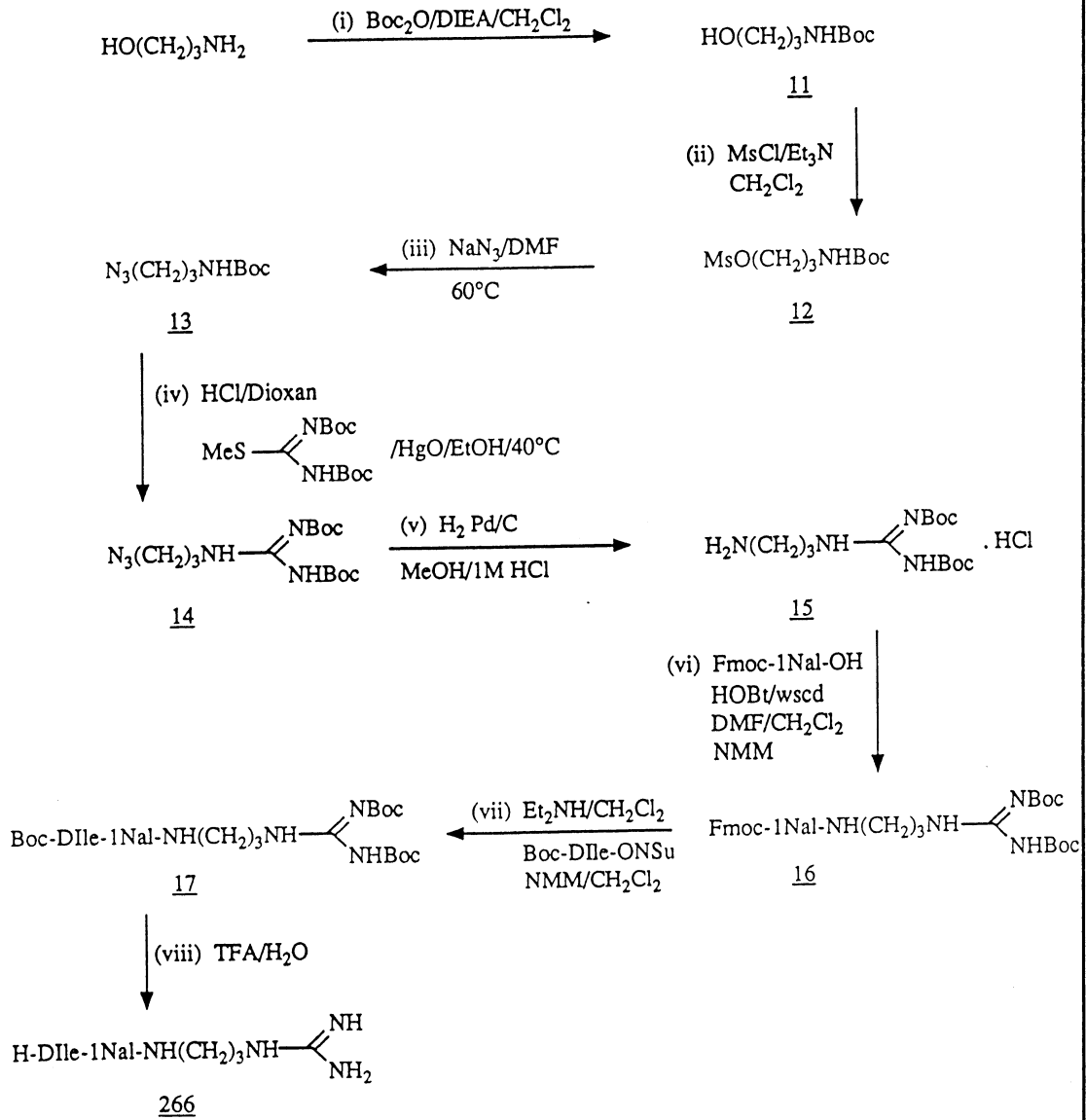
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 III
(化合物 266 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

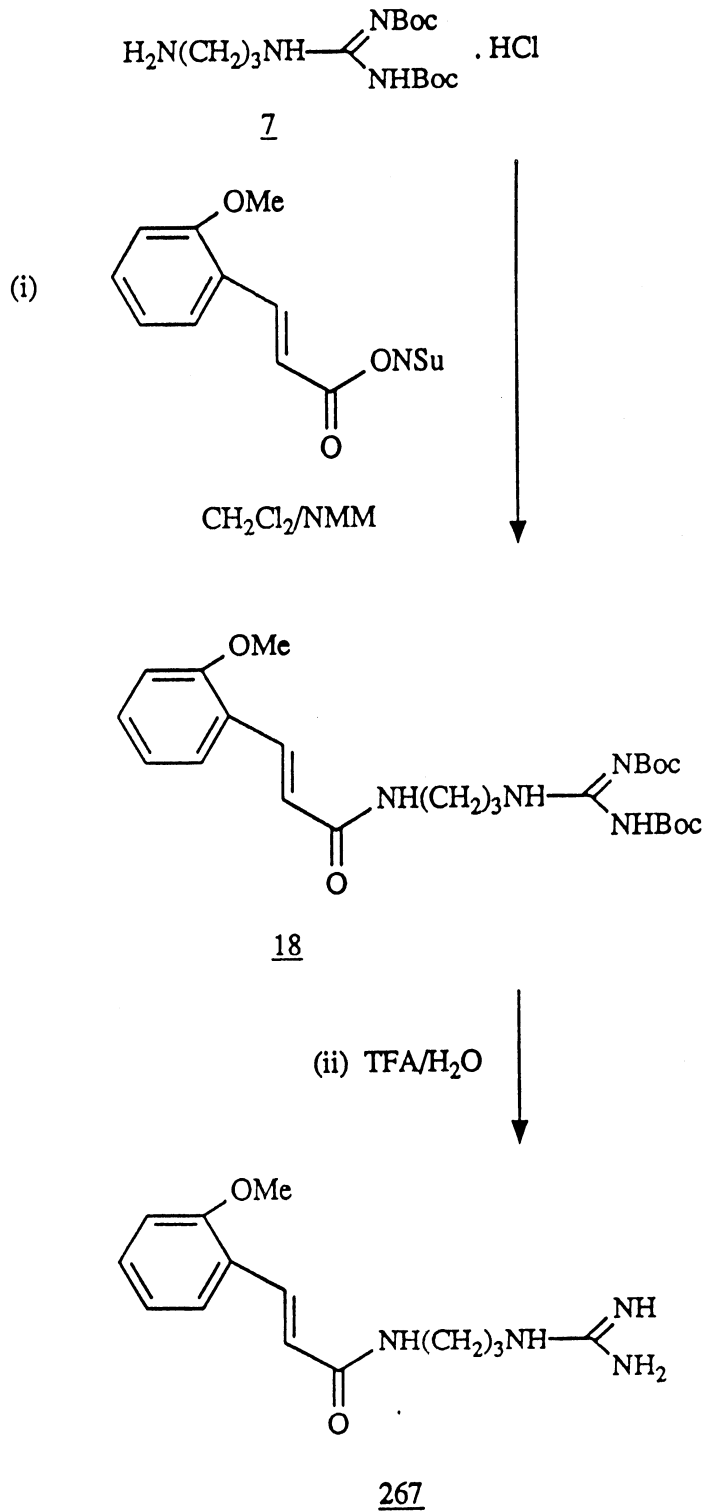
裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 IV

(化合物 267 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

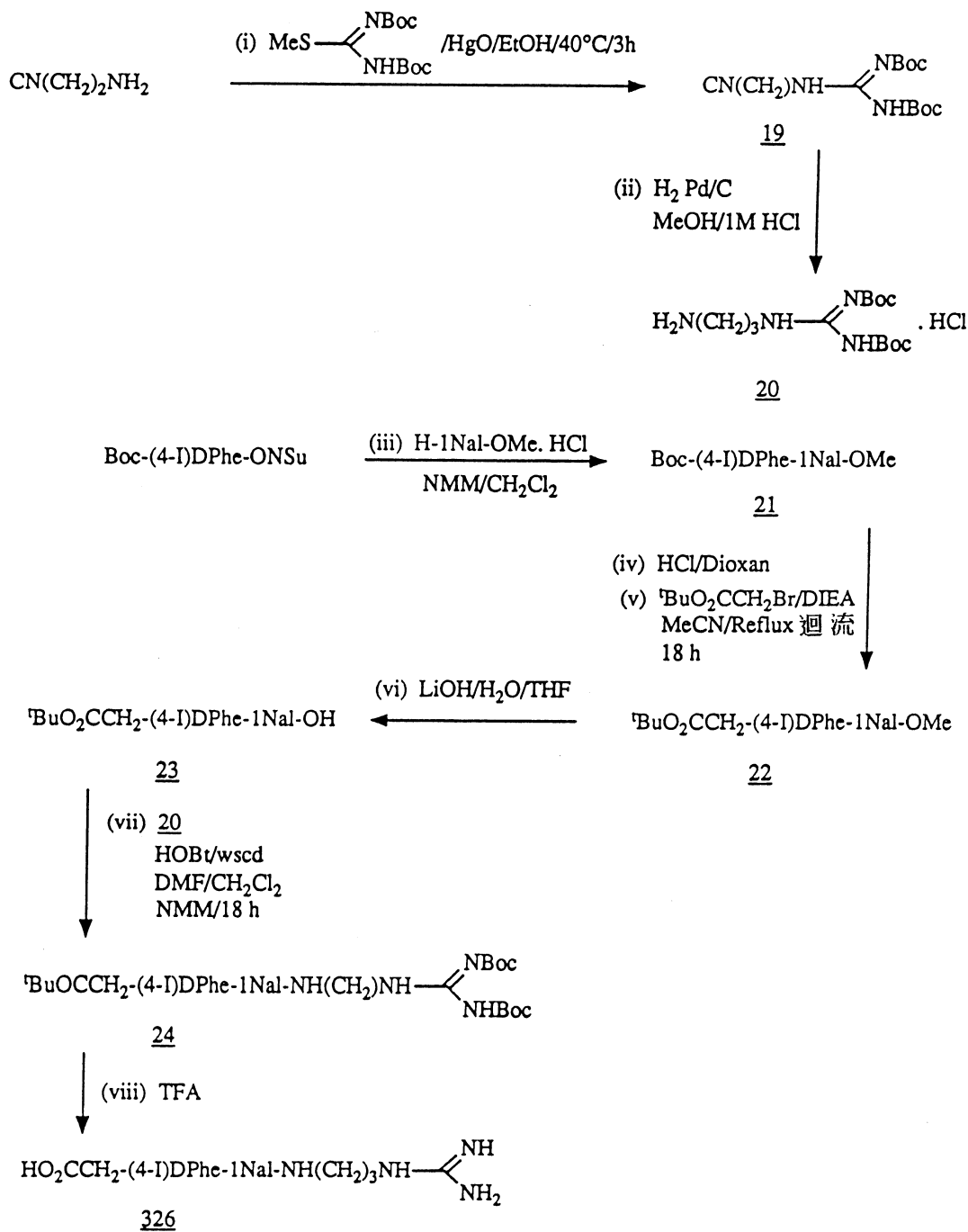
裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 V

