

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：**95147852**

※申請日期：95.12.20

※IPC 分類：

C07K 14/47 (2006.01)  
A61K 38/16 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

轉移抑素衍生物及其用途

METASTIN DERIVATIVES AND USE THEREOF

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

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

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町四丁目1番1號

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

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共2人)

姓名：(中文/英文)

1. 淺見泰司(淺見泰司) / ASAMI, TAIJI

2. 西澤直城 / NISHIZAWA, NAOKI

國籍：(中文/英文)

1. 2. 日本國 / JAPAN

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2005 年 12 月 22 日；特願 2005-370388（主張優先權）
2. 日本國；2006 年 10 月 06 日；特願 2006-275843（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供具有優異生物活性(抑制癌症轉移活性、抑制癌症生長活性、刺激激性腺素分泌活性、刺激性激素分泌活性等)之穩定的轉移抑素衍生物。

經由以本發明之轉移抑素衍生物之特定胺基酸取代轉移抑素之胺基酸成分，增進改善血液穩定性及溶解度等；降低膠化趨向；亦提高藥物動力學；且呈現優異的抑制癌症轉移活性或抑制癌症生長活性。再者，本發明之轉移抑素衍生物具有抑制激性腺素分泌的效力、抑制性激素分泌的效力等。

## 六、英文發明摘要：

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

By substituting the constituent amino acids of metastin with specific amino acids in the metastin derivative of the present invention, blood stability, solubility, etc. are more improved, gelation tendency is reduced, pharmacokinetics are also improved, and an excellent cancer metastasis suppressing activity or a cancer growth suppressing activity is exhibited. Furthermore, the metastin derivative of the present invention has the effects of suppressing gonadotropic hormone secretion, suppressing sex hormone secretion, etc.

七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

● 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表之化學式。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於轉移抑素衍生物及其用途。

### 【先前技術】

已知人類衍生的轉移抑素(亦稱為 KiSS-1 胜肽)(WO 00/24890)及小鼠或大鼠衍生的轉移抑素(WO 01/75104)。亦已知含有轉移抑素之持續釋放製劑(WO 02/85399)。

據報導，轉移抑素具有抑制癌症轉移的效力，並因此對預防或治療癌症(例如肺癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、結腸直腸癌、直腸癌、結腸癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、腎癌、膀胱癌、腦腫瘤等)有效；轉移抑素亦具有控制胰臟功能的效力，並對預防或治療胰臟疾病(例如急性或慢性胰臟炎、胰臟癌等)有效；且轉移抑素進一步具有控制胎盤功能的效力，並對預防或治療絨毛膜癌、胞狀畸胎(hydatid mole)、侵襲性葡萄胎(invasive mole)、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或異常分娩有效(WO 00/24890, WO 01/75104 及 WO 02/85399)。

### 【發明內容】

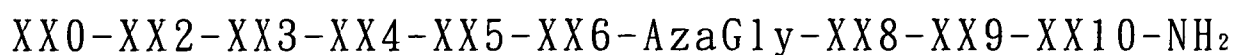
本發明旨在提供具有優異生物活性(抑制癌症轉移活性、抑制癌症生長活性、刺激性腺素分泌活性、刺激性激素分泌活性等)之穩定的轉移抑素衍生物。

本發明人進行廣泛研究以解決前述問題，並發現經由特定胺基酸取代轉移抑素之胺基酸成分，無預期地更增進

改善血液穩定性及溶解度等、降低膠化趨向、亦提高藥物動力學、且呈現優異的抑制癌症轉移活性或抑制癌症生長活性之成果。本發明人更進一步無預期地發現彼等轉移抑素衍生物具有抑制激性腺素分泌的效力、抑制性激素分泌的效力等，其與目前為止已知的效果完全不同。基於這些研究結果，本發明人更繼續進一步研究且達成實現本發明。

亦即，本發明提供下列特徵等。

(1) 一種下列式表示之轉移抑素衍生物或其鹽：



(其中：

XX0 表示甲醯基、C<sub>1-20</sub> 烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基、6-胺基己醯基、6-乙醯基胺基己醯基、4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基或 4-脲苯甲醯基；

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

XX3 表示：

i) 選自 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、

Tyr 及 Val 的胺基酸，其中該  $\alpha$ -胺基可視需要經甲基化；

- ii) 選自 Pro、Aze(2)、Aze(3)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、Abz(2)、Abz(3)、Pzc(2)、Pro(4NH<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp、Pro(4F) 及 lzc 的環狀胺基酸；
- iii) 選自 D-Dap、D-Pya(4)、DL-Ala(Pip)、Orn、Aib 及 Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) 的胺基酸；或
- iv) 化學鍵；

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲丙醯酸、N <sup>$\beta$</sup> -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙醯酸、N <sup>$\beta$</sup> -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙醯酸、N <sup>$\omega$</sup> -戊基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -環丙基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -苯甲基天冬醯胺酸、2,4-二胺基丁酸、2,3-二胺基丙醯酸、His、Gln、Gly、Arg、Cit、Nva、D-Asn 或化學鍵；

XX5 表示 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala、D-Thr、D-Pro 或化學鍵；

XX6 表示 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、threo-Ser(3 苯基)、erythro-Ser(3 苯基)、或視需要經取代的苯丙胺酸；

AzaGly 表示氮代甘胺酸(吡甘胺酸)；

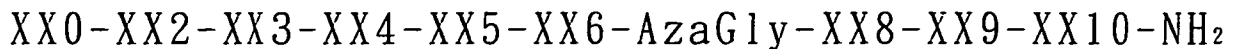
XX8 表示 Leu、Nva、Val 或 Ala(cPr)；

XX9 表示視需要經取代的精胺酸、視需要經取代的離胺酸或視需要經取代的鳥胺酸；及

XX10 表示 2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸、視需要經取代的苯基丙胺酸或視需要經取代的色胺酸)；或

其鹽

(2) 一種下列式表示之轉移抑素衍生物或其鹽：



(其中：

XX0 表示甲醯基、 $\text{C}_{1-20}$  烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基、6-胺基己醯基、6-乙醯基胺基己醯基、4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基或4-脲苯甲醯基；

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

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

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲丙醯酸、 $\text{N}^\beta$ -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙醯酸、 $\text{N}^\beta$ -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙醯酸、 $\text{N}^\omega$ -戊基天冬醯胺酸、 $\text{N}^\omega$ -環丙基天冬醯胺酸、 $\text{N}^\omega$ -苯甲基天冬醯胺



酸、2,4-二氨基丁酸、2,3-二氨基丙醯酸、His、Gln、Gly、Arg、Cit、Nva、D-Asn 或化學鍵；

XX5 表示 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala、D-Thr、D-Pro 或化學鍵；

XX6 表示 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl)、 $\alpha$  MePhe、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、threo-Ser(3 苯基)、赤-Ser(3 苯基)、或 D-Phe；

AzaGly 表示氮代甘胺酸；

XX8 表示 Leu、Nva、Val 或 Ala(cPr)；

XX9 表示 Arg、Orn、Arg(Me)、D-Arg 或 Arg(asymMe<sub>2</sub>)；

及

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

(3) 一種下列式表示之轉移抑素衍生物或其鹽：

XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>

(其中：

XX0 表示甲醯基、C<sub>1-20</sub> 烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二氨基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基或 6-胺基己醯基；

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

XX3 表示 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Leu、Lys、Glu、 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr( $\text{PO}_3\text{H}_2$ )、Pro( $4\text{NH}_2$ ) 或 Hyp(Bzl)；

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲丙醯酸、 $\text{N}^\beta$ -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙醯酸、 $\text{N}^\beta$ -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙醯酸、 $\text{N}^\omega$ -戊基天冬醯胺酸、 $\text{N}^\omega$ -環丙基天冬醯胺酸、 $\text{N}^\omega$ -苯甲基天冬醯胺酸、2,4-二胺基丁酸、His、Gln、Cit 或 D-Asn；

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

XX6 表示 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl) 或 D-Phe；

AzaGly 表示氮代甘胺酸；

XX8 表示 Leu、Nva 或 Val；

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

XX10 表示 Phe、Trp、2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸或 4-氟苯基丙胺酸)；或其鹽

(4) 一種下列式表示之轉移抑素衍生物或其鹽：

XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>

(其中：

XX0 表示甲醯基、C<sub>1-12</sub> 烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯

基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基或6-胺基己醯基；

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

XX3 表示 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Leu、Lys、Glu、 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr( $\text{PO}_3\text{H}_2$ )、Pro( $4\text{NH}_2$ )或 Hyp(Bzl)；

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲丙醯酸、 $\text{N}^\beta$ -甲醯基二胺基丙醯酸、 $\text{N}^\beta$ -乙醯基二胺基丙醯酸、 $\text{N}^\omega$ -戊基天冬醯胺酸、 $\text{N}^\omega$ -環丙基天冬醯胺酸、 $\text{N}^\omega$ -苯甲基天冬醯胺酸或2,4-二胺基丁酸；

XX5 表示 Ser、Thr 或 Val；

XX6 表示 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)或 Phe(4Cl)；

AzaGly 表示氮代甘胺酸；

XX8 表示 Leu、Nva 或 Val；

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

XX10 表示 Phe、Trp、2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、

酪胺酸或 4-氟苯基丙胺酸)；或其鹽

(5)前述(1)項之轉移抑素衍生物或其鹽，其中：

XX0 表示 C<sub>1-12</sub> 烷醯基、6-胺基己醯基、6-乙醯基胺基己醯基、羥乙醯基、4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基、4-脲苯甲醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基或焦麩胺醯基；

XX2 表示 D-Tyr、Tyr 或化學鍵；

XX3 表示 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、D-Trp、D-Tyr、D-Pya(4)、D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Aza(3)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、Gly、Aib、Abz(2)、Sar、Izc、Leu、Lys、Glu、Thr、Trp、Ser、Ala、NMeAla、β-丙胺酸、DL-Ala(Pip)、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Pro(4NH<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp、Pro(4F)或化學鍵；

XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲丙醯酸、N<sup>ω</sup>-戊基天冬醯胺酸、N<sup>ω</sup>-環丙基天冬醯胺酸、N<sup>ω</sup>-苯甲基天冬醯胺酸、2,4-二胺基丁酸、2,3-二胺基丙醯酸、His、Gln、Gly、Arg、Cit、Nva、D-Asn 或化學鍵；

XX5 表示 Thr、NmeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala、D-Thr、D-Pro 或化學鍵；

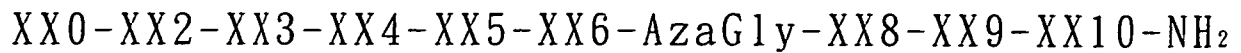
XX6 表示 Phe、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl)、α MePhe、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、蘇-Ser(3 苯基)、赤-Ser(3 苯基)或 D-Phe；

XX8 表示 Leu 或 Ala(cPr)；

XX9 表示 Arg、Arg(Me)或 D-Arg；及

XX10 表示 Trp。

(6) 前述(1)項之轉移抑素衍生物，其表示為下列式或其鹽：



(其中：

XX0 表示甲醯基、C<sub>1-6</sub> 烷醯基或羥乙醯基；

XX2 表示 D-Tyr 或化學鍵；

XX3 表示 Aze(2)、Hyp、Gly、Aib、Leu、Lys、Glu、His(3Me)、Tyr(P0<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp 或 Pro(4F)；

XX4 表示 Asn 或 2-胺基-3-脲丙醯酸；

XX5 表示 Ser、Thr 或 Ala；

XX6 表示 Phe、Cha、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4C1)、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、蘇-Ser(3 苯基)或赤-Ser(3 苯基)；

AzaGly 表示氮代甘胺酸；

XX8 表示 Leu 或 Ala(cPr)；

XX9 表示 Arg 或 Arg(Me)；及

XX10 表示 Phe 或 Trp)。

(7) Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-D-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 708)、

Ac-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 709)、

癸醯基-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 710)、

Acp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合

物編號 712)

Ac-Acp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

(化合物編號 713)

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 714)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHcPr)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 715)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHBzl)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 716)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 717)、

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 718)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-D-Pro-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 719)、

Ac-D-Tyr-Aze(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 720)、

Ac-D-Tyr-Pic(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 721)、

Ac-D-Tyr-Pic(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 722)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 723)、

Ac-D-Tyr-Thz-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 724)、

Ac-D-Tyr-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 725)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 726)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 727)、

Ac-D-Tyr-Abz(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 728)、

Ac-D-Tyr-Aze(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 730)、

Ac-D-Tyr-Sar-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 731)、

Ac-D-Tyr-D-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 732)、

Ac-D-Tyr-Izc-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 734)、

Ac-D-Tyr-D-Asp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 735)、

Ac-D-Tyr-D-Dap-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 736)、

Ac-D-Tyr-D-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 737)、

Ac-D-Tyr-D-Gln-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 738)、  
Ac-D-Tyr-D-His-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 739)、  
Ac-D-Tyr-D-Trp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 740)、  
Ac-D-Tyr-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 742)、  
Ac-D-Tyr-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 743)、  
Ac-D-Tyr-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 744)、  
Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 745)、  
Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 746)、  
Ac-D-Tyr-β-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 747)、  
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 748)、  
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 749)、  
Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 750)、  
Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)



-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 754)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 755)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 756)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 757)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 758)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 759)、

Ac-D-Tyr-Pzc(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 760)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 763)、

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 764)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 765)、

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 766)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 767)、

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 768)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 769)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 770)、

Ac-D-Tyr-Orn-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 771)、

Ac-D-Tyr-Thr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 772)、

Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 773)、

Ac-D-Tyr-DL-Ala(Pip)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 774)、

Ac-D-Tyr-Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 775)、

羥乙醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 776)、

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

(化合物編號 777)、

Ac-D-Tyr-Pro(4NH<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 780)、

Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 781)、

Ac-D-Tyr-D-NMePhe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 782)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 783)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 784)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 785)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 786)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 787)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 788)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 789)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 790)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 791)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 794)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 797)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 800)、

4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-Phe-Aza  
Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 801)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-NMeSer-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 809)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 810)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Gly-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 813)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 814)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 815)、

Ac-D-Tyr-Hyp-His-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 816)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 843)、

Ac-D-Tyr-Hyp-D-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 844)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 845)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 846)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ala(cPr)-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 856)、

4-脲苯甲醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 860)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Arg-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 861)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Gly-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 862)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Dap-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 863)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 864)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr- $\alpha$  MePhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 868)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 870)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 872)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 874)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-蘇-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 877)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-赤-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 882)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Nva-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 886)、

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

(化合物編號 887)、

3-(對羥基苯基)丙醯基-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly

-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 888)、

pGlu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化

合物編號 889)、

Ac-D-Tyr-cisHyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 896)、

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 897)、

Ac-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 899)或其鹽。

(8)Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-

Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 714)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHcPr)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-

Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 715)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHBzl)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-

Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 716)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 717)、

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 718)、

Ac-D-Tyr-Aze(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 720)、

Ac-D-Tyr-Pic(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 721)、

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

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 723)、

Ac-D-Tyr-Thz-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 724)、

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

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 726)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 727)、

Ac-D-Tyr-D-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 732)、

Ac-D-Tyr-D-Gln-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 738)、

Ac-D-Tyr-D-His-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 739)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 740)、

Ac-D-Tyr-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 742)、

Ac-D-Tyr-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 743)、

Ac-D-Tyr-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 744)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 745)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 746)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 748)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 749)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 750)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 754)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 755)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 756)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 757)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 758)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 759)、

Ac-D-Tyr-Pzc(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-



Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 760)、  
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 763)、  
 Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 764)、  
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 765)、  
 Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 766)、  
 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 767)、  
 Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 768)、  
 Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 769)、  
 Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 770)、  
 Ac-D-Tyr-Orn-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
 -NH<sub>2</sub> (化合物編號 771)、  
 Ac-D-Tyr-Thr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
 -NH<sub>2</sub> (化合物編號 772)、  
 Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
 -Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 773)、  
 Ac-D-Tyr-Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 775)、

羥乙醯基

-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 776)、

Ac-D-Tyr-Pro(4NH<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 780)、

Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 781)、

● Ac-D-Tyr-D-NMePhe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 782)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 783)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 784)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 785)、

● Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 786)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 787)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 788)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 789)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 790)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 791)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 794)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 797)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 800)、

4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-Phe-Aza  
Gly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 801)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-NMeSer-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 809)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 810)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Gly-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 813)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 814)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 815)、

Ac-D-Tyr-Hyp-His-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 816)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 843)、

Ac-D-Tyr-Hyp-D-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 844)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 845)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 846)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ala(cPr)-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 856)、

4-脲苯甲醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化  
合物編號 860)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Arg-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 861)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Gly-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 862)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Dap-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 863)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 864)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr- $\alpha$  MePhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 868)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2Me)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 870)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 872)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Me)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 874)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-蘇-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu  
-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 877)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-赤-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu  
-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 882)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Nva-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 886)、

3-(對羥苯基)丙醯基-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu  
-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 888)、

Ac-D-Tyr-cisHyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 896)、

Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 897)、

● Ac-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 899)或其鹽。

(9)一種前述(1)項之轉移抑素衍生物之前藥或其鹽。

(10)一種前述(7)項之轉移抑素衍生物之前藥或其鹽。

(11)一種醫藥劑，該醫藥劑包括前述(1)至(8)項之轉移抑  
素衍生物、其鹽或其前藥。

(12)一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於抑制癌症轉移之  
藥劑或抑制癌症生長之藥劑。

(13) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於預防或治療癌症之藥劑。

(14) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於控制胎盤功能之藥劑。

(15) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於預防或治療絨毛膜癌、胞狀畸胎、侵襲性葡萄胎、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或引產(induction of delivery)之藥劑。

(16) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於改善性腺激素功能之藥劑。

(17) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於預防或治療激素依賴型癌症、不孕症、子宮內膜異位症(endometriosis)、早期青春期(early puberty)或子宮的肌瘤之藥劑。

(18) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於誘導或刺激排卵之藥劑。

(19) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為激性腺素促泌素(secretagogue)藥劑或性激素促泌素藥劑。

(20) 一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於預防或治療阿耳滋海默症(Alzheimer's disease)、自閉症或中度知能障礙(cognitive impairment)之藥劑。

(21) 一種用於抑制癌症轉移或癌症生長之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物、其鹽、或其前藥之有效劑量。

(22) 一種預防或治療癌症之方法，其包括給予哺乳動物前

述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(23)一種用於控制胎盤功能之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(24)一種用於預防或治療絨毛膜癌、胞狀畸胎、侵襲性葡萄胎、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或引產之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(25)一種用於改善性腺功能之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(26)一種用於預防或治療激素依賴型癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早期青春期或子宮的肌瘤之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(27)一種用於誘導或刺激排卵之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(28)一種用於改善激性腺素促泌素或改善性激素促泌素之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(29)一種用於預防或治療阿耳滋海默症、自閉症或中度知

能障礙之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(30)一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於激性腺素或性激素之下調節(down-regulating)藥劑。

(31)一種前述(11)項之醫藥劑，其為用於包含 SEQ ID NO: 9 表示之胺基酸序列的人類 OT7T175(轉移抑素受體)蛋白質之下調節藥劑。

(32)一種前述(30)或(31)項之藥劑，其為用於預防或治療激素依賴型癌症之藥劑。

(33)一種用於下調節激性腺素或性激素之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(34)一種用於下調節包含 SEQ ID NO: 9 表示之胺基酸序列的人類 OT7T175(轉移抑素受體)蛋白質之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

(35)一種用於預防或治療激素依賴型癌症之方法，其包括給予哺乳動物前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥之有效劑量。

本發明進一步提供下列特徵等。

(36)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於抑制癌症轉移之藥劑或用於抑制癌症生長之藥劑。

(37)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、



或其前藥以製造用於預防或治療癌症之藥劑。

(38)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於控制胎盤功能之藥劑。

(39)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於預防或治療絨毛膜癌、胞狀畸胎、侵襲性葡萄胎、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或引產之藥劑。

(40)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於改善性腺功能之藥劑。

(41)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於預防或治療激素依賴型癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早期青春期或子宮的肌瘤之藥劑。

(42)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於誘導或刺激排卵之藥劑。

(43)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造激性腺素促泌素藥劑或性激素促泌素藥劑。

(44)一種使用前述(1)至(8)項之轉移抑素衍生物或其鹽、或其前藥以製造用於阿耳滋海默症、自閉症或中度知能障礙之藥劑。

本發明中，Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO: 16)係稱為轉移抑素 10(轉移抑素 10 (Metastin 10))，亦即 MS10。

此處，MS10 中之 N 端 Tyr 及 C 端 Phe 係分別為 1-及

10-位置。

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

舉例而言，[Hph10]MS10 意指其中位 MS10 之 C 端(10-位置)的 Phe 為經由 Hph 取代之胜肽。

舉例而言，des(1)-MS10 意指其中位 MS10 之 N 端(1-位置)的 Tyr 經刪除之胜肽。

舉例而言，des(1-3)-Fmoc-MS10 意指其中位 N 端(1至 3-位置)的 Tyr-Asn-Trp 經刪除且位 4-位置的 Asn 之胺基經以 Fmoc 修飾。

舉例而言，化合物編號 708 之 des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Thr5, AzaGly7, D-Arg9, Trp10]MS10 意指其中 MS10 之胺基末端經以 Ac 修飾、位 N 端(1-位置)之 Tyr 經刪除、位 2-位置之 Asn 經以 D-Tyr 取代、位 3-位置之 Trp 經以 D-Trp 取代、位 5-位置之 Ser 經以 Thr 取代、位 7-位置之 Gly 經以 AzaGly 取代、位 9-位置之 Arg 經以 D-Arg 取代以及位 10-位置之 Phe 經以 Trp 取代，亦即為 Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-D-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>。

上述式中，XX0 表示位胺基末端之修飾基；且各個 XX2、XX3、XX4、XX5、XX6、XX8、XX9 及 XX10 係分別表示上述 MS10 之 2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-及 10-位置。

下列式："XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>" 中，於 XX0、XX2、XX3、XX4、XX5、XX6、AzaGly、XX8、XX9 及 XX10 以及 NH<sub>2</sub> 間之各個化學鍵 "-" 係

表示以下意思。

式"XX0-XX2"中之化學鍵"-"意指於 XX0 表示之基團與包含 XX2 之胺基( $\alpha$ -胺基)間的鍵結。更特定言之，式"XX0-XX2"表示 XX2 中含有胺基(NH<sub>2</sub>)中的氫原子經以 XX0 表示之基團取代。

式"XX2-XX3"中之化學鍵"-"意指含有 XX2 之羧基( $\alpha$ -羧基)透過醯胺鍵以鍵結至 XX3 中之胺基( $\alpha$ -胺基)。式"XX3-XX4"、"XX4-XX5"、"XX5-XX6"、"XX8-XX9"及"XX9-XX10"中之化學鍵"-"具有如上述之相同含意。

式"XX6-AzaGly"之化學鍵"-"意指含有 XX6 之羧基( $\alpha$ -羧基)透過醯胺鍵以鍵結至 AzaGly[吡甘胺酸]中之胺基( $\alpha$ -胺基)。

式"AzaGly-XX8"之化學鍵"-"意指含有 AzaGly 之羧基( $\alpha$ -羧基)透過醯胺鍵以鍵結至 XX8 中之胺基( $\alpha$ -胺基)。

式"XX10-NH<sub>2</sub>"之化學鍵"-"意指羧基( $\alpha$ -羧基)與 NH<sub>2</sub> 間之鍵結。更特定言之，式"XX10-NH<sub>2</sub>"指示含有 XX10 之羧基(-COOH)中的-OH 經以-NH<sub>2</sub> 取代。

於 XX2、XX3、XX4 或/及 XX5 間所表示之化學鍵"-"，這些化學鍵"-"具有如上述之相同含意。

這些化學鍵的特定實施例包括後述顯示於表 1B 中結構式表示之鍵結等。

上述式中，XX0 表示甲醯基、C<sub>1-20</sub> 烷醯基(例如：乙醯基、丙醯基、丁醯基、己醯基、癸醯基等；較佳為表示 C<sub>1-6</sub> 烷醯基例如乙醯基、丙醯基、丁醯基等；更佳為表示乙醯

基等)、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基、6-胺基己醯基、6-乙醯基胺基己醯基、4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基或4-脲苯甲醯基，較佳為表示 C<sub>1-12</sub> 烷醯基、6-胺基己醯基、6-乙醯基胺基己醯基、羥乙醯基、4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基、4-脲苯甲醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基或焦麩胺醯基，更佳為表示甲醯基、C<sub>1-6</sub> 烷醯基或羥乙醯基，最佳為表示 C<sub>1-6</sub> 烷醯基或羥乙醯基，且又更佳為表示乙醯基或羥乙醯基。又較佳地，XX0 為甲醯基、C<sub>1-20</sub> 烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基或6-胺基己醯基；又較佳為甲醯基、C<sub>1-12</sub> 烷醯基、環丙烷羰基、6-(乙醯基-D-精胺醯基胺基)己醯基、6-((R)-2,3-二胺基丙醯基胺基)己醯基、6-(D-降白胺醯基胺基)己醯基、4-(D-精胺醯基胺基)丁醯基、3-(4-羥基苯基)丙醯基、甘胺醯基、酪胺醯基、乙醯基甘胺醯基、乙醯

