



- (21)申請案號：099130296 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 08 日
- (51)Int. Cl. : *A61K38/12 (2006.01)* *A61K38/07 (2006.01)*  
*A61P15/00 (2006.01)* *A61P19/10 (2006.01)*  
*A61P1/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2009/09/21 美國 61/244,327
- (71)申請人：菲林公司 (荷蘭) FERRING B.V. (NL)  
 荷蘭
- (72)發明人：衛斯尼斯奇 凱茲美茲 WISNIEWSKI, KAZIMIERZ (US)；史登蓋特 克勞迪歐  
 D SCHTEINGART, CLAUDIO DANIEL (US)；亞拉蓋莎米 蘇達柯迪  
 ALAGARSAMY, SUDARKODI (US)；加黎恩 羅伯特 GALYEAN, ROBERT (US)
- (74)代理人：惲軼群；陳文郎
- (56)參考文獻：
- |    |           |    |          |
|----|-----------|----|----------|
| CA | 1179328A1 | US | 4349544A |
| US | 4402942A  | US | 4483794A |
- Gimpl Gerald et al. "Oxytocin receptor ligands: a survey of the patent literature." Expert Opinion on Therapeutic Patent, 2008, vol. 18(11), p. 1239-1251.
- 審查人員：陳瓚如
- 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 31 頁

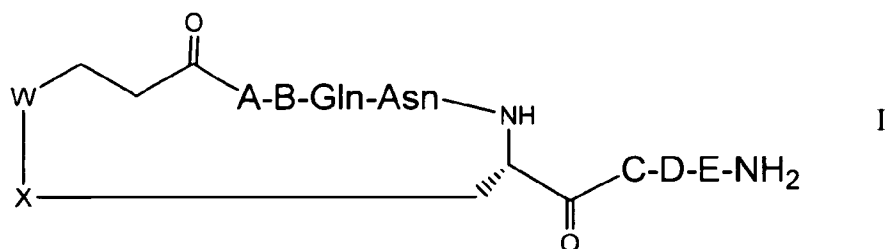
## (54)名稱

催產素受體促進劑

OXYTOCIN RECEPTOR AGONISTS

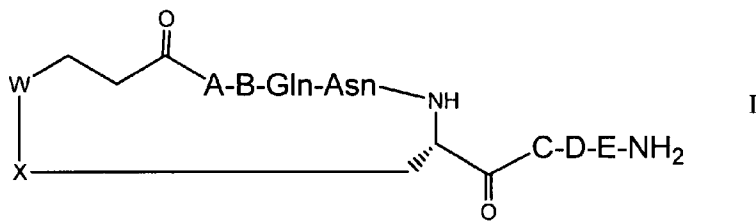
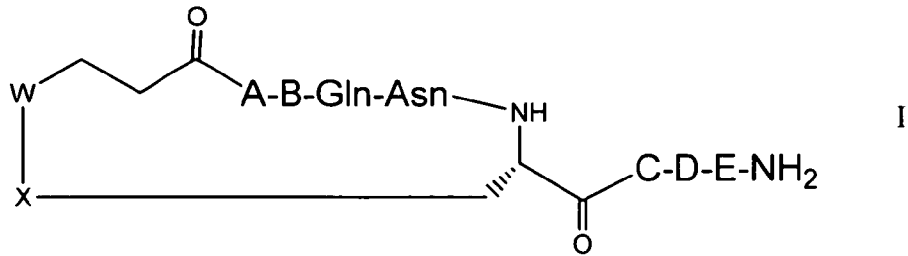
## (57)摘要

本發明係有關於催產素受體促進劑化合物、包含該化合物的藥學組成物及該等化合物在製造用於治療尤其是腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮及其他病況的一藥劑之用途，以及有關於在其中投予該等化合物而用於治療該等病況之方法。該等化合物係由如說明書中進一步界定之通式化學式(I)所代表：



The present invention relates to oxytocin receptor agonist compounds, pharmaceutical compositions comprising the same, use of such compounds for the manufacture of a medicament for treatment of, inter

alia, abdominal pain, irritable bowel syndrome (IBS), autism, erectile dysfunction, female sexual dysfunction, labor induction and maintenance, lactation induction and maintenance, postpartum hemorrhage, Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), pain, anxiety and other conditions, as well as to methods for the treatment of such conditions, wherein such compounds are administered. The compounds are represented by the general formula (I), as further defined in the specification:



## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99130296

A 61K 38/12 (2006.01)

※ 申請日： 99.9.8

※ IPC 分類：

A 61K 38/07 (2006.01)

A 61P 15/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A 61P 19/10 (2006.01)

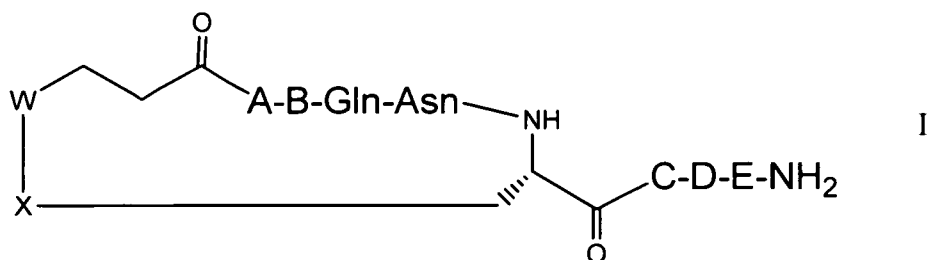
A 61P 1/00 (2006.01)

催產素受體促進劑

OXYTOCIN RECEPTOR AGONISTS

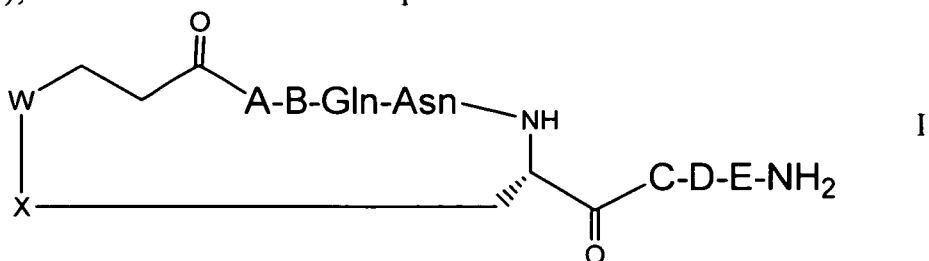
## 二、中文發明摘要：

本發明係有關於催產素受體促進劑化合物、包含該化合物的藥學組成物及該等化合物在製造用於治療尤其是腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮及其他病況的一藥劑之用途，以及有關於在其中投予該等化合物而用於治療該等病況之方法。該等化合物係由如說明書中進一步界定之通式化學式(I)所代表：



## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to oxytocin receptor agonist compounds, pharmaceutical compositions comprising the same, use of such compounds for the manufacture of a medicament for treatment of, *inter alia*, abdominal pain, irritable bowel syndrome (IBS), autism, erectile dysfunction, female sexual dysfunction, labor induction and maintenance, lactation induction and maintenance, postpartum hemorrhage, Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), pain, anxiety and other conditions, as well as to methods for the treatment of such conditions, wherein such compounds are administered. The compounds are represented by the general formula (I), as further defined in the specification:

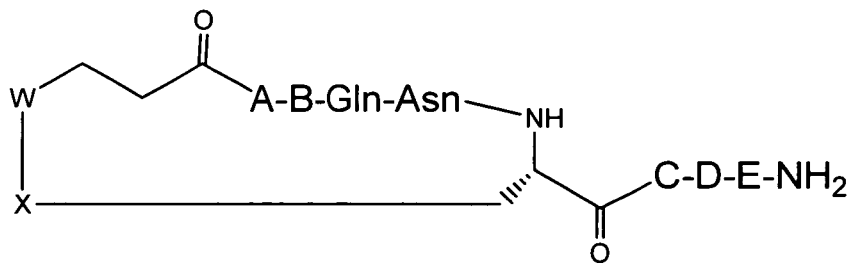


四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

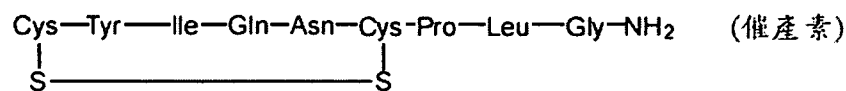
#### 發明領域

本發明係有關於催產素受體促進劑化合物、包含該化合物的藥學組成物及該等化合物在製造用於治療尤其是腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮及其他病況的一藥劑之用途，以及有關於在其中投予該等化合物而用於治療該等病況的方法。

### 【先前技術】

#### 發明背景

肽類催產素受體促進劑包括天然荷爾蒙催產素及卡貝縮宮素(carbetocin)。



催產素係在臨床上用於引產之一種強效的子宮收縮劑，及已顯示增進泌乳作用的初發與維持(Gimpl等人於期刊“*Physiol. Rev.*”第81期(2001年)第629-683頁乙文；Ruis等人於期刊“*BMJ*”第283期(1981年)第340-342頁乙文)。卡貝縮宮素(carbetocin)(1-去胺基-1-咪-2-酪胺酸(O-甲基)-催產素)亦為一種強效的子宮收縮劑，及在臨床上用於控制子宮收縮弛緩無力與出血過量。其他研究指出催產素促進劑適用於治療炎症與疼痛，包括腹部與背部疼痛(Yang於期刊