(化合物 326 之合成)



化合物 327 及 328 亦由本途徑合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

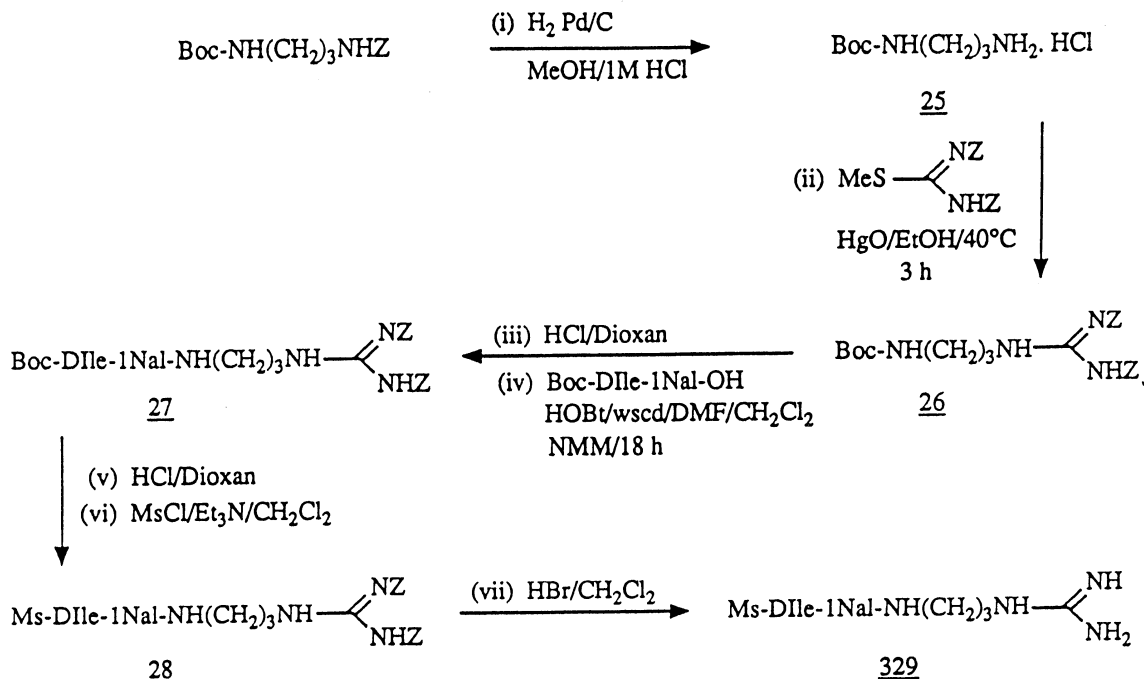
裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 VI

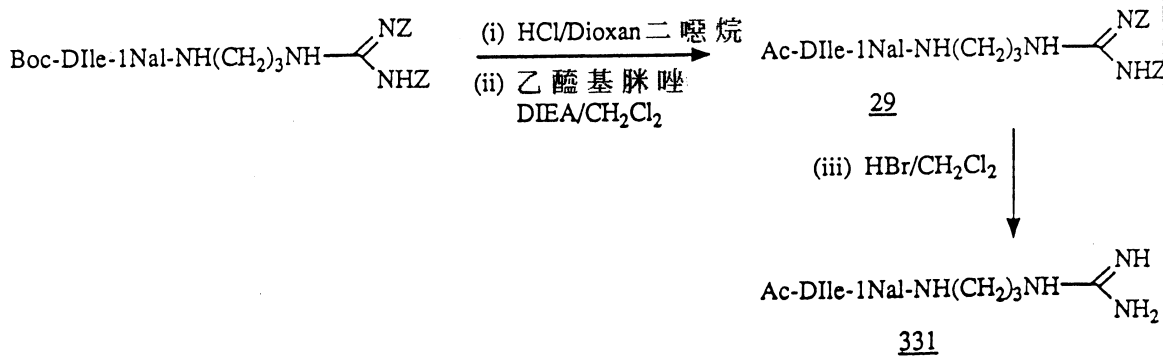
(化合物 329 之合成)



化合物 330 亦由本途徑合成

示意圖 VII

(化合物 331 之合成)



化合物 332 亦由本途徑合成

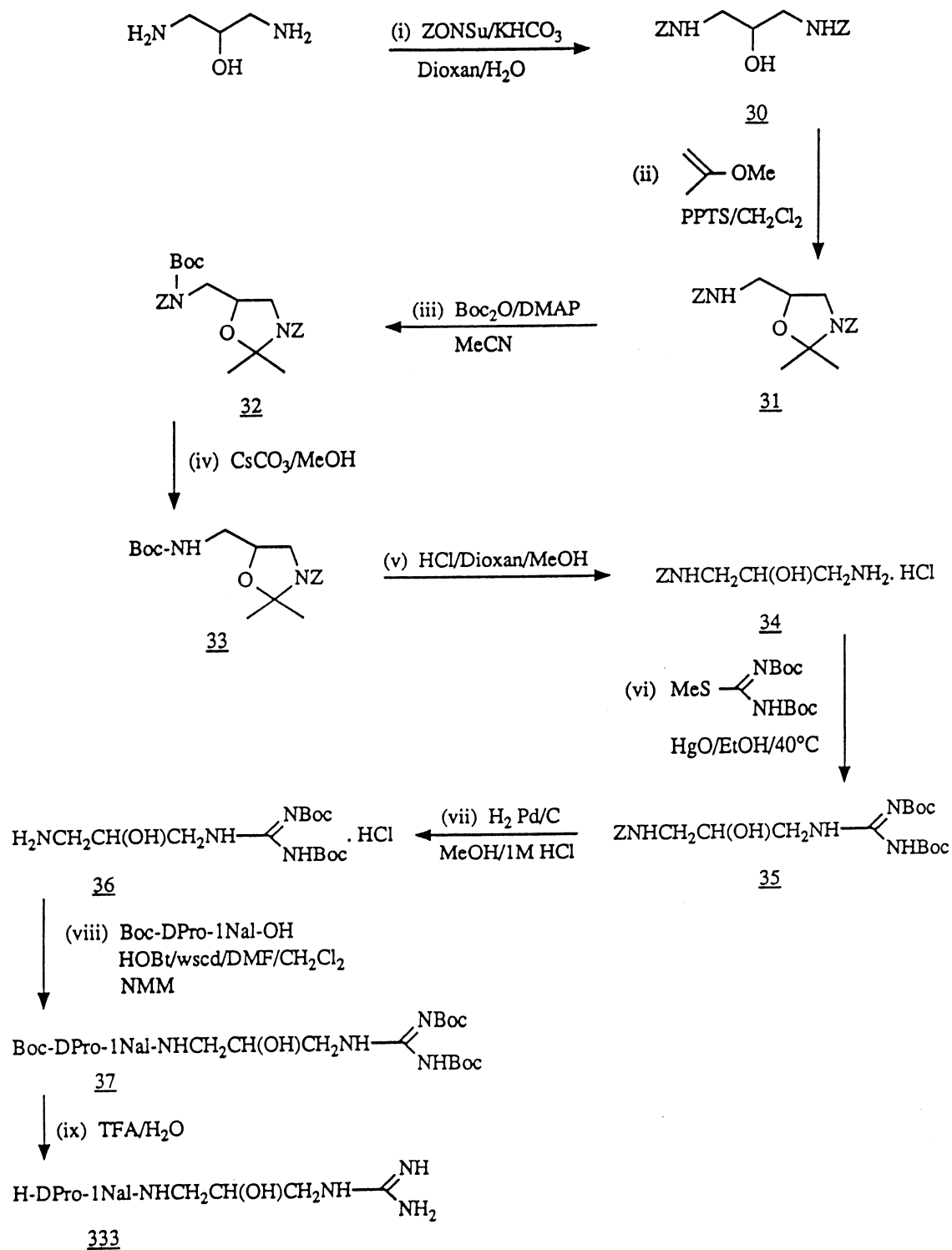
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 VIII
(化合物 333 之合成)