基酪胺醯基、D-酪胺醯基、乙醯基-D-酪胺醯基、焦麩胺醯基、3-(吡啶-3-基)丙醯基、己二醯基、羥乙醯基及 6-胺基己醯基。

上述式中，XX2 表示 Tyr、D-Tyr、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Lys、D-Trp 或化學鍵；較佳為表示 D-Tyr、Tyr 或化學鍵；更佳為表示 D-Tyr 或化學鍵；且又更佳為表示 D-Tyr。

上述式中，XX3 表示：(i) 胺基酸，其中  $\alpha$ -胺基可視需要經甲基化(選自 Ala[丙胺酸]、Arg[精胺酸]、Asn[天冬醯胺酸]、Asp[天冬胺酸]、Cys[半胱胺酸]、Gln[麩醯胺]、Glu[麩胺酸]、Gly[甘胺酸]、His[組胺酸]、Ile[異白胺酸]、Leu[白胺酸]、Lys[離胺酸]、Met[甲硫胺酸]、Phe[苯丙胺酸]、Ser[絲胺酸]、Thr[蘇胺酸]、Trp[色胺酸]、Tyr[酪胺酸]及 Val[纈胺酸]所組成之群組之胺基酸)、(ii) 環狀胺基酸(選自 Pro[脯胺酸]、Aze(2)、Aze(3)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、Abz(2)、Abz(3)、Pzc(2)、Pro(4NH<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp、Pro(4F)及 lzc 所組成之群組之環狀胺基酸)、(iii) 選自 D-Dap、D-Pya(4)、DL-Ala(Pip)、Orn、Aib 及 Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)之胺基酸、或(iv)化學鍵。

此處，Aze(2)表示[四氫吡啶-2-羧酸]，Aze(3)表示[四氫吡啶-3-羧酸]，Pic(2)表示[2-羧吡啶]，Pic(3)表示[3-吡啶羧酸]，D-Dap 表示[D-2,3-二胺基丙酸]，D-Pya(4)表示[4-吡啶基-D-丙胺酸]，Hyp 表示[反-4-羥脯胺酸]，Thz 表示[硫基脯胺酸]，Aib 表示[ $\alpha$ -胺基異丁酸]，Abz(2)表示[2-胺基苯甲醯酸]，Abz(3)表示[3-胺基苯甲醯酸]，lzc

表示[咪唑啉-2-羧酸]，DL-Ala(Pip)表示[DL-(4-哌啶-1-基)丙胺酸]，Pzc(2)表示[哌啶-2-羧酸]，Orn表示[鳥胺酸]，Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)表示[0-磷酸胺酸]，Pro(4NH<sub>2</sub>)表示[順-胺基脯胺酸]，Hyp(Bzl)表示[反-4-苯甲基氧基脯胺酸]，cisHyp表示[順-4-羥脯胺酸]，及Pro(4F)表示[反-4-氟脯胺酸]。

此處，該胺基酸可為 L-胺基酸或 D-胺基酸。除非另有指明否則丙胺酸可為  $\alpha$ -丙胺酸或  $\beta$ -丙胺酸。較佳地，XX3 為 D-Asp、D-Dap[D-2, 3-二胺基丙酸]、D-Ser、D-Gln、D-His、D-Trp、D-Tyr、D-Pya(4)、D-NMeAla[D-N <sup>$\alpha$</sup> -甲基丙胺酸]、D-NMePhe[D-N <sup>$\alpha$</sup> -甲基苯基丙胺酸]、Aze(2)、Aze(3)[四氫吡啶-3-羧酸]、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Izc、Leu、Lys、Glu、Thr、Trp、Ser、Ala、NMeAla、 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)[3-甲基組胺酸]、Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Pro(4NH<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp、Pro(4F)或化學鍵；更佳為表示 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、D-Trp、D-Tyr、D-Pya(4)、D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Aze(3)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、Gly、Aib、Abz(2)、Sar、Izc、Leu、Lys、Glu、Thr、Trp、Ser、Ala、NMeAla、 $\beta$ -丙胺酸、DL-Ala(Pip)、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Pro(4NH<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp、Pro(4F)或化學鍵；特別佳為表示 D-Gln、D-His、Aze(2)、Pic(2)、Hyp、Thz、Gly、Aib、D-NMeAla、Leu、Lys、Glu、Orn、His(3Me)、Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、Pro(4NH<sub>2</sub>)、

D-NMePhe、Hyp(Bzl)、cisHyp 或 Pro(4F)；非常佳為表示 Aze(2)、Hyp、Gly、Aib、Leu、Lys、Glu、His(3Me)、Tyr(P<sub>0</sub>3H<sub>2</sub>)、Hyp(Bzl)、cisHyp 或 Pro(4F)；且最佳為表示 Hyp、Glu、Hyp(Bzl) 或 Pro(4F)。至於 XX3，較佳亦能為 D-Asp、D-Dap、D-Ser、D-Gln、D-His、D-NMeAla、D-NMePhe、Aze(2)、Pic(2)、Pic(3)、Hyp、Thz、NMeAla、Gly、Aib、Abz(2)、Abz(3)、Sar、Leu、Lys、Glu、 $\beta$ -丙胺酸、Pzc(2)、Orn、His(3Me)、Tyr(P<sub>0</sub>3H<sub>2</sub>)、Pro(4NH<sub>2</sub>) 或 Hyp(Bzl)。

● 上述式中，XX4 表示 Asn、2-胺基-3-脲丙酸、N <sup>$\beta$</sup> -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙酸、N <sup>$\beta$</sup> -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙酸、N <sup>$\omega$</sup> -戊基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -環丙基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -苯甲基天冬醯胺酸、2,4-二胺基丁酸、2,3-二胺基丙酸、His、Gln、Gly、Arg、Cit、Nva、D-Asn 或化學鍵；較佳表示 Asn、2-胺基-3-脲丙酸、N <sup>$\omega$</sup> -戊基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -環丙基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -苯甲基天冬醯胺酸、2,4-二胺基丁酸、2,3-二胺基丙酸、His、Gln、Gly、Arg、Cit、Nva、D-Asn 或化學鍵；更佳表示 Asn 或 2-胺基-3-脲丙酸。又，XX4 較佳表示 Asn、2-胺基-3-脲丙酸、N <sup>$\beta$</sup> -甲醯基- $\beta$ -二胺基丙酸、N <sup>$\beta$</sup> -乙醯基- $\beta$ -二胺基丙酸、N <sup>$\omega$</sup> -戊基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -環丙基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -苯甲基天冬醯胺酸、2,4-二胺基丁酸、His、Gln、Cit 或 D-Asn；或者，Asn、2-胺基-3-脲丙酸、N <sup>$\beta$</sup> -甲醯基二胺基丙酸、N <sup>$\beta$</sup> -乙醯基二胺基丙酸、N <sup>$\omega$</sup> -戊基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -環丙基天冬醯胺酸、N <sup>$\omega$</sup> -苯甲基天冬醯胺酸或 2,4-二胺基丁酸。

上述式中，XX5 表示 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala、D-Thr、D-Pro 或化學鍵；較佳表示 Thr、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala、D-Thr、D-Pro 或化學鍵；更佳表示 Ser、Thr 或 Ala，且最佳表示 Thr。又，XX5 較佳為 Ser、Thr、Val、NMeSer、Gly、Ala、Hyp、D-Ala 或 D-Thr；或者，Ser、Thr 或 Val。

上述式中，XX6 表示 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、蘇-Ser(3 苯基)、赤-Ser(3 苯基) 或視需要經取代的苯丙胺酸。此處，視需要經取代的苯丙胺酸之取代基包括，舉例而言：側氧基、鹵素原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、 $C_{1-3}$  伸烷二氧基(例如：亞甲二氧基、亞乙二氧基等)、硝基、氰基、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基、視需要經取代的  $C_{2-6}$  烯基、視需要經取代的  $C_{2-6}$  炔基、視需要經取代的  $C_{3-8}$  環烷基、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基、視需要經取代的  $C_{7-16}$  芳烷基、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、羥基、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳氧基、視需要經取代的  $C_{7-16}$  芳烷基氧基、巰基、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基硫基、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基硫基、視需要經取代的  $C_{7-16}$  芳烷基硫基、視需要經取代的胺基〔胺基、視需要經取代的單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基(例如：甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基等)、視需要經取代的單-或二- $C_{2-6}$  烯基-胺基(例如：乙烯基胺基、丙烯基胺基、異丙烯基胺基)、視需要經取代的  $C_{2-6}$  炔基-胺基(例如：2-丁炔-1-基-胺基、4-戊炔-1-基-胺基、5-己炔-1-



基-胺基)、視需要經取代的單-或二- $C_{3-8}$ 環烷基-胺基(例如:環丙基胺基、環己基胺基)、視需要經取代的 $C_{6-14}$ 芳基-胺基(例如:苯基胺基、二苯基胺基、萘基胺基)、視需要經取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基-胺基(例如:甲氧基胺基、乙氧基胺基、丙氧基胺基、異丙氧基胺基)、甲醯基胺基、視需要經取代的 $C_{1-6}$ 烷基-羰基胺基(例如:乙醯基胺基、丙醯基胺基、三甲基乙醯基胺基等)、視需要經取代的 $C_{3-8}$ 環烷基-羰基胺基(例如:環丙基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基等)、視需要經取代的 $C_{6-14}$ 芳基-羰基胺基(例如:苯甲醯基胺基、萘醯基胺基等)、視需要經取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基胺基(例如:甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等)、視需要經取代的 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基胺基(例如:甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等)、視需要經取代的 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基胺基(例如:苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)]、甲醯基、羧基、視需要經取代的 $C_{1-6}$ 烷基-羰基(例如:乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基等)、視需要經取代的 $C_{3-8}$ 環烷基-羰基(例如:環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基、1-甲基環己基-羰基等)、視需要經取代的 $C_{6-14}$ 芳基-羰基(例如:苯甲醯基、1-萘醯基、2-萘醯基等)、視需要經取代的 $C_{7-16}$ 芳烷基-羰基(例如:苯基乙醯基、3-苯基丙醯基等)、視需要經取代包含除碳原子外亦含氮、硫及氧原子之1種或2種的1至4個雜原子之5至7員的雜環羰基(例如:菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基、呋喃甲醯

基、嗎福啉基羰基、硫代嗎福啉基羰基、哌啶-1-基羰基、吡咯啉-1-基羰基等)、視需要經酯化的羧基、視需要經取代的胺甲醯基、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基(例如: 甲基磺醯基、乙基磺醯基等)、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基亞磺醯基(例如: 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基磺醯基(例如: 苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基亞磺醯基(例如: 苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基氧基(例如: 乙醯氧基、丙醯氧基等)、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基-羰基氧基(例如: 苯甲醯基氧基、萘基羰基氧基等); 視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基氧基(例如: 甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)、視需要經取代的單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基氧基(例如: 甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代的二-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基氧基(例如: 二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代的單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基胺甲醯基氧基(例如: 苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代的雜環基、磺酸基、胺磺酸基、胺亞磺醯基、胺硫基、或 2 種或多種(例如: 2 種或 3 種)這些取代基團的組合等(取代基環 A)。該等取代基的數目不特別限制, 且這些基團在可取代的位置上可具有 1 至 5 個取代基, 較佳為 1 至 3 個取代基, 但當有兩個或多個取代基時, 各個取代基可為相同或不同。

取代基環 A 中之"視需要經酯化的羧基"包括，舉例而言：視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳氧基-羰基(例如：苯氧基羰基等)、視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基-羰基(例如：苯甲基氧基羰基、苯乙氧基羰基等)等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基"之中的"C<sub>1-6</sub> 烷基"包括，舉例而言：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基"中之"C<sub>2-6</sub> 烯基"包括，舉例而言：乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基"中之"C<sub>2-6</sub> 炔基"包括，舉例而言：2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基"中之"C<sub>3-8</sub> 環烷基"包括，舉例而言：環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基"中之"C<sub>6-14</sub> 芳基"包括，舉例而言：苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蒽基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基"中之"C<sub>7-16</sub> 芳烷基"包括，舉例而言：苯甲基、苯乙基、二苯基

甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、2-聯苯基甲基、3-聯苯基甲基、4-聯苯基甲基)等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基"中之"C<sub>1-6</sub> 烷氧基"包括，舉例而言：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等。

取代基環 A 中之"視需要取代的 C<sub>6-14</sub> 芳氧基"中之"C<sub>6-14</sub> 芳氧基"包括，舉例而言：苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基"中之"C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基"包括，舉例而言：苯甲基氧基、苯乙基氧基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷硫基"中之"C<sub>1-6</sub> 烷硫基"包括，舉例而言：甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基硫基"中之"C<sub>6-14</sub> 芳基硫基"包括，舉例而言：苯硫基、1-萘硫基、2-萘硫基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷硫基"中之"C<sub>7-16</sub> 芳烷硫基"包括，舉例而言：苯甲硫基、苯乙硫基等。

取代基環 A 中於下列彼等取代基者："C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基"、"C<sub>2-6</sub> 烯基"、"C<sub>2-6</sub> 炔基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基"、"C<sub>1-6</sub> 烷硫基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-胺基"、"C<sub>2-6</sub> 烯基-胺基"、"C<sub>2-6</sub> 炔基-胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基"、"C<sub>1-6</sub>

烷基磺醯基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基亞磺醯基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基氧基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基氧基"、"單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基氧基"及"二-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基氧基"包括選自下列之 1 至 5 個取代基者：例如，鹵素原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、羧基、羥基、胺基、單-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基胺基、單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基胺基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、上述之視需要經酯化的羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基(例如：二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)、單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、單-或二-5 至 7 員雜環胺甲醯基，其含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子(例如：2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噁吩基胺甲醯基、3-噁吩基胺甲醯基等)等。

取代基環 A 中於下列取代基者："C<sub>6-14</sub> 芳氧基-羰基"、"C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基-羰基"、"C<sub>3-8</sub> 環烷基"、"C<sub>6-14</sub> 芳基"、"C<sub>7-16</sub> 芳烷基"、"C<sub>6-14</sub> 芳氧基"、"C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基"、"C<sub>6-14</sub> 芳基硫基"、"C<sub>7-16</sub> 芳烷基硫基"、"C<sub>3-8</sub> 環烷基-胺基"、"C<sub>6-14</sub> 芳基-胺基"、"C<sub>3-8</sub> 環烷基-羰基"、"C<sub>6-14</sub> 芳基-羰基"、"C<sub>7-16</sub> 芳烷基-羰基"、"含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及

氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子之 5 至 7 員雜環羰基"、" $C_{6-14}$  芳基磺醯基"、" $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基"、" $C_{3-8}$  環烷基-羰基胺基"、" $C_{6-14}$  芳基-羰基胺基"、" $C_{6-14}$  芳基磺醯基胺基"、" $C_{6-14}$  芳基-羰基氧基"及"單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基氧基"包括選自下列之 1 至 5 個取代基者，例如：鹵素原子、羥基、羧基、硝基、氰基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基、上述之視需要經取代的  $C_{2-6}$  烯基、上述之視需要經取代的  $C_{2-6}$  炔基、視需要經取代的  $C_{3-8}$  環烷基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷硫基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、上述之視需要經酯化的羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、二- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基、單-或二-含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子之 5 至 7 員雜環胺甲醯基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的雜環基"包括，舉例而言：含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的 5 至 14 員(單環、雙環或三環)雜環基，其可視需要經下列者取代：鹵素原子、羥基、羧基、硝基、氰基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基、上述之視需要經取代的  $C_{2-6}$  烯基、上述之視需要經取代的  $C_{2-6}$  炔基、上述之視需要經取代的  $C_{3-8}$  環烷基、上述之視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷硫基、上述之視需要經取代的  $C_{6-14}$

芳基硫基、上述之視需要經取代的  $C_{7-16}$  芳烷基硫基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、上述之視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基、上述之視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、上述之視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基磺醯基、上述之視需要經酯化的羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、二-低碳烷基胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基、單-或二-含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子之 5 至 7 員雜環胺甲醯基等；較佳為利用 (i) 5 至 14 員 (較佳為 5 至 10 員) 芳香族雜環基，(ii) 5 至 10 員非芳香族雜環基或 (iii) 經來自 7 至 10 員橋鍵結雜環之一個視需要的氮原子所形成的單價基等；其中，較佳為使用 5 員芳香族雜環基。特別為使用芳香族雜環基例如：噻吩基 (例如：2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基 (例如：2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基 (例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噻唑基 (例如：2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噁唑基 (例如：2-噁唑基、4-噁唑基)、喹啉基 (例如：2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基 (例如：1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基)、吡嗪基、嘧啶基 (例如：2-嘧啶基、4-嘧啶基)、吡咯基 (例如：1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基 (例如：1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基 (例如：1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、嗒嗪基 (例如：3-嗒嗪基、4-嗒嗪基)、異噻唑基 (例如：3-異噻唑基)、異噁唑基 (例如：3-異噁唑基)、噁

啉基(例如：1-吡啉基、2-吡啉基、3-吡啉基)、2-苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基(例如：2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基)、苯并[b]呋喃基(例如：2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基)等、非芳香族雜環基例如吡咯啉基(例如：1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、嘔啉基(例如：2-嘔啉基)、咪唑啉基(例如：1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、哌啉基(例如：1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、哌啶基(例如：1-哌啶基、2-哌啶基)、嗎福啉基、硫代嗎福啉基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的胺甲醯基"包括胺甲醯基，其可視需要經上述之下列者取代：視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、視需要經取代的雜環基等，且特定實例為胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基(例如：二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)、C<sub>1-6</sub> 烷基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)胺甲醯基(例如：甲基(甲氧基)胺甲醯基、乙基(甲氧基)胺甲醯基)、單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、單-或二-含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子之 5 至 7 員雜環胺甲醯基(例如：2-吡啉基胺甲醯基、3-吡啉基胺甲醯基、4-吡啉基胺甲醯基、2-噻吩基胺甲醯基、3-噻吩基胺甲醯基



等)、5至7員環狀胺甲醯基(例如:1-吡咯啉基羰基、1-哌啉基羰基、六亞甲基亞胺基羰基)等。

取代基環A中之"視需要經取代的胺基"包括胺基,其可視需要經選自下列者之1個或2個基團所取代:上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基、上述之視需要經取代的C<sub>2-6</sub>烯基、上述之視需要經取代的C<sub>2-6</sub>炔基、上述之視需要經取代的C<sub>3-8</sub>環烷基、上述之視需要經取代的C<sub>6-14</sub>芳基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、甲醯基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基-羰基、上述之視需要經取代的C<sub>3-8</sub>環烷基-羰基、上述之視需要經取代的C<sub>6-14</sub>芳基-羰基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基、視需要經取代的C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基)等。

更佳者,該等取代基為鹵素原子、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、視需要經鹵化的C<sub>1-6</sub>烷基、視需要經鹵化的C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基、硝基、氰基等。

XX6較佳表示Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)[O-甲基酪胺酸]、Thi[2-噻吩基丙胺酸]、Nal(2)[2-萘基丙胺酸]、Cha[環己基丙胺酸]、Pya(4)[4-吡啶基丙胺酸]、Phe(2F)[2-氟苯基丙胺酸]、Phe(3F)[3-氟苯基丙胺酸]、Phe(4F)[4-氟苯基丙胺酸]、Phe(4Cl)[4-氯苯基丙胺酸]、 $\alpha$ MePhe[ $\alpha$ -甲基苯基丙胺酸]、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、蘇-Ser(3苯基)、赤-Ser(3苯基)或D-Phe,更佳為表示Phe、Cha、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl)、 $\alpha$ MePhe、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、蘇-Ser(3苯基)、赤-Ser(3

苯基)或 D-Phe, 進一步更佳為表示 Phe、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl)、 $\alpha$  MePhe、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、蘇-Ser(3 苯基)、赤-Ser(3 苯基)或 D-Phe, 又更佳為表示 Phe、Cha、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl)、Phe(2Me)、Phe(3Me)、Phe(4Me)、蘇-Ser(3 苯基)或赤-Ser(3 苯基), 且最佳為表示 Phe、Cha、Phe(3F)或 Phe(4F)。至於 XX6 較佳亦能為 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)、Phe(4Cl)或 D-Phe; 或者 Phe、Tyr、Trp、Tyr(Me)、Thi、Nal(2)、Cha、Pya(4)、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F)或 Phe(4Cl)。

上述之式中, AzaGly 表示吡甘胺酸。

上述之式中, XX8 表示 Leu、Nva[降纈胺酸]、Val 或 Ala(cPr)[環丙基丙胺酸], 且較佳表示 Leu 或 Ala(cPr)。至於 XX8, 較佳亦為 Leu、Nva 或 Val。

上述式中, XX9 表示視需要經取代的精胺酸、視需要經取代的離胺酸或視需要經取代的鳥胺酸。此處, 對視需要經取代的精胺酸之取代基而言, 該視需要經取代的離胺酸或視需要經取代的鳥胺酸為下列者之 1 個或可取代的數目: C<sub>1-16</sub> 烷基(例如: 甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基等)、C<sub>1-6</sub> 醯基(例如: 乙醯基、丙醯基等)。XX9 較佳表示 Arg、Orn[鳥胺酸]、Arg(Me)[N<sup>ω</sup>-甲基精胺酸]、D-Arg 或 Arg(asymMe<sub>2</sub>)[不對稱的-N<sup>ω, ω</sup>-二甲基精胺酸], 更佳為表示 Arg、Arg(Me)或 D-Arg, 進一步更佳為表示 Arg 或 Arg(Me)。

至於 XX9 較佳亦為 Arg、Orn、Arg(Me)或 Arg(asymMe<sub>2</sub>)。

上述式中，XX10 表示 2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸、視需要經取代的苯基丙胺酸或視需要經取代的色胺酸。此處，於視需要經取代的苯基丙胺酸及視需要經取代的色胺酸中之該等取代基包括，舉例而言：側氧基、鹵素原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、C<sub>1-3</sub> 伸烷二氧基(例如：亞甲基二氧基、亞乙基二氧基等)、硝基、氰基、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羥基、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳氧基、視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基、巰基、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷硫基、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基硫基、視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基硫基、視需要經取代的胺基[胺基、視需要經取代的單-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-胺基(例如：甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基等)、視需要經取代的單-或二-C<sub>2-6</sub> 烯基-胺基(例如：乙烯基胺基、丙烯基胺基、異丙烯基胺基)、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基-胺基(例如：2-丁炔-1-基-胺基、4-戊炔-1-基-胺基、5-己炔-1-基-胺基)、視需要經取代的單-或二-C<sub>3-8</sub> 環烷基-胺基(例如：環丙基胺基、環己基胺基)、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基-胺基(例如：苯基胺基、二苯基胺基、萘基胺基)、視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基(例如：甲氧基胺基、乙氧基胺基、丙氧基胺基、異丙氧基胺基)、甲醯基

胺基、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基-羰基胺基(例如：乙醯基胺基、丙醯基胺基、三甲基乙醯基胺基等)、視需要經取代的  $C_{3-8}$  環烷基-羰基胺基(例如：環丙基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基-羰基胺基(例如：苯甲醯基胺基、萘醯基胺基等)、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基胺基(例如：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等)、視需要取代的  $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基(例如：甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基磺醯基胺基(例如：苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)]、甲醯基、羧基、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基等)、視需要經取代的  $C_{3-8}$  環烷基-羰基(例如：環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基、1-甲基環己基-羰基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基-羰基(例如：苯甲醯基、1-萘醯基、2-萘醯基等)、視需要經取代的  $C_{7-16}$  芳烷基-羰基(例如：苯基乙醯基、3-苯基丙醯基等)、視需要經取代包含除碳原子外亦含氮、硫及氧原子之 1 種或 2 種的 1 至 4 個雜原子之 5 至 7 員的雜環羰基(例如：菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基、呋喃甲醯基、嗎福啉基羰基、硫代嗎福啉基羰基、哌咩-1-基羰基、吡咯啉-1-基羰基等)、視需要經酯化的羧基、視需要經取代的胺甲醯基、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基等)、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基(例如：甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基