“*Spine*”第19期(1994年)第867-71頁乙文)；男性(Lidberg等人於期刊“*Pharmakopsychiat.*”第10期(1977年)第21-25頁乙文)與女性(Anderson-Hunt等人於期刊“*BMJ*”第309期(1994年)第929頁乙文)之性功能障礙；腸躁症(IBS；Louvel於期刊“*Gut*”第39期(1996年)第741-47頁乙文)、便秘與胃腸阻塞(Ohlsson等人於期刊“*Neurogastroenterol. Motil.*”第17期(2005年)第697-704頁乙文)；自閉症(Hollander等人於期刊“*Neuropsychopharm.*”第28期(2008年)第193-98頁乙文)、壓力(包括創傷後壓力症候群(PTSD)；Pitman等人於期刊“*Psychiatry Research*”第48期第107-117頁乙文)、焦慮(包括焦慮症)及憂鬱症(Kirsch等人於期刊“*J. Neurosci.*”第25(49)期第11489-93頁乙文)；Waldherr等人於期刊“*PNAS*”第104期(2007年)第16681-84頁乙文)；手術失血、產後出血控制(Fujimoto等人於期刊“*Acta Obstet. Gynecol.*”第85期(2006年)第1310-14頁乙文)、引產及預防早產(Flamm等人於期刊“*Obstet. Gynecol.*”第70期(1987年)第709-12頁乙文)、傷口癒合與感染；乳房炎與胎盤娩出；及骨質疏鬆症。此外，催產素促進劑可能適用於診斷癌症與胎盤功能不足。

在鑑定與研發對於人類催產素受體具有充分效力的化合物方面之努力仍持續進行。已合成出催產素的類似物。該等類似物係述於Grzonka等人於期刊“*J. Med. Chem.*”第26期(1983年)第555-559頁乙文及於期刊“*J. Med. Chem.*”第26期(1983年)第1786-1787頁乙文，及Engstrøm等人於期刊“*E. J. Pharmacol.*”第355期(1998年)第203-210頁乙文。此外，

Fragiadaki等人已於期刊“*E. J. Med. Chem.*”(2007年)第799-806頁乙文中，述及對於催產素受體具有促進劑活性之催產素類似物。

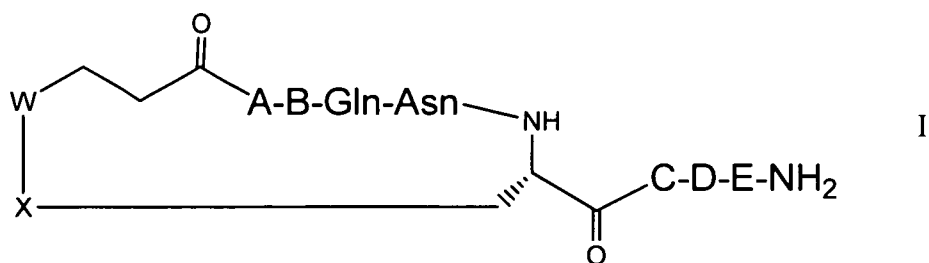
### 【發明內容】

本發明可提供強力與長效的化合物，而提供如腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮、手術失血、癌症診斷、便秘、憂鬱症、失眠、乳房炎、產科(OB)診斷(針對胎盤功能不足)、骨質疏鬆症、胎盤娩出及傷口癒合/炎症之治療之可行的替代方案及/或改善。

### 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明係有關於由結構式(I)所代表之化合物：



或其藥學上可接受的鹽類，

其中：

W與X係獨立地選自CH<sub>2</sub>與硫，但不可皆為CH<sub>2</sub>；

A係選自下列之一胺基酸：在側鏈被一個5或6員的雜芳族環取代之丙胺酸；酪胺酸；及在苯環例如在苯環上的4位置被鹵素、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基羥基、C<sub>1-4</sub>烷基或胺基取代之苯

丙胺酸；

B係選自下列之一胺基酸：異白胺酸；及在 $\alpha$ -碳上被 $C_{4-6}$ 環烷基取代之甘胺酸；

C係選自下列之一胺基酸：脯胺酸，其中脯胺酸係選擇性地例如在側鏈的4位置被羥基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、鹵素或疊氮化物取代；及脯胺酸，其中脯胺酸的側鏈係選擇性地被一個雜原子中斷及所選擇性地中斷的該側鏈係選擇性地被 $C_{1-4}$ 烷基取代；

D係選自下列之一胺基酸：白胺酸；高白胺酸；異白胺酸；及在 $\alpha$ -碳上被 $C_{4-6}$ 環烷基取代之甘胺酸；及

E係選自下列之一胺基酸：甘胺酸與氮雜甘胺酸，

前提在於若C為4-羥基脯胺酸，則A必須為在苯環上被鹵素或 $C_{1-4}$ 烷基羥基取代之苯丙胺酸，及若C為4-羥基脯胺酸及A為在苯環上被鹵素取代之苯丙胺酸，則B或D必須為在 $\alpha$ -碳上被 $C_{4-6}$ 環烷基取代之甘胺酸，或D必須為異白胺酸，

進一步的前提在於若A為在苯環上被 $C_{1-4}$ 烷基或鹵素取代之苯丙胺酸，則C必須為脯胺酸或在側鏈上被鹵素取代之脯胺酸，

進一步的前提在於若A為在苯環上被鹵素取代之苯丙胺酸，則B或D必須為在 $\alpha$ -碳上被 $C_{4-6}$ 環烷基取代之甘胺酸，或D必須為異白胺酸。

在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中A為4-鹵代苯丙胺酸，例如Cpa(4-氯苯丙胺酸)、4-溴苯丙胺酸；或其中A為在側鏈被一個5或6員的雜芳族環取代之丙胺

酸，例如Ala(2-Fur)(2-呋喃基丙胺酸)、Ala(3-Fur)(3-呋喃基丙胺酸)；2-Thi(2-噻吩基丙胺酸)；3-Thi(3-噻吩基丙胺酸)；2-或3-吡咯基丙胺酸；2-、3-或4-吡啶基丙胺酸；2-、4-或5-咪唑基丙胺酸；2-、4-或5-噻唑基丙胺酸；2-或5-噻二唑基；5-四唑基等。亦在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中A為酪胺酸，或其中A為在苯環上的4位置被C<sub>1-4</sub>烷氧基或被一胺基取代之苯丙胺酸，例如Tyr(Me)(4-甲氧基苯丙胺酸)、4-乙氧基苯丙胺酸、Aph(4-胺基苯丙胺酸)、4-N,N-二甲基胺基苯丙胺酸等。亦在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中A為在苯環上的4位置被C<sub>1-4</sub>烷基羥基、C<sub>1-4</sub>烷基或鹵代基取代之苯丙胺酸，例如Phe(4-Et)(4-乙基苯丙胺酸)、4-甲基苯丙胺酸、Phe(4-CH<sub>2</sub>OH)(4-羥基甲基苯丙胺酸)、4-羥基乙基苯丙胺酸、Phe(Br)(4-溴苯丙胺酸)、4-氯苯丙胺酸、4-氟苯丙胺酸等。

在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中B為異白胺酸或為被C<sub>4-6</sub>環烷基取代之甘胺酸，諸如Gly(cPe)(環戊基甘胺酸)、Gly(cBu)(環丁基甘胺酸)、環己基甘胺酸等。

在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中C為在脯胺酸環的4位置選擇性地被羥基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵代基或疊氮基取代之脯胺酸，例如Hyp(4-羥基脯胺酸)、Hyp(Me)(4-甲氧基脯胺酸)、Pro(F)(4-氟脯胺酸)、Pro(N<sub>3</sub>)(4-疊氮基脯胺酸)等。亦在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中B為脯胺酸環被一個雜原子中斷及在脯胺酸環上選擇性地被C<sub>1-4</sub>烷基取代之脯胺酸，例如Thz(4-噻脯胺酸)

或Dmt(5,5-二甲基噻脯胺酸)等。

在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中D為白胺酸、Hol(高白胺酸)、異白胺酸及被取代之甘胺酸C<sub>4-6</sub>環烷基，諸如Gly(cPe)(環戊基甘胺酸)Gly(cBu)(環丁基甘胺酸)、環己基甘胺酸等。

在此提供由上述化學式I所代表之其他化合物，其中E為甘胺酸或AzGly(氮雜甘胺酸)。

亦在此提供使用作為藥物之如上述具通式結構式I的化合物及其特定的結構變體。亦在此提供包含一治療有效量的至少一種上述化合物以作為一活性成分及伴有至少一種藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑之藥學組成物。