化合物 334-337 亦由本途徑合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

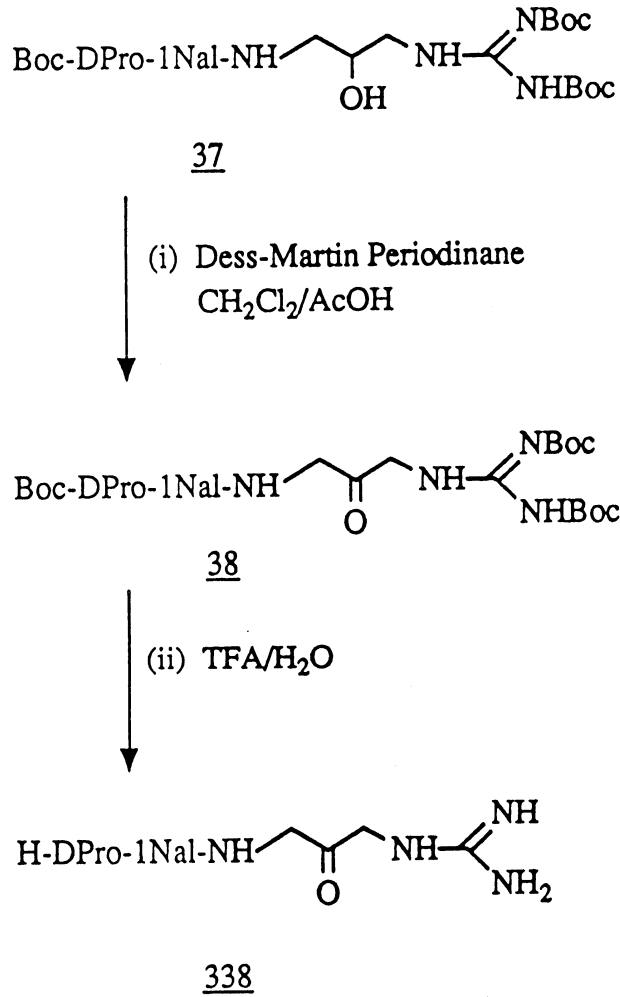
裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 IX

(化合物 338 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

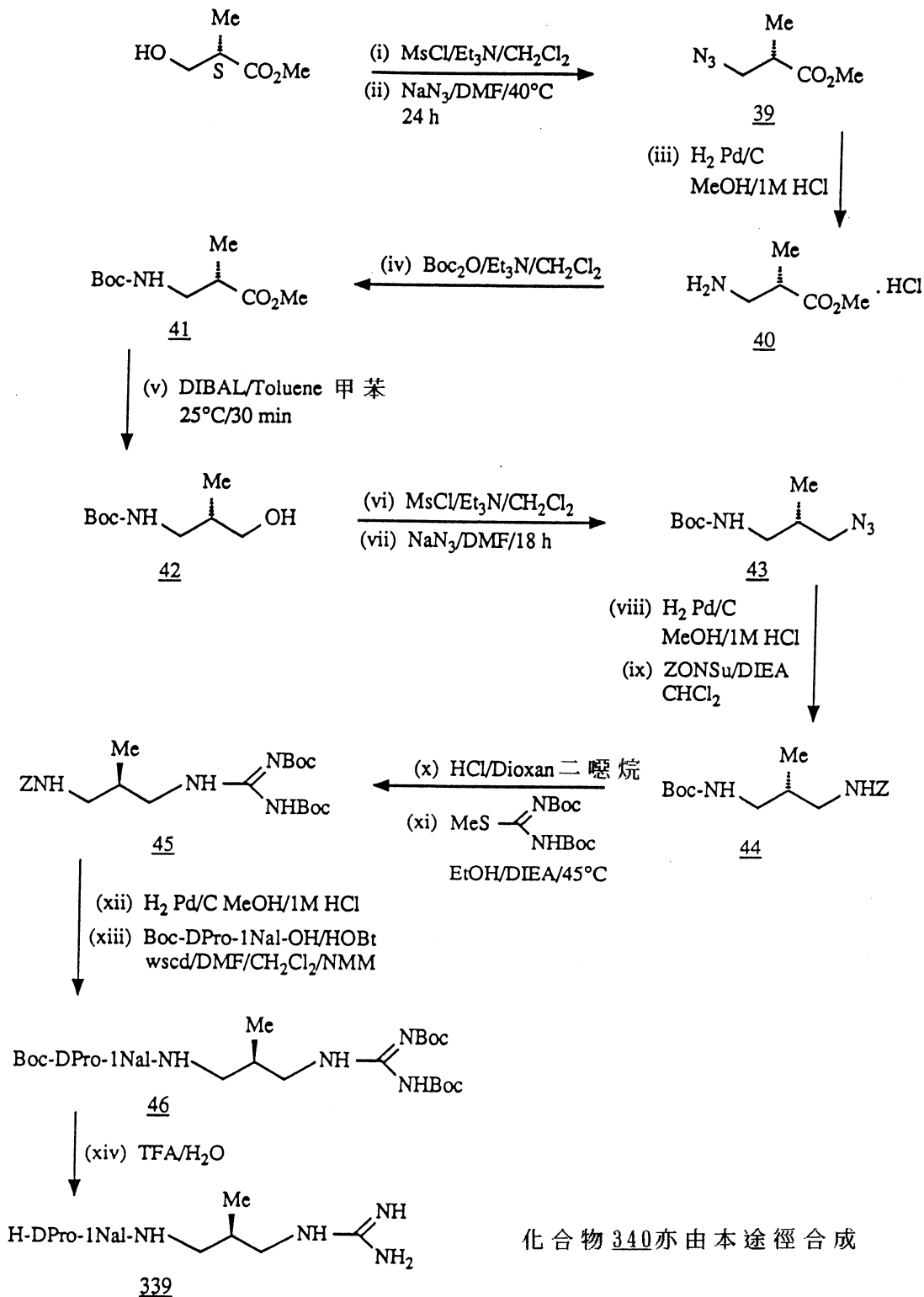
裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 X

(化合物 339 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

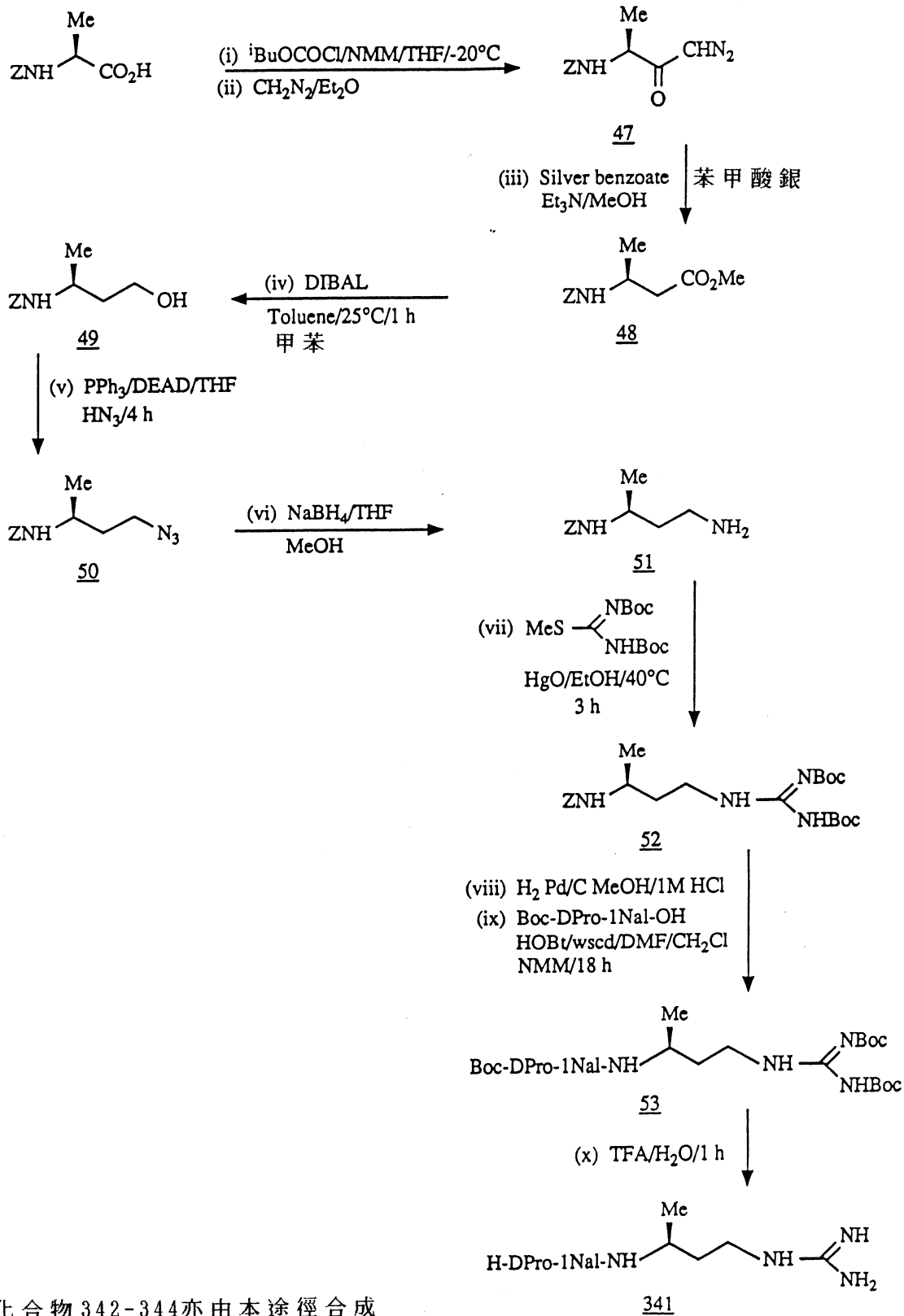
號

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

示意圖 XI

(化合物 341 之合成)