基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基磺醯基(例如: 苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基(例如: 苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基(例如: 乙醯氧基、丙醯氧基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基-羰基氧基(例如: 苯甲醯基氧基、萘基羰基氧基等)、視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基氧基(例如: 甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)、視需要經取代的單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基氧基(例如: 甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代的二- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基氧基(例如: 二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代的單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基氧基(例如: 苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)、視需要經取代的雜環基、磺酸基、胺磺酸基、胺亞磺醯基、胺硫基、或 2 種或多種(例如: 2 種或 3 種) 這些取代基團的組合等(取代基環 A)。該等取代基的數目不特別限制, 且這些基團在可取代的位置上可具有 1 至 5 個取代基, 較佳為 1 至 3 個取代基, 但當有兩個或多個取代基時, 各個取代基可為相同或不同。

取代基環 A 中之"視需要經酯化的羧基"包括, 舉例而言: 視需要經取代的  $C_{1-6}$  烷氧基-羰基(例如: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳氧基-羰基(例如: 苯氧基羰基等)、視需要經取代的  $C_{7-16}$  芳烷基氧基-羰基(例如: 苯甲基氧基羰基、

苯乙基氧基羰基等)等。

取代基環 A 中之"視需要取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基"中之"C<sub>1-6</sub> 烷基"包括，舉例而言：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基"中之"C<sub>2-6</sub> 烯基"包括，舉例而言：乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基"中之"C<sub>2-6</sub> 炔基"包括，舉例而言：2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基"中之"C<sub>3-8</sub> 環烷基"包括，舉例而言：環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基"中之"C<sub>6-14</sub> 芳基"包括，舉例而言：苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蔥基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基"中之"C<sub>7-16</sub> 芳烷基"包括，舉例而言：苯甲基、苯乙基、聯苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-聯苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、2-聯苯基甲基、3-聯苯基甲基、4-聯苯基甲基)等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基"中之"C<sub>1-6</sub> 烷氧基"包括，舉例而言：甲氧基、乙氧基、丙氧基、

異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳氧基"中之 "C<sub>6-14</sub> 芳氧基" 包括，舉例而言：苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基"中之 "C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基" 包括，舉例而言：苯甲基氧基、苯乙基氧基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷硫基"中之 "C<sub>1-6</sub> 烷硫基" 包括，舉例而言：甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基硫基"中之 "C<sub>6-14</sub> 芳基硫基" 包括，舉例而言：苯硫基、1-萘硫基、2-萘硫基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷硫基"中之 "C<sub>7-16</sub> 芳烷硫基" 包括，舉例而言：苯甲基硫基、苯乙基硫基等。

取代基環 A 中於下列取代基者："C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基"、"C<sub>2-6</sub> 烯基"、"C<sub>2-6</sub> 炔基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基"、"C<sub>1-6</sub> 烷硫基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-胺基"、"C<sub>2-6</sub> 烯基-胺基"、"C<sub>2-6</sub> 炔基-胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基亞磺醯基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基"、"C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基氧基"、"C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基氧基"、"單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基

氧基"及"二-C<sub>1-6</sub>烷基胺甲醯基氧基"包括選自下列之1至5個取代基者，舉例而言：鹵素原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、羧基、羥基、胺基、單-或二-C<sub>1-6</sub>烷基胺基、單-或二-C<sub>6-14</sub>芳基胺基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基、上述之視需要經酯化的羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub>烷基胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二-C<sub>1-6</sub>烷基胺甲醯基(例如：二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)、單-或二-C<sub>6-14</sub>芳基胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、單-或二-5至7員雜環胺甲醯基，其含有1至4個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之1個或2個種類的雜原子(例如：2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噁吩基胺甲醯基、3-噁吩基胺甲醯基等)等。

取代基環A中於下列取代基者："C<sub>6-14</sub>芳氧基-羰基"、"C<sub>7-16</sub>芳烷基氧基-羰基"、"C<sub>3-8</sub>環烷基"、"C<sub>6-14</sub>芳基"、"C<sub>7-16</sub>芳烷基"、"C<sub>6-14</sub>芳氧基"、"C<sub>7-16</sub>芳烷基氧基"、"C<sub>6-14</sub>芳基硫基"、"C<sub>7-16</sub>芳烷基硫基"、"C<sub>3-8</sub>環烷基-胺基"、"C<sub>6-14</sub>芳基-胺基"、"C<sub>3-8</sub>環烷基-羰基"、"C<sub>6-14</sub>芳基-羰基"、"C<sub>7-16</sub>芳烷基-羰基"、"含有1至4個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之1個或2個種類的雜原子之5至7員雜環羰基"、"C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基"、"C<sub>6-14</sub>芳基亞磺醯基"、"C<sub>3-8</sub>環烷基-羰基胺基"、"C<sub>6-14</sub>芳基-羰基胺基"、"C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基胺基"、



"C<sub>6-14</sub>芳基-羰基氧基"及"單-或二-C<sub>6-14</sub>芳基胺甲醯基氧基"包括選自下列之1至5個取代基者，舉例而言：鹵素原子、羥基、羧基、硝基、氰基上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基、上述之視需要取代的C<sub>2-6</sub>烯基、上述之視需要經取代的C<sub>2-6</sub>炔基、上述之視需要經取代的C<sub>3-8</sub>環烷基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷硫基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基亞磺醯基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基、上述之視需要經酯化的羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub>烷基胺甲醯基、二-C<sub>1-6</sub>烷基胺甲醯基、單-或二-C<sub>6-14</sub>芳基胺甲醯基、單-或二-5至7員雜環胺甲醯基，其含有1至4個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之1個或2個種類的雜原子等。

取代基環A中之"視需要經取代的雜環基"包括，舉例而言：含有1至4個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之1個或2個種類的5至14員(單環、雙環或三環)雜環基，其可視需要經下列者取代：鹵素原子、羥基、羧基、硝基、氰基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基、上述之視需要經取代的C<sub>2-6</sub>烯基、上述之視需要經取代的C<sub>2-6</sub>炔基、上述之視需要經取代的C<sub>3-8</sub>環烷基、上述之視需要經取代的C<sub>6-14</sub>芳基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷硫基、上述之視需要經取代的C<sub>6-14</sub>芳基硫基、上述之視需要經取代的C<sub>7-16</sub>芳烷基硫基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基亞磺醯基、上述之視需要經取代的C<sub>6-14</sub>芳基亞磺醯基、上述之視需要經取代的C<sub>1-6</sub>烷基

磺醯基、上述之視需要經取代的  $C_{6-14}$  芳基磺醯基、上述之視需要經酯化的羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單- $C_{1-6}$  烷基胺甲醯基、二-低碳烷基胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基胺甲醯基、單-或二-含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子之 5 至 7 員雜環胺甲醯基等；較佳為 (i) 5 至 14 員 (較佳為 5 至 10 員) 芳香族雜環基，(ii) 5 至 10 員非芳香族雜環基或 (iii) 經來自 7 至 10 員橋鍵結雜環之一個視需要的氮原子所形成的單價基等，且其中，較佳為使用 5 員芳香族雜環基。特別為使用芳香族雜環基例如：噻吩基 (例如：2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基 (例如：2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基 (例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噻唑基 (例如：2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噁唑基 (例如：2-噁唑基、4-噁唑基)、喹啉基 (例如：2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基 (例如：1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基)、吡嗪基、嘧啶基 (例如：2-嘧啶基、4-嘧啶基)、吡咯基 (例如：1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基 (例如：1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基 (例如：1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、嗒嗪基 (例如：3-嗒嗪基、4-嗒嗪基)、異噻唑基 (例如：3-異噻唑基)、異噁唑基 (例如：3-異噁唑基)、吡啶基 (例如：1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基)、2-苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基 (例如：2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基)、苯并[b]呋喃基 (例如：2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]

呋喃基)等；非芳香族雜環基例如吡咯啉基(例如：1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基)、噁唑啉基(例如：2-噁唑啉基)、咪唑啉基(例如：1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、哌啉基(例如：1-哌啉基、2-哌啉基、3-哌啉基、4-哌啉基)、哌啶基(例如：1-哌啶基、2-哌啶基)、嗎福啉基、硫代嗎福啉基等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的胺甲醯基"包括胺甲醯基，其可視需要經上述之下列者取代：視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、視需要經取代的雜環等，且特定之實例包括胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二-C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲醯基(例如：二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)、C<sub>1-6</sub> 烷基(C<sub>1-6</sub> 烷氧基)、胺甲醯基(例如：甲基(甲氧基)胺甲醯基、乙基(甲氧基)胺甲醯基)、單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、單-或二-含有 1 至 4 個選自除了碳原子亦含有氮、硫及氧原子之 1 個或 2 個種類的雜原子之 5 至 7 員雜環胺甲醯基(例如：2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噻吩基胺甲醯基、3-噻吩基胺甲醯基等)、5 至 7 員環胺甲醯基(例如：1-吡咯啉基羰基、1-哌啉基羰基、六亞甲基亞胺基羰基)等。

取代基環 A 中之"視需要經取代的胺基"包括胺基，其

可視需要經選自下列者之 1 個或 2 個基團所取代：上述之視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、上述之視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、上述之視需要經取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、上述之視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基、上述之視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、上述之視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、甲醯基、上述之視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基、上述之視需要經取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基-羰基、上述之視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基-羰基、上述之視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基、上述之視需要經取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、視需要經取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基磺醯基)等。

彼等取代基更佳為鹵素原子、羥基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、視需要經鹵化的 C<sub>1-6</sub> 烷基、視需要經鹵化的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、胺基、硝基、氰基等。

XX10 較佳表示 Phe、Trp、2-萘基丙胺酸、2-噻吩基丙胺酸、酪胺酸或 4-氟苯基丙胺酸，更佳表示 Phe 或 Trp，且最佳表示 Trp。

於這些基團之組合中，較佳係提供下列式表示之轉移抑素衍生物或其鹽：

XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>

(其中：

XX0 表示甲醯基、C<sub>1-6</sub> 烷醯基或羥乙醯基；

XX2 表示 D-Tyr 或化學鍵；

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

XX4 表示 Asn 或 2-胺基-3-脲丙酸；

XX5 表示 Ser、Thr 或 Ala；

XX6 表示 Phe、Cha、Phe(2F)、Phe(3F)、Phe(4F) 或 Phe(4Cl)；

AzaGly 表示吡甘胺酸；

XX8 表示 Leu 或 Ala(cPr)；

XX9 表示 Arg 或 Arg(Me)；及

XX10 表示 Phe 或 Trp)；或其鹽。

於這些基團之組合中，更佳係提供下列式表示之轉移抑素衍生物或其鹽：

XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH<sub>2</sub>

(其中：

XX0 表示乙醯基或羥乙醯基(較佳為乙醯基)；

XX2 表示 D-Tyr；

XX3 表示 Hyp、Glu、Hyp(Bzl) 或 Pro(4F)；

XX4 表示 Asn 或 2-胺基-3-脲丙酸；

XX5 表示 Thr；

XX6 表示 Phe、Cha、Phe(3F) 或 Phe(4F)；

AzaGly 表示吡甘胺酸；

XX8 表示 Leu 或 Ala(cPr)；

XX9 表示 Arg 或 Arg(Me)；及

XX10 表示 Trp)。

於該等轉移抑素衍生物中，較佳為使用視需要經組合

之其中上述藉各自符號所表示基團的所有化合物。較佳亦使用藉下列化合物號碼所表示之化合物者。

化合物編號 708：

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Thr5, AzaGly7, D-Arg9, Trp10]  
MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-D-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 709：

● des(1-3)-Ac-[Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 710：

des(1-3)-癸醯基-[Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

癸醯基-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 712：

des(1-2)-[Acp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

● Acp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 713：

des(1-2)-Ac-[Acp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

Ac-Acp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 714：

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Asp(NHPen)4, Thr5, AzaGly7,  
Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg

(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 715 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Asp(NHcPr)4, Thr5, AzaGly7,  
Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHcPr)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 716 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Asp(NHBzl)4, Thr5, AzaGly7,  
Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHBzl)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 717 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Alb4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)  
9, Trp10]MS10

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

化合物編號 718 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Pya(4)3, Alb4, Thr5, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 719 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, D-Pro5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 720 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aze(2)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 721 :

● des(1)-Ac-[D-Tyr2, Pic(2)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 722 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Pic(3)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

● Ac-D-Tyr-Pic(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 723 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

化合物編號 724 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Thz3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]



MS10

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

化合物編號 725 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, NMeAla3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

● 化合物編號 726 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Gly3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

化合物編號 727 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aib3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

化合物編號 728 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Abz(2)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 730 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aze(3)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Aze(3)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>

化合物編號 731 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Sar3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

化合物編號 732 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-NMeAla3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 734 :

● des(1)-Ac-[D-Tyr2, Izc3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

化合物編號 735 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Asp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

化合物編號 736 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Dap3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

化合物編號 737 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Ser3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

化合物編號 738 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Gln3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

● 化合物編號 739 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-His3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

化合物編號 740 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Dab4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)  
9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub>

化合物編號 742 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Ala3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10Ac-D-Tyr-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 743 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Leu3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
● MS10Ac-D-Tyr-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 744 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Ser3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10Ac-D-Tyr-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
● NH<sub>2</sub>

化合物編號 745 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Lys3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub>

化合物編號 746 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Glu3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

化合物編號 747 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2,  $\beta$ -Ala3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 748 :

● des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 749 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 750 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 754 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Lys3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg

(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 755 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Glu3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

● 化合物編號 756 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Lys3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 757 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Glu3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

● Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 758 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Lys3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 759 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Glu3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 760 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Pzc(2)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 763 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 764 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Trp3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 765 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 766 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Trp3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 767 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 768 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Trp3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

● 化合物編號 769 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Gly3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 770 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aib3, Thr5, Phe(4Cl)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-



Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 771 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Orn3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]

MS10

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

化合物編號 772 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Thr3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]

MS10

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

化合物編號 773 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, His(3Me)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 774 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, DL-Ala(Pip)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 775 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Tyr( $\text{PO}_3\text{H}_2$ )-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 776 :

des(1)-羥乙醯基-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)  
9, Trp<sub>10</sub>]MS10

羥乙醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 777 :

des(1-2)-Ac-[D-Tyr<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]  
MS10

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

化合物編號 780 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Pro(4NH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)  
9, Trp<sub>10</sub>]MS10

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

化合物編號 781 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp(Bzl)<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>,  
Trp<sub>10</sub>]MS10

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

10 化合物編號 782 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, D-NMePhe<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>,  
Trp<sub>10</sub>]MS10

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

化合物編號 783 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Gly3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 784 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aib3, Thr5, Phe(2F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 785 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Gly3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 786 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aib3, Thr5, Phe(3F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 787 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(4F)6, AzaGly7, Arg

(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 788 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Glu3, Thr5, Phe(4F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

● 化合物編號 789 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Lys3, Thr5, Phe(4F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 790 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Gly3, Thr5, Phe(4F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 791 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Aib3, Thr5, Phe(4F)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 794 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, D-Phe6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 797 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, AzaGly7, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 800 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Alb4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 801 :

des(1-5)-4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 809 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, NMeSer5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 810 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Hyp5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]

MS10

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

化合物編號 813 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Gly5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]

MS10

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

● 化合物編號 814 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Ala5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]

MS10

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

化合物編號 815 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, D-Ala5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

化合物編號 816 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, His4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 843 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Gln4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 844 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, D-Asn4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)  
9, Trp10]MS10

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

化合物編號 845 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Cit4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 846 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, D-Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp  
10]MS10

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

化合物編號 856 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, AzaGly7, Ala(cPr)8, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 860 :

des(1-5)-4-脲苯甲醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10  
4-脲苯甲醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 861 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Arg4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

● 化合物編號 862 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Gly4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 863 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Dap4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 864 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Dab4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

化合物編號 868 :



des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5,  $\alpha$  MePhe6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 870 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(2Me)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 872 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(3Me)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 874 :

● des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(4Me)6, AzaGly7, Arg  
(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 877 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, 蘇-Ser(3 苯基)6,  
AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-蘇-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 882 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, 赤-Ser(3 苯基)6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-赤-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 886 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Nva4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 887 :

des(1-2)-Ac-[Hyp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10  
Ac-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 888 :

des(1-2)-3-(對羥苯基)丙醯基-[Hyp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

● 3-(對羥苯基)丙醯基-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 889 :

des(1-2)-[pGlu3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10  
pGlu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 896 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, cisHyp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 897 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Pro(4F)<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>,  
Trp<sub>10</sub>]MS<sub>10</sub>

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

化合物編號 899 :

● des(1)-Ac-[Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]  
MS<sub>10</sub>

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

尤其，較佳係藉下列化合物編號表示之化合物以作為  
轉移抑素衍生物者。

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 714)、

● Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHcPr)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 715)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHBzl)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 716)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 717)、

Ac-D-Tyr-D-Pya(4)-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 718)、

Ac-D-Tyr-Aze(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 720)、

Ac-D-Tyr-Pic(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 721)、

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

NH<sub>2</sub> (化合物編號 723)、

Ac-D-Tyr-Thz-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 724)、

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

NH<sub>2</sub> (化合物編號 726)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 727)、

Ac-D-Tyr-D-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 732)、

Ac-D-Tyr-D-Gln-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 738)、

Ac-D-Tyr-D-His-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 739)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Dab-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 740)、

Ac-D-Tyr-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 742)、

Ac-D-Tyr-Leu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 743)、

Ac-D-Tyr-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 744)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 745)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 746)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 748)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 749)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 750)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 754)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 755)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 756)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 757)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 758)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 759)、

Ac-D-Tyr-Pzc(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp

-NH<sub>2</sub> (化合物編號 760)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 763)、

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 764)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 765)、

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 766)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 767)、

Ac-D-Tyr-Trp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 768)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 769)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 770)、

Ac-D-Tyr-Orn-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 771)、

Ac-D-Tyr-Thr-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 772)、

Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 773)、

Ac-D-Tyr-Tyr(P03H2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 775)、

羥乙醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)

-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 776)、

Ac-D-Tyr-Pro(4NH<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 780)、

Ac-D-Tyr-Hyp(Bzl)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 781)、

Ac-D-Tyr-D-NMePhe-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

● Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 782)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 783)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 784)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 785)、

● Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 786)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 787)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 788)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 789)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 790)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-

Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 791)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-D-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 794)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 797)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Alb-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
● NH<sub>2</sub> (化合物編號 800)、

4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-Phe-AzaGly-  
Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 801)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-NMeSer-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 809)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Hyp-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 810)、

● Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Gly-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 813)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 814)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-D-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 815)、

Ac-D-Tyr-Hyp-His-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-  
NH<sub>2</sub> (化合物編號 816)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Gln-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-



NH<sub>2</sub> (化合物編號 843)、

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

NH<sub>2</sub> (化合物編號 844)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Cit-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-

NH<sub>2</sub> (化合物編號 845)、

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

NH<sub>2</sub> (化合物編號 846)、

化合物編號 856 :

● des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Ala(cPr)<sub>8</sub>, Arg  
(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]MS<sub>10</sub>

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

化合物編號 860 :

des(1-5)-4-脲苯甲醯基-[AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]MS<sub>10</sub>

4-脲苯甲醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

● 化合物編號 861 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Arg<sub>4</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>,  
Trp<sub>10</sub>]MS<sub>10</sub>

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

化合物編號 862 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Gly<sub>4</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>,  
Trp<sub>10</sub>]MS<sub>10</sub>

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

NH<sub>2</sub>

化合物編號 863 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Dap4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 864 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Dab4, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 868 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5,  $\alpha$  MePhe6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr- $\alpha$  MePhe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 870 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(2Me)6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

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

化合物編號 872 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, Phe(3Me)6, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 874 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, Phe(4Me)<sub>6</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg  
(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]MS10

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

化合物編號 877 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, threo-Ser(3 苯基)<sub>6</sub>, Aza  
Gly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-threo-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu  
-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 882 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, erythro-Ser(3 苯基)<sub>6</sub>,  
AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]MS10

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-赤-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 886 :

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Nva<sub>4</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>,  
Trp<sub>10</sub>]MS10

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

化合物編號 888 :

des(1-2)-3-(對羥苯基)丙醯基-[Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg

(Me)9, Trp10]MS10

3-(對羥苯基)丙醯基-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>

化合物編號 896 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, cisHyp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

● 化合物編號 897 :

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Pro(4F)3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9,  
Trp10]MS10

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

或

化合物編號 899 :

● des(1)-Ac-[Tyr2, Hyp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]  
MS10

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

### 【實施方式】

本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類具有優異的血液穩定度、溶解度等，除此之外亦對抑制癌症轉移及癌症生長具有優異的效果，且係適用為預防或治療癌症（舉例而言：肺癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、結腸直腸癌、直腸癌、結腸癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌等）

之藥劑。本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類具有控制胰臟功能的效果，且係適用為預防或治療胰臟疾病（例如：急性或慢性胰臟炎、癌症等）之藥劑。本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類具有控制胎盤功能的效果，且係適用為預防或治療下列者之藥劑：絨毛膜癌、胞狀畸胎、侵襲性葡萄胎、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或引產。

又，本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類具有增進血糖濃度、促進胰臟升糖素分泌及促進排尿功能之效果，且係適用為預防或治療下列者之藥劑：肥胖症、高脂血症、第 II 型糖尿病、低血糖症、高血壓、糖尿病神病變、糖尿病腎病變、糖尿病性視網膜病、水腫、泌尿障礙 (urinary disturbances)、胰島素抗性、不穩定的糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈硬化、血栓性病變 (thrombotic disorders) 或脂毒症。

此外，本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類具有優異的促進激性腺素分泌活性、促進性激素分泌活性，其包括排卵或刺激排卵，且係適用為低毒性且穩定之藥劑，例如：用於改善性腺功能之藥劑；用於預防或治療激素依賴型癌症（例如：攝護腺癌、乳癌等）、不孕症、子宮內膜異位症、早期青春期、子宮的畸瘤等之藥劑；用於誘導或刺激排卵、激性腺素促泌素藥劑、避孕劑、性激素促泌素藥劑等之藥劑。

再者，本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類

係適用為預防或治療阿耳茲海默症、自閉症、中度知能障礙等之藥劑。

本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類係適用為：用於抑制激性腺素促泌素或性激素促泌素之藥劑；用於激性腺素或性激素之下調節藥劑；用於包含 SEQ ID NO: 9 表示之胺基酸序列的人類 OT7T175(轉移抑素受體)蛋白質之下調節藥劑；用於預防或治療激素依賴型癌症(例如：攝護腺癌、乳癌等；特別為激素敏感型攝護腺癌、激素敏感型乳癌等)之藥劑；用於預防或治療子宮內膜異位症之藥劑；用於抑制卵母細胞成熟之藥劑；停經之藥劑；用於治療子宮畸瘤之藥劑；用於治療早期青春期的藥劑；避孕劑等。

另外，本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類係適用為：用於增強免疫(例如：用於骨髓移植後感染之預防藥劑、用於癌症等以增強免疫之藥劑)；免疫刺激劑(immunostimulator)(例如：胸腺再生、胸腺再生長、增進 T 細胞發育等)；用於預防或治療延髓肌肉萎縮(bulbospinal muscular atrophy)之藥劑；用於保護卵巢之藥劑；用於預防或治療良性攝護腺肥大(BPH)之藥劑；用於預防或治療性別認同障礙(gender identity disorder)之藥劑；或用於體外受精(IVF)之藥劑。此外，該等藥劑亦適用為預防或治療不孕症、性腺低能症候群、精子稀少症(oligospermia)、無精子症(azoospermia)、精液缺乏(aspermia)、精子活動力異常(asthenospermia)或精死症

(necrospermia)之藥劑。再者，該等藥劑係適用為激素依賴型疾病(例如：性激素依賴型癌症例如攝護腺癌、子宮癌、乳癌、垂體瘤(hypophysial tumor)等)、攝護腺腫大、子宮內膜異位症、子宮纖維瘤、早期青春期、痛經、無月經、月經症候群、多房卵巢症候群(multilocular ovary syndrome)、上提及癌症之術後復發、上提及癌症之轉移、垂體低能症(hypopituitarism)、侏儒症(其係垂體激素等之分泌不足以使生長激素之分泌不足所致之例)、停經異常(menopausal disorder)、不明病因主訴(indefinite complaint)、性激素依賴型異常例如鈣磷骨骼代謝性異常。亦能應用於避孕(或不孕症，其係停藥後之反彈效果(rebound effects))等。

再者，就轉移抑素本身而言或DNA編碼轉移抑素等亦適用為：用於抑制激性腺素促泌素或性激素促泌素之藥劑；用於激性腺素或性激素之下調節藥劑；用於包含 SEQ ID NO: 9 表示之胺基酸序列的人類 OT7T175(轉移抑素受體)蛋白質之下調節藥劑；用於預防或治療激素依賴型癌症(例如：攝護腺癌、乳癌等；特別為激素敏感型攝護腺癌、激素敏感型乳癌等)之藥劑；用於預防或治療子宮內膜異位症之藥劑；用於抑制卵母細胞成熟之藥劑；停經之藥劑；用於治療子宮畸瘤之藥劑；用於治療早期青春期之藥劑；避孕劑等。