就本發明之目的，使用下列詞彙。

C<sub>1-4</sub>烷基係指具有1至4個碳原子之一取代基，包括異一、二級及三級組態，而該措詞係與所探討之烷基鏈的結合位址或其結構異構物無關。

C<sub>4-6</sub>環烷基係指一種含有自4至6個碳原子的碳環環系統。該環系統可含有碳原子之間的不飽和鍵，及包括例如環己烯基、環戊烯基、環己二烯基等。

5員的雜芳族環系統係一種具有5個環原子之單環的芳族環系統，其中1、2、3或4環原子係獨立地選自氮、氧與硫。該等環系統例如可為噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基等。

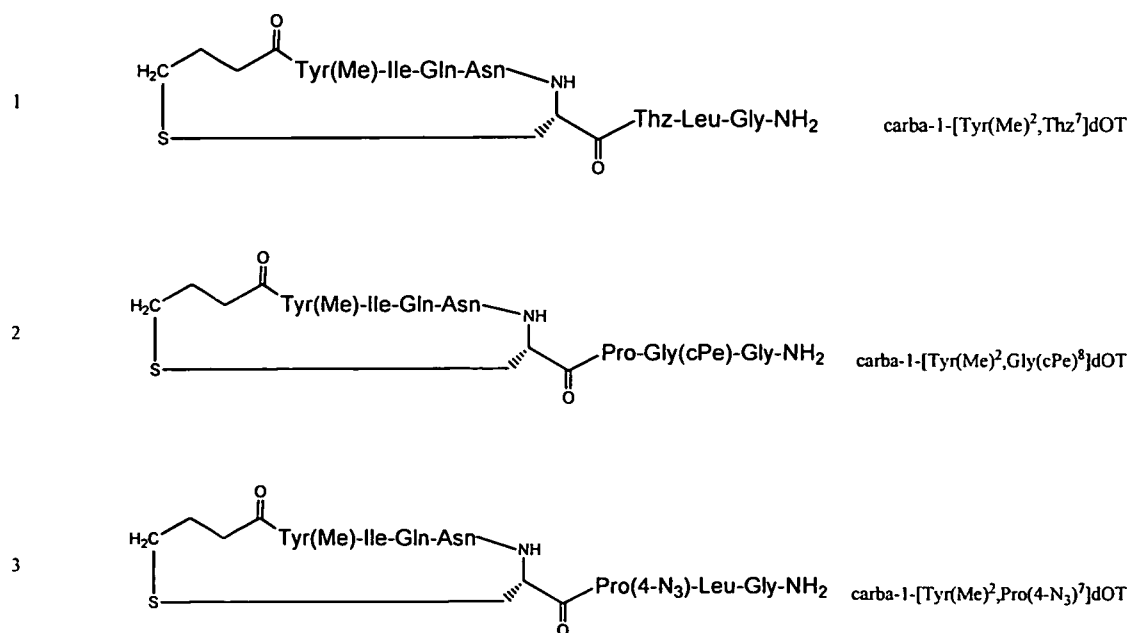
6員的雜芳族環系統係一種具有6個環原子之單環的芳族環系統，其中1、2、3或4環原子係獨立地選自氮、氧與

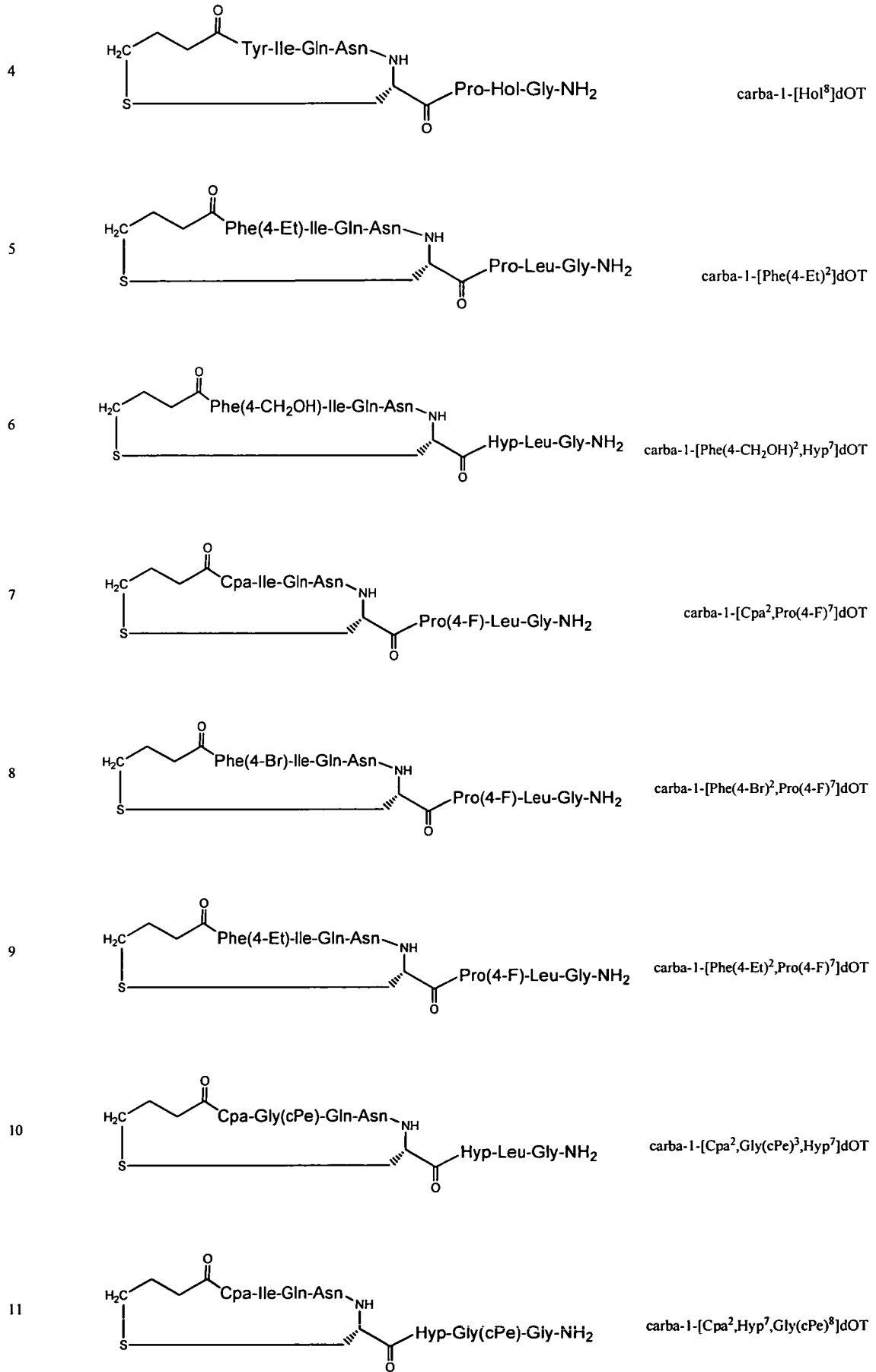
硫。該等環系統例如可為吡啶基、吡咩基、嘔啶基、嗒咩基等。

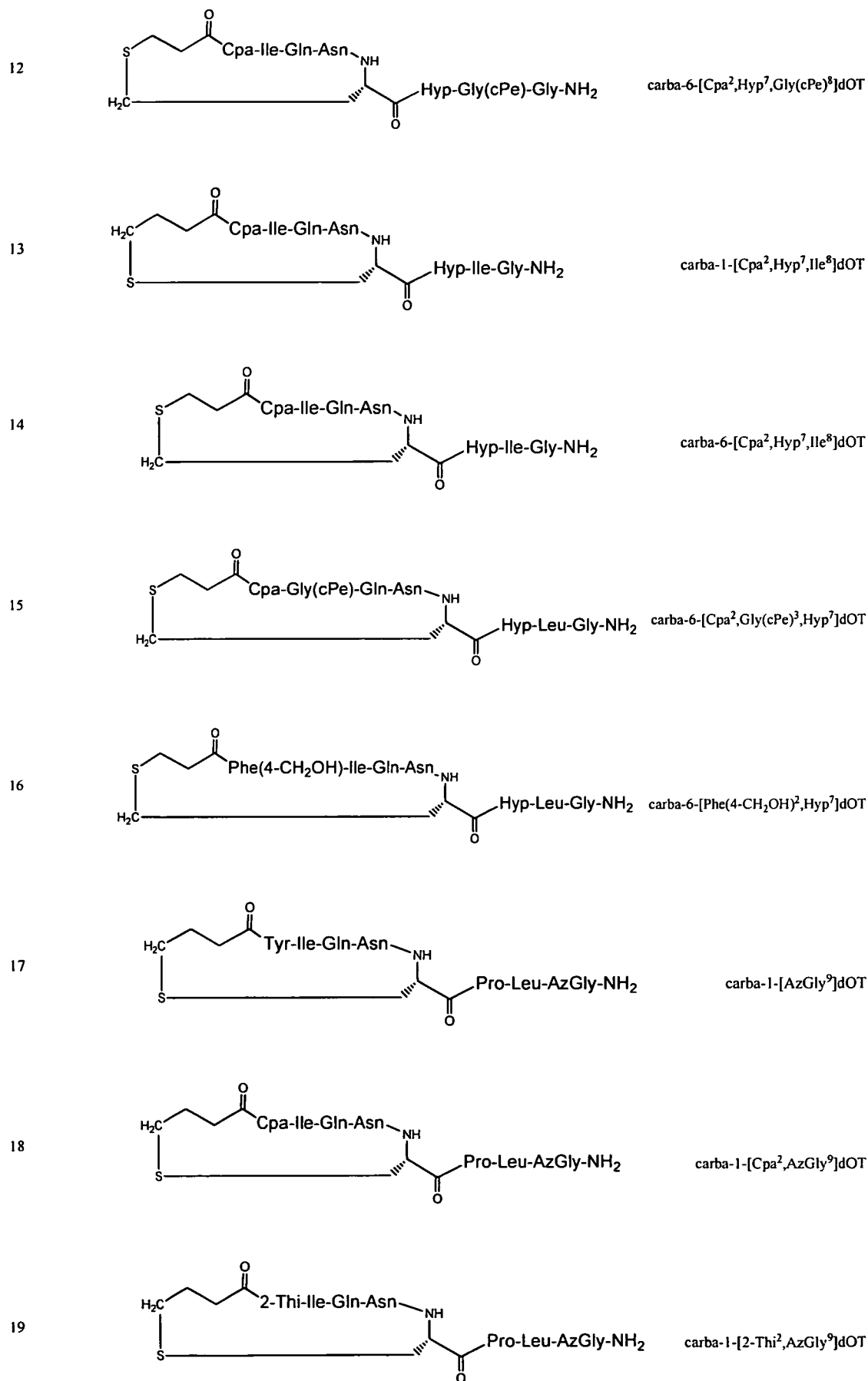
取代基部分例如可為鹵素(氟、氯、溴)原子及烷基、環烷基、羥基(-OH)、烷氧基(-O-烷基)、烷硫基(-S-烷基)、烷基羥基(-烷基-OH)、疊氮化物(N<sub>3</sub>)、胺基(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>及其中R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>可獨立地為氫或C<sub>1-4</sub>烷基)或5或6員的雜芳族基。