化合物 342-344 亦由本途徑合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 ()

示意圖 XII

(化合物 345 之合成)

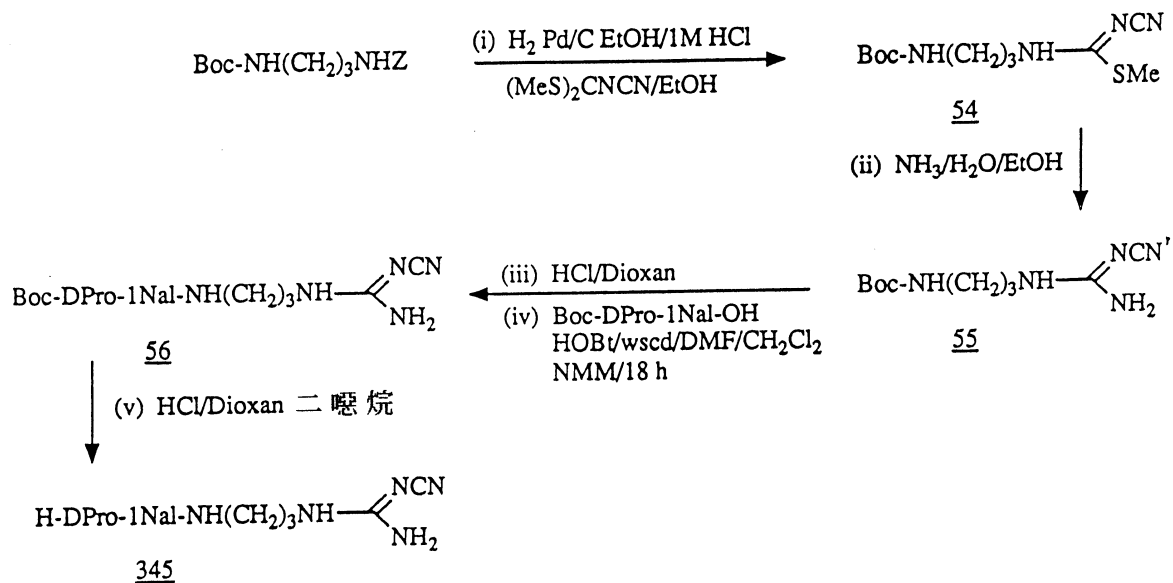
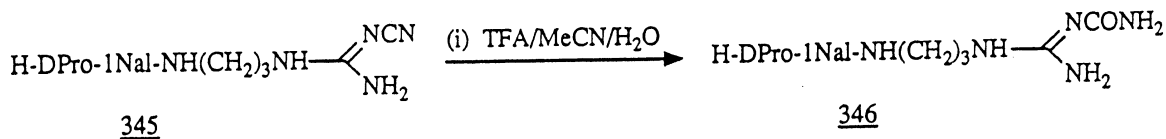


示意圖 XIII

(化合物 346 之合成)

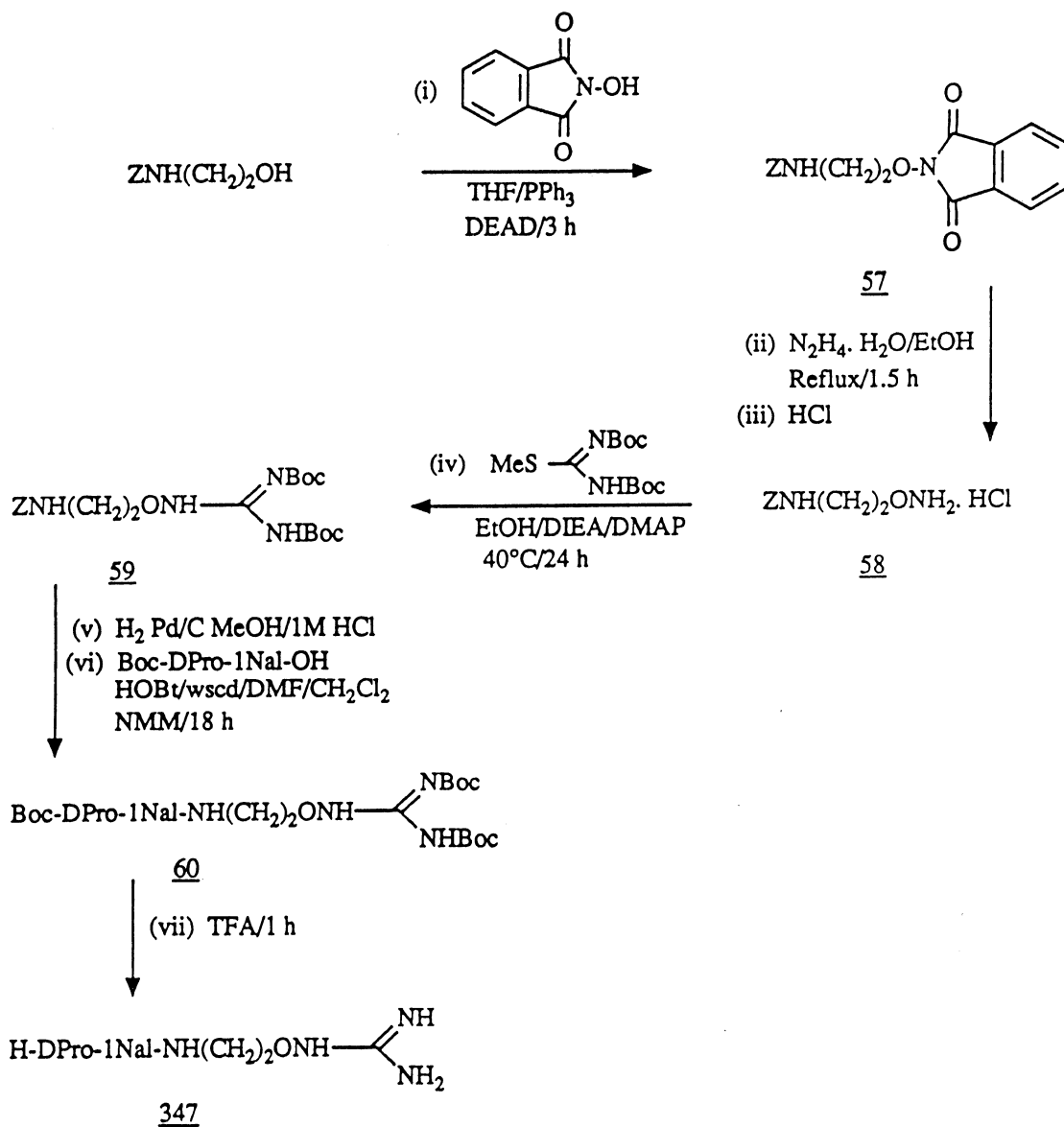


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 ()

示意圖 XIV
(化合物 347 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

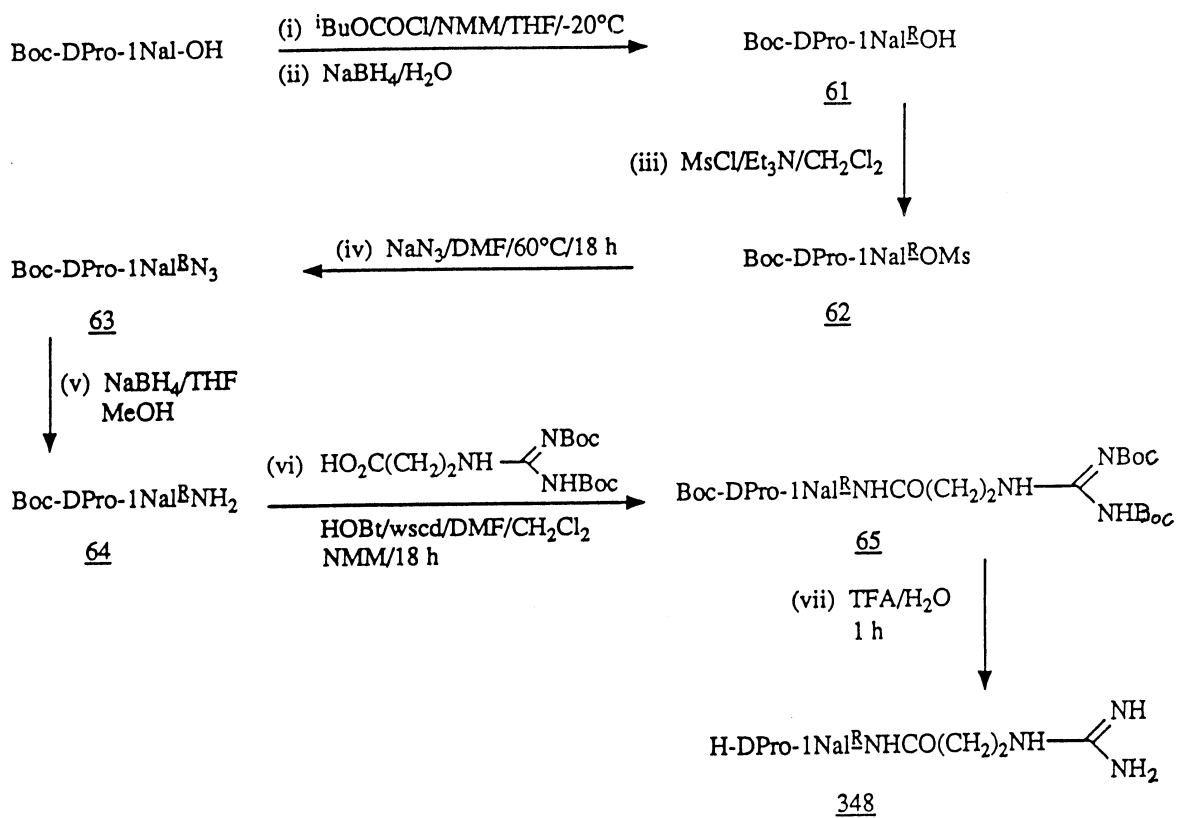
裝

訂

五、發明說明 ()