本發明之轉移抑素衍生物可使用眾所悉知之方法進行胜肽合成而製備。至於胜肽合成之方法，舉例而言，可使

用固相合成法或液相合成法。此即，可組成本發明胜肽之部份胜肽或胺基酸係以殘餘部份重複地縮合以製得具有上述序列的產物。其中該產物具有保護基，這些保護基經移除以製得上述的胜肽。用於縮合及移除保護基之眾所悉知之方法係述於下列(1)至(5)者。

(1) M. Bodanszky & M. A. Ondetti : Peptide Synthesis, Interscience Publishers, New York (1966)

(2) Schroeder & Luebke : The Peptide, Academic Press, New York (1965)

(3) Nobuo Izumiya, et al. : *Peptide Gosei-no-Kiso to Jikken* (Basics and experiments of peptide synthesis), published by Maruzen Co. (1975)

(4) Haruaki Yajima & Shunpei Sakakibara : *Seikagaku Jikken Koza* (Biochemical Experiment) 1, *Tanpakushitsu no Kagaku* (Chemistry of Proteins) IV, 205 (1977)

(5) Haruaki Yajima, ed. : *Zoku Iyakuhin no Kaihatsu* (A sequel to Development of Pharmaceuticals), Vol. 14, Peptide Synthesis, published by Hirokawa Shoten

反應完成後，該產物可經習知純化方法(例如溶劑萃取、蒸餾、管柱層析術、液相層析術及再結晶)之組合以純化或單離，製得本發明之胜肽。若經上述方法所得之胜肽為自由形式，則該胜肽可使用眾所悉知之方法以轉換成為適當的鹽；反之，若所得之胜肽為鹽形式，則該胜肽可使



用眾所悉知之方法以轉換成為其相應之自由形式。

對保護胺基酸或胜肽之縮合作用而言，可使用多種胜肽合成之活化試劑，且特別佳為三磷鹽類、四磷鹽類、碳二亞胺等。三磷鹽類之實例包括苯并三唑-1-基氧基參(吡咯啉)磷 六氟磷酸鹽(PyBOP)、溴參(吡咯啉)磷 六氟磷酸鹽(PyBroP)及 7-偶氮苯并三唑-1-基氧基參(吡咯啉)磷 六氟磷酸鹽(PyAOP)；四磷鹽類之實例包括 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-六氟磷酸鹽(HBTU)、2-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-六氟磷酸鹽(HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(5-降莖烯-2, 3-二羧基亞胺基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲四氟硼酸鹽(TNTU)及 0-(N-琥珀醯亞胺基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲四氟硼酸鹽(TSTU)；碳二亞胺之實例包括 DCC、N, N'-二異丙基碳二亞胺(DIPCDI)及 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI.HCl)；等。對使用這些試劑之縮合作用而言，添加劑較佳為消旋抑制劑(例如：HONB、HOBt、HOAt、HOOBt 等)。用於縮合作用之溶劑，可適當地選自己知能用於縮合作用之溶劑。舉例而言，可使用下列溶劑者：醯胺類，例如無水或水合 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮等；經鹵化的烴類，例如二氯甲烷、氯仿等；醇類，例如三氟乙醇、酚等；亞砒類，例如二甲亞砒等；三級胺類，例如吡啶等；醚類，例如二噁烷、四氫呋喃等；腈類，例如乙腈、丙腈等；酯類，例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等；或其適當的混合物等。反應溫度合適地

選自己知為實施胜肽鍵結反應之溫度範圍，且一般適當地選自約 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ 之範圍。經活化的胺基酸衍生物通常使用超過 1.5 至 6 次。於固相合成之例中，縮合作用係使用寧海準反應(ninhydrin reaction)檢驗；若縮合作用不足，則該縮合作用可藉重複進行縮合反應而不需移除保護基予以完成。若縮合作用經重複進行反應後仍不足，則未經反應的胺基酸係以乙酸酐或乙醯咪唑予以醯化以中止後續反應中任何不利效果(adverse effect)。

胺基酸開端中用於保護胺基之保護基實例包括 Z、Boc、第三戊氧基羰基、異苄基氧基羰基、4-甲氧基苯甲基氧基羰基、Cl-Z、Br-Z、金剛烷氧基羰基、三氟乙醯基、鄰苯二甲醯基、甲醯基、2-硝基苯基磺酸苯基、二苯基膦噻吩基、Fmoc、三苯甲基等。對羧基之保護基實例包括，以上述 R 而言，除  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  環烷基及  $\text{C}_{7-14}$  芳烷基外，亦有丙烯基、2-金剛基、4-硝基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、4-氯苯甲基、苯甲醯甲基、苯甲基氧基羰基醯肼、第三丁氧基羰基醯肼、三苯甲基醯肼等。

絲胺酸及蘇胺酸之羥基可被保護，舉例而言，經醚化或酯化而予以保護。適合此醚化之基團實例包括衍生自有機酸例如低碳( $\text{C}_{2-4}$ )烷醯基(例如乙醯基)、芳醯基例如苯甲醯基等之基團。適合該酯化之基團實例包括苯甲基、四氫吡喃基、第三丁基、trytyl group (Trt)等。

保護酪胺酸之酚醛羥基之基團實例包括 Bzl、2,6-二氯苯甲基( $\text{Cl}_2\text{-Bzl}$ )、2-硝基苯甲基、Br-Z、第三丁基等。

用於保護組胺酸咪唑部分之基團實例包括 Tos、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯并磺醯基(Mtr)、DNP、Bom、Bum、Boc、Trt、Fmoc 等。

精胺酸中胍基之保護基實例包括 Tos、Z、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯并磺醯基(Mtr)、對甲氧基苯并磺醯基(MBS)、2,2,5,7,8-五甲基吡啶-6-磺醯基(Pmc)、萊-2-磺醯基(Mts)、2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并咪喃-5-磺醯基(Pbf)、Boc、Z、NO<sub>2</sub> 等。

離胺酸之側鏈胺基之基團實例包括 Z、Cl-Z、三氟乙醯基、Boc、Fmoc、Trt、Mtr、4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己基(Dde)等。

色胺酸之吲哚基之保護基實例包括甲醯基(For)、Z、Boc、Mts、Mtr 等。

天冬醯胺酸及麩醯胺之保護基包括 Trt、黃嘌呤酸基(Xan)、4,4'-二甲氧基二苯甲基(Mbh)、2,4,6-三甲氧基苯甲基(Tmob)等。

起始材料中之活化羧基實例包括：相應之酸酐類、疊氮化物類、活化酯類[使用醇類(例如：五氯苯酚、2,4,5-三氯苯酚、2,4-二硝基苯酚、氰基甲醇、對硝基苯酚、HONB、N-羥琥珀醯亞胺、1-羥苯并三唑(HOBt)或1-羥-7-偶氮苯并三唑(HOAt)之酯類)等。至於其中胺基酸於起始材料為活化之胺基酸，係利用相應之磷醯胺。

為了除去(分離(split off))該等保護基，於催化劑(例如鈀-碳或鈀-黑)之存在下及於氫氣流下，係使用催化

還原反應；酸係以下列者處理：氟化氫酐、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、三氟乙酸、三甲基矽烷溴化物(TMSBr)、三氟甲烷磺酸三甲基矽烷酯、四氟硼酸、參(三氟)硼、三溴化硼或其混合溶液，鹼係以下列者處理：二異丙基乙基胺、三乙基胺、哌啶、哌吡等，且於液氮中以鈉還原。經上述酸處理以除去保護基通常係於近乎 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 之溫度下完成。於該酸處理中，添加下列陽離子去除劑係有效者：例如甲氧苯、酚、苯基甲基硫醚、間甲酚、對甲酚等、二甲硫、1,4-丁烷二硫醇、1,2-乙烷二硫醇等。再者，使用2,4-二硝基苯基作為組胺酸之咪唑之保護基係以硫酚處理予以除去。使用甲醯基作為色胺酸之吡咯之保護基係於1,2-乙烷二硫醇、1,4-丁烷二硫醇等之存在下以上述的酸處理，以及以鹼(例如稀釋氫氧化鈉溶液、稀釋氨水等)處理予以除去。

不涉及起始材料、保護基、除去保護基反應之官能基的保護以及涉及反應之官能基的活化，可適當地選自眾所悉知之基團與眾所悉知之手段。

獲得胜肽之醯胺的方法包括，舉例而言，使用樹脂類之固相合成以形成胜肽醯胺。於另外獲得胜肽之醯胺的方法中，舉例而言，羧基末端胺基酸之 $\alpha$ -羧基首先係經以醯胺化保護；然後該胜肽鏈再自該胺基側延伸至所欲長度。之後，製備其中於胜肽鏈中僅自該胜肽移除N-端 $\alpha$ -胺基之保護基的胜肽，以及其中僅除去C-端羧基之保護基的胜肽(或胺基酸)。此兩者胜肽係於上述溶劑之混合物中進行

縮合。該縮合反應之細則係與上述相同。於縮合所得之經保護的胜肽純化後，所有保護基係以上述方法移除，製得所欲粗製胜肽。此粗製胜肽係經多種習知純化手段予以純化。冷凍乾燥該主要份以製成所欲胜肽之醯胺。

當本發明之轉移抑素衍生物係以組態異構物 (configurational isomer)、非鏡像異構物 (diastereomer)、構形異構物 (conformer) 等之形式存在，若需要時，則各自可經上述分離及純化手段予以單離。此外，當本發明之化合物係消旋的，則可經習知光學解析手段予以分離成為 S 型異構物及 R 型異構物。

若本發明之轉移抑素衍生物存有立體異構物，則本發明包括單獨存在之彼等異構物以及以其混合物存在之異構物二者。

此外，本發明之轉移抑素衍生物亦可水合化或非水合化。

本發明之轉移抑素衍生物亦可使用同位素 (例如： $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ) 等標記。

說明書全文中，胜肽係依照描述胜肽之習知方式表示，亦即，N 端 (胺基端) 位於左邊且 C 端 (羧基端) 位於右邊。該等胜肽中，C 端通常為醯胺 ( $-\text{CONH}_2$ )、羧基 ( $-\text{COOH}$ )、羧酸 ( $-\text{COO}^-$ )、烷基醯胺 ( $-\text{CONHR}$ ) 或酯 ( $-\text{COOR}$ ) 之形式，且特別佳為醯胺 ( $-\text{CONH}_2$ )。酯或烷基醯胺中之 R 的實例包括： $\text{C}_{1-6}$  烷基例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基等； $\text{C}_{3-8}$  環烷基例如環戊基、環己基等； $\text{C}_{6-12}$  芳基例如苯基、

$\alpha$ -萘基等；C<sub>7-14</sub>芳烷基例如苯基-C<sub>1-2</sub>-烷基，例如：苯甲基、苯乙基等，或  $\alpha$ -萘基-C<sub>1-2</sub>-烷基例如  $\alpha$ -萘基甲基等；三甲基乙醯基氧基甲基，其係廣泛地使用為酯之口服用途等。

本發明之轉移抑素衍生物之鹽類實例包括：金屬鹽、銨鹽、具有機鹼之鹽、具無機鹼之鹽、具有機酸之鹽、具鹼性或酸性胺基酸之鹽等。該金屬鹽之較佳實例包括：鹼金屬鹽類例如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽類例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽類；等。該具有機鹼之鹽類之較佳實例包括具有下列者之鹽類：三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等。該具無機酸之鹽類之較佳實例包括具有下列者之鹽類：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等。該具有機酸之鹽類之較佳實例包括具有下列者之鹽類：甲酸、乙酸、三氟乙酸、苯二甲酸、反丁烯二酸、乙二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯并磺酸、對甲苯磺酸等。該具鹼性胺基酸之鹽類之較佳實例包括具有下列者之鹽類：精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等。而具酸性胺基酸之鹽類之實例包括具有天冬胺酸、麩胺酸等之鹽類。

其中，較佳者為醫藥上可接受之鹽類。舉例而言，若具有下列之化合物為較佳者：酸性官能基、無機鹽類例如鹼金屬鹽類（例如：鈉鹽、鉀鹽等）、鹼土金屬鹽類（例如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等）、銨鹽類等。若具有下列之化合物亦

為較佳者：鹼性官能基；具有鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等無機酸之鹽類；以及具有例如乙酸、苯二甲酸、反丁烯二酸、乙二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲烷磺酸基、對甲苯磺酸基等有機酸之鹽類。

轉移抑素衍生物或其鹽之前藥(後文有時僅稱為本發明之轉移抑素衍生物)提及為該類之轉移抑素衍生物時，即為在生理條件下或在活體中由於酵素、胃酸等而與之反應以轉換成為本發明之轉移抑素衍生物。換言之，本發明之前藥即為轉移抑素衍生物，其進行酵素氧化反應、還原反應、水解反應等以轉換成為本發明之轉移抑素衍生物，或該轉移抑素衍生物藉胃酸等而進行水解反應等以轉換成為本發明之轉移抑素衍生物。

本發明之轉移抑素衍生物之前藥的實例包括：其中本發明之轉移抑素衍生物之胺基係經醯基、烷基、磷酸等取代之轉移抑素衍生物(例如：該轉移抑素衍生物係其中本發明之轉移抑素衍生物之胺基經下列基團取代者：二十醯基、丙胺醯基、戊基胺基羰基(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基、四氫呋喃基、吡咯啉基甲基、三甲基乙醯基氧基甲基、第三丁基等)；其中本發明之轉移抑素衍生物之羥基係經醯基、烷基、磷酸、硼酸等取代之轉移抑素衍生物(例如：該轉移抑素衍生物係其中本發明之轉移抑素衍生物之羥基經下列基團取代者：乙醯基、十六醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、琥珀醯基、延胡索醯基、丙胺醯基、二甲基胺基甲基羰基等)；以及其中本發明之轉

移抑素衍生物之羧基係經酯、醯胺等取代之轉移抑素衍生物(例如:該轉移抑素衍生物係其中本發明之轉移抑素衍生物之羧基轉換成為下列者:乙基酯、苯基酯、羧基甲基酯、二甲基胺基甲基酯、三甲基乙醯基氧基甲基酯、乙氧基羰基氧基乙基酯、苯二酸基酯、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯、環己氧基羰基乙基酯、甲基醯胺等);等。這些轉移抑素衍生物可自本發明之轉移抑素衍生物經使用其本身已知之方法予以製造。

● 本發明之轉移抑素衍生物之前藥類在生理條件下,如描述於"Pharmaceutical Research and Development", Vol. (Drug Design), 第 163 至 198 頁, 1990 年經 Hirokawa Publishing Co. 發表, 可轉換成為本發明之轉移抑素衍生物之彼等前藥。

● 本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥類(後文有時僅稱為本發明之化合物)具有癌症轉移抑制活性或癌症生長抑制活性。因此,該轉移抑素衍生物係適用為醫藥劑,例如用於預防或治療所有癌症(例如:肺癌、胃癌、肝癌、胰臟癌、結腸直腸癌、直腸癌、結腸癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌等)等之藥劑。

本發明之化合物亦具有控制胰臟功能之效果且因此適用為醫藥劑,例如用於預防或治療多種胰臟疾病之藥劑(例如:急性或慢性胰臟炎、胰臟癌等)。

再者,本發明之化合物具有控制胎盤功能之效果且因此適用為醫藥劑,例如用於預防或治療絨毛膜癌、胞狀畸



胎、侵襲性葡萄胎、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或引產等之藥劑。

此外，本發明之化合物具有增進血糖濃度、促進胰臟升糖素分泌及促進排尿功能之效果，且因此適用為醫藥劑，例如高血糖藥劑、胰臟升糖素促泌素藥劑或促進排尿功能之藥劑，其係適用為預防或治療下列者之藥劑：肥胖症、高脂血症、第 II 型糖尿病、低血糖症、高血壓、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病性視網膜病、水腫、泌尿障礙、胰島素抗性、不穩定的糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、動脈硬化、血栓性病變或脂毒症等。

另外，本發明之化合物亦具有下列效果者：促進促性腺激素(例如：FSH、LH 等)分泌、促進性激素[例如：雄激素類(例如：睪固酮、雄固烯二酮等)、雌激素類(例如：雌二醇、雌酮等)、黃體激素類等]分泌、改善性功能及誘導或刺激排卵，以及具有性成熟效果等，且由此可使用作為用於改善性功能之藥劑、用於誘導或刺激排卵之藥劑、激性腺素促泌素藥劑或性激素促泌素藥劑，或者使用作為用於預防或治療下列者之藥劑：激素依賴型癌症[例如：攝護腺癌、乳癌等]、不孕症[例如：月經不規則、痛經、無月經、減肥引起的無月經、繼發性無月經、無排卵、卵巢功能不全(hypoovarianism)、性腺低能症候群、精子形成失效(spermatogenetic failure)、性腺低能症候群(例如：性無能(impotence)等)、生殖系統萎縮、睪丸萎縮、睪丸功能異常、無精子症、低雄性素血症(hypoandrogenemia)

等]、子宮內膜異位症、早期青春期、子宮的畸瘤等。

再者，本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類之前藥係適用為用於預防或治療阿耳茲海默症、自閉症、中度知能障礙等之藥劑。

另外，本發明之化合物相較於自然(native)轉移抑素例如轉移抑素 54(1-54)或轉移抑素 10(45-54)具有優異的血液穩定性、溶解度及溶液穩定性。

本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥，就轉移抑素本身，或 DNA 編碼轉移抑素等而言，係適用為抑制激性腺素(例如：FSH、LH)分泌或性激素[例如：雄激素(例如：睪固酮、雄固烯二酮)、雌激素(例如：雌二醇、雌酮)、黃體激素]分泌；用於激性腺素或性激素之下調節藥劑；特別言之，係經由激性腺素或性激素之下調節以適用於抑制激性腺素分泌或性激素分泌(其中，該激性腺素或性激素之下調節可脈動調節 LHRH 之減少或 LHRH 之消耗)或者包含 SEQ ID NO： 9 表示之胺基酸序列的人類 OT7T175(轉移抑素受體)蛋白質之下調節；特別適用為用於預防或治療激素依賴型癌症(例如：攝護腺癌、乳癌等；尤其為攝護腺癌、激素敏感性攝護腺癌等)之藥劑；用於預防或治療子宮內膜異位症之藥劑；用於抑制卵巢濾泡成熟之藥劑；暫停月經週期之藥劑；用於治療子宮畸瘤之藥劑；用於治療早期青春期的藥劑；或作為避孕劑等。本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥，就其轉移抑素，或 DNA 編碼轉移抑素等而言，係具有正常促效劑活性，在施行治療效果部位或組織

投予轉移抑素衍生物之有效劑量足以抑制激性腺素或性激素之分泌，以使該轉移抑素衍生物以多於所需的劑量之劑量存在（亦即該轉移抑素衍生物於其轉移抑素衍生物施行抑制癌症轉移、抑制癌症生長等之效果處，係以超過正常有效劑量投予；或者促進激性腺分泌之效果，促進性激素之分泌之效果等）以呈現抑制激性腺素分泌或性激素分泌之效果。特別例包括持續或連續投予正常有效劑量（包括經單次推送式給藥（bolus administration）之給藥技術以緩慢釋放醫藥成分）；等。再者，若本發明之轉移抑素衍生物或其鹽類或其前藥等具有多於所需之足夠促效劑活性（超級促效劑活性），則其可能在呈現治療效果的位置或組織持續多於所呈現的活性。因此甚至使用正常有效劑量給藥以抑制激性腺素或性激素之分泌，分泌仍為充足，藉以呈現抑制激性腺素分泌或性激素分泌之效果。

換言之，本發明之轉移抑素衍生物或其鹽或其前藥之有效劑量，就轉移抑素，或 DNA 編碼轉移抑素等而言，投予足以抑制激性腺素或性激素之分泌以使該轉移抑素衍生物在施行治療效果部位或組織以多於所需的劑量之劑量存在，或其活性可以多於所需的活性持續，藉而能夠呈現抑制激性腺素分泌或性激素分泌之效果。

該包括本發明之化合物的醫藥劑為低毒性的。因此，本發明之化合物可安全地直接投予或與藥物學上可接受的載劑為混合物投予，經口服或非經腸胃（例如：局部、經直腸、經靜脈等）投予，以醫藥上製劑之形式而言例如錠劑（包

括糖衣錠及膜衣錠劑)、粉末劑型、粒劑、膠囊(包括軟膠囊)、液狀劑型、注射劑、塞藥、持續釋放劑型等,依照眾所悉知之手段一般所使用的製程以製造醫藥上的製劑。

以製劑之總重為基礎,本發明之化合物係以約 0.01 至約 100 重量%包含於本發明之醫藥上的製劑。

本發明化合物之劑量可依取決於投藥個體、標的器官、條件、投藥途徑等而變化,且以口服投藥而言,該化合物一般係以約 0.01 至約 100mg 之每日劑量投予至患有癌症之病患(例如 60kg 體重),較佳為投予約 0.1 至約 50mg,且更佳為約 0.1 至約 20mg。於非經腸道投藥,化合物之單一劑量可依取決於投藥個體、標的器官、條件、投藥途徑等而變化,且以可注射劑型之投藥模式而言,一般係有助於以約 0.001 至約 30mg 之每日劑量投予化合物至患有癌症之病患(例如 60kg 體重),較佳為投予約 0.01 至約 20mg,且更佳為約 0.01 至約 10mg。對其他動物種類,可以每 60kg 所轉換的相應劑量投予。

藥物上可接受的載劑,其可用於製造本發明之醫藥上製劑,係包括習知用作為醫藥上製劑材料之多種有機或無機載劑物質。這些物質包括例如固體劑型之賦形劑、潤滑劑、黏著劑及崩散劑;以及液體劑型之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、平滑劑等。此外,若有所需,可適當地以適合用量使用習知添加劑,例如保存劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑等。

賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇、澱粉、玉

米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、矽酸膠等。

黏著劑之實例包括結晶纖維素、蔗糖、D-甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

崩散劑之實例包括澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基鈉澱粉、L-羥丙基纖維素等。

溶劑之實例包括用於注射之水、醇劑、丙二醇、聚乙烯二醇(Macrogol)、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

溶劑助劑之實例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

懸浮劑之實例包括：界面活性劑例如硬脂三乙醇胺、月桂硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸酯、卵磷脂、氯化苯二甲煙銨、氯化苯銨松寧(benzethonium chloride)、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等。

等張劑之實例包括葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉、甘油、D-甘露醇等。

緩衝劑之實例包括磷酸鹽、醋酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等之緩衝溶液。

平滑劑之實例包括苯甲醇等。

保存劑之實例包括對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑之實例包括亞硫酸、抗壞血酸、 $\alpha$ -生育酚等。

再者，本發明之化合物可與除了本發明化合物外之藥物共同使用。

該等藥物之實例，其可與本發明化合物共同使用（後文有時僅稱作為合併用藥（concomitant drugs）），係包括用於治療癌症之化學治療劑、激素治療劑、免疫治療劑等（後文僅稱作為合併劑（concomitant agents））。

"化學治療劑"之實例包括烷基化藥劑、抗代謝藥物（antimetabolites）、抗癌症抗生素、植物衍生之抗癌症藥劑等。

"烷基化藥劑"之實例包括氮芥（nitrogen mustard）、鹽酸氮芥-N-氧化物、氯胺丁基（chlorambutyl）、環磷醯胺、異環磷醯安（ifosfamide）、噻替哌（thiotepa）、卡巴醌（carboquone）、甲苯磺酸英丙舒凡酯（improsulfan tosylate）、邁樂寧錠（busulfan）、尼莫司汀（nimustine）鹽酸鹽、二溴甘露醇（mitobronitol）、美法藍（melphalan）、達卡巴嗪（dacarbazine）、雷莫司汀（ranimustine）、鈉雌二醇芥（estramustine sodium）磷酸鹽、三乙胺、卡莫司汀（carmustine）、洛莫司汀（lomustine）、鏈脲佐菌素（streptozocin）、哌泊溴烷（pipobroman）、依托格魯（etoglucid）、卡鉑（carboplatin）、順鉑（cisplatin）、米帕（miboplatin）、

奈達鉑(nedaplatin)、草酸鉑(oxaliplatin)、六甲蜜胺(altretamine)、氮莫司汀(ambamustine)、二溴螺鹽酸鉍(dibrospidium hydrochloride)、福莫司汀(fotemustine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、普米特巴(pumitepa)、嘧啶替派(ribomustin)、替莫唑胺(temozolomide)、特歐蘇法(treosulphan)、特法斯法邁(trophosphamide)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、卡巴醜(carboquone)、阿多來新(adozelesin)、半胱胺亞硝脲(cystemustine)、比折來新(bizelesin)等。