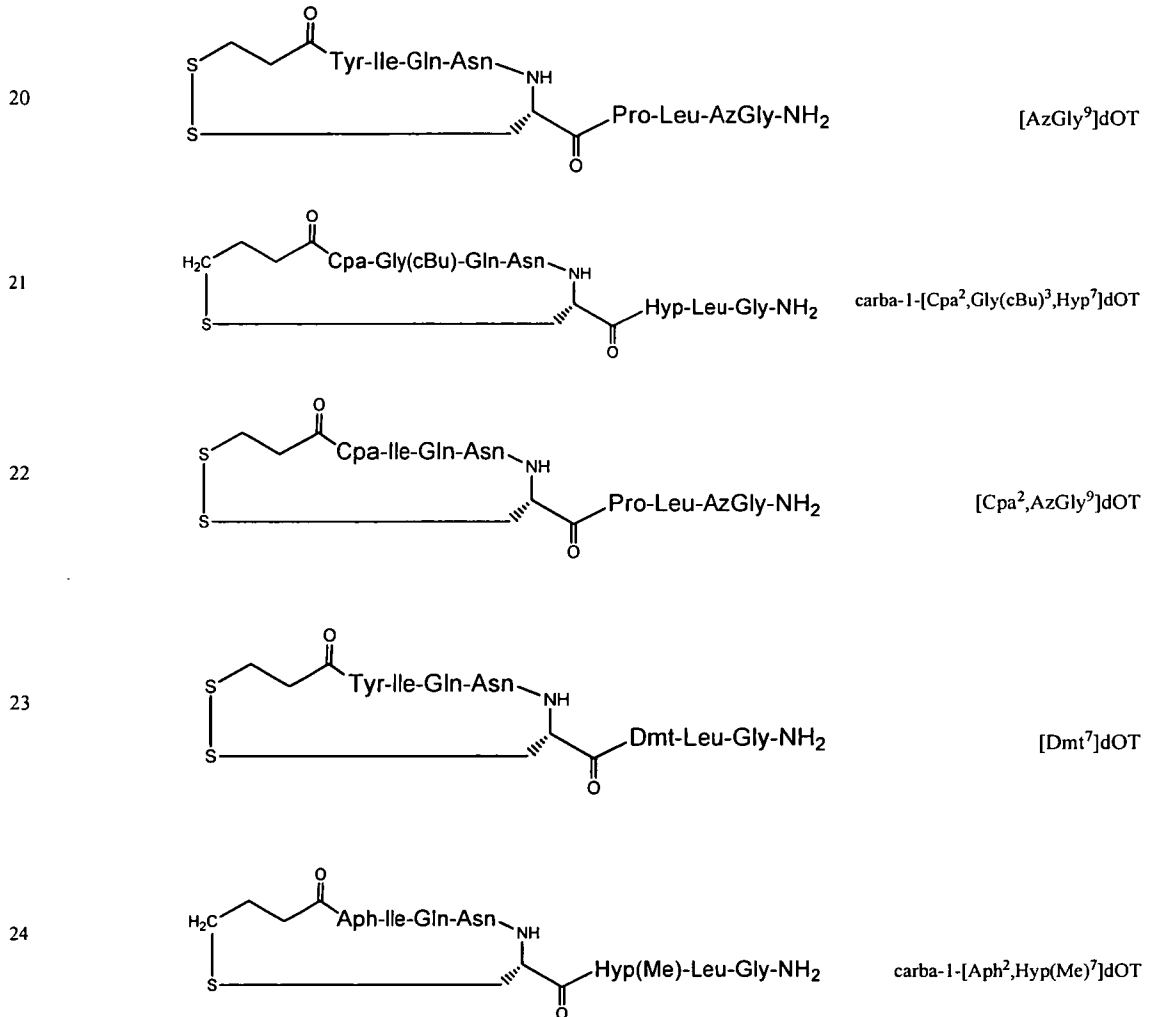
藥學上可接受的鹽類之實例包含酸加成鹽類，如藉由與氫鹵酸類諸如氫氯酸及無機酸類諸如硫酸、磷酸與硝酸以及脂族、脂環族、芳族或雜環族磺酸或羧酸類諸如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羥乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、對-羥基苯甲酸、亞甲基雙羥萘酸、甲基磺酸、乙基磺酸、羥基乙基磺酸、鹵代苯磺酸、三氟乙酸、三氟甲基磺酸、甲苯磺酸及萘磺酸之反應所形成的一鹽類。

尤其，說明書係有關於但不限於諸如下列所揭露之特定的說明性化合物。









或其藥學上可接受的鹽類。

而且，本發明係有關於使用作為一藥物之如上述的一化合物。

因此，本發明亦有關於一種藥學組成物，其包含作為活性成分之如上述的一化合物及伴有一種藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

該藥學組成物可適用於口服、靜脈內、肌內、局部、腹膜內、鼻、頰、眼內、耳內、舌下或皮下投藥，或為用於經由呼吸道投藥之如氣化噴霧劑或氣懸式細微粉末之形式。該組成物因此例如可為錠劑、膠囊劑、散劑、微粒劑、

顆粒劑、糖漿劑、懸液劑、溶液劑、透皮貼劑或栓劑之形式。

應注意到如本發明之組成物可選擇性地包括上所略述的二或多種化合物。

本藥學組成物可選擇性地包含例如至少一種其他添加劑，其係選自崩散劑、黏合劑、潤滑劑、調味劑、防腐劑、著色劑及其任一混合物。該等與其他添加劑之實例可見於美國藥事協會(American Pharmaceutical Association)與英國藥學出版社(Pharmaceutical Press UK)於2000年出版及由A. H. Kibbe 編輯之“藥學賦形劑手冊 (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*)”乙書第三版。

本藥學組成物可適用於例如皮下、靜脈內或肌內投藥。其可包括本發明的化合物之一種無菌的含水製劑，及該製劑較佳與接受者的血液等滲壓。可依據已知方法，使用適宜的分散或潤濕劑與懸浮劑配製該含水製劑。靜脈內配方DURATOCIN<sup>®</sup>(卡貝縮宮素(carbetocin))係亦可適用於在此所揭露之本發明的化合物之適宜藥學配方的例證。水、林格(Ringer)溶液及等滲壓氯化鈉溶液劑係例示性之可接受的稀釋劑。該製劑亦可包括賦形劑，諸如磷酸鈉、檸檬酸、氯化鈉、甘油、山梨糖醇溶液、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯及氯丁醇。

此外，本發明係有關於如上所略述的一化合物在治療一或多種醫學病況或在製造用於治療一或多種醫學病況的一藥劑之用途，該醫學病況諸如腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、

催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮、手術失血、癌症診斷、便秘、憂鬱症、失眠、乳房炎、產科(OB)診斷(針對胎盤功能不足)、骨質疏鬆症、胎盤娩出及傷口癒合/炎症。在此，焦慮一詞係包括焦慮症。焦慮症包括亞適應症即廣泛性焦慮症、恐慌症、懼空曠症、懼怕症、社交焦慮症、強迫症、創傷後壓力症及分離焦慮。