示意圖 XV

(化合物 348 之合成)



化合物 349 及 350 亦由本途徑合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

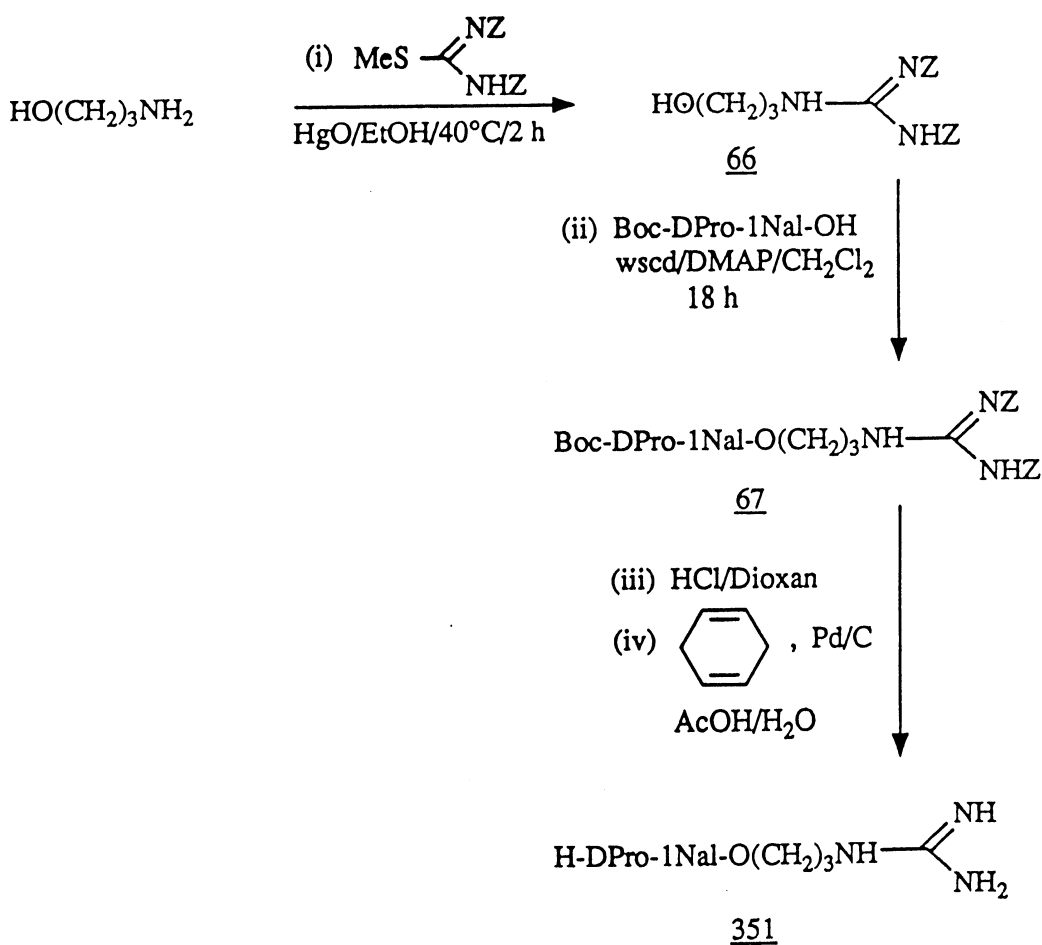
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

示意圖 XVI

(化合物 351 之合成)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

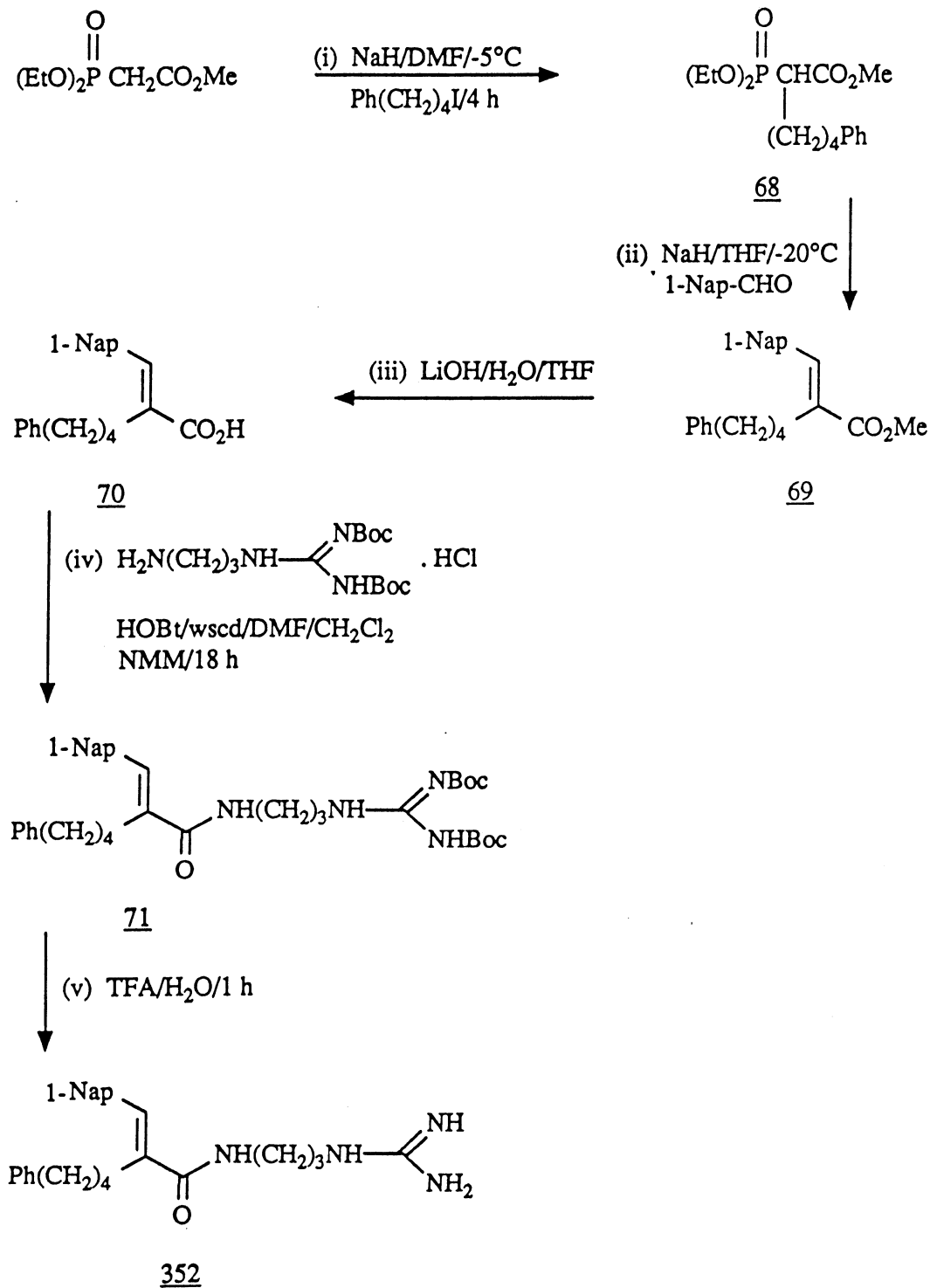
訂

後

五、發明說明 ()

示意圖 XVII

(化合物 352 之合成)