"抗代謝藥物"之實例包括巯基嘧啶、6-巯基嘧啶核糖苷、硫肌苷(thioinosine)、滅殺除癌錠(methotrexate)、依諾他濱(enocitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate)、環胞啶(ancitabine)鹽酸鹽、5-FU 藥物(例如：氟尿嘧啶、替加氟(tegafur)、UFT、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、加洛西塔賓(gallocitabine)、伊米特賀(emmitefur)等)、胺基嘧啶、亞葉酸鈣(leucovorin calcium)、錠劑(tabloid)、苷氮巯嘧啶(butocine)、安特轉錠(folinate calcium)、左亞葉酸鈣(levofolinate calcium)、克拉屈濱(cladribine)、依替必利(emitefur)、磷酸氟達拉濱(fludarabine)、健擇(gemcitabine)、羥基胺甲醯胺、噴司他丁(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、碘苷(idoxuridine)、米托胍脞(mitoguazone)、賽卓非林

(thiazophrine)、氨莫司汀(ambamustine)等。

"抗癌症抗生素"之實例包括放線菌黴素 D (actinomycin D)、放線菌黴素 C、絲裂黴素 C、色黴素 A3、平陽黴素(bleomycin)鹽酸鹽、平陽黴素硫酸鹽、培洛黴素(peplomycin)硫酸鹽、柔紅黴素(daunorubicin)鹽酸鹽、阿黴素(doxorubicin)鹽酸鹽、阿克拉魯比辛(aclarubicin)鹽酸鹽、吡柔比星(pirarubicin)鹽酸鹽、表柔比星(epirubicin)鹽酸鹽、新制黴菌素(neocarzinostatin)、光輝黴素(mithramycin)、肉瘤黴素(sarcomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、米托坦(mitotane)、佐柔比星(zorubicin)鹽酸鹽、米托(mitoxantrone)鹽酸鹽、伊達比星(idarubicin)鹽酸鹽等。

"植物衍生之抗癌症藥劑"之實例包括拉司太特(etoposide)、拉司太特磷酸鹽、長春鹼(vinblastine)硫酸鹽、長春新鹼(vincristine)硫酸鹽、長春地辛(vindesine)硫酸鹽、替尼泊甙(teniposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、溫諾平(vinorelbine)等。

"激素治療劑"之實例包括磷雌酚(fosfestrol)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、普維拉錠(medroxyprogesterone acetate)、美格普錠(megestrol acetate)、氯地孕酮(chlormadinone acetate)、醋酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、療得高(danazol)、丙烯基雌烯三醇、孕三烯酮



(gestrinone)、美帕曲星(mepartricin)、雷洛西芬(raloxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、左美洛昔芬(levormeloxifene)、抗雌激素(例如：諾瓦得士錠(tamoxifen citrate)、枸橼酸托瑞米芬(toremifene citrate)等)、丸劑劑型、美雄烷(mepitiostane)、辜固內酯(testrolactone)、胺苯哌啶酮(aminoglutethimide)、LH-RH 促效劑(例如：醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、布舍瑞林(buserelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)等)、屈洛昔芬(droloxifene)、環硫雄醇(epitiostanol)、乙炔基雌二醇磺酸酯、芳香酶抑制劑(例如屈唑(fadrozole)鹽酸鹽、安美達錠(anastrozole)、來曲唑(retrozole)、依西美坦(exemestane)、伏氣唑(vorozole)、福美斯坦(formestane)等)、抗雄性素(例如：氟他胺(flutamide)、百卡胺(bicartamide)、尼魯米特(nilutamide)等)、 $5\alpha$ -還原酶抑制劑(例如：波斯卡(finasteride)、愛普列特(epristeride)等)、腎上腺皮質激素藥物(例如：地塞米松(dexamethasone)、普賴蘇穠(prednisolone)、氟梯卡松(betamethasone)、曲安奈德(triamcinolone)等)、雄性素合成抑制劑(例如：阿比特龍(abiraterone)等)、類視色素及減緩類視色素代謝之藥物(例如：利阿唑(liarozole)等)，且其中，較佳為 LH-RH 促效劑(例如：醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林等)。

"免疫治療劑(BRM)"之實例包括溶鏈菌製劑(picibanil)、克速鎮粉(krestin)、西佐糖(sizofiran)、

香菇多醣(lentinan)、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、介白素、巨噬細胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor)、顆粒細胞集落刺激因子、紅血球生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、短棒狀桿菌(*Corynebacterium parvum*)、左旋咪唑衍生物(levamisole)、多醣 K、丙考達唑(procodazole)等。

本發明化合物及合併用藥之組合使用呈現有下列優異效果。

(1)比較單獨投予本發明化合物或合併用藥，則可降低劑量。

(2)與本發明化合物組合使用之藥物可依病患之病狀(輕度病例、重度病例等)予以選擇。

(3)可選擇合併用藥(其之作用機制係與本發明化合物不同)，以便設定更長的療程。

(4)可選擇合併用藥(其之作用機制係與本發明化合物不同)，以達持續的治療效果。

(5)藉由本發明化合物及合併用藥之組合使用可達成加乘效果(synergistic effect)。

此外，本發明化合物在藥物治療後可立即降低睪固酮之標準值至微弱之濃度(emasculate level)。因此若合併用藥例如 LH-RH 促效劑(例如：醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林等；較佳為亮丙瑞林)係與本發明化合物組合使用，則在本發明化合物之藥物治療後可立即降低睪固酮之標準值至微弱的濃度。另外，由於合併用藥(例如 LH-RH

促效劑(例如：醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林等；較佳為亮丙瑞林))及本發明化合物之組合使用使激素依賴型療程之維持延長，乃為其使用之優越。

後文中，本發明化合物及合併用藥之組合使用係稱作為"本發明之組合製劑"。

若使用本發明之組合製劑，則本發明化合物及合併用藥之劑量療程不被限制；本發明化合物或其醫藥組成物以及合併用藥或其醫藥組成物可同時投藥或於某時間間隔投藥至病人。合併用藥之劑量可根據臨床使用劑量修改，且可適當地依欲給予投藥之病人、投藥途徑、疾病、組合物等予以選擇。

本發明組合製劑之投藥模式不被特別限制，但本發明化合物與合併用藥之組合使用在投藥之時間係為足量者。對該投藥模式而言，係有下列者，舉例而言：(1)單一劑型投藥，係於相同時間經由一起混合本發明化合物與合併用藥而獲得者、(2)兩種劑型透過相同投藥途徑同時投藥，該兩種劑型係分別自本發明化合物及合併用藥而製備者、(3)兩種劑型投藥，係於某時間間隔透過相同投藥途徑，該兩種劑型係分別自本發明化合物及合併用藥而製備者、(4)兩種劑型透過不同投藥途徑同時投藥，該兩種劑型係分別自本發明化合物及合併用藥而製備者、(5)兩種劑型投藥，係於某時間間隔(例如：以本發明化合物及合併用藥之順序投藥，或以相反之順序投藥)透過不同投藥途徑，該兩種劑型係分別自本發明化合物及合併用藥而製備者等。

本發明之組合製劑係低毒性者，且因此可安全地直接投予或以醫藥製劑形式投予，例如錠劑（包括糖衣錠及膜衣錠劑）、粉末劑型、粒劑、膠囊（包括軟膠囊）、液體劑型、注射劑、塞藥、持續釋放劑型等，其係依眾所悉知之方法混合上述本發明化合物或（及）合併用藥與醫藥上可接受的載劑而獲得者，經口服或非經腸胃（例如：局部、經直腸、經靜脈等）投予。可注射的劑型可經靜脈內、肌肉內或經皮下投予至器官，或直接投予至病灶處。

藥物上可接受的載劑，其可用於製造本發明之組合製劑，係包括習知用作為醫藥上製劑材料之多種有機或無機載劑物質。這些物質包括例如以固體劑型之賦形劑、潤滑劑、黏著劑及崩散劑；以及以液體劑型之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、平滑劑等。此外，若有所需，可適當地以適合用量使用習知添加劑，例如保存劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、潤濕劑等。

賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、矽酸膠等。

黏著劑之實例包括結晶纖維素、蔗糖、D-甘露醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

崩散劑之實例包括澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基鈉澱粉、L-羥丙基纖維素等。

溶劑之實例包括用於注射之水、醇劑、丙二醇、聚乙  
烯二醇(Macrogol)、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

溶劑助劑之實例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、  
苯甲酸甲酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳  
酸鈉、檸檬酸鈉等。

懸浮劑之實例包括：界面活性劑例如硬脂三乙醇胺、  
月桂硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸酯、卵磷脂、氯化苯二甲  
煙銨、氯化苯銨松寧(benzethonium chloride)、單硬脂酸  
甘油酯等；親水性聚合物例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、  
羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖  
維素、羥丙基纖維素等。

等張劑之實例包括葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉、甘油、  
D-甘露醇等。

緩衝劑之實例包括磷酸鹽、醋酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸  
鹽等之緩衝溶液。

平滑劑之實例包括苯甲醇等。

保存劑之實例包括對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、  
苯乙醇、脫水乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑之實例包括亞硫酸、抗壞血酸、 $\alpha$ -生育酚等。

於本發明之組合製劑，本發明化合物與合併用藥之比  
率可適當依欲給予投藥之病人、投藥途徑、疾病等與以選  
擇。

舉例而言，包含於本發明組合製劑之本發明化合物之  
用量係依製劑之劑型而定，且以該製劑之總量為基礎計，

通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，且更佳為約 0.5 至 20 重量%。

包含於本發明組合製劑之合併用藥之用量係依製劑之劑型而定，且以該製劑之總量為基礎計，通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，且更佳為約 0.5 至 20 重量%。

包含於本發明組合製劑之添加劑(例如載劑等)之用量係依製劑之劑型而定，且以該製劑之總量為基礎計，通常為約 1 至 99.99 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

又，若本發明化合物及合併用藥係分別製備，則這些用量可為相同者。

這些製劑可藉習知用於一般其眾所悉知之方法而製造。

舉例而言，本發明化合物或合併用藥可經與下列者調配製成可注射的劑型：如分散劑(例如：吞恩(Tween)80(亞特拉斯粉末美國公司(Atlas Powder Company, USA)製造)、HCO 60(尼可化學公司(Nikko Chemicals Co., Ltd.)製造)、聚乙二醇、羧甲基纖維素、海藻酸鈉、羥丙基甲基纖維素、糊精等)、安定劑(例如：抗壞血酸、焦亞硫酸鈉)、界面活性劑(例如：聚山梨醇酯 80、聚乙二醇等)、增溶劑(solubilizing agent)(例如：甘油、乙醇等)、緩衝劑(例如：磷酸或其鹼金屬鹽、檸檬酸或其鹼金屬鹽等)、等張劑(例如：氯化鈉、氯化鉀、甘露醇、山梨醇、葡萄糖等)、pH 調節劑(例如：鹽酸、氫氧化鈉等)、保存劑(例如：對

羥基苯甲酸乙酯、苯甲酸、對羥基苯甲酸甲酯 (methylparaben)、對羥基苯甲酸丙酯 (propylparaben)、苯甲醇等)、溶解劑 (solubilizer) (例如：濃甘油、葡甲胺 (meglumine) 等)、溶解助劑 (例如：丙二醇、蔗糖等)、平滑劑 (例如：葡萄糖、苯甲醇等)，藉以製備為液狀注射劑；或者可與蔬菜油 (例如橄欖油、芝麻油、棉籽油、玉米油等)、溶解助劑 (例如丙二醇等) 經溶解、懸浮、或乳化以製備為油性注射劑。

口服劑型可以習知手段經添加至本發明化合物或合併用藥而產生者，舉例而言：賦形劑 (例如：乳糖、蔗糖、澱粉等)、崩散劑 (例如：澱粉、碳酸鈉等)、黏著劑 (例如：澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素等)、潤滑劑 (例如：滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇 6000 等) 及其他添加劑，混合物，若有所需，可經其眾所悉知之技術壓縮模製產物以達到遮掩氣味、腸溶性或持續釋放之目的。

用於此目的之膜衣劑包括，舉例而言：羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧伸乙基二醇 (polyoxyethylene glycol)、吞恩 80、普隆尼克 (Prulonic) F68、乙酸鄰苯二甲酸纖維素 (Cellulose acetate phthalate)、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸、羥甲基纖維素醋酸琥珀酸、優拉吉 (Eudragit) (甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物；羅門公司 (Rohm) 製造，德拉威州) 及顏料 (例如：氧化鐵、二氧化鈦)。該口服劑型可為即刻釋放劑型或

持續釋放劑型。

例如，以栓劑而言，本發明化合物或合併用藥經其眾所悉知之技術製備為油性或水狀固體、半固體或液體組成物。上述用於組成物之油性基質包括高碳脂肪酸之甘油酯[例如：可可脂、uitepsols(由 Dynamite Nobel Company, Germany 製造)等]、溫和脂肪酸[例如：miglyols(由 Dynamite Nobel Company, Germany 製造)等]、蔬菜油(例如：芝麻油、大豆油、棉籽油等)、等。水狀基底包括，舉例而言：聚乙二醇及丙二醇。用於水狀凝膠之基底包括，舉例而言：天然橡膠、纖維素衍生物、乙烯系聚合物、丙烯酸系聚合物等。

上述持續釋放劑型之實例包括持續釋放的微膠囊等。

持續釋放的微膠囊可經其眾所悉知之方法予以獲得，且較佳係以下述方法[2]所示例如持續釋放劑型之方式製備及投藥。

本發明化合物較佳係製備成口服投藥之劑型例如固體劑型(例如：粉劑劑型、粒劑、錠劑、膠囊)或製備成經直腸投藥之劑型例如栓劑等。特別佳係口服投藥之劑型。

合併用藥可依藥物的種類而製備成上述之劑型。

後文中，將特別描述下列者：[1]本發明化合物或合併用藥之可注射製劑及其製備、[2]本發明化合物或合併用藥之持續釋放或即刻釋放製劑及其製備、[3]本發明化合物或合併用藥之舌下、頰用或口內快速崩散劑及其製備。

[1]可注射製劑及其製備



可注射製劑較佳係藉由溶解本發明化合物或合併用藥於水中而予以獲得。該可注射製劑可包含苯甲酸鹽及/或柳酸鹽。

可注射製劑係藉由溶解本發明化合物或合併用藥於水中，且視需要溶解苯甲酸鹽及/或柳酸鹽於水中而予以獲得。

上述之苯甲酸鹽及/或柳酸鹽之實例包括鹼金屬鹽類例如鈉鹽及鉀鹽等、鹼土金屬鹽類例如鈣鹽及鎂鹽等、銨鹽、葡甲胺鹽(meglumine salt)、有機酸之鹽例如緩血酸胺(trometamol)等。

本發明化合物或合併用藥之濃度於可注射製劑中係約 0.05 至 50w/v %，較佳係約 0.3 至 20w/v %。苯甲酸鹽及/或柳酸鹽之濃度係 0.5 至 50w/v %，較佳係 3 至 20w/v %。

再者，適當添加一般用於下列可注射製劑之添加劑至製劑中：例如安定劑(抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等)、界面活性劑(聚山梨醇酯 80、聚乙二醇等)、增溶劑(甘油、乙醇等)、緩衝劑(磷酸及其鹼金屬鹽、檸檬酸及其鹼金屬鹽等)、等張劑(氯化鈉、氯化鉀等)、分散劑(羥丙基甲基纖維素、糊精)、pH 調節劑(鹽酸、氫氧化鈉等)、保存劑(對羥基苯甲酸乙酯、苯甲酸等)、溶解劑(濃甘油、葡甲胺等)、溶解助劑(丙二醇、蔗糖等)、平滑劑(葡萄糖、苯甲醇等)。這些添加劑之任一者係以一般用於可注射製劑之用量添加。

可注射製劑藉由 pH 調節劑調節 pH 值至 2 至 12，較佳

為 2.5 至 8.0。

該可注射製劑係藉由溶解本發明化合物或合併用藥及視需要之苯甲酸鹽及/或柳酸鹽二者於水中，且若有所需，溶解上述添加劑於水中而予以獲得。這些成分可以任何順序依習知可注射製劑之相同手段而溶解。

用於注射之水狀溶液較佳係經加熱，且在藉由以習知可注射製劑之過濾或高壓蒸氣滅菌法滅菌後使用，以提供為可注射製劑。

水狀可注射製劑較佳係經高壓蒸氣滅菌，例如：於 100 至 121°C 進行 5 至 30 分鐘。

另外，該製劑可以溶液形式給予抗菌活性而於間隔劑量(divided dosing)中成為可使用的多劑型。

## [2] 持續釋放製劑或即刻釋放製劑及其製備

較佳之持續釋放製劑包括核心(core)，係包括本發明化合物或合併用藥，該核心視需要以水不溶性物質或可溶脹聚合物來包衣。舉例而言，較佳係以用於每日投藥一次型之口服投藥之持續釋放製劑。

用於膜衣劑之水不溶性物質之實例包括纖維素醚類例如乙基纖維素、丁基纖維素等；纖維素酯類例如乙酸纖維素、丙酸纖維素等；聚乙烯基酯類例如聚乙酸乙烯酯、聚丁酸乙烯酯等；丙烯酸聚合物例如丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯/甲基丙烯酸桂皮基乙酯/甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基醯胺酯共聚物、聚(甲

基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸甘油酯共聚物；特別為下列者：優拉吉(Eudoragit)(羅門製藥公司(Rohm Pharma))例如優拉吉 RS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-P0 及 RS-P0(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸氯三甲酯/乙基銨共聚物)及優拉吉 NE-30D(甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯共聚物)等；氫化油類例如氫化蓖麻油(例如露比(LURBRI)蠟(富朗公司(Freund Co.))；蠟類例如巴西棕櫚蠟、甘油脂肪酸酯、石蠟等；聚甘油脂肪酸酯類等。

可溶脹聚合物較佳係為具有酸性可移除基且顯示 pH 相依性溶脹之聚合物，且更佳係具有酸性可移除基，其於酸性 pH 例如胃部進行小量溶脹，而於中性 pH 例如小腸及大腸進行大量溶脹之聚合物。

該具有酸性可移除基且顯示 pH 相依性溶脹之聚合物包括經交聯之聚丙烯酸共聚物例如卡波馬(Carbomer)

934P、940、941、974P、980、1342 等、波麗卡波菲爾(polycarbophil)及波麗卡波菲爾鈣(全部皆由 BF 固力胥公司(BF Goolrich)製造)、西維斯和戈(Hivis wako)103、104、105 和 304(全部皆由和光純化學工業公司(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)製造)等。

用於持續釋放製劑之膜衣劑可進一步含有親水性物質。

該親水性物質之實例包括：具有硫酸根之多醣，例如昆布聚醣、糊精、鹼金屬褐藻酸鹽等；具有羥基烷基或羧

基烷基之多醣類，例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙二醇等。

該包含於持續釋放製劑之膜衣劑之水不溶性物質之含量係約 30 至約 90%(w/w)，較佳為約 35 至約 80%(w/w)，更佳為約 40 至約 75%(w/w)；又該可溶脹聚合物之含量係約 3 至約 30%(w/w)，較佳為約 3 至約 15%(w/w)。該膜衣劑可進一步含有親水性物質，且包含於膜衣劑之親水性物質之含量係約 50%(w/w) 或以下，較佳約 5 至約 40%(w/w)，更佳約 5 至約 35%(w/w)。如此處所用的上述之%(w/w)係用於指示基於膜衣劑組成物之百分重量比，其係於移除任何溶劑(例如水、低碳烷醇例如甲醇、乙醇等)後所殘留之膜衣劑溶液。

持續釋放製劑係經由製備含有如後文所列舉之藥物之核心，接著以膜衣劑溶液包衣所得之核心而予以製備，該膜衣劑溶液係經由將水不溶性物質或可溶脹聚合物加熱溶解，或者經由溶解或分散該物質於溶劑而予以製備。

#### I. 含藥物核心之製備

含有欲以膜衣劑包衣藥物之核心(後文有時僅稱為核心)之外形並無特殊限制，且較佳係將核心製備為粒子外形例如顆粒、細粒等。

若該核心為顆粒或細粒，則其平均粒徑較佳係約 150 至約 2000  $\mu\text{m}$ ，更佳係約 500 至約 1400  $\mu\text{m}$ 。

核心可以習知手段製備。舉例言之，以適當賦形劑、黏著劑、崩散劑、潤滑劑、安定劑等與藥物混合，然後進

行濕擠塑造粒法、流化床造粒法等來製備核心。

核心中之藥物含量係約 0.5 至約 95%(w/w)，較佳約 5.0 至約 80%(w/w)，更佳約 30 至約 70%(w/w)。

包含於核心之賦形劑之實例包括醣類例如蔗糖、乳糖、甘露醇、葡萄糖等、澱粉、結晶纖維素、磷酸鈣、玉米澱粉等。其中，較佳係結晶纖維素及玉米澱粉。

黏著劑之實例包括聚乙烯醇、羥丙基纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、普隆尼克 F68、阿拉伯膠、明膠、澱粉等。崩散劑之實例包括羧甲基纖維素鈣(ECG505)、甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、經交聯之聚乙烯吡咯啉酮

(Crospovidone 普維隆)、經低度取代之羥丙基纖維素

(L-HPC)等。其中，較佳係羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及低度經取代之羥丙基纖維素。潤滑劑及抗凝結劑之實例包括滑石、硬脂酸鎂及其無機鹽類，且潤滑劑之實例包括聚乙二醇等。安定劑之實例包括酸類例如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等。

除上述之技術外，核心也可使用其他技術來製備，例如滾軋造粒法技術、盤塗法技術、流化床塗覆技術及熔體造粒法技術，其中藥物或藥物與賦形劑、潤滑劑等混合物係分成數份添加至惰性載劑粒子以作為核心之核，與噴灑黏著劑溶解於適當溶劑例如水、低碳烷醇(例如甲醇、乙醇等)等。該惰性載劑粒子之實例包括自蔗糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素及蠟製成之彼等粒子，且這些載劑較佳係具有約 100  $\mu\text{m}$  至約 1500  $\mu\text{m}$  之平均粒徑。

為了分離核心所含之藥物與膜衣劑，核心表面可以保護物質予以包衣。該保護物質之實例包括上述親水性物質及水不溶性物質。保護物質較佳係聚乙二醇或者具有羥基烷基或羧基烷基之多醣類，更佳係羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素。保護物質可含有例如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等酸作為安定劑；以及含有潤滑劑例如滑石等。若使用該保護物質，以核心為基準，則其欲包衣之含量係約 1 至約 15%(w/w)，較佳係約 1 至約 10%(w/w)，更佳係約 2 至約 8%(w/w)。

保護物質可經由習知包衣方法來包衣，且特別為該保護物質係藉由流化床塗覆法技術、盤塗法技術等將核心噴塗包衣。

## II. 以膜衣劑包衣核心

上述步驟 I 所得之核心係經由加熱溶解上述水不溶性物質及 pH 相依性可溶脹聚合物與親水性物質以製得之膜衣劑溶液包衣，或者於溶劑中經由溶解或分散該等物質以獲得持續釋放的製劑。

至於以膜衣劑溶液包衣核心之方法，例如有噴塗法等。

該水不溶性物質、可溶脹聚合物及親水性物質於膜衣劑溶液中之組成比率可適當選擇以於含有各自膜衣劑成分之含量之間。

以核心為基礎計(排除保護物質包衣)，膜衣劑之含量係約 1 至約 90%(w/w)，較佳約 5 至約 50%(w/w)，更佳約 5 至約 35%(w/w)。

至於膜衣劑溶液之溶劑，可單獨使用水及有機溶劑或以其混合使用。若混合使用，則水對有機溶劑之比率(水/有機溶劑：重量比)可於 1 至 100%範圍間變化，且較佳係 1 至約 30%。至此有機溶劑並到目前為止無特別限制，但其可溶解水不溶性物質，且該溶劑之實例包括低碳烷醇例如甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇等；低碳烷酮例如丙酮；乙腈；氯仿、二氯甲烷等。其中，較佳係低碳烷醇，以乙醇及異丙醇為更佳。較佳係使用水及水與有機溶劑之混合物作為膜衣劑溶液之溶劑。此情況中，若有所需，亦可添加酸類例如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等至膜衣劑溶液以穩定膜衣劑溶液。