在另一實施例中，本發明係有關於用於治療腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮、手術失血、癌症診斷、便秘、憂鬱症、失眠、乳房炎、產科(OB)診斷(針對胎盤功能不足)、骨質疏鬆症、胎盤娩出及傷口癒合/炎症之一種方法。

如本發明之化合物的典型劑量有廣範圍的差異，及將依各種因子諸如各病患的個別需要與投藥途徑而定。具一般技藝之醫師將可依據所面臨的情況，而將劑量最佳化。

例如，若本發明的組成物係供產後出血之用(例如用於靜脈內或肌內投藥)，一典型的劑量可位於0.5至200微克/公斤體重之範圍。嫻熟技藝者或醫師可考量該劑量範圍與實際執行之相關變化，以配合所面臨的情況。

在另一實例中，本發明的組成物可以一鼻內劑型投藥，而用於治療例如腸躁症、泌乳作用的促進與維持或性功能障礙。在該實例中，其可以例如輸送至一或二個鼻孔之分次劑量投藥，例如分成1、2或3個亞劑量(如噴量)。用

於鼻內途徑投藥之一劑量實例可為0.05至15.0微克/公斤體重。

在另一實例中，本發明的組成物可以皮下(sc)、鼻內或頰投藥，而用於治療例如焦慮症或憂鬱症。用於皮下(sc)或頰投藥之一劑量實例係0.5至1000微克/公斤體重。該劑量例如可依一天所需的次數投藥，例如一天一次或二次。

所用的縮寫為：

AcOH	乙酸
Boc	三級丁氧羰基
Bua	丁酸
CH <sub>3</sub> CN	乙腈
DCC	<i>N,N'</i> -二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIC	<i>N,N'</i> -二異丙基碳二亞胺
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
Fmoc	9-芴基甲氧羰基
h	小時
HBTU	<i>O</i> -(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸鹽
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效能液相層析法
MeOH	甲醇
NMM	4-甲基咪啉
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧三吡咯啶鎂
<i>t</i> Bu	三級丁基
<i>t</i> BuOH	三級丁醇

TFA	三氟乙酸
TIS	三異丙基矽烷
Trt	三苯甲基[三苯基甲基，(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C-]

使用L-胺基酸及固守習用的胺基酸詞彙，除非另外說明之。

#### 實驗(合成作用)

自商品供應商(巴亨(Bachem)公司、生物象限(BioQuadrant)公司、坎因派斯(ChemImpex)公司、新生化(Novabiochem)公司、肽國際(Peptides International)公司、RSP胺基酸與合成技術(RSP Amino Acids and Synthetech)公司)購買胺基酸衍生物與樹脂。Fmoc-Cys(三級丁氧羰基丙基)-OH與Fmoc-Hcy(三級丁氧羰基乙基)-OH係依據文獻合成[Prochazka等人於期刊“*Collect. Czech. Chem. Commun.*”第57期(1992年)第1335頁乙文及Wisniewski等人之WO03/072597]。其他的化學藥品與溶劑係西克瑪艾爾迪希(Sigma-Aldrich)公司、佛魯卡(Fluka)公司及愛克羅斯有機(Acros Organics)公司所提供。

使用Fmoc方法論，藉由固相肽化學中的標準方法合成此處之化合物。經Fmoc保護的胺基酸之所有偶合作用，係由DIC/HOBt/DMF所媒介。以位於DMF中的20%吡啶移除Fmoc基。

除非另外說明，所有反應係在室溫進行。除了前所引述的參考資料之外，下列標準參考文獻提供有關整體實驗設置以及所需的起始原料與試劑之可利用性之進一步指南：

紐約、巴塞爾之馬賽爾德克(Marcel Dekker)公司於2000年出版之由Kates與Albericio編輯之“固相合成作用：實用指南(Solid Phase Synthesis: A Practical Guide)”乙書；

皮爾斯(Pierce)化學公司於1984年出版之由Stewart與Young所著之“固相合成作用(Solid Phase Synthesis)”乙書；

Bisello等人於期刊“*J. Biol. Chem.*”(1998年)第273期第22498-22505頁乙文；及

Merrifield於期刊“*J. Am. Chem. Soc.*”(1963年)第85期第2149-2154頁乙文。

可藉由分析級逆相HPLC，測定所合成的肽之純度。可使用胺基酸分析與電噴灑質譜法，確認肽的結構完整性。

所有胺基酸偶合作用皆遵循Fmoc方法論，除非另外說明之。

被引入6位置的胺基酸衍生物係下列之一：Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Hcy(三級丁氧羰基乙基)-OH或Fmoc-Cys(三級丁氧羰基丙基)-OH。當肽類似物的6位置為Fmoc-Cys(Trt)-OH時，需要將Mpa(Trt)-OH偶合至樹脂接合型八肽殘基的N端。

以95/2.5/2.5(體積/體積/體積)的TFA/TIS/水之溶液，將使用一種林克(Rink)醯胺樹脂撐體所合成的肽，自該樹脂及連同任一酸不穩定性保護基諸如Boc、三苯甲基及三級丁基分離。在肽自樹脂分離之後，將該等肽環化。

溶於10%TFA(水溶液)的直鏈肽係藉由碘氧化，及經由形成二硫化物(環)而達成直鏈九肽的環化作用。藉由高度稀

釋的 HBTU/DIPEA/DMF 或 PyBOP/DIPEA/DMF 之媒介作用，經由形成醯胺鍵而達成直鏈九肽的環化作用。

藉由在三乙基胺磷酸鹽緩衝液(水溶液)中的製備級 HPLC，將肽純化及以乙酸(水溶液)/乙腈緩衝液系統去鹽。將純度超過97%的分液匯集及冷凍乾燥。

在所有的合成作用中，在使用流速為2毫升/分鐘的一種維達克(Vydac) C18、5微米、4.6x250毫米管柱之華特斯(Waters) 600液相層析上，進行分析級HPLC。在使用流速為100毫升/分鐘之一種PrePak 47x300毫米的卡式管之華特斯(Waters) 2000液相層析上，進行製備級HPLC。在使用流速為0.3毫升/分鐘的一種維達克(Vydac) C18、5微米、2.1x250毫米管柱之1100安捷倫(Agilent)液相層析上，進行最終化合物之分析。在芬尼根(Finnigan) MAT光譜儀上記錄質譜。

提供下列詳細實例，以進一步說明合成作用：

化合物7即 $\text{1-[Cpa}^2, \text{Pro(4-F)}^7\text{]dOT}$ 之製備作用：

所用的胺基酸衍生物為Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Pro(4-F)-OH(生物象限(BioQuadrant)公司)、Fmoc-Cys(三級丁氧羰基丙基)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH及Boc-Cpa-OH(合成技術(Synthetech)公司)。未指定製造商之衍生物係自肽國際(Peptide International)公司取得。如上合成Fmoc-Cys(三級丁氧羰基丙基)-OH。

自0.5克(0.125毫莫耳)的丹坦吉林克(Tentagel Rink)醯胺樹脂(肽國際(Peptide International)公司)開始，以人工方

式合成受到完全保護的肽樹脂。以3倍過量的胺基酸衍生物進行經DIC/HOBt/DMF媒介的單偶合作用。以位於DMF中的20%哌啶移除Fmoc基。在固相合成作用完成之際，以96/2.5/1.5(體積/體積/體積)的TFA/TIS/水之一溶液(30毫升)處理樹脂1.5小時及加以濾出。在真空中濃縮濾液，及粗製的直鏈肽係以二乙醚沉澱。將沉澱物溶於DMF(150毫升)中，及在經劇烈攪拌的溶液中添加DIPEA(0.174毫升)與HBTU(50毫克)。藉由分析級HPLC監控該反應。在真空中濃縮反應溶液，及將殘餘物溶於乙酸/乙腈/水中。將混合物添加至一HPLC管柱，及使用pH 5.2的一種三乙基胺磷酸鹽緩衝液進行純化。以一種乙腈梯度洗提該化合物。將純度超過97%的分液匯集，以水(2倍體積)稀釋，及添加至經2%乙酸(水溶液)預先均衡的一管柱。以乙腈的一種快速(3%/分鐘)梯度洗提所欲化合物。將含有所欲產物的分液匯集及冷凍乾燥。製得57.9毫克(基於所添加的起始樹脂與假設85%的肽含量之產率約為40%)的白色非晶質粉末。HPLC：滯留時間為12.4分鐘，梯度：在5% B達0.5分鐘，在0.5分鐘內自5至40% B，以20分鐘的時間自40至60% B及在100% B達5分鐘，溫度為40°C，溶劑A為0.01% TFA(水溶液)而溶劑B為70%乙腈、0.01% TFA(水溶液)；純度為99.6%；MS (M+H<sup>+</sup>):預期1010.4，觀察到1010.5。

化合物12即卡-6-[Cpa<sup>2</sup>,Hyp<sup>7</sup>,Gly(cPe)<sup>8</sup>]dOT之製備作用：

所用的胺基酸衍生物為Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Gly(cPe)-OH、Fmoc-Hyp(tBu)-OH(新生化(Novabiochem)公司)、Fmoc-