化合物 353 亦由本途徑合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

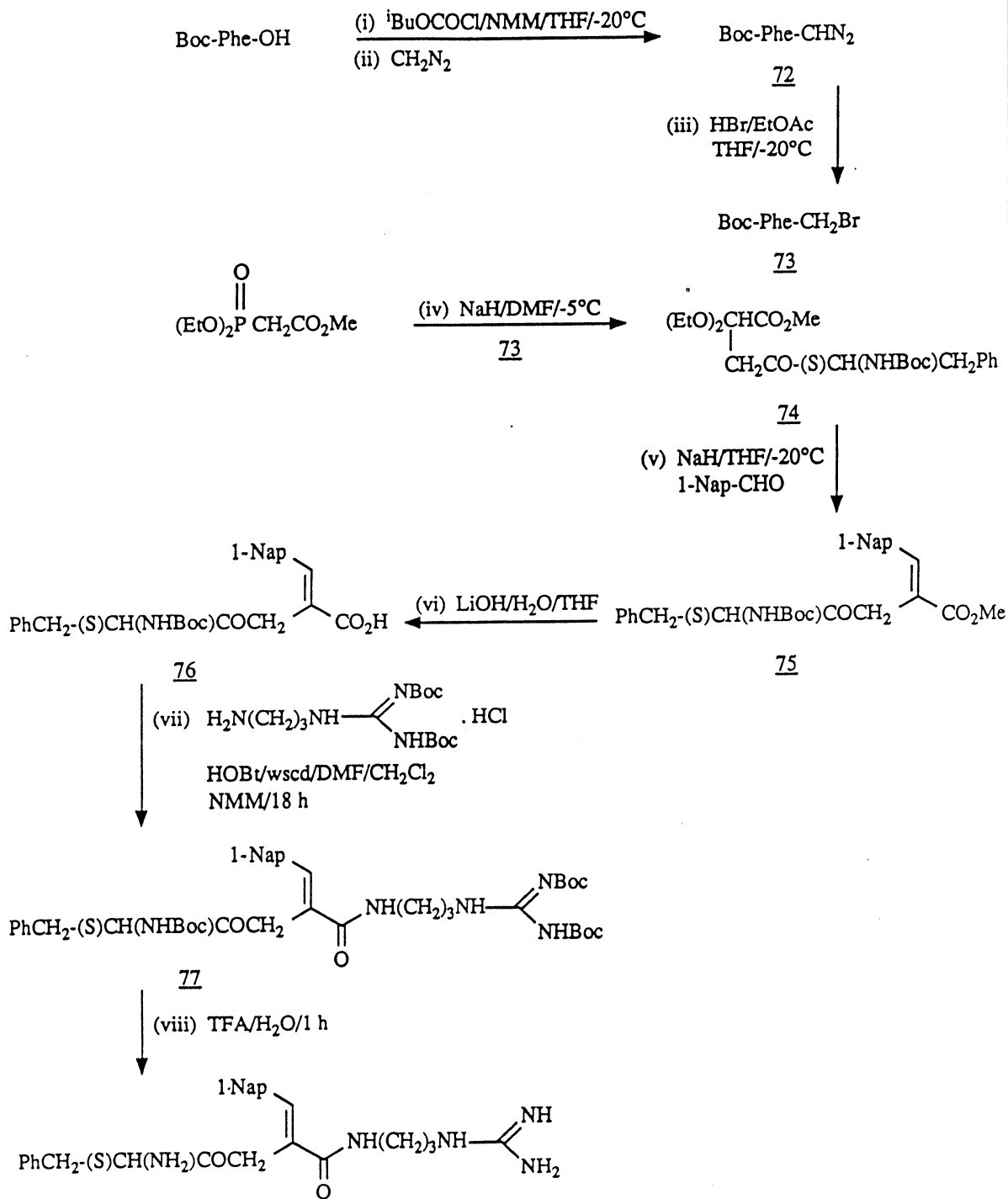
裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

示意圖 XVIII

(化合物 354 之合成)



化合物 355-357 亦由本途徑合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

附表 1

			[M+H] ⁺
101	H-DPro-	Phe- Nag	361
102	H-DPro-	1Nal- Nag	411.2
103	H-DPro-	Phe- (1-Me)Nag	375.1
104	H-DPro-	2Nal- Nag	411.2
105	Ac-	1Nal- Nag	356.2
106	H-DPro-	1Nal- (5-Me)Nag	425.2
107	H-DPro-	D1Nal-(5-Me)Nag	425.3
108	H-DPro-	D1Nal-Nag	411.2
109	H- Pro-	D1Nal-Nag	411.2
110	H- Pro-	1Nal- Nag	411.2
111	Z-	1Nal- Nag	448.2
112	H-DPro-	1Nal-(1-Me)Nag	425.3
113	Cpc-	1Nal- Nag	410.3
114	H-DArg-	1Nal- Nag	470.5
115	H-DPhe-	1Nal- Nag	461.3
116	H-DPic-	1Nal- Nag	425.3
117	H-(3R)Cti-	1Nal- Nag	473.3
118	H-DAha-	1Nal- Nag	427.2
119	H-DPro-	1Nal-(7-Me)Nag	425.3
120	H-(S)2Pro-	1Nal- Nag	411.3
121	H-(R)2Pro-	1Nal- Nag	411.2
122	2-Py-CO-	1Nal- Nag	419.3
123	3-Pyz-CO-	1Nal- Nag	420.2
124	H-DPro[R]CO-	1Nal- Nag	425.2
125	2-Piz-CO-	1Nal- Nag	426.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

A7

B7

五、發明說明 ()

			[M+H] ⁺
126	H-3-DPal-	1Nal- Nag	462.3
127	3-Py-CO-	1Nal- Nag	419.3
128	3-Iqc-	1Nal- Nag	469.3
129	H-(R)Nip-	1Nal- Nag	425.3
130	H-(S)Nip-	1Nal- Nag	425.3
131	H-2Aze-	1Nal- Nag	397.3
132	Me-DPhe-	1Nal- Nag	475.3
133	H-DAla-	1Nal- Nag	385.2
134	Me- DAla-	1Nal- Nag	399.5
135	H-DTrp-	1Nal- Nag	500.3
136	H-DTyr-	1Nal- Nag	477.3
137	H-DHis-	1Nal- Nag	451.3
138	H-(4-Et)DTyr-	1Nal- Nag	505.3
139	H-DPhg-	1Nal- Nag	477.3
140	H-DCha-	1Nal- Nag	467.4
141	H-DHar-	1Nal- Nag	484.3
142	H-D1Nal-	1Nal- Nag	511.3
143	H-D2Nal-	1Nal- Nag	511.3
144	H-(4-NO ₂)DPhe-	1Nal- Nag	506.3
145	H-(4-F)DPhe-	1Nal- Nag	479.3
146	H-DCit-	1Nal- Nag	471.4
147	H-DHci-	1Nal- Nag	485.4
148	H-(3R)Cdi-	1Nal- Nag	479.3
149	H-allo-DHyp-	1Nal- Nag	427.2
150	H-DHph-	1Nal- Nag	475.4
151	H-DPyr-	1Nal- Nag	425.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

				[M+H] ⁺
152	H-DMe-Phe-	1Nal-	Nag	475.4
153	H-Me-Phe-	1Nal-	Nag	475.4
154	H-DAtc-	1Nal-	Nag	487.4
155	H-Atc-	1Nal-	Nag	487.3
156	H-Aic-	1Nal-	Nag	473.3
157	H-(2-Me)DPhe-	1Nal-	Nag	475.3
158	H-(2-Me)Phe-	1Nal-	Nag	475.3
159	Gpa-	1Nal-	Nag	455.3
160	Gha-	1Nal-	Nag	469.3
161	H-(4-Cl)DPhe-	1Nal-	Nag	495.2
162	H-D1Tna-	1Nal-	Nag	515.4
163	H-(RS)1Dhn-	1Nal-	Nag	521.4
164	H-D2Dhn-	1Nal-	Nag	521.4
165	Cp-CO-DPhe-	1Nal-	Nag	557.3
166	H-Phe-	1Nal-	Nag	461.3
167	(3R)ThiCH ₂ CO-	1Nal-	Nag	487.3
168	H-DTal-	1Nal-	Nag	467.3
169	H-Aib-	1Nal-	Nag	399.3
170	H-DePse(Me)-	1Nal-	Nag	491.3
171	H-(1S)Cti-	1Nal-	Nag	473.3
172	H-(1R)Cti-	1Nal-	Nag	473.3
173	H-(2R)Cin-	1Nal-	Nag	459.2
174	H-D3Bta-	1Nal-	Nag	517.3
175	H-D2Pal-	1Nal-	Nag	462.4
176	H-2Pal-	1Nal-	Nag	462.4
177	H-D4Pal-	1Nal-	Nag	462.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

			[M+H] ⁺
178	H-4Pal-	1Nal- Nag	462.4
179	H-DPhe[R]-	1Nal- Nag	447.2
180	H-DGlu-	1Nal- Nag	443.2
181	H-DPhe-D(Me)-	1Nal- Nag	475.4
182	H-DPhe-(Me)-	1Nal- Nag	475.4
183	H-DLeu-	1Nal- Nag	427.3
184	H-DHch-	1Nal- Nag	481.4
185	H-DVal-	1Nal- Nag	413.3
186	H-DPhe[R]CO-	1Nal- Nag	475.2
187	H-DSer(Bu)-	1Nal- Nag	457.4
188	H-(3S)Cti-	1Nal- Nag	473.4
189	H-(3-F)DPhe-	1Nal- Nag	479.3
190	H-(3-F)Phe-	1Nal- Nag	479.3
191	H-(2S)Inc-	1Nal- Nag	459.3
192	H-(4-NH ₂)DPhe-	1Nal- Nag	476.3
193	H-4-Gph-	1Nal- Nag	518.3
194	H-DthPse(Me)-	1Nal- Nag	491.3
195	H-thPse(Me)-	1Nal- Nag	491.3
196	H-DthPse(Bu)-	1Nal- Nag	533.4
197	H-thPse(Bu)-	1Nal- Nag	533.4
198	H-(4-CF ₃)-DPhe-	1Nal- Nag	529.3
199	H-(4-CF ₃)Phe-	1Nal- Nag	529.4
200	H-ePse(Me)-	1Nal- Nag	491.3
201	H-DthPse-	1Nal- Nag	477.3
202	H-thPse-	1Nal- Nag	477.3
203	H-Dph-	1Nal- Nag	568.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