為透過噴塗法來進行包衣，該包衣可使用習知之包衣方法來製造。特別係經由流化床包衣技術、盤塗技術等以膜衣劑溶液噴塗核心。此時，亦可添加潤滑劑例如滑石、氧化鈦、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、輕質矽酸酐等，及塑化劑例如甘油脂肪酯、硬化蓖麻油、檸檬酸三乙酯、鯨蠟醇、硬脂醇等。

以膜衣劑包衣後，若有所需，亦可摻混抗靜電劑例如滑石。

即刻釋放的製劑可為液體(溶液劑、懸浮液劑、乳液劑等)或固體(粒劑、丸劑、錠劑等)。可使用口服製劑及非經腸道製劑例如可注射製劑，且較佳係口服製劑。

除活性成分藥物外，即刻釋放製劑通常亦含有習知用於製劑領域之載劑、添加劑及賦形劑(後文有時簡稱為賦形

劑)。該醫藥賦形劑並無特別限制，只要該等製劑為習知用於醫藥領域之賦形劑。用於口服固體製劑之賦形劑之實例包括乳糖、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素(亞微希爾(Avicel) PH101，旭化成公司(Asahi Kasei Corporation)製造等)、粉化糖、粒化糖、甘露醇、輕質矽酸酐、碳酸鎂、碳酸鈣、L-半胱胺酸等，以玉米澱粉及甘露醇為較佳。該等賦形劑之任一者可單獨使用或彼此組合使用。以即刻釋放製劑之總重為基礎計，賦形劑之含量例如係約 4.5 至約 99.4w/w %，較佳約 20 至約 98.5w/w %，更佳約 30 至約 97w/w %。

即刻釋放製劑之藥物含量，以該即可釋放製劑之總含量為基礎計，可適當選自約 0.5%至約 95%，較佳約 1%至約 60%之範圍。

若即刻釋放製劑為口服固體製劑，則該製劑除以上成分外亦含有崩散劑。該崩散劑之實例包括羧甲基纖維素鈣(ECG505，哥塔庫藥品公司(GOTOKU CHEMICAL Co., Ltd.)製造)、甲基纖維素鈉(例如 Ac-Di-Sol，旭化成公司(Asahi Kasei Corporation)製造)、普維隆(crospovidone)(例如可立隆(COLIDON) CL，BASF 公司製造)、經低度取代之羥丙基纖維素(新越化學公司(Shin-Etsu chemical Co., Ltd.)製造)、羧甲基澱粉(松谷化學公司(MATSUTANI CHEMICAL INDUSTRY Co., Ltd.)製造)、羧甲基澱粉鈉(伊波塔伯(EXORITAB)，木村產業公司(KIMURA SANGYO)製造)、部份 $\alpha$ 澱粉(PCS，旭化成公司製造)等。舉例而言，可使用經由水吸收或與水接觸造成溶脹而崩散顆粒，或於



包括核心之活性成分與賦形劑形成通道之崩散劑。該等崩散劑之任一者可單獨使用或彼此組合使用。崩散劑之用量可依使用藥物之種類及含量，或所欲釋放效率之特殊製備設計而予以適當選擇。舉例而言，以即刻釋放製劑之總重為基礎計，該用量係約 0.05 至約 30w/w%，較佳約 0.5 至約 15w/w%。

若即刻釋放製劑為口服固體製劑，則該口服固體製劑除上述組成分外亦可視需要包含習用於固體製劑之添加劑。該添加劑之實例包括黏著劑(例如蔗糖、明膠、阿拉伯膠粉末、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚三葡萄糖、糊精等)、潤滑劑(聚乙二醇、硬脂酸鎂、滑石、輕質矽酸酐(例如氣溶膠(aerosil)日本氣溶膠公司(NIPPON AEROSIL))、界面活性劑(例如陰離子性界面活性劑如烷基硫酸鈉、非離子性界面活性劑如聚氧伸乙基脂肪酸酯、聚氧伸乙基山梨脂肪酸酯、聚氧伸乙基蓖麻油衍生物等)、著色劑(例如焦油著色劑、焦糖、紅色氧化鐵、氧化鈦、核糖黃素)，若有所需，亦可使用調味劑(例如甜味劑、調味劑等)、吸附劑、保存劑、潤濕劑、抗靜電劑等。再者，亦可添加有機酸例如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸等以作為安定劑。

至於上述黏著劑，較佳係使用羥丙基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉酮等。

根據習知製造醫藥製劑技術，即刻釋放的製劑可經由混合上述之成分再捏合混合物以製備，若有所需，然後再

予以模製。上述混合可以習知手段完成，例如經混合、捏合等。特別是當即刻釋放的製劑為粒劑形式，則該製劑可以相似於上述持續釋放性製劑之核心之製備技術，經以垂直造粒機、多用途捏合機(哈達碟可秀(HATAIRON WORKS CO., LTD)製造)、流化床造粒機 FD-5S(包雷斯公司(POWREX CORPORATION)製造)等混合組成分，然後再經由濕式擠壓造粒法或流化床造粒法來造粒而予以製備。

因此所得之即刻釋放的製劑及持續釋放製劑本身可經化合，或使用習知手段經與適當醫藥賦形劑一起化合以製備分別用於同時投予或於某時間間隔投予之組合投藥的製劑。或者，該兩者製劑本身可製成單一劑型用於口服投藥(例如粒劑、細粒劑、錠劑、膠囊)，或與適當醫藥賦形劑一起製備。粒劑或細粒劑形式之製劑兩者亦可填充為單一膠囊內口服投藥。

### [3] 舌下、頰用或口內快速崩散劑製劑及其製備

舌下、頰用或口內快速崩散劑可為固體製劑之形式例如錠劑，或者可為口腔黏膜貼片劑(薄膜)或口腔崩散劑薄膜之形式。

舌下、頰用或口內快速崩散劑較佳係含有本發明化合物或合併用藥及賦形劑之製劑。該製劑亦可含有助劑例如潤滑劑、等張劑、親水性載劑、水可分散性聚合物、安定劑等。另外，為促進吸收及提高生物利用性之目的，該製劑亦可含有 $\beta$ 環糊精或 $\beta$ 環糊精衍生物(例如：羥丙基- $\beta$ -環糊精等)等。

上述賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇、澱粉、結晶纖維素、輕質矽酸酐等。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、矽酸膠等，以硬脂酸鎂及矽酸膠為較佳。等張劑之實例包括氯化鈉、葡萄糖、果糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、甘油及尿素，以甘露醇為較佳。至於親水性載劑，舉例而言有可溶脹親水性載劑例如結晶纖維素、乙基纖維素、經交聯之聚乙烯吡咯啉酮、輕質矽酸酐、矽酸、磷酸二鈣、碳酸鈣等，以結晶纖維素(例如微結晶纖維素等)為較佳。至於水可分散性聚合物，舉例而言有膠類(例如黃耆膠、阿拉伯膠、古亞膠(guar gum)、褐藻酸鹽(例如褐藻酸鈉)、纖維素衍生物(例如甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、明膠、水溶性澱粉、聚丙烯酸(例如卡玻馬(carbomer))、聚甲基丙烯酸、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、波麗卡波菲爾(polycarbophil)、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽等，以羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、褐藻酸鹽、明膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及聚乙二醇為較佳。特別佳為羥丙基甲基纖維素。至於安定劑，舉例而言有半胱胺酸、硫代山梨醇、酒石酸、檸檬酸、碳酸鈉、抗壞血酸、甘胺酸、亞硫酸鈉等，以檸檬酸及抗壞血酸為特別佳。

該舌下、頰用或口內快速崩散的製劑經其已知方法可藉由混合本發明化合物或合併用藥及賦形劑而製備。再者，若有所需，亦可摻混上述之助劑例如潤滑劑、等張劑、親水性載劑、水可分散性聚合物、安定劑、著色劑、甜味

劑、保存劑等。於同時或某時間間隔混合上述組成份後，該混合物係經歷製成錠劑以獲得舌下、頰用或口內快速崩散錠劑。為了獲得適合的硬度，在製錠前或後可使用溶劑例如水、醇等等以補濕或潤濕，接著再乾燥。

於製備口腔黏膜貼片劑(薄膜)，本發明化合物或合併用藥及上述之水可分散性聚合物(較佳係羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、賦形劑等係溶解於溶劑例如水等，然後再將所得之溶液澆鑄(cast)成薄膜。此外，亦可添加添加劑例如塑化劑、安定劑、抗氧化劑、保存劑、著色劑、緩衝劑、甜味劑等至該製劑。可添加甘醇類例如聚乙二醇、丙二醇等以提供薄膜具有適當彈性，亦可添加生物黏著性聚合物(例如波麗卡波菲爾、卡玻波(carbopol))以增強薄膜對口腔內部黏膜襯層之黏著性。該澆鑄可經由傾倒溶液至非黏著表面，藉使用塗佈器例如手術刮刀展開溶液為均勻厚度(較佳約10至1000微米)，然後乾燥該溶液以形成薄膜。因此而形成的薄膜係於室溫乾燥或加熱下乾燥，然後再裁剪成各具有希望的面積之小片。

較佳的口內快速崩散的製劑例如為以固體網狀形式(solid network form)之快速擴散性製劑，其包括本發明化合物或合併藥物及對本發明化合物或合併藥物呈惰性之水溶性或水可擴散性載劑。該網狀製劑係經將本發明化合物或合併藥物於適當溶劑所組成之固體組成物昇華去除溶劑以形成。

除了本發明化合物或合併用藥外，該口內快速崩散製

劑之組成較佳包含基體形成藥劑及二次成分。

該基體形成藥劑之實例包括明膠類、糊精類及動物蛋白類或來自大豆、小麥、車前子等之植物蛋白類；橡膠物質例如阿拉伯膠、古亞膠、瓊脂、黃膠等；多糖類；褐藻酸鹽類；羧甲基纖維素類；鹿角菜膠類；葡萄聚糖類；果膠類；合成聚合物類例如聚乙烯吡咯啉酮；衍生自明膠-阿拉伯膠錯合物之物質等。該基體形成藥劑進一步包括醣類例如甘露醇、葡萄糖、乳糖、半乳糖、海藻糖等；環狀醣類例如環糊精等；無機鹽類例如磷酸鈉、氯化鈉、矽酸鋁等；具有 2 至 12 個碳原子之胺基酸例如甘胺酸、L-丙胺酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-苯基丙胺酸等。

一種或多種基體形成藥劑在固體化之前可併入至溶液或懸浮液中。除了界面活性劑外，可存在有該基體形成藥劑，或於缺少界面活性劑中可存在有基體形成藥劑。該基體形成藥劑不僅能形成基體本身，亦能輔助維持於溶液或懸浮液中之本發明化合物或合併藥物之擴散。

組成物可含有二次成分例如保存劑、抗氧化劑、界面活性劑、增厚劑、著色劑、pH 調節劑、風味劑、甜味劑、食品口味遮蓋劑 (taste masking agent) 等。至於適當的著色劑，例如有紅色、黑色及黃色之氧化鐵、伊麗斯及伊微拉得 (ERIS & EVERALD) 製造之 FD & C 染料例如 FD & C 藍色 2 號及 FD & C 紅色 40 號等。適當的風味劑之實例包括薄荷、覆盆子、甘草、柳橙、檸檬、葡萄柚、焦糖、香草、

櫻桃、葡萄口味及其組合。適當的 pH 調節劑之實例包括檸檬酸、酒石酸、磷酸、鹽酸及順丁烯二酸。適合的甜味劑之實例包括阿斯巴甜(aspartame)、阿斯蘇發(acesulfame) K 及紹馬丁(thaumatine)。適當的食品口味遮蓋劑之實例包括碳酸氫鈉、離子交換樹脂、環糊精含括化合物、吸附劑及經微膠囊封的阿朴嗎啡(apomorphine)。

一般含有本發明化合物或合併用藥之製劑係約 0.1 至約 50 重量%之含量，較佳約 0.1 至約 30 重量%，且較佳係該製劑(上述之舌下錠劑、頰用製劑等)在約 1 至約 60 分鐘，較佳約 1 分鐘至約 15 分鐘，更佳約 2 分鐘至約 5 分鐘之時間範圍內溶解 90%或更多之本發明化合物或合併用藥(於水中)，或者係口內快速崩散的製劑，其置於口腔後可於約 1 至約 60 秒，較佳約 1 至約 30 秒，更佳約 1 至約 10 秒內崩散。

以製劑之總重為基礎計，上述賦形劑之含量係約 10 至約 99 重量%，較佳約 30 至約 90 重量%。以製劑之總重為基礎計， $\beta$ -環糊精或 $\beta$ -環糊精衍生物之含量係約 0 至約 30 重量%。以製劑之總重為基礎計，潤滑劑之含量係約 0.01 至約 10 重量%，較佳約 1 至約 5 重量%。以製劑之總重為基礎計，等張劑之含量係約 0.1 至約 90 重量%，較佳約 10 至約 70 重量%。以製劑之總重為基礎計，親水性載劑之含量係約 0.1 至約 50 重量%，較佳約 10 至約 30 重量%。以製劑之總重為基礎計，水可分散性聚合物之含量係約 0.1 至約 30 重量%，較佳約 10 至約 25 重量%。以製劑之總重為基

礎計，安定劑之含量係約 0.1 至約 10 重量%，較佳約 1 至約 5 重量%。若有所需，上述之製劑可進一步含有添加劑例如著色劑、甜味劑、保存劑等。

本發明之組合製劑之劑量係依本發明化合物之種類、年齡、體重、病狀、劑型、投藥途徑、投藥週期等而異。

本發明化合物之劑量可依投藥個體、標的器官、病狀、投藥途徑等而異，且以口服投藥而言，該化合物一般係以約 0.01 至約 100 mg，較佳約 0.1 至約 50mg，且更佳約 0.1 至約 20mg 之每日劑量經口投藥至患有癌症之病患(約 60kg 體重)。於非經腸道投藥，本發明化合物之單一劑量可依投藥個體、標的器官、病狀、投藥途徑等而異，且以可注射劑型之模式而言，一般係有助於以約 0.001 至約 30mg，較佳約 0.01 至約 20mg，且更佳約 0.01 至約 10mg 之每日劑量經靜脈投予該化合物至患有癌症之病患(約 60kg 體重)。對其他動物種類，可以每 60 kg 重所轉換的相應劑量投予。當然，該劑量可依如上述之各種病狀而異；於該例中，小於上述投予劑量之劑量可能為充足，或可使用高於上述範圍之劑量。

合併用藥能設定成任何劑量範圍，只要其不會造成有害的副作用。合併用藥之每日劑量可依疾病之嚴重度、投予個體之年齡、性別、體重及敏感性、投藥週期及間隔、醫藥製劑之特徵、配方、種類及活性成分等而異，且無特別限制。例如，於口服投藥，對藥物而言，該藥物劑量於每公斤(kg)哺乳動物體重係約 0.001 至 2000mg，較佳約

0.01 至 500mg，又更佳約 0.1 至 100mg；通常，此劑量係每日分成 1 至 4 次投予。

若投予本發明之醫藥製劑，則其可合併投藥。或者，先投予合併用藥然後再投予本發明化合物，或先投予本發明化合物然後再投予合併用藥。若於一定時間間隔投予該等製劑，則該間隔依欲投予之活性成分、劑型及投藥途徑而異；舉例而言，若先投予合併用藥，則本發明化合物在投予合併用藥後可於 1 分鐘至 3 天，較佳係 10 分鐘至 1 天，更佳係 15 分鐘至 1 小時之內投藥。若先投予本發明化合物，則合併用藥在本發明化合物投予後可於 1 分鐘至 1 天，較佳係 10 分鐘至 6 小時，更佳係 15 分鐘至 1 小時之內投藥。

至於較佳投藥之方法，例如製成口服投藥劑型之合併用藥係約 0.001 至 200mg/kg，且約 15 分鐘後，製成非經腸道投藥劑型之化合物係每日劑量約 0.005 至 0.5mg/kg。

至於轉移抑素，例如係使用描述於 WO 00/24890 之人類轉移抑素、描述於 WO 01/75104 之小鼠或大鼠轉移抑素等。

人類轉移抑素之特別例包括胜肽，係包括於 SEQ ID NO: 1 代表之胺基酸序列中之 N 端第 47 至第 54 個胺基酸的序列及包含 8 至 54 胺基酸殘基等。

該"包括於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中之 N 端第 47 至第 54 個胺基酸的序列及包含 8 至 54 胺基酸殘基之胜肽"可為任何胜肽，只要包括 SEQ ID NO: 1 表示之胺基



酸序列中之 N 端第 47 至第 54 個胺基酸的序列及包含 8 至 54 胺基酸殘基之胜肽，但表示實質上具有相同生理活性（例如受體結合活性、訊號傳遞作用、糖濃度提高作用、胰臟升糖素分泌促進作用、尿液形成促進作用等）之彼等胜肽。特別係使用 (i) 具有 SEQ ID NO: 1 胺基酸序列之胜肽、(ii) 包括於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中之位 C 端之 N 端第 47 至第 54 個胺基酸的序列及包含 8 至 15 胺基酸殘基等之胜肽。

更特別係所用的人類轉移抑素包括 (i) 包含 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列（人類轉移抑素 54(1-54)）之胜肽、(ii) 包含 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中之 N 端第 40 至第 54 個胺基酸的序列（人類轉移抑素 15(40-54); SEQ ID NO: 15）之胜肽、(iii) 包含 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中之 N 端第 45 至第 54 個胺基酸的序列（人類轉移抑素 10(45-54); SEQ ID NO: 16）之胜肽、(iv) 包含 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中之 N 端第 46 至第 54 個胺基酸的序列（人類轉移抑素 9(46-54); SEQ ID NO: 17）之胜肽、(v) 包含 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中之 N 端第 47 至第 54 個胺基酸的序列（人類轉移抑素 8(47-54); SEQ ID NO: 18）之胜肽等。

至於小鼠轉移抑素 (A)，係使用例如 (i) 包含於 SEQ ID NO: 3 表示之胺基酸序列中之 N 端第 134 至第 141 個胺基酸的序列及包含 8 至 52 胺基酸殘基之胜肽。小鼠轉移抑素 (A) 所用之特別例包括 (i) 包含於 SEQ ID NO: 3 表示之胺基

酸序列中之 N 端第 90 至第 141 個胺基酸的序列之胜肽、(ii) 包含於 SEQ ID NO: 3 表示之胺基酸序列中之 N 端第 132 至第 141 個胺基酸的序列之胜肽、(iii) 包含於 SEQ ID NO: 3 表示之胺基酸序列中之 N 端第 127 至第 141 個胺基酸的序列之胜肽等。

至於小鼠轉移抑素(B)，係使用例如(i)包含於 SEQ ID NO: 5 表示之胺基酸序列中之 N 端第 138 至第 145 個胺基酸的序列及包含 8 至 52 胺基酸殘基之胜肽。小鼠轉移抑素(B)所用之特別例包括包含於 SEQ ID NO: 5 表示之胺基酸序列中之 N 端第 94 至第 145 個胺基酸的序列之胜肽等。

至於大鼠轉移抑素，係使用例如(i)包含於 SEQ ID NO: 7 表示之胺基酸序列中之 N 端第 112 至第 119 個胺基酸的序列及包含 8 至 52 胺基酸殘基之胜肽。大鼠轉移抑素所用之特別例包括(i)包含於 SEQ ID NO: 7 表示之胺基酸序列中之 N 端第 68 至第 119 個胺基酸的序列之胜肽、(ii)包含於 SEQ ID NO: 7 表示之胺基酸序列中之 N 端第 110 至第 119 個胺基酸的序列之胜肽、(iii)包含於 SEQ ID NO: 7 表示之胺基酸序列中之 N 端第 105 至第 119 個胺基酸的序列之胜肽等。

說明書全文中，轉移抑素係依照描述胜肽之習知方式表示，亦即，N 端(胺基端)位於左邊且 C 端(羧基端)位於右邊。於 SEQ ID NO: 1 表示之胜肽中，C 端可為羧基(-COOH)、羧酸(-COO-)、醯胺(-CONH<sub>2</sub>)及酯(-COOR)之任何形式。此處，酯或烷基醯胺中之 R 的實例包括 C<sub>1-6</sub> 烷基例

如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基等； $C_{3-8}$ 環烷基例如環戊基、環己基等； $C_{6-12}$ 芳基例如苯基、 $\alpha$ -萘基等； $C_{7-14}$ 芳烷基例如苯基- $C_{1-2}$ -烷基，例如：苯甲基、苯乙基等，或 $\alpha$ -萘基- $C_{1-2}$ -烷基例如 $\alpha$ -萘基甲基等；三甲基乙醯基氧基甲基，其係廣泛地使用為酯之口服用途等。

再者，該轉移抑素包括胜肽，其中該位 N 端甲硫胺酸殘基之胺基係以保護基（例如  $C_{1-6}$  醯基諸如  $C_{2-6}$  烷醯基如：甲醯基、乙醯基等）保護；其中 N 端區域之彼等基團係於體內裂解且因此形成的麩胺醯基係經焦麩胺醯化；其中於分子中位於胺基酸邊鏈上之彼等取代基（例如：-OH、-SH、胺基、咪唑基、吡啶基、胍基等）係以適合的保護基（例如： $C_{1-6}$  醯基諸如  $C_{2-6}$  烷醯基如：甲醯基、乙醯基等）保護，或與複合胜肽例如糖胜肽鍵結至糖鏈。

對本發明之轉移抑素之鹽類而言，較佳係具有生理上可接受之鹼（例如鹼金屬鹽）或酸（例如有機酸或無機酸）等之鹽類，特別佳係生理上可接受之酸附加鹽類。該等鹽類之實例包括具有例如無機酸類（例如鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸）之鹽類；具有有機酸之鹽類（例如乙酸、甲酸、丙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、蘋果酸、乙二酸、苯甲酸、甲烷磺酸、苯磺酸）等之鹽類等。

至於編碼轉移素之 DNAs，所使用的有例如描述於 WO 00/24890 之編碼人類轉移抑素之 DNAs、及描述於 WO 01/75104 之編碼小鼠或大鼠轉移抑素之 DNAs 等。

該編碼轉移素之 DNAs 可為任何基因組 DNA、基因組 DNA

庫(DNA library)、上述細胞及組織衍生之 cDNA、上述細胞及組織衍生之 cDNA 庫及合成的 DNA。用於基因庫之媒介體(vector)可為任何的噬菌體(bacteriophage)、質體(plasmid)、噬菌粒(cosmid)及噬質體(phagemid)。該 DNA 亦可使用由上述細胞或組織製備的全 RNA 或 mRNA 片段直接經由反轉錄聚合酶鏈鎖反應(後文簡稱為 RT-PCR)來擴大(amplify)。

編碼人類轉移抑素之 DNA、小鼠轉移抑素前驅物(A)、小鼠轉移抑素前驅物(B)或大鼠轉移抑素前驅物可為任何 DNA，只要 DNA 包含 SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：6 或 SEQ ID NO：8 表示之各鹼基序列，或具有鹼基序列之 DNA 在高度嚴謹條件下可與 SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：6 或 SEQ ID NO：8 之任何鹼基序列所表示的鹼基序列雜交且編碼上述之人類轉移抑素、小鼠轉移抑素(A)、小鼠轉移抑素(B)或大鼠轉移抑素。

對任何 SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：6 或 SEQ ID NO：8 表示之鹼基序列，可與 SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：6 或 SEQ ID NO：8 之任何鹼基序列所表示的鹼基序列雜交之 DNA 之實例包括含有具有至少約 70% 同源性，較佳至少約 80% 同源性，更佳至少約 90% 同源性且最佳至少約 95% 同源性鹼基之 DNAs。

鹼基序列中之同源性可在下列條件(期望值=10；允許差距；濾器=ON；配對級數=1；不配對級數=-3)使用同源性級數演算法(homology scoring algorithm)NCBI BLAST

(National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool)來測量。

雜交可經其眾所知悉方法或藉這些方法之修飾來進行，例如根據描述於 Molecular Cloning, 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) 之方法完成。可購得的基因庫亦可根據隨附的使用者操作手冊來使用。該雜交較佳可在高度嚴格條件下進行。

此處所用的高度嚴格條件例如，於約 19 至 40mM，較佳約 19 至 20mM 之鈉濃度，在約 50 至 70°C，較佳約 60 至 65°C 溫度之彼等條件。特定言之，雜交條件於約 19mM 之鈉濃度在約 65°C 溫度係最佳者。

特別係使用如由 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列組成之編碼人類轉移抑素之 DNA、由 SEQ ID NO: 2 表示之鹼基序列組成之 DNA。因此，對鹼基序列編碼上述由多種胺基酸序列組成之人類轉移抑素而言，於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中相應之部分胺基酸序列之各者的鹼基序列可選自 SEQ ID NO: 2 表示之鹼基序列。