Hcy(三級丁氧羰基乙基)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH及Boc-Cpa-OH(合成技術(Synthetech)公司)。未指定製造商之衍生物係自肽國際(Peptide International)公司取得。如上合成Fmoc-Hcy(三級丁氧羰基乙基)-OH。

自0.2克的丹坦吉林克(Tentagel Rink)樹脂(0.05毫莫耳，肽國際(Peptide International)公司)開始，以人工方式合成受到完全保護的肽樹脂。以3倍過量的胺基酸衍生物進行經DIC/HOBt/DMF媒介的單偶合作用。以位於DMF中的20%哌啶移除Fmoc基。在固相合成作用完成之際，以96/2.5/1.5(體積/體積/體積)的TFA/TIS/水之一溶液(20毫升)處理樹脂1.5小時及加以濾出。在真空中濃縮濾液，及粗製的直鏈肽係以二乙醚沉澱。將沉澱物溶於DMF(100毫升)中，及在經劇烈攪拌的溶液中添加DIPEA(0.07毫升)與HBTU(20毫克)。藉由分析級HPLC監控該反應。在真空中濃縮反應溶液，及將殘餘物溶於乙酸/乙腈/水中。將混合物添加至一HPLC管柱，及使用pH 5.2的一種三乙基胺磷酸鹽緩衝液進行純化。以一種乙腈梯度洗提該化合物。將純度超過97%的分液匯集，以水(2倍體積)稀釋，及添加至經2%乙酸(水溶液)預先均衡的一管柱。以一快速(3%/分鐘)梯度洗提所欲化合物。將含有所欲產物的分液匯集及冷凍乾燥。

製得40.0毫克(基於所添加的起始樹脂與假設85%的肽含量之產率約為66%)的白色非晶質粉末。HPLC：滯留時間為10.8分鐘，梯度：在5% B達0.5分鐘，在0.5分鐘內自5至

40% B，以20分鐘的時間自40至60% B及在100% B達5分鐘，溫度為40°C，溶劑A為0.01% TFA(水溶液)而溶劑B為70%乙腈、0.01% TFA(水溶液)；純度為100.0%；MS (M+H<sup>+</sup>)：預期1020.5，觀察到1020.1。

化合物20即[AzGly<sup>9</sup>]dOT之製備作用：

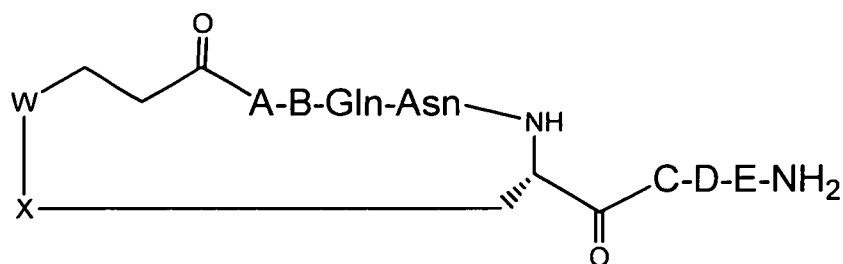
藉由受到完全保護的N端七肽羧酸與C端二肽H-Leu-AzGly-NH<sub>2</sub>之片段縮合作用，製得化合物。用於七肽的胺基酸衍生物為Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Tyr(*t*Bu)-OH及Mpa(Trt)-OH(肽國際(Peptides International)公司)，及用於C端二肽者為Boc-Leu-OH(巴亨(Bachem)公司)。未指定製造商之衍生物係自肽國際(Peptide International)公司取得。

自1.5克(0.9毫莫耳)的H-Pro-2-ClTrt樹脂(新生化(Novabiochem)公司)開始，以人工方式合成受到完全保護的七肽樹脂。以3倍過量的胺基酸衍生物進行經DIC/HOBt/DMF媒介的單偶合作用。以位於DMF中的20%哌啶移除Fmoc基。以30% HFIP/DCM(60毫升)處理1.5小時，以將受到保護的(1-7)肽自樹脂分離。將溶劑蒸發及該產物以二乙醚沉澱，及毋需進一步純化即用於後續的片段縮合作用中。藉由經DCC/DCM/DIPEA媒介之Boc-Leu-OH與半卡肼的偶合作用(H<sub>2</sub>N-NH-CO-NH<sub>2</sub>·HCl，艾爾迪希(Aldrich)公司)，將C端二肽合成為Boc-Leu-AzGly-NH<sub>2</sub>。該二肽(0.46克)係以TFA/DCM(40毫升)處理1小時。將溶劑蒸發，及將殘餘物溶於DMF(5毫升)中。然後添加七肽(1.67克)於DMF

(10毫升)中之一溶液，接著添加DIPEA(3毫升)與PyBOP(0.546克)。在1小時後，將溶劑蒸發，及以98/2(體積/體積)的TIS/TFA雞尾酒(cocktail)(50毫升)處理殘餘物1小時。在真空中濃縮反應混合物，及粗製的直鏈肽係以二乙醚沉澱。將沉澱物溶於純TFA(50毫升)，倒在磁致攪拌的5%乙腈(500毫升)水溶液上，及藉由添加位於甲醇中的0.1M碘直至黃色持續存在為止，而將肽氧化。以固態抗壞血酸(西克瑪艾爾迪希(Sigma-Aldrich)公司)將過量的碘還原，及藉由添加濃縮氨(水溶液)而將溶液的pH值調整至約4。將混合物添加至一HPLC管柱，及使用pH 5.2的一種三乙基胺磷酸鹽緩衝液進行純化。以一種乙腈梯度洗提該化合物。將純度超過97%的分液匯集，以水(2倍體積)稀釋，及添加至經2%乙酸(水溶液)預先均衡的一管柱。以乙腈的一種快速(3%/分鐘)梯度洗提所欲化合物。將含有所欲產物的分液匯集及冷凍乾燥。製得411.9毫克(基於所用的N端七肽之量與假設85%的肽含量之產率約為39%)的白色非晶質粉末。HPLC：滯留時間為17.3分鐘，梯度：在1分鐘內自0至20% B，在20分鐘的時間自20至40% B及在100% B達5分鐘，溫度為40°C，溶劑A為0.01% TFA(水溶液)而溶劑B為70%乙腈、0.01% TFA(水溶液)；純度為100.0%；MS (M+H<sup>+</sup>)：預期993.4，觀察到993.2。

其他化合物係藉由該等合成程序的類似變體製備。

第1表：所製備之具化學式(I)的化合物



序列辨識編號	W	X	A	B	C	D	E
1	CH <sub>2</sub>	硫	酪胺酸(甲基)	異白胺酸	4-噻脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
2	CH <sub>2</sub>	硫	酪胺酸(甲基)	異白胺酸	脯胺酸	甘胺酸(環戊基)	甘胺酸
3	CH <sub>2</sub>	硫	酪胺酸(甲基)	異白胺酸	脯胺酸(4-N <sub>3</sub> )	白胺酸	甘胺酸
4	CH <sub>2</sub>	硫	酪胺酸	異白胺酸	脯胺酸	高白胺酸	甘胺酸
5	CH <sub>2</sub>	硫	苯丙胺酸(4-乙基)	異白胺酸	脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
6	CH <sub>2</sub>	硫	苯丙胺酸(4-CH <sub>2</sub> OH)	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
7	CH <sub>2</sub>	硫	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	脯胺酸(4-氯)	白胺酸	甘胺酸
8	CH <sub>2</sub>	硫	苯丙胺酸(4-溴)	異白胺酸	脯胺酸(4-氯)	白胺酸	甘胺酸
9	CH <sub>2</sub>	硫	苯丙胺酸(4-乙基)	異白胺酸	脯胺酸(4-氯)	白胺酸	甘胺酸
10	CH <sub>2</sub>	硫	4-氯苯丙胺酸	甘胺酸(環戊基)	4-羥基脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
11	CH <sub>2</sub>	硫	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	甘胺酸(環戊基)	甘胺酸
12	硫	CH <sub>2</sub>	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	甘胺酸(環戊基)	甘胺酸
13	CH <sub>2</sub>	硫	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	異白胺酸	甘胺酸
14	硫	CH <sub>2</sub>	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	異白胺酸	甘胺酸
15	硫	CH <sub>2</sub>	4-氯苯丙胺酸	甘胺酸(環戊基)	4-羥基脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
16	硫	CH <sub>2</sub>	苯丙胺酸(4-CH <sub>2</sub> OH)	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
16	CH <sub>2</sub>	硫	酪胺酸	異白胺酸	4-羥基脯胺酸	白胺酸	氮雜甘胺酸
18	CH <sub>2</sub>	硫	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	脯胺酸	白胺酸	氮雜甘胺酸
19	CH <sub>2</sub>	硫	2-噻吩基丙胺酸	異白胺酸	脯胺酸	白胺酸	氮雜甘胺酸
20	硫	硫	酪胺酸	異白胺酸	脯胺酸	白胺酸	氮雜甘胺酸
21	CH <sub>2</sub>	硫	4-氯苯丙胺酸	甘胺酸(環丁基)	4-羥基脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
22	硫	硫	4-氯苯丙胺酸	異白胺酸	脯胺酸	白胺酸	氮雜甘胺酸
23	硫	硫	酪胺酸	異白胺酸	5,5-二甲基噻脯胺酸	白胺酸	甘胺酸
24	CH <sub>2</sub>	硫	4-胺基苯丙胺酸	異白胺酸	4-羥基脯胺酸(甲基)	白胺酸	甘胺酸