				[M+H] ⁺
204	H-((3R)-Ph)-DPro-	1Nal-	Nag	487.4
205	H-((3R)-Ph)Pro-	1Nal-	Nag	487.4
206	H-((3S)-Ph)DPro-	1Nal-	Nag	487.4
207	H-((3S)-Ph)Pro-	1Nal-	Nag	487.4
208	H-(4-I)DPhe-	1Nal-	Nag	587.2
209	H-DChg-	1Nal-	Nag	453.2
210	H-DePse-	1Nal-	Nag	477.4
211	H-ePse-	1Nal-	Nag	477.4
212	H-(2,4-Cl ₂)DPhe-	1Nal-	Nag	529.2
213	H-(2,4-Cl ₂)Phe-	1Nal-	Nag	529.2
214	H-(3,4-Cl ₂)DPhe-	1Nal-	Nag	529.2
215	H-(3,4-Cl ₂)Phe-	1Nal-	Nag	529.2
216	H-3-DGph-	1Nal-	Nag	518.3
217	H-3-Gph-	1Nal-	Nag	518.3
218	H-DePse(Bu)-	1Nal-	Nag	533.4
219	H-ePse(Bu)-	1Nal-	Nag	533.4
220	H-(4-CN)DPhe-	1Nal-	Nag	486.4
221	H-(4-CN)Phe-	1Nal-	Nag	486.3
222	H-DCpg-	1Nal-	Nag	439.3
223	H-Cpg-	1Nal-	Nag	439.4
224	H-(4-AcNH)DPhe-	1Nal-	Nag	518.2
225	H-((3'R)-Me)DPhe-	1Nal-	Nag	475.4
226	H-((3'S)-Me)DPhe-	1Nal-	Nag	475.2
227	H-DPro-	1Tna-	Nag	415.3
228	H-DArg-	Phe-	Nag	420.2
229	H-Arg-	Phe-	Nag	420.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

			[M+H] ⁺
230	H-Aha-	Lys- Nag	358.2
231	H-DPro-DePse(Me)-	Nag	391.3
232	H-DPro-ePse(Me)-	Nag	391.3
233	H-DPro-DthPse(Me)-	Nag	391.3
234	H-DPro-thPse(Me)-	Nag	391.3
235	H-DPro-DLamp-	Nag	459.4
236	H-DLys-Phe-	Nag	392.2
237	H-DPro-De2Nse(Me)-	Nag	441.1
238	H-DPro-e2Nse(Me)-	Nag	441.1
239	H-DPro-thNse(Me)-	Nag	441.4
240	H-DPro-DthNse(Me)-	Nag	441.4
241	H-DPro-DthPse-	Nag	377.3
242	H-DPro-thPse-	Nag	377.3
243	H-DPro-DLth1Nse(Me)-	Nag	441.4
244	H-DPro-Cha-	Nag	367.3
245	H-DPro-1Dhn-	Nag	421.4
246	H-DPro-Ada-	Nag	419.3
247	H-DPro-Trp-	Nag	400.2
248	H-DPro-(4-F)Phe-	Nag	379.2
249	H-DPro-Aha-	Nag	327.3
250	H-DPro-Ser(Bu)-	Nag	357.3
251	H-DPro-Leu-	Nag	327.3
252	H-DPro-(5F)Phe-	Nag	451.2
253	H-DPhe-Cha-	Nag	417.3
254	H-DPro-Hch-	Nag	381.3
255	H-DPro-(3S)Cti-	Nag	373.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

			[M+H] ⁺
256	H-DPhe-1Dhn-	Nag	471.3
257	H-DArg-1Dhn-	Nag	480.4
258	H-DPro-2Dhn-	Nag	421.3
259	H-DPro-Ser(Bzl)-	Nag	391.3
260	H-DPro-1Tna[R]CO-	Nag	429.4
261	H-DPro-1Dhn[R]CO-	Nag	435.4
262	H-DPro-DLMe-Phe-	Nag	375.2
263	H-DHar-1Dhn-	Nag	494.5
264	H-DAha-1Dhn-	Nag	437.4
265	H-DPro-1Nal[R]CO-	Nag	425.3
266	H-DIle-1Nal-	Nag	427.3
267	(2-MeO)PhCH = CHCO-	Nag	277.2
268	PhCH ₂ CO-	Nag	217.1
269	Ph(CH ₂) ₂ CO-	Nag	249.2
270	Ph(CH ₂) ₃ CO-	Nag	263.2
271	2-Nap-CH ₂ CO-	Nag	285.1
272	1-Nap-CH ₂ CO-	Nag	285.1
273	1-Nap-CH = CHCO-	Nag	279.1
274	2-Nap-CH = CHCO-	Nag	279.2
275	2-Nap-(CH ₂) ₂ CO-	Nag	275
276	c(2-MeO)Ph-CH = CHCO-	Nag	277.2
277	Ph-CH = CHCO-	Nag	247.2
278	(4-Cl)Ph-CH = CHCO-	Nag	281.1
279	(2,3-(MeO) ₂ Ph)-CH = CHCO-	Nag	307.2
280	Ch-CH = CHCO-	Nag	253.2
281	(2-NO ₂)Ph-CH = CHCO-	Nag	292.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

				[M+H] ⁺
282	Ph-C	≡ C CO-	Nag	245.1
283	Cud-CH	= CHCO-	Nag	323.3
284	Ph-CH	= CHSO ₂	Nag	283.1
285		Dnma -	Nag	439.3
286	Ph-CH	= C(Me)CO-	Nag	261.2
287	Ph-CH	= C(F)CO-	Nag	265.1
288	4Qui-CH	= CHCO-	Nag	298.2
289	9-Ant-CH	= CHCO-	Nag	347.2
290	(3,4-MeO) ₂ Ph-CH	= CHCO-	Nag	307.1
291	(F5)Ph-CH	= CHCO-	Nag	337.1
292	(3,5-(MeO) ₂)-Ph-CH	= CHCO-	Nag	307.2
293	2-Fen-CH	= CHCO-	Nag	335.2
294	(2,5-(MeO) ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	307.2
295	(2,4-(MeO) ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	307.2
296	(3,4-Cl ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	315.1
297	(3-NO ₂ , 4-Cl)Ph-CH	= CHCO-	Nag	326.1
298	(2,4-Cl ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	315.1
299	(4-MeO)Ph-CH	= CHCO-	Nag	277.2
300	(4-N(Me) ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	290.2
301	1-(4-N(Me) ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	340.3
302	(4-Br)Ph-CH	= CHCO-	Nag	327.1
303	(4-NO ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	292.2
304	(4-CF ₃)Ph-CH	= CHCO-	Nag	315.2
305	(4-Me)Ph-CH	= CHCO-	Nag	261.2
306	(4-Ph)Ph-CH	= CHCO-	Nag	323.2
307	(2-OH)Ph-CH	= CHCO-	Nag	263.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

				[M+H] ⁺
308	(4-OH)Ph-CH	= CHCO-	Nag	263.2
309		Ph(CH ₂) ₃ CO-	Nag	460.2
310		Ch(CH ₂) ₃ CO-	Nag	466.4
311	1-(4-MeO)Nap-CH	= CHCO-	Nag	327.2
312	2-Thp-CH	= CHCO-	Nag	253.1
313	3-Thp-CH	= CHCO-	Nag	253.1
314	Coc-CH	= CHCO-	Nag	281.3
315	Dna-CH	= CHCO-	Nag	307.3
316	(4-NH ₂)Ph-CH	= CHCO-	Nag	262.2
317	(4-ZNH)Ph-CH	= CHCO-	Nag	396.2
318	Ph-CH	= C(Ph)CO-	Nag	323.2
319	9-(10-Cl)Ant-CH	= CHCO-	Nag	381.2
320	1-(2-MeO)Nap-CH	= CHCO-	Nag	327.1
321	1-Fen-CH	= CHCO-	Nag	335.2
322	9-Fen-CH	= CHCO-	Nag	335.2
323	(Pr) ₂ CHCH	= CHCO-	Nag	269.3
324	1(4-F)Nap-CH	= CHCO-	Nag	315.2
325	Cdd-CH	= CHCO-	Nag	337.3
326	HO ₂ CCH ₂ -(4-I)DPhe-	1Nal-	Nag	645.1
327	HO ₂ CCH ₂ -DIle-	1Nal-	Nag	485.2
328	HO ₂ CCH ₂ -DPro-	1Nal-	Nag	469.3
329	Ms-DIle-	1Nal-	Nag	505.4
330	Ms(4-I)DPhe-	1Nal-	Nag	665.2
331	Ac-DIle-	1Nal-	Nag	469.4
332	Ac(4-I)DPhe-	1Nal-	Nag	629.1
333	H-DPro-	1Nal-((3R,S)-OH)	Nag	427.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