至於編碼小鼠轉移抑素之 DNA 之前驅物(A)包括 SEQ ID NO: 3 表示之胺基酸序列，其係利用由 SEQ ID NO: 4 表示之鹼基序列組成之 DNA 等。因此，對鹼基序列編碼上述由多種胺基酸序列組成之小鼠轉移抑素前驅物(A)而言，於 SEQ ID NO: 3 表示之胺基酸序列中相應之部分胺基酸序列之各者的鹼基序列可選自 SEQ ID NO: 4 表示之鹼基序列。

至於編碼小鼠轉移抑素之 DNA 之前驅物(B)包括 SEQ ID NO: 5 表示之胺基酸序列，其係利用由 SEQ ID NO: 6 表示之鹼基序列組成之 DNA 等。因此，對鹼基序列編碼上述由多種胺基酸序列組成之小鼠轉移抑素前驅物(B)而言，於 SEQ ID NO: 5 表示之胺基酸序列中相應之部分胺基酸序列之各者的鹼基序列可選自 SEQ ID NO: 6 表示之鹼基序列。

至於編碼大鼠轉移抑素之 DNA 包括 SEQ ID NO: 7 表示之胺基酸序列，其係利用由 SEQ ID NO: 8 表示之鹼基序列組成之 DNA 等。因此，對鹼基序列編碼上述由多種胺基酸序列組成之小鼠轉移抑素前驅物(B)而言，於 SEQ ID NO: 7 表示之胺基酸序列中相應之部分胺基酸序列之各者的鹼基序列可選自 SEQ ID NO: 8 表示之鹼基序列。

更特別係使用由 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸組成之胜肽(人類轉移抑素 54 (1-54))、由 SEQ ID NO: 2 表示之鹼基序列組成之 DNA 等。

對於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中由 N 端第 40 至第 54 個胺基酸的序列組成之胜肽(人類轉移抑素 15 (40-54); SEQ ID NO: 15)而言，係使用含有 SEQ ID NO: 19 表示之鹼基序列之 DNA。

對於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中由 N 端第 45 至第 54 個胺基酸的序列組成之胜肽(人類轉移抑素 10 (45-54); SEQ ID NO: 16 所表示)而言，係使用含有 SEQ ID NO: 20 表示之鹼基序列之 DNA。

對於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中由 N 端第 46 至第 54 個胺基酸的序列組成之胜肽(人類轉移抑素 9 (46-54); SEQ ID NO: 17 所表示)而言, 係使用含有 SEQ ID NO: 21 表示之鹼基序列之 DNA。

對於 SEQ ID NO: 1 表示之胺基酸序列中由 N 端第 47 至第 54 個胺基酸的序列組成之胜肽(人類轉移抑素 8 (47-54); SEQ ID NO: 18 所表示)而言, 係使用含有 SEQ ID NO: 22 表示之鹼基序列之 DNA。

至於轉移抑素受體, 其之部分胜肽或其鹽類係使用例如描述於 WO 00/24890 之人類轉移抑素受體、其之部分胜肽或其鹽類; 描述於 WO 01/75104 之小鼠或大鼠人類轉移抑素受體、其之部分胜肽或其鹽類等。

特別係使用包括相同或實體上相同的胺基酸序列作為 SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 13 等表示之胺基酸序列之蛋白質來作為轉移抑素受體。

對 SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 13 表示之胺基酸序列, 該實質上相同的胺基酸序列作為 SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 13 表示之胺基酸序列之胺基酸序列包括例如具有至少約 70% 同源性, 較佳至少約 80% 同源性, 更佳至少約 90% 同源性, 且最佳至少約 95% 同源性之胺基酸序列。

胺基酸序列之同源性可在下列條件(期望值=10; 允許差距; 矩陣=BLOSUM62; 濾器=OFF)使用同源性級數演算法 NCBI BLAST (National Center for Biotechnology

Information Basic Local Alignment Search Tool)來測量。

至於包括實體上相同的胺基酸序列作為 SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列之蛋白質，較佳係具有實質上相同的胺基酸序列作為 SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列之蛋白質，及具有相同本質如具有 SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列之蛋白質的活性。

至於實質上相同本質之活性例如有配位結合活性、訊號傳遞活性等。該"實質上相同本質"係用於指就品質而言，彼等活性的本質是相等的。因此，該等活性例如配位結合活性、訊號傳遞活性等較佳係等值(例如約 0.01 至 100 次，較佳約 0.5 至 10 次，更佳係 0.5 至 2 次)，但不同於等值因素例如這些活性之程度、或例如可存在且允許的蛋白質分子量。

該等活性例如配位結合活性、訊號傳遞活性等可經其眾所悉知之方法以修飾化來檢驗且可根據描述於例如 WO 00/24890 或 WO 01/75104 之決定配位體或篩選方法之方法來決定。

所用之轉移抑素受體之實例包括包含下列者之蛋白質 (i)SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列，其中至少 1 個或 2 個(較佳約 1 至約 30 個，更佳約 1 至約 10 個，且最佳係數個(1 個或 2 個))胺基酸



經刪除；(ii)SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列，其中至少 1 個或 2 個(較佳約 1 至約 30 個，更佳約 1 至約 10 個，且最佳係數個(1 個或 2 個))胺基酸經附加；(iii)SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列，其中至少 1 個或 2 個(較佳約 1 至約 30 個，更佳約 1 至約 10 個，且最佳係數個(1 個或 2 個))胺基酸經以其他的胺基酸取代；或(iv)彼等胺基酸序列之組合；等。

說明書全文中，轉移抑素受體係依照描述胜肽之習知方式表示，亦即，N 端(胺基端)位於左邊且 C 端(羧基端)位於右邊。於包括 SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之轉移抑素受體之該等轉移抑素受體，C 端可為羧基(-COOH)、羧酸(-COO-)、醯胺(-CONH<sub>2</sub>)及酯(-COOR)之任何形式。此處，酯基團之 R 之實例包括 C<sub>1-6</sub> 烷基例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基等；C<sub>3-8</sub> 環烷基例如環戊基、環己基等；C<sub>6-12</sub> 芳基例如苯基、 $\alpha$ -萘基等；C<sub>7-14</sub> 芳烷基例如苯基-C<sub>1-2</sub> 烷基例如：苯甲基、苯乙基等或  $\alpha$ -萘基-C<sub>1-2</sub> 烷基例如  $\alpha$ -萘基甲基等；及三甲基乙醯基氧基甲基，其係廣泛地使用為酯之口服用途等。

其中位除了 C 端外之位置的轉移抑素受體包括羧基(或羧酸)，該羧基可經醯胺化或經酯化，且該醯胺或酯亦可包含於本發明之受體蛋白質之內。於此情況下，所用的酯基團可為如上述 C 端酯類之相同基團。

再者，該轉移抑素受體包括其中位 N 端甲硫胺酸殘基

之胺基之彼等係以保護基(例如 C<sub>1-6</sub> 醯基諸如 C<sub>2-6</sub> 烷醯基如甲醯基、乙醯基等)保護；其中 N 端區域之彼等基團係於體內裂解且因此形成的麩胺醯基係經焦麩胺醯化；其中於分子中位胺基酸邊鏈上之彼等取代基(例如：-OH、-SH、胺基、咪唑基、吡啶基、胍基等)係以適合的保護基(例如：C<sub>1-6</sub> 醯基諸如 C<sub>2-6</sub> 烷醯基如：甲醯基、乙醯基等)保護，或複合蛋白質例如糖蛋白鍵結至糖鏈。

轉移抑素受體之特別例包括由 SEQ ID NO：9 表示之胺基酸序列組成之人類轉移抑素受體、由 SEQ ID NO：11 表示之胺基酸序列組成之大鼠轉移抑素受體、由 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列組成之小鼠轉移抑素受體等。

轉移抑素受體之部分胜肽(後文有時僅指稱為部分胜肽)可為任何胜肽，只要該等胜肽為上述轉移抑素受體之胜肽；所用的彼等例如轉移抑素受體之蛋白質分子，其係位在暴露於細胞膜外且具有配位鍵結活性。

特別是，由 SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：11 或 SEQ ID NO：13 表示之胺基酸序列組成之轉移抑素受體之部分胜肽於疏水性繪圖分析(hydrophobic plotting analysis)中係含有分析為細胞外域(疏水性域)部份之胜肽。含有疏水性域之胜肽在某種程度係以被完善使用。此外，該胜肽可包含個別域或複數域之各者。

於轉移抑素受體，在上述胺基酸序列中，較佳的部份胜肽係具有至少 20 個，較佳至少 50 個，且更佳至少 100 個胺基酸數目之彼等胜肽，其構成了轉移抑素受體。

該部份胜肽可為上述具有胺基酸序列之胜肽，其中至少 1 個或 2 個(較佳約 1 至約 10 個，且更佳係數個(1 個或 2 個))胺基酸經刪除；其中至少 1 個或 2 個(較佳約 1 至約 10 個且更佳係數個(1 個或 2 個))胺基酸經附加；或其中至少 1 個或 2 個(較佳約 1 至約 10 個且更佳係數個(1 個或 2 個))胺基酸經其他的胺基酸取代。

於部份胜肽，C 端可為羧基(-COOH)、羧酸(-COO-)、醯胺(-CONH<sub>2</sub>)及酯(-COOR)之任何形式，如上述之轉移抑素受體。

再者，部份胜肽包括胜肽，其中該位 N 端甲硫胺酸殘基之胺基係以保護基保護；其中 N 端區域之彼等基團係於體內裂解且因此形成的麩胺醯基係經焦麩胺醯化；其中於分子中位胺基酸邊鏈上之彼等取代基係以適合的保護基保護，或複合胜肽例如糖胜肽鍵結至糖鏈，如上述之轉移抑素受體。

對轉移抑素受體或部份胜肽之鹽類而言，較佳係具有生理上可接受酸類之鹽類，尤其係生理上可接受酸附加鹽類。該等鹽類之實例包括具有例如無機酸(例如鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸)之鹽類；具有有機酸(例如乙酸、甲酸、丙酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、蘋果酸、乙二酸、苯甲酸、甲烷磺酸、苯磺酸)之鹽類等。

至於編碼轉移抑素受體之 DNA 或其部份胜肽，使用有例如描述於 WO 00/24890 之編碼人類轉移抑素受體之 DNA

或其部份胜肽、描述於 WO 01/75104 之編碼小鼠或大鼠轉移抑素受體之 DNA 或其部份胜肽。

該編碼轉移素受體之 DNAs 或其部份胜肽可為任何基因組 DNA、基因組 DNA 庫、上述細胞及組織衍生之 cDNA、上述細胞及組織衍生之 cDNA 庫及合成的 DNA。用於基因庫之媒介體可為任何的噬菌體、質體、噬菌粒及噬質體。該 DNA 亦可使用由上述細胞或組織所得的全部 RNA 或 mRNA 片段直接經由反轉錄聚合酶鏈鎖反應(後文簡稱為 RT-PCR)來擴大。

特別者，編碼人類轉移抑素受體、小鼠轉移抑素受體或大鼠轉移抑素受體之 DNA 可為任何 DNA，只要 DNA 包括 SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：12 或 SEQ ID NO：14 表示之各個鹼基序列，或包括鹼基序列之 DNA 在高度嚴謹條件下可與 SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：12 或 SEQ ID NO：14 表示之鹼基序列雜交且編碼具有實質上相同本質之活性(例如配位鍵結活性、訊號傳遞活性等)之受體為 SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：12 或 SEQ ID NO：14 表示之胺基酸序列組成之人類轉移抑素受體、小鼠轉移抑素受體或大鼠轉移抑素受體。

對任何 SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：12 或 SEQ ID NO：14 表示之鹼基序列，可與任何 SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：12 或 SEQ ID NO：14 表示之鹼基序列雜交之 DNA 之實例包括含有具有至少約 70% 同源性，較佳至少約 80% 同源性，更佳至少約 90% 同源性且最佳至少約 95% 同源性鹼基序列之

DNA<sub>s</sub>。

鹼基序列中之同源性可在下列條件(期望值=10；允許差距；濾器=ON；配對級數=1；不配對級數=-3)使用同源性級數演算法 NCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool)來測量。

雜交可經其眾所知悉方法或藉這些方法之修飾來進行，例如根據描述於 Molecular Cloning, 2nd (J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989) 之方法完成。可購得的基因庫亦可根據隨附的使用者操作手冊來使用。該雜交較佳可在高度嚴格條件下進行。

此處所用的高度嚴格條件例如，於約 19 至 40mM，較佳約 19 至 20mM 之鈉濃度，在約 50 至 70°C，較佳約 60 至 65°C 溫度之彼等條件。特定言之，雜交條件於約 19mM 之鈉濃度在約 65°C 溫度係最佳者。

更特別係使用如由 SEQ ID NO: 9 表示之胺基酸序列組成之編碼人類轉移抑素之 DNA、由 SEQ ID NO: 10 表示之鹼基序列組成之 DNA。

至於由 SEQ ID NO: 11 表示之胺基酸序列組成之編碼大鼠轉移抑素受體之 DNA，其係使用由 SEQ ID NO: 12 表示之鹼基序列組成之 DNA。

至於由 SEQ ID NO: 13 表示之胺基酸序列組成之編碼小鼠轉移抑素受體之 DNA，其係使用由 SEQ ID NO: 14 表示之鹼基序列組成之 DNA。

該轉移抑素受體，其之部份胜肽或其鹽類及編碼轉移素受體之 DNAs 或其之部份胜肽可由描述於 WO 00/24890 或 WO 01/75104 之方法獲得或產生。

本發明將參照實施例、配製例及試驗例而詳細說明，然而本發明卻不侷限於此，且於本發明內之任何修飾皆不會悖離本發明之精神及範疇。

於下列實施例中，術語"室溫"正常表示約 10°C 至約 35°C 之溫度。於百分比，產率係藉由 mol/mol% 表示且用於層析法之溶劑係藉由 vol% 表示，及藉由 wt% 表示殘留。於質子 NMR 光譜中，係顯示寬譜之 OH、NH 質子資料且不顯示未辨別的資料。

其他用於說明書中之縮寫係如下列所示。

縮寫	描述
----	----

10Ψ, CSNH : 位 10 位置之 C 端 -CONH<sub>2</sub> 係經 -CSNH<sub>2</sub> 取代。

1Ψ 2, CH<sub>2</sub>NH : 位 1-及 2-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

2Ψ 3, CH<sub>2</sub>NH : 位 2-及 3-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

3Ψ 4, CH<sub>2</sub>NH : 位 3-及 4-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

4Ψ 5, CH<sub>2</sub>NH : 位 4-及 5-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

6Ψ 7, CSNH : 位 6-及 7-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CSNH- 鍵取代。

6 $\Psi$ 7, NHCO : 位 6-及 7-位置間之 -CONH- 鍵係經 -NHCO- 鍵取代。

6 $\Psi$ 7, CH<sub>2</sub>NH : 位 6-及 7-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

6 $\Psi$ 7, CH<sub>2</sub>O : 位 6-及 7-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>O- 鍵取代。

7 $\Psi$ 8, CH<sub>2</sub>NH : 位 7-及 8-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

● 8 $\Psi$ 9, CH<sub>2</sub>NH : 位 8-及 9-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

9 $\Psi$ 10, CH<sub>2</sub>NH : 位 9-及 10-位置間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代。

Abu : 2-胺基丁酸

Abz(2) : 2-胺基苯甲酸

Abz(3) : 3-胺基苯甲酸

● Ac : 乙醯基

AcONB : N-乙醯氧基-5-降苾烯-2, 3-二羧醯亞胺

Acp : 6-胺基己酸

AcOEt : 乙酸乙酯

AcOH : 乙酸

Aib :  $\alpha$ -胺基異丁酸

Ala(2-Qui) : 2-喹啉基丙胺酸

Ala(3-Bzt) : 3-苯并噻吩基丙胺酸

Ala(cPr) : 環丙基丙胺酸

Ala(Pip) : (4-哌啶-1-基)丙胺酸

Alb : 合歡胺酸(Albizziin) 2-胺基-3-脲丙酸

Ambz(4) : 4-胺基甲基苯甲醯基

Arg(Ac) :  $N^{\omega}$ -乙醯基精胺酸

Arg(Boc<sub>2</sub>, Me) :  $N^{\omega, \omega'}$ -雙-第三丁氧基羰基- $N^{\omega}$ -甲基精胺酸

Arg(Et) :  $N^{\omega}$ -乙基精胺酸

Arg(Me) :  $N^{\omega}$ -甲基精胺酸

Arg(asyMe<sub>2</sub>)或 Arg(Me<sub>2</sub>)*asym* : 不對稱- $N^{\omega, \omega'}$ -二甲基精胺酸

● Arg(symMe<sub>2</sub>或 Arg(Me<sub>2</sub>)*sym* : 對稱- $N^{\omega, \omega'}$ -二甲基精胺酸

Arg(NO<sub>2</sub>) :  $N^{\omega}$ -硝基精胺酸

Arg(Pbf) :  $N^{\omega}$ -2, 2, 4, 6, 7-五甲基二氫苯并呋喃磺醯基精胺酸

Arg(n-Pr) :  $N^{\omega}$ -丙基精胺酸

Arg(Tos) :  $N^{\omega}$ -甲苯磺酸基精胺酸

Asp(NHMe) :  $N^{\omega}$ -甲基天冬醯胺酸

● Asp(NMe<sub>2</sub>) :  $N^{\omega, \omega'}$ -二甲基天冬醯胺酸

Asp(NHPen) :  $N^{\omega}$ -戊基天冬醯胺酸

Asp(NHcPr) :  $N^{\omega}$ -環丙基天冬醯胺酸

Asp(NHBzl) :  $N^{\omega}$ -苯甲基天冬醯胺酸

AzaGly : 吡甘胺酸

AzaPhe : 偶氮苯基丙胺酸

Aze(2) : 四氫吡啶-2-羧酸

Aze(3) : 四氫吡啶-3-羧酸

$\beta$ -Ala :  $\beta$ -丙胺酸



Boc : 第三丁氧基羰基

Boc<sub>2</sub>O : 二碳酸二-第三丁基酯

Br-Z : 2-溴苯甲氧基羰基

But : 第三丁基

Bzl : 苯甲基

CDI : 1,1'-羰基二咪唑

Cha : 環己基丙胺酸

CIP : 2-氯-1,3-二甲基咪唑基四氟硼酸

● Cit : 瓜胺酸

Clt resin : 2-chlorotrytyl 樹脂

Cl-Z : 2-氯苯甲氧基羰基

cPr : 環丙基

Dab : 2,4-二氨基丁酸

Dap : 2,3-二氨基丙酸

Dap(Ac) : N<sup>β</sup>-乙酰基-β-二氨基丙酸

● Dap(For) : N<sup>β</sup>-甲醯基-β-二氨基丙酸

30 Dap(Gly) : N<sup>β</sup>-甘胺醯基-β-二氨基丙酸

Dap(GnGly) : N<sup>β</sup>-(N-胍基甘胺醯基)-β-二氨基丙酸

DCM : 二氯甲烷

DEA : 二乙基胺

DIEA : N,N-二異丙基乙基胺

DIPCDI : 1,3-二異丙基碳二亞胺

DMAP : 4-二甲基胺基吡啶

DMF : N,N-二甲基甲醯胺

EDT : 1, 2-乙二硫醇

Fmoc : 9-芴基甲氧基羰基

For : 甲醯基

$\gamma$ -Abu : 4-氨基丁酸

$\gamma$ -MeLeu :  $\gamma$ -甲基白胺酸

Gn : 胍基

GuAmb : 4-胍基甲基苯甲醯基

Har : 同精胺酸

● Har(Me) :  $N^{\omega}$ -甲基同精胺酸

His(3Me) : 3-甲基組胺酸  $\pi$ -甲基組胺酸

HOAt : 1-羥-7-偶氮苯并三唑

HOBt : 1-羥苯并三唑

HONB : N-羥-5-降莖烯-2, 3-二羧醯亞胺

Hph : 同苯基丙胺酸

cisHyp : 順-4-羥脯胺酸

● Hyp : 反-4-羥脯胺酸

Hyp(Bzl) : O-苯甲基-反-4-羥脯胺酸

IndPr : 3-(吲哚-3-基)丙醯基

Izc : 咪唑啉-2-羧酸

Lys(Me<sub>2</sub>) :  $N^{\epsilon, \epsilon}$ -二甲基離胺酸

MBHA : 對甲苯甲基胺

MeOH : 甲醇

Mtt : 4-methyltrytyl

N((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Gn)Gly : N-(3-胍基丙基)甘胺酸

Nal(1) : 1-萘基丙胺酸

Nal(2) : 2-萘基丙胺酸

Nar : 降精胺酸

Nar(Me) : N<sup>ω</sup>-甲基降精胺酸

Nle : 降白胺酸

NMeAla : N<sup>α</sup>-甲基丙胺酸

NMeArg : N<sup>α</sup>-甲基精胺酸

NMeAsn : N<sup>α</sup>-甲基天冬醯胺酸

● NMeLeu : N<sup>α</sup>-甲基白胺酸

NMePhe : N<sup>α</sup>-甲基苯基丙胺酸

NMeSer : N<sup>α</sup>-甲基絲胺酸

NMeTrp : N<sup>α</sup>-甲基色胺酸

NMeTyr : N<sup>α</sup>-甲基酪胺酸

Nva : 降纈胺酸

OBut : 第三丁氧基

● Orn : 鳥胺酸

Orn(Mtt) : N<sup>δ</sup>-(4-methyltrytyl)鳥胺酸

PAL : 5-(4-(9-萸基甲氧基羰基)胺基甲基-3,5-二甲氧基苯氧基)戊酸

Pbf : 2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基

pGlu : 焦麩胺酸

Phe(2Cl) : 2-氯苯基丙胺酸

Phe(2F) : 2-氟苯基丙胺酸

Phe(2Me) : 2-甲基苯基丙胺酸

Phe(3, 4Cl<sub>2</sub>) : 3, 4-二氯苯基丙胺酸

Phe(3, 4F<sub>2</sub>) : 3, 4-二氟苯基丙胺酸

Phe(3CF<sub>3</sub>) : 3-三氟甲基苯基丙胺酸

Phe(3Cl) : 3-氯苯基丙胺酸

Phe(3F) : 3-氟苯基丙胺酸

Phe(3Me) : 3-甲基苯基丙胺酸

Phe(4Cl) : 4-氯苯基丙胺酸

Phe(4CN) : 4-氰基苯基丙胺酸

● Phe(4F) : 4-氟苯基丙胺酸

Phe(4Gn) 4-胍基苯基丙胺酸

Phe(4NH<sub>2</sub>) : 4-胺基苯基丙胺酸

Phe(4NO<sub>2</sub>) : 4-硝基苯基丙胺酸

Phe(4CN) : 4-氰基苯基丙胺酸

Phe(4Me) : 4-甲基苯基丙胺酸

Phe(F5) : 五氟苯基丙胺酸

● α MePhe : α - 甲基苯基丙胺酸

PheΨ (CH<sub>2</sub>O)Gly : 位 Phe 及 Gly 間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>O- 鍵取代

PheΨ (CSNH)-NH<sub>2</sub> : C 端苯基丙胺醯基醯胺係經苯基丙胺醯基硫基醯胺取代

Phg : 苯基甘胺酸

PhOH : 酚

PhSMe : 苯基甲基硫醚

Pic(2) : 羧吡啶

Pic(3) : 3-哌啶羧酸

Pip(2) : 2-胺基羧哌啶

Pro : 脯胺酸

Pro(4F) : 反-4-氟脯胺酸

Pro(4NH<sub>2</sub>) : 順-4-胺基脯胺酸

Pya(2) : 2-吡啶基丙胺酸

Pya(3) : 3-吡啶基丙胺酸

Pya(4) : 4-吡啶基丙胺酸

● PyAOP : (7-偶氮苯并三唑-1-基氧基)-參(吡咯啉)鎘六氟磷酸

PyBOP : (苯并三唑-1-基氧基)-參(吡咯啉)鎘六氟磷酸

PyBrop : 溴-參(吡咯啉)鎘六氟磷酸

Pzc(2) : 哌啶-2-羧酸

Sar : N-甲基甘胺酸

Ser(Ac) : O-乙酰基絲胺酸

● Ser(Me) : O-甲基絲胺酸

Ser(3 苯基) : 3-苯基絲胺酸

Thi : 2-噻吩基丙胺酸

Thz : 硫代脯胺酸

Tic : 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-2-羧酸

TIS : 三異丙基矽烷

Tle : 第三白胺酸

Tos : 甲苯磺酸基

Trp(For) : N<sup>in</sup>-甲醯基色胺酸

Trt : trytyl

Tyr(Me) : O-甲基酪胺酸

Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) : O-磷酸酪胺酸

TyrΨ(CH<sub>2</sub>NH)Asn : 位 Tyr 及 Asn 間之 -CONH- 鍵係經 -CH<sub>2</sub>NH- 鍵取代

TFA : 三氟乙酸

TFE : 三氟乙醇

Z : 苯甲基氧基羰基

說明書中，其中鹼基及胺基酸之譯碼 (code) 係經以縮寫符號表示，其係基於根據 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature 或習知技術領域之一般譯碼之縮寫，其中之實例係顯示如下。除非另有指示，否則對胺基酸而言可具有光學異構物，L form 係存在。