## 實驗(生物試驗)

### 試管中受體分析法：

藉由將一種hOT受體表現DNA協同調節螢火蟲螢光素酶的表現作用之一種含有細胞內鈣感應性啟動子要素的報導子DNA過渡性轉染進入一種中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株，或藉由將同一報導子DNA建構體轉染進入一種穩定表現hOT受體的CHO細胞株，而在一種轉錄報導子基因分析法中測定說明性化合物對於hOT受體之促進劑活性。該分析法之進一步指導如見Boss等人於期刊“*J. Biol. Chem.*”第271(18)期(1996年)第10429-10432頁乙文。細胞係暴露於每劑量稀釋10倍之系列稀釋的化合物達5小時，接著將細胞分解，測定螢光素酶活性，及經由非線性迴歸測定化合物的功效與EC<sub>50</sub>值。卡貝縮宮素(carbetocin)係作為各實驗的內部對照組。所進行的個別分析中之數據展現常態變異性。

在此特別所述的化合物之試管中分析結果(以奈莫耳/公升(nM)表示的幾何平均值形式之對於hOT效力的EC<sub>50</sub>值)，係位於自約0.01 nM至約3.90 nM之範圍，例如自約0.01 nM至約0.75 nM，或例如自約0.01 nM至約0.50 nM，或自約0.01 nM至約0.25 nM，或自約0.01 nM至約0.10 nM。在該等分析中，所測試的各化合物對於hOT之效力皆強於卡貝縮宮素(carbetocin)。

前述結果顯示在此所揭露之化合物係位於本發明的範圍內，及例如可安全與有效地用於治療人類病況，包括腹痛、腸躁症(IBS)、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障

礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群(PTSD)、疼痛、焦慮、手術失血、癌症診斷、便秘、憂鬱症、失眠、乳房炎、產科(OB)診斷(針對胎盤功能不足)、骨質疏鬆症、胎盤娩出及傷口癒合/炎症。

在下列申請專利範圍中進一步界定本發明的範圍。

**【圖式簡單說明】**

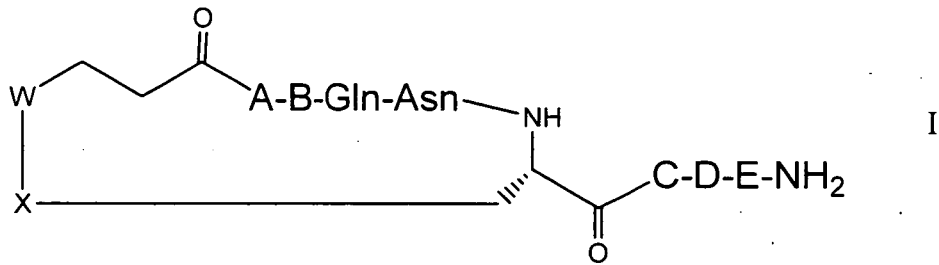
(無)

**【主要元件符號說明】**

(無)

## 七、申請專利範圍：

1. 一種由結構式I所代表之化合物：



其中

W與X係獨立地選自CH<sub>2</sub>與硫，但不可皆為CH<sub>2</sub>；A係選自下列之一胺基酸：在側鏈被一個5或6員的雜芳族環取代之丙胺酸，以及在苯環上被鹵素、C<sub>3-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基羥基或C<sub>3-4</sub>烷基取代之苯丙胺酸；B係選自下列之一胺基酸：異白胺酸；及在 $\alpha$ -碳上被C<sub>4-6</sub>環烷基取代之甘胺酸；C係選自下列之一胺基酸：選擇性地在側鏈上被羥基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵素或疊氮化物取代之脯胺酸，及使其側鏈選擇性地被一個雜原子中斷及所選擇性地中斷的該側鏈係選擇性地被C<sub>1-4</sub>烷基取代之脯胺酸；D係選自下列之一胺基酸：白胺酸；高白胺酸；異白胺酸；及在 $\alpha$ -碳上被C<sub>4-6</sub>環烷基取代之甘胺酸；及E係選自下列之一胺基酸：甘胺酸與氮雜甘胺酸，前提在於若C為4-羥基脯胺酸，則A必須為在苯環上被鹵素或C<sub>1-4</sub>烷基羥基取代之苯丙胺酸，及若C為4-羥基脯胺酸及A為在苯環上被鹵素取代之苯丙胺酸，則B或D必須為在 $\alpha$ -碳上被C<sub>4-6</sub>環烷基取代之甘胺酸，或D