			[M+H] ⁺
334	H-DIle-	1Nal-((3R,S)-OH) Nag	443.3
335	H-(4-NO ₂)DPhe-	1Nal-((3R,S)-OH) Nag	522.2
336	H-(4-Cl)DPhe-	1Nal-((3R,S)-OH) Nag	511.3
337	H-(4-Cl)DPhe-	1Nal-((3R,S-OMe) Nag	525.4
338	H-DPro-	1Nal-(3-CO) Nag	*
339	H-DPro-	1Nal-(3R-Me) Nag	425.3
340	H-DPro-	1Nal-(3S-Me) Nag	425.3
341	H-DPro-	1Nal-(2S-Me) Nag	425.3
342	H-DPro-	1Nal-(2R-Me) Nag	425.2
343	H-DPro-	1Nal-(4S-Me) Nag	425.3
344	H-DPro-	1Nal-(4R-Me) Nag	425.3
345	H-DPro-	1Nal-(7-CN) Nag	436.1
346	H-DPro-	1Nal-(7-CONH ₂) Nag	454.1
347	H-DPro-	1Nal-NH(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	413.2
348	H-DPro-	1Nal[R](2-CO) Nag	562.3
349	H-(4-I)DPhe-	1Nal[R](2-CO) Nag	587.3
350	H-DIle-	1Nal[R](2-CO) Nag	587.3
351	H-DPro-	1Nal-O(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	412.2
352	1-Nap-CH = C((CH ₂) ₄ Ph)CO-	Nag	429.3
353	1-Nap-CH = C(CH ₂) ₃ Ph)CO-	Nag	415.2
354	1-Nap-CH = C[CH ₂ CO-(S)CH(NH ₂)CH ₂ Ph]CO-	Nag	458.2
355	1-Nap-CH = C[CH ₂ CO-(R)CH(NH ₂)CH ₂ Ph]CO-	Nag	458.2
356	1-Nap-CH = C[(CH ₂) ₂ (R)CH(NH ₂)CH ₂ Ph]CO-	Nag	444.3
357	1-Nap-CH = C[(CH ₂) ₂ (S)CH(NH ₂)CH ₂ Ph]CO-	Nag	444.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

				[M+H] ⁺
358	H-DPro-	Phe-	Agm	375
359	H-DPro-	Phe(1-Me)Agm		459
360	H-DPro-	Phe(1-Hx)Agm		389.2
361	H-DTyr(Et)-	Phe-	Agm	469.4
362	H-DTyr-	Phe-	Agm	441.3
363	H-DCha-	Phe-	Agm	431.4
364	H-DArg-	Phe-	Agm	434.2
365	H-DIle-	1Nal-	Agm	441.3
366	H-(4-I)DPhe-	1Nal-	Agm	601.1

* No [M+H]⁺ observed

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

縮寫表

Ac	乙醯基
AcOH	醋酸
Ada	金剛烷基丙胺酸
Aib	2-胺基異丁酸
Aic	2-胺基節-2-羧酸
Agm	精胺
Amp	2-胺基-3-(7-甲氧基-4-蕁草基)丙酸
Ant	蒽
Atc	2-胺基苯滿-2-羧酸
Aze	三亞甲亞胺-2-羧酸
Boc	第三-丁氧基羰基
Bta	苯并噻吩基丙胺酸
Bu	丁基
Bzl	苄基
Cdi	羧基十氫異喹啉
Cdd	環十二基
Cha	環己基丙胺酸
Ch	環己基
Chg	環己基甘胺酸
Cin	羧酸吲哚啉
Cit	瓜胺酸
Coc	環辛基
Cp	環戊基
Cpc	環戊烷羧酸
Cpr	環丙基
Cti	羧基-1,2,3,4-四氫異喹啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

Cud	環十一基
DEAD	疊氮二羧酸二乙基酯
Dhn	十氫萘基丙胺酸
DIBAL	氫化二異丁基鋰
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺基
Dna	十氫萘基
Dnma	二-(1-萘基甲基)醋酸
DPPA	二苯基磷醯疊氮
Dpn	α, β -去氫萘基丙胺酸
e	赤
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FAB	快速原子撞擊
Fen	萸基
Fmoc	9-萸基甲氧基羧基
Gha	6-胍啶基己酸
Gpa	5-胍啶基戊酸
Gph	胍啶基萸基丙胺酸
Har	高精胺酸
Hci	高瓜胺酸
Hch	高環己基丙胺酸
HoBT	1-羥基苯并三唑
Hph	高萸基丙胺酸
Hplc	高功效液體層析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

Hx	正 - 己基
Hyp	羥基脯胺酸
Inc	吲哚啉羧酸
Iqc	異喹啉羧酸
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Mplc	中間壓力液體層析
Ms	甲磺醯基
Nag	新精胺
Nal	萘基丙胺酸
Nap	萘基
Nip	吡啶酸
NMM	N-甲基嗎啡啉
Nse	萘基絲胺酸
ONSu	羥基琥珀醯亞胺
Pal	吡啶基丙胺酸
Petrol	石油醚 60-80°C
Phg	苯基甘胺酸
Pic	哌可酸
Piz	六氫吡啶基
PPTS	對 - 甲苯磺酸吡啶
Pr	丙基
Pse	苯基絲胺酸
Py	吡啶基
Pyr	焦麩胺酸
Pyz	吡啶基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

Qui 喹啉

[R]或R 經還原的等排物 -CH - 替代 -CO- ; 例如

, BocNHCH CH₂CH₂BocGlyROH

Tal 3(2'-噻吩基)丙胺酸

TFA 三氟醋酸

th 蘇

THF 四氫呋喃

Thi 1,2,3,4-四氫異喹啉

Thp 噻吩

tlc 薄層層析

Tna 1,2,3,4-四氫萘基丙胺酸

wscd 水溶性碳二醯亞胺

Z 苄氧基羰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:

激肽原酶抑制肽

與精胺或新精胺有關的具有C-端殘基之激肽原酶抑制肽或肽同類物。

修正
補充 89年6月

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:

Kininogenase inhibiting peptides

Kininogenase inhibiting peptides or peptide analogues with C-terminal residues related to agmatine or noragmatine.

訂

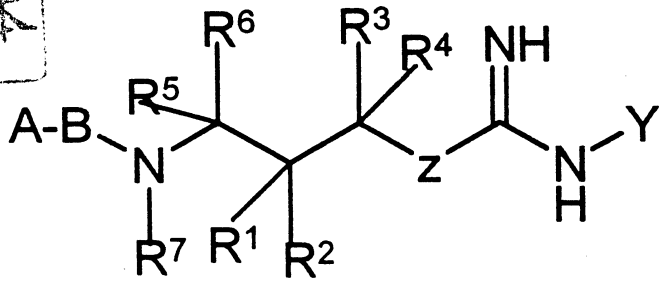
線

91-175

六、申請專利範圍

1. 一種激肽原酶抑制劑，其以激肽原酶抑制分析法分析，具有 10^{-3} 至 10^{-9} M 的 K_i 玻璃值，其結構為：

公告本



其中：

A 是一種 D-或 L-型結構的 α -胺基酸，或 D-或 L-型結構的 α -亞胺基酸；其係選自由 Aib; Aic; Ala; Aha; Apa; Arg; Atc; Aze; Bta; Cdi; Cha; Cin; Cit; Cpg; 1-Dhn; 2-Dhn; Dpn; Glu; 4-Gph; 3-Gph; Har; Hch; Hci; His; Hph; Hyp; Ile; Leu; Lys; 1-Nal; 2-Nal; 2-Pal; 4-Pal; Phe; 4-CF₃-Phe; 4-Cl-Phe; 4-CN-Phe; 4-F-Phe; 3-F-Phe; 2-Me-Phe; 4-NO₂-Phe; 4-NH₂-Phe; 2-4-Cl₂-Phe; 3,4-Cl₂-Phe; Phg; Pic; Pro; 3-Ph-Pro; Pse; Pse(OR) (其中 R=C₁ 至 C₁₀ 烷基); Pyr; Ser; Ser(OⁿBu); Tal; Tic; α -Tna; Trp; Tyr; Tyr(Et); 和 Val 所組成的族群，同時，A 也可以以一種 N-末端基團所取代，該 N-末端基團是由下列族群所組成：C₁-C₆ 鹽基或 C₁-C₆ 磺鹽基；C₁-C₆ 烷基；C₁-C₁₀ 烷氧基羰基；HO₂C(CH₂)_n；

B 是一種 D 或 L 型結構的 α -胺基酸，其係選自由 Ada; Aha; Cha; 1-Dhn; 2-Dhn; homo-1-Dhn; Hch; Leu; 1-Nal; 2-Nal; homo-1-Nal; Nse; Phe; 4-F-Phe; 3-F-Phe; Ser(OⁿBu); Ser(OBn); Trp; 和 homo-1-Tna 所組成之族群；

Y 是選自 -H, -NO₂, 和 -CN;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

是選自 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{O}-$;

R^7 是獨立選自 H 和 C_1 至 C_6 烷基 ;

R^5 和 R^6 是獨立選自 H 和 C_1 至 C_6 烷基 ; 及

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 是獨立選自 H, C_1 至 C_6 烷基, $-\text{OH}$, 及 C_1 至 C_6 烷氧基 ; 或由 CR^1R^2 或 CR^3R^4 二者之一所構成的一種羰基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的激肽原酶抑制劑, 其中 R^1 至 R^7 是氫。
3. 根據申請專利範圍第 1 項的激肽原酶抑制劑, 其中 R_1 至 R_6 中至少一個是 C_1 至 C_6 烷基, 其餘則是氫。
4. 一種具有激肽原酶抑制活性的醫藥組合物, 其係包含申請專利範圍第 1 項中的激肽原酶抑制劑, 和一種醫藥上可接受的載劑。
5. 一種根據申請專利範圍第 1 項的激肽原酶抑制劑, 其中 B 是 1-Nal。
6. 一種根據申請專利範圍第 5 項的激肽原酶抑制劑, 其中 R^1 至 R^7 是氫。
7. 一種根據申請專利範圍第 1 項的激肽原酶抑制劑, 其中 B 是 1-Dhn。
8. 一種根據申請專利範圍第 7 項的激肽原酶抑制劑, 其中 R^1 至 R^7 是氫。
9. 根據申請專利範圍第 1 項的激肽原酶抑制劑, 其中 A 具有一種 D 型結構。
10. 根據申請專利範圍第 1 項的激肽原酶抑制劑, 其中 B 具有一種 L 型結構。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