DNA : 去氧核糖核酸

cDNA : 互補去氧核糖核酸

A : 腺嘌呤

T : 胸腺嘧啶

G : 鳥嘌呤

C : 胞嘧啶

Y : 胸腺嘧啶或胞嘧啶

N : 胸腺嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤或鳥嘌呤

R : 腺嘌呤或鳥嘌呤

M : 胞嘧啶或腺嘌呤

W : 胸腺嘧啶或腺嘌呤

S：胞嘧啶或鳥嘌呤

RNA：核糖核酸

mRNA：訊息核糖核酸

dATP：去氧腺苷三磷酸(deoxyadenosine triphosphate)

dTTP：去氧胸苷三磷酸(deoxythymidine triphosphate)

dGTP：去氧鳥糞嘌呤苷三磷酸(deoxyguanosine triphosphate)

dCTP：去氧胞苷三磷酸(deoxycytidine triphosphate)

ATP：腺苷三磷酸

EDTA：乙二胺四乙酸

SDS：十二烷基硫酸鈉鹽

TFA：三氟乙酸

EIA：酵素免疫分析法(enzyme immunoassay)

Gly 或 G：甘胺酸

Ala 或 A：丙胺酸

Val 或 V：纈胺酸

Leu 或 L：白胺酸

Ile 或 I：異白胺酸

Ser 或 S：絲胺酸

Thr 或 T：蘇胺酸

Cys 或 C：半胱胺酸

Met 或 M：甲硫胺酸

Glu 或 E：麩胺酸

Asp 或 D：天冬胺酸

Lys 或 K：離胺酸

Arg 或 R：精胺酸

His 或 H：組胺酸

Phe 或 F：苯基丙胺酸

Tyr 或 Y：酪胺酸

Trp 或 W：色胺酸

Pro 或 P：脯胺酸

Asn 或 N：天冬醯胺酸

● Gln 或 Q：麩醯胺

pGlu：焦麩胺酸

於說明書之序列表列中之序列識別號碼係分別指示如下列序列。

[SEQ ID NO：1]

此顯示人類衍生的轉移抑素(轉移抑素)之胺基酸序列。

● [SEQ ID NO：2]

此顯示編碼人類轉移抑素之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO：3]

此顯示小鼠轉移抑素前趨物(A)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO：4]

此顯示編碼小鼠轉移抑素前趨物(A)之 DNA 之鹼基序列，其係在轉形體大腸桿菌 DH10B/pCMV-mKiSS-1 上存有於質體 pCMV-mKiSS-1 中之鹼基序列。

[SEQ ID NO：5]



此顯示小鼠轉移抑素前趨物(B)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 6]

此顯示編碼小鼠轉移抑素前趨物(B)之 DNA 之鹼基序列，其係在轉形體大腸桿菌 DH5  $\alpha$  /pCR2.1-mKiSS-1.4A 上存有於質體 pCR2.1-mKiSS-1.4A 中之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 7]

此顯示大鼠衍生的轉移抑素前趨物之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 8]

此顯示編碼大鼠轉移抑素前趨物之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 9]

此顯示人類 OT7T175 (轉移抑素受體)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 10]

此顯示編碼人類 OT7T175 (轉移抑素受體)之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 11]

此顯示大鼠 OT7T175 (轉移抑素受體)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 12]

此顯示編碼大鼠 OT7T175(轉移抑素受體)之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 13]

此顯示小鼠 OT7T175 (轉移抑素受體)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 14]

此顯示編碼小鼠 OT7T175 (轉移抑素受體)之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 15]

此顯示人類轉移抑素 15(40-54)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 16]

此顯示人類轉移抑素 10(45-54)(MS10)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 17]

此顯示人類轉移抑素 9(46-54)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 18]

此顯示人類轉移抑素 8(47-54)之胺基酸序列。

[SEQ ID NO : 19]

此顯示編碼人類轉移抑素 15 (40-54)之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 20]

此顯示編碼人類轉移抑素 10(45-54)之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 21]

此顯示編碼人類轉移抑素 9(46-54)之 DNA 之鹼基序列。

[SEQ ID NO : 22]

此顯示編碼人類轉移抑素 8(47-54)之 DNA 之鹼基序列。

轉形體大腸桿菌 DH10B/pCMV-mKiSS-1 自 2000 年 1 月 24 日已寄存於國際專利生物體寄存機構(International Patent Organisms Depository)，獨立行政法人產業技術總合研究所(National Institute of Advanced Industrial

Science and Technology)(早期為國際貿易貿易和工業部 (Ministry of International Trade and Industry), 產業技術綜合研究所(Agency of Industrial Science and Technology), 生命工學工業技術研究所(National Institute of Bioscience and Human Technology) (NIBH)), 位於 Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki (郵遞區號 305-8566), Japan, 登錄號 FERM BP-7003; 及自 1999 年 12 月 16 日寄於發酵研究所(Institute for Fermentation)(IFO), 位於 2-17-85, Juso-Honmachi, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan, 登錄號 IFO 16348。

轉形體大腸桿菌 DH5 $\alpha$  /pCR2.1-mKiSS-1.4A 自 2000 年 3 月 6 日已寄存於已寄存於國際專利生物體寄存機構, 獨立行政法人產業技術綜合研究所(早期為國際貿易貿易和工業部, 產業技術綜合研究所, 生命工學工業技術研究所(NIBH)), 位於 Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki (郵遞區號 305-8566), Japan, 登錄號 FERM BP-7073; 及自 2000 年 2 月 16 日存於發酵研究所(IFO), 位於 2-17-85 Juso-Honmachi, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan, 登錄號 IFO 16360。

### 實施例

(參考例 1)

N-甲基-N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡唑之製備

於氮回流下, 在 0°C 將油中之 720mg 之 60% NaH 溶於

5.59g 可購得的 N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡唑之 20mL 乾燥 DMF 及 20mL 乾燥 DMF 之溶液添加至溶液中，接著攪拌 10 分鐘。添加 1.68mL 之甲基碘至該溶液內後，將混合物於室溫攪拌 24 小時。在經蒸餾移除溶劑後，將殘留物溶於 AcOEt 且溶液以 1N HCl 水溶液、飽和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液以及飽和的 NaCl 水溶液洗滌。在乾燥 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 後，濃縮溶劑且濃縮物使用矽膠 60(200 mL) 經移動管柱層析術純化(乙酸乙酯/正己烷=1/4)，製得 5.35g(產率 91.6%)之 N-甲基-N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡唑，呈無色油。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 6.42 (dd, 1H, J=2.7, 1.5 Hz), 3.25 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 之元素分析：

Calcd. : C, 55.54 ; H, 7.46 ; N, 17.27

Found : C, 55.36 ; H, 7.48 ; N, 17.06

Rf1 : 0.64, Rf2 : 0.79

TLC 之顯像劑：

Rf1 (乙酸乙酯/正己烷=1/2), Rf2 (甲醇/氯仿=2/98)

HPLC 之溶析時間：26.7 mins

溶析條件：

管柱：Wakosil-II 5C18 HG (4.6×100mm)

以溶析液 A/B 線性密度梯度溶析(Linear density gradient elution)=100/0-20/80，使用 0.1%TFA 於水作為溶析液 A 及含有 0.1% TFA 之乙腈作為溶析液 B(40 mins.)

流率 (Flow rate) : 1.0 ml/min.

(參考例 2)

N-甲基-N,N'-雙-Z-1-甲脒基吡啶之製備

於氫氣，在 0°C 將油中之 40mg 之 60% NaH 溶於 380mg 可購得的 N,N'-雙-Z-1-甲脒基吡啶之 5mL 乾燥 DMF 及 5mL 乾燥 DMF 之溶液添加至溶液中，接著攪拌 10 分鐘。添加 125  $\mu$ L 之甲基碘至該溶液後，混合物於室溫攪拌 15 小時。在經蒸餾移除溶劑後，殘留物溶於 AcOEt 且溶液以 1N HCl 水溶液、飽和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液以及飽和的 NaCl 水溶液洗滌。在乾燥 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 後，濃縮溶劑，製得 393mg 之粗產物。從 170mg 之粗產物中使用矽膠 60(75mL) 經移動管柱層析術純化(乙酸乙酯/正己烷=1/4)，製得 353mg(產率 89.5%)之 N-甲基-N,N'-雙-Z-1-甲脒基吡啶，呈無色油。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.97 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H, J=1.0Hz), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.36 (dd, 1H, J=2.8, 1.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.22 (s, 3H)

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 之元素分析：

Calcd. : C, 64.28 ; H, 5.14 ; N, 14.28

Found : C, 64.09 ; H, 5.24 ; N, 14.43

Rf1 : 0.50, Rf2 : 0.86

TLC 之顯像劑：

Rf1 (乙酸乙酯/正己烷=1/2)

Rf2 (甲醇/氯仿=2/98)

HPLC 之溶析時間：28.9 mins.

溶析條件：

管柱：Wakosil-II 5C18 HG (4.6×100mm)

以溶析液 A/B 線性密度梯度溶析=100/0-20/80，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有 0.1% TFA 之乙腈作為溶析液 B(40mins.)

流率：1.0ml/min.

(實施例 1)

● (合成法 A)：des(1)-Ac-[D-Tyr2, D-Trp3, Thr5, AzaGly7, D-Arg9, Trp10]MS10 (化合物編號 708) 之製備

於 ABI 433A 胜肽合成器依序導入 Trp(Boc)、D-Arg (Pbf) 及 Leu 至 178mg 之 Rink Amide MBHA 樹脂 (0.56mmol/g)，製成 H-Leu-D-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。分別地將 116.3mg (0.4mmol) 之 Fmoc-NHNH<sub>2</sub>.HCl 懸浮於 1mL 之 DMF，及於冰冷卻下添加懸浮於 61.6mg (0.38mmol) 之 CDI 於 10ml 之 THF 於其內。隨後添加 139.4 μl (0.8mmol) 之 DIEA 至混合物，接著於室溫攪拌 1 小時。添加所得之反應溶液至上述之 H-Leu-D-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂，接著於室溫攪拌 15 小時。反應完成後，洗滌樹脂且於 ABI 433A 上依序導入 Phe、Thr(Bu<sup>t</sup>) 及 Asn(Trt) 至所得之 Fmoc-AzaGly-Leu-D-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。將樹脂分成半，取出其中一者並將剩餘半者再次置於 ABI 433A 藉由依序將 D-Trp(Boc) 及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>) 導入，製得 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-D-Trp(Boc)-

Asn(Trt)-Thr(But)-Phe-AzaGly-Leu-D-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後於具有  $9.4 \mu\text{l}$  ( $0.1\text{mmol}$ )  $\text{Ac}_2\text{O}$  及  $17.4 \mu\text{l}$  ( $0.1\text{mmol}$ ) DIEA 之  $3\text{ml}$  之 DMF 中處理產物 20 分鐘予以 N 端之乙醯化。洗滌且乾燥樹脂，製得  $202.2\text{mg}$  之 Ac-D-Tyr( $\text{Bu}^t$ )-D-Trp(Boc)-Asn(Trt)-Thr( $\text{Bu}^t$ )-Phe-AzaGly-Leu-D-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得之樹脂，添加  $1.5\text{mL}$  之 TFA/PhSMe/間甲酚/ $\text{H}_2\text{O}$ /TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)再攪拌混合物 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並移除懸浮物。重複該步驟 2 次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且過濾萃取物以移除樹脂。然後，於  $15\text{ml}/\text{min}$  之流率以溶析液 A/B: 70/30-60/40 使用：溶析液 A: 於水之 0.1% TFA 及溶析液 B: 含有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column ( $30 \times 250\text{mm}$ ) 進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之部分組且冷凍乾燥，製得  $16.2\text{mg}$  之白色粉末。

質量光譜 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 1284.9 (calcd. 1284.6)

HPLC 之溶析時間: 13.3 mins.

溶析條件:

管柱: YMC-AM301 ( $4.6 \times 100\text{mm}$ )

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率:  $1.0\text{ml}/\text{min}$ .

(實施例 2)

Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂之製備

於可購得之 5g(0.4mmol/g)Rink Amide MBHA 樹脂膨脹於 DMF 後，以 50ml 之 20%哌啶/DMF 溶液處理樹脂 20 分鐘以去除 Fmoc 基。獲得的樹脂以 DMF 洗滌並於室溫以 4.213g(8mmol)之 Fmoc-Trp(Boc)-OH、1.272mL(8mmol)之 DIPCDI 及 16mL(8mmol)之 0.5M HOAt/DMF 溶液處理 90 分鐘，藉以導入 Trp(Boc)，製得 Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。以相同方法，導入 Orn(Mtt)，製得 2mmol 之 Fmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。獲得的樹脂經洗滌及以 DCM 膨脹後，添加 50mL 之 TFA/TIS/DCM(1/5/94)於其內，接著搖動 10 分鐘且透過過濾去除溶液。當添加溶液時，重複此步驟直至經由於 TFA/TIS/DCM(1/5/94)溶液中之游離 Mtt 基所造成的黃顏色消失；因此移除 Mtt 基。

所得之 Fmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂以 5%-DIEA/DCM 溶液中和。以 DCM、25mL 之 DCM-TFE(4:1) 及 1.946g(6mmol)之 N-甲基-N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡啶洗滌後，添加獲得於參考例 1 之產物至樹脂。添加 DIEA 至混合物以調整所得溶液之 pH 至 10。搖晃該溶液 15 小時，製得 6.195g 之 Fmoc-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。與上述相同方法，導入 Fmoc-Leu 至獲得的樹脂。將樹脂分成半，且從因此所獲得的 Fmoc-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(1mmol)除



去 Fmoc 基，製得 H-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂 (1mmol)。

懸浮 1.745g (6mmol) 之 Fmoc-NHNH<sub>2</sub> HCl 於 20mL 之 DMF-THF (4:1)。於冰冷卻下，添加 973mg (6mmol) 之 CDI 及 2.09mL (12mmol) 之 DIEA 至該懸浮液，接著於室溫攪拌 1 小時。添加所得之反應溶液至上述 H-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂，且混合物於室溫攪拌 15 小時。反應完成後，洗滌及乾燥樹脂，製得 3.314g 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。

(實施例 3)

(合成法 B)：des(1-3)-Ac-[Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10 (化合物編號 709) 之製備

將可購得之 5.455g (0.55mmol/g) 之 Rink Amide MBHA 樹脂膨脹於 DMF 後，該樹脂以 50ml 之 20% 哌啶/DMF 溶液處理 20 分鐘以去除 Fmoc 基。獲得的樹脂以 DMF 洗滌然後於室溫以 6.319g (12mmol) 之 Fmoc-Trp(Boc)-OH、1.908mL (12mmol) 之 DIPCDI 及 24mL (12mmol) 之 0.5M HOAt/DMF 溶液處理 90 分鐘，藉以導入 Trp(Boc)，製得 Fmoc-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。以相似方法，導入 Orn(Mtt)，製得 3mmol 之 Fmoc-Orn(Mtt)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。所獲得的樹脂以 DCM 洗滌且膨脹，然後添加 50mL 之 TFA/TIS/TFE/DCM (1/5/19/75) 至該樹脂，接著搖晃 10 分鐘及透過過濾去除溶液。當添加溶液時，重複此步驟直至經由於

TFA/TIS/TFE/DCM(1/5/19/75)溶液中之游離 Mtt 基所造成的黃顏色消失；因此移除 Mtt 基。

所得之 Fmoc-Orn-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂以 5%-DIEA/DCM 溶液中和。以 DCM、20mL 之 DCM-TFE(4:1) 及 2.919g(9mmol)之 N-甲基-N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡唑洗滌後，添加獲得於參考例 1 之產物至樹脂。添加 DIEA 至混合物以調整所得溶液之 pH 至 10。搖晃該溶液 15 小時，製得 Fmoc-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。與上述相同方法導入 Fmoc-Leu 至獲得的樹脂。然後從因此所獲得的 Fmoc-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(3mmol)除去 Fmoc 基，製得 H-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(3mmol)。

各別地，分散懸浮 3.489g(12mmol)之 Fmoc-NHNH<sub>2</sub> HCl 於 20mL 之 DMF。於冰冷卻下，添加 1.894g(11.4mmol)之 CDI 於 20mL 之 THF 懸浮液，然後添加 4.181mL(24mmol)之 DIEA 至混合物，接著於室溫攪拌 1 小時。添加所得之反應溶液至上述 H-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂，接著於室溫攪拌 15 小時。反應完成後，洗滌及乾燥樹脂，製得 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。

獲得的樹脂於 DMF 中膨脹，然後以 30ml 之 20%哌啶/DMF 溶液處理 20 分鐘以去除 Fmoc 基。獲得的樹脂以 DMF 洗滌後，該樹脂以 5.419g(12mmol)之 Trt-Phe-OH. 0.5 AcOEt、6.257g(12mmol)之 PyAOP、24 mL(12mmol)之 0.5M

HOAt/DMF 及 7.316mL(42mmol)之 DIEA 於室溫處理 90 分鐘，製得 Trt-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。獲得的樹脂以 DCM 洗滌及經膨脹後，添加 50mL 之 TFA/TIS/TFE/DCM(1/5/19/75)至樹脂，接著搖晃 10 分鐘且透過過濾去除溶液。當添加溶液時，重複此步驟直至經由於 TFA/TIS/TFE/DCM(1/5/19/75)溶液中之游離 Trt 基所造成的黃棕褐顏色消失；因此移除 Trt 基。獲得的 H-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂以 5%-DIEA/DMF 溶液中中和及於 DMF 中洗滌。後文中，該樹脂以 4.780g(12mmol)之 Fmoc-Thr(Bu<sup>t</sup>)-OH、1.908mL (12mmol)之 DIPCDI 及 24mL(12mmol)之 0.5M HOAt/DMF 於室溫處理 90 分鐘以導入 Thr(Bu<sup>t</sup>)。隨後，Fmoc 基透過以 50ml 之 20%哌啶/DMF 溶液處理 20 分鐘以去保護及經與進行導入 Thr(Bu<sup>t</sup>)之 DIPCDI/HOAt 方法以導入 Asn(Trt)而濃縮。樹脂然後洗滌及乾燥，製得 10.624g 之 Fmoc-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。100mg (0.03mmol)之所得樹脂於 DMF 中膨脹後，樹脂以 3ml 之 20%哌啶/DMF 溶液處理 20 分鐘以去除 Fmoc 基。獲得的樹脂以 DMF 洗滌及於 1ml 之 DMF 中以 9.4 μL(0.1mmol)之 Ac<sub>2</sub>O 及 17.4 μL(0.1mmol)之 DIEA 於室溫處理 30 分鐘以使 N 端乙酰化。該樹脂經洗滌及乾燥，製得 94.2mg 之 Ac-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。

於獲得的樹脂中添加 0.75mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，且混合物攪拌 90 分鐘。添加乙二醇至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且過濾萃取物以去除樹脂。後文中，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B：76/24-66/34 使用：0.1% TFA 於水及溶析液 B：溶析液 A：含有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之部分組且冷凍乾燥，製得 2.8mg 之白色粉末。

質量光譜(M+H)<sup>+</sup> 949.8 (Calcd. 949.5)

HPLC 之溶析時間：10.2mins.

溶析條件：

管柱：YMC-AM301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率：1.0ml/min.

(實施例 4)

(合成法 C)：des(1-2)-Ac-[Acp3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10]MS10 (化合物編號 713)之製備

於 100mg(0.03mmol)之 Fmoc-Asn(Trt)-Thr(But)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂於 DMF 膨脹後，該樹脂以 3ml 之 20%哌啶/DMF 溶液處

理 20 分鐘以去除 Fmoc 基。樹脂以 DMF 洗滌然後於 1mL 之 DMF 中以 70.6mg(0.2mmol)之 Fmoc-Acp-OH、104.2mg (0.2 mmol)之 PyAOP 及 52.4  $\mu$ L(0.2mmol)之 DIEA 於室溫處理 90 分鐘以導入 Acp; 因此, 獲得 Fmoc-Acp-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。獲得的樹脂以 3ml 之 20%哌啶/DMF 溶液處理, 然後以 DMF 洗滌以去除 Fmoc 基。隨後, 該樹脂於 1mL 之 DMF 中以 9.4  $\mu$ L(0.1mmol)之 Ac<sub>2</sub>O 及 17.4  $\mu$ L(0.1mmol)之 DIEA 於室溫處理 30 分鐘以乙酰化 N 端。經處理的樹脂然後洗滌及乾燥, 製得 101.2mg 之 Ac-Acp-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得的樹脂添加 0.75mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5), 接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液, 離心所得之沉澱物, 並去除懸浮液。重複此步驟以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且過濾萃取物以去除樹脂。然後, 於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B: 77/23-67/33 使用: 0.1% TFA 於水及溶析液 B: 溶析液 A: 含有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之部分組且冷凍乾燥, 製得 7.3mg 之白色粉末。

質量光譜(M+H)<sup>+</sup> 1062.7 (Calcd. 1062.6)

HPLC 之溶析時間: 10.7 mins.

溶析條件:

管柱：YMC-AM301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率：1.0ml/min.

(實施例 5)

(合成法 D)：Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp(NHPen)-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 714)之製備

使用 661mg(0.25mmol)之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂，於胜肽合成器 ABI 433A(Fmoc/DCC/HOBt)延長胜肽鏈，製得 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-D-Trp(Boc)-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於該樹脂中添加 5mL 之 DMF、111 mg 之 AcONB 及 87 μL 之 DIEA，接著搖盪 3 小時。樹脂經洗滌然後乾燥，製得 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-D-Trp(Boc)-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於樹脂之 9/10 含量中添加 5 mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT (80/5/5/5/2.5/2.5)且混合物搖盪 2 小時再添加乙醚以沉澱。重複以乙醚洗滌步驟然後乾燥，製得 218.4mg 之 Ac-D-Tyr-D-Trp-Asp-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>。於 32.5mg 之產物、1mL 之 DMF、5.7 μL 之胺基戊烷、13.5mg 之 HOBt、26.0mg 之 PyBOP 及 26.1 μL 之 DIEA 中、以及混合物攪拌 24 小時。經蒸餾去除溶劑後，添加乙醚以

沉澱。重複以乙醚洗滌步驟然後乾燥。殘留物溶於乙酸水溶液。經過濾去除不容物質後，以溶析液 A/B: 65/35-55/45 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC D-ODS-5-ST S-5 30 120A column(20×150mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之部分組且冷凍乾燥，製得 11.0 mg 之白色粉末。質量光譜 (M+H)<sup>+</sup> 1368.9 (Calcd. 1368.7)

HPLC 之溶析時間：20.9mins.

● 溶析條件：

管柱：Wakosil-II 5C18 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=100/0-50/50 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率：1.0 ml/min.

(實施例 6)

● (合成法 E)：des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, Alb<sup>4</sup>, Thr<sup>5</sup>, AzaGly<sup>7</sup>, Arg(Me)<sup>9</sup>, Trp<sup>10</sup>]MS<sup>10</sup> (化合物編號 717)之製備

使用 132 mg (0.05 mmol)之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg (Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂，於胜肽合成器 ABI 433A(Fmoc/DCC/HOBt)延長胜肽鏈，製得 H-D-Tyr (Bu<sup>t</sup>)-D-Trp(Boc)-Alb-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg (Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於該樹脂中，添加 2mL 之 DMF、23mg 之 AcONB 及 17 μL 之 DIEA，接著搖盪 3 小時。洗滌樹脂然後乾燥，製得 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-D-

Trp(Boc)-Alb-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-  
 Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於該樹脂中，添加 1mL  
 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，  
 接著攪拌 2 小時。添加乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱  
 物並去除懸浮液。重複此步驟以洗滌。殘留物以乙酸水溶  
 液萃取且經過濾去除不溶物質。然後，以溶析液 A/B: 69/  
 31-59/41 使用：溶析液 A: 0.1% TFA 於水及溶析液 B: 含  
 有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC D-ODS-5-ST S-5  
 120A column(20×150mm)進行線性密度梯度溶析(60 分  
 鐘)。收集含有產物之部分組且冷凍乾燥，製得 4.8mg 之白  
 色粉末。

質量光譜(M+H)<sup