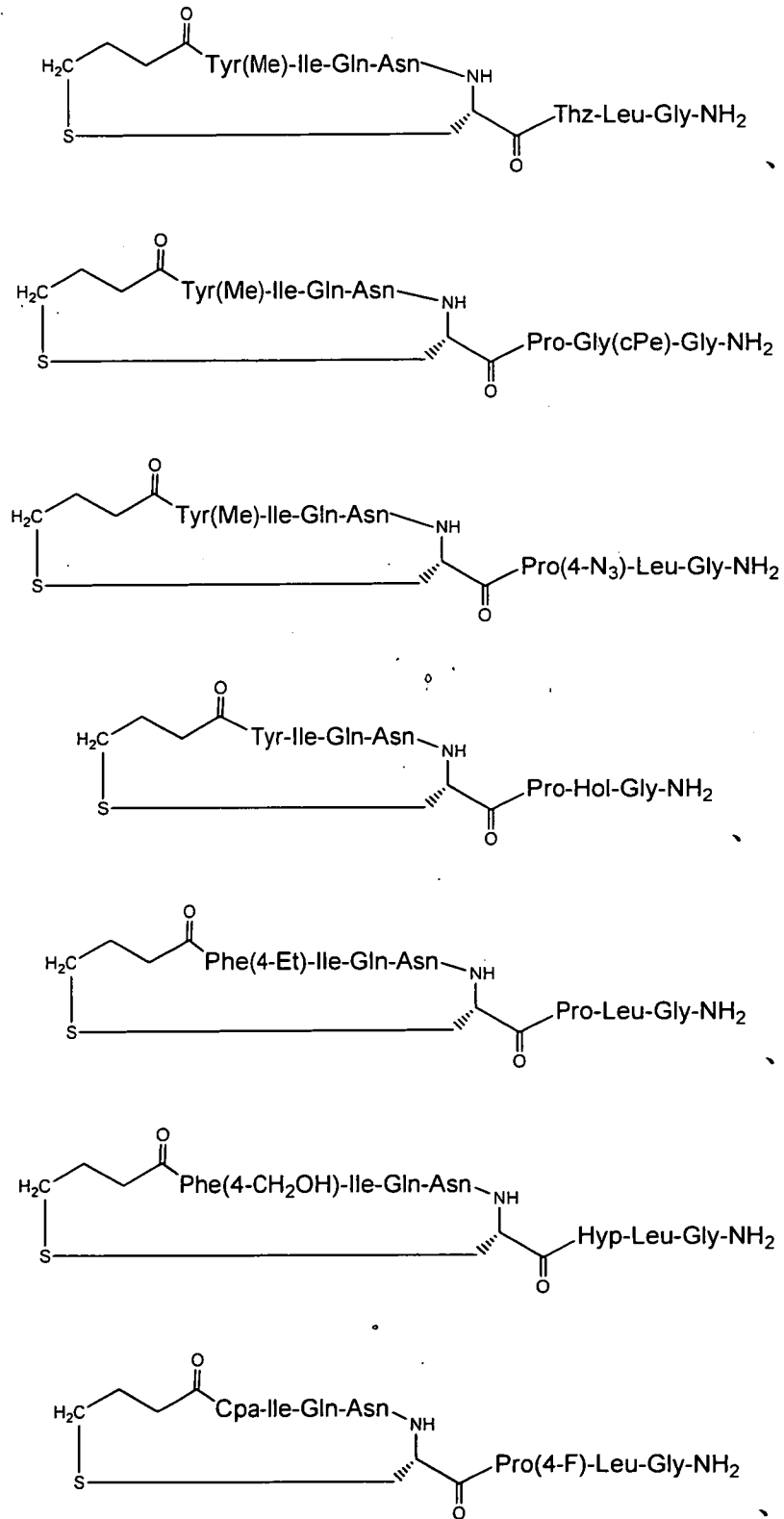
必須為異白胺酸，

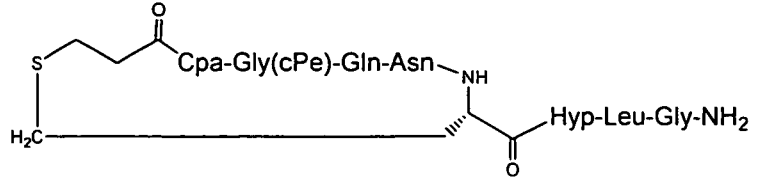
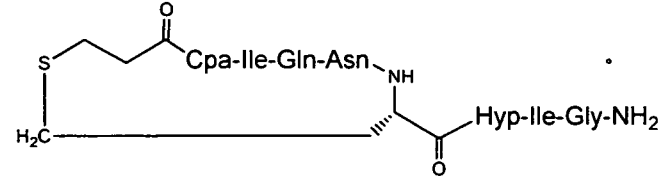
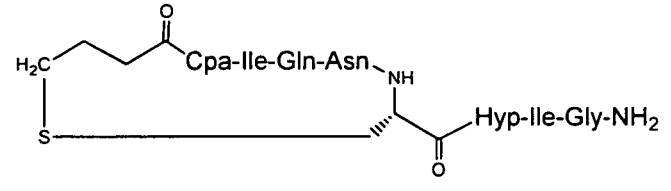
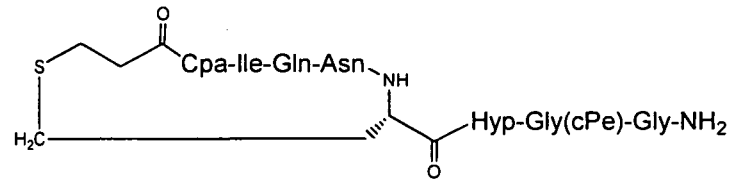
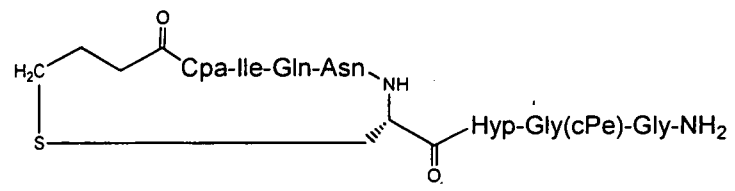
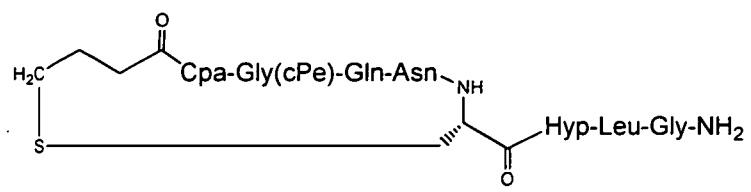
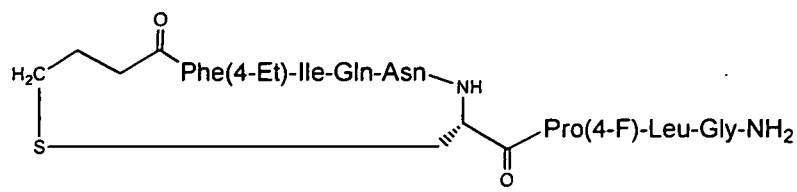
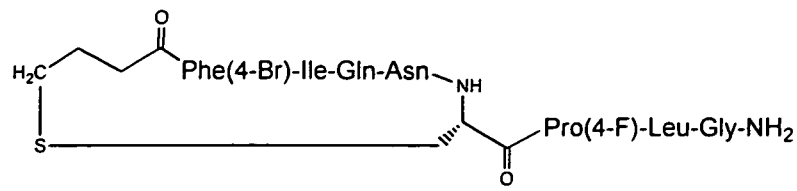
進一步的前提在於若 A 為在苯環上被 C<sub>1-4</sub> 烷基或鹵素取代之苯丙胺酸，則 C 必須為脯胺酸或在側鏈上被鹵素取代之脯胺酸，以及

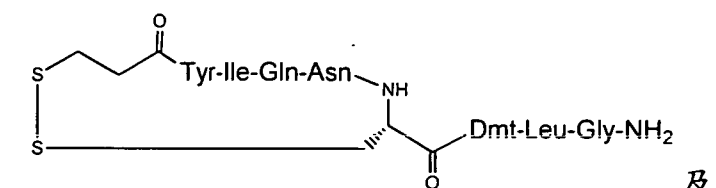
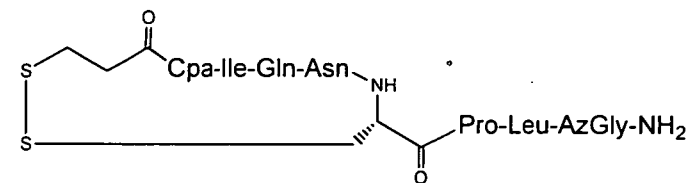
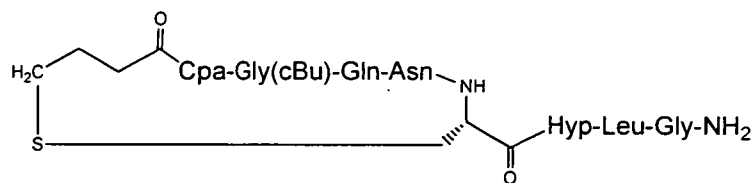
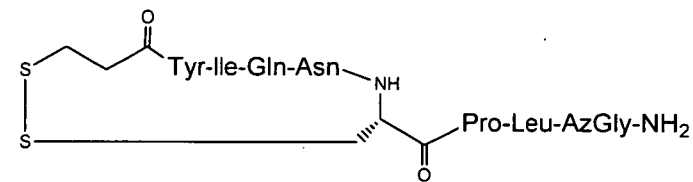
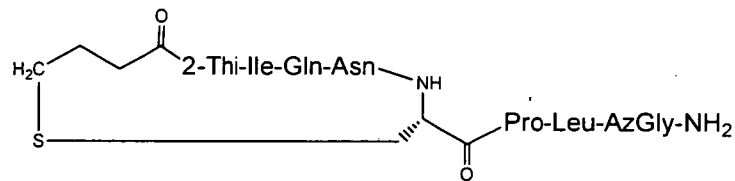
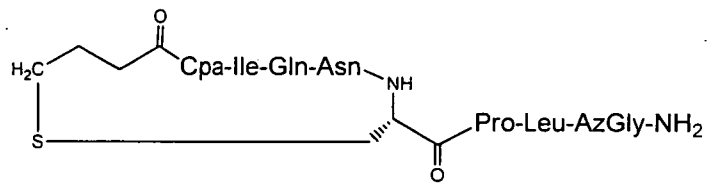
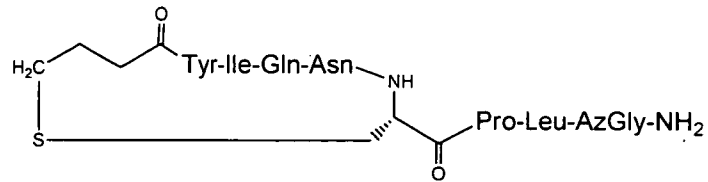
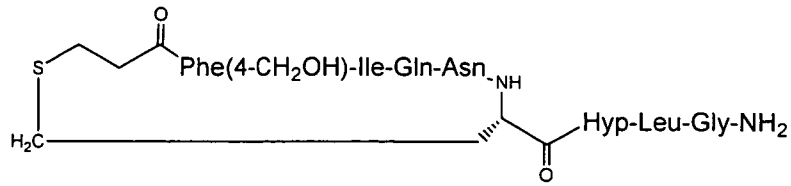
進一步的前提在於若 A 為在苯環上被鹵素取代之苯丙胺酸，則 B 或 D 必須為在  $\alpha$ -碳上被 C<sub>4-6</sub> 環烷基取代之甘胺酸，或 D 必須為異白胺酸。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為 4-鹵代苯丙胺酸。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為在側鏈被一個 5 或 6 員的雜芳族環取代之丙胺酸。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為被 4-羥基甲基取代之苯丙胺酸。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 為異白胺酸。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 為被環丁基或環戊基取代之甘胺酸。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 C 為 4-羥基脯胺酸。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 C 為 4-氟脯胺酸。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 C 為脯胺酸。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 為白胺酸。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 為異白胺酸。
12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 為被環丁基或環戊基取代之甘胺酸。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 E 為甘胺酸。
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 E 為氮雜甘胺酸。

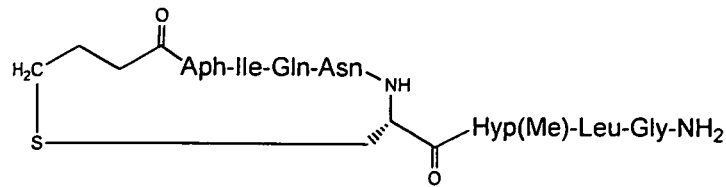
15. 一種化合物，其選自於由下列組成之群組：







及



16. 一種藥學調配物，其包含一在治療上有效量之如申請專利範圍第1或15項之化合物作為一活性成分及伴有一種藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。
17. 一種如申請專利範圍第1或15項之化合物於製造一藥劑之用途，該藥劑係用於治療腹痛、腸躁症、自閉症、勃起功能障礙、女性性功能障礙、引產及預防早產、催乳與維持泌乳、產後出血、創傷後壓力症候群、疼痛、焦慮、手術失血、便秘、憂鬱症、失眠、乳房炎、骨質疏鬆症、胎盤娩出或傷口癒合/炎症。
18. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該藥劑係用於癌症診斷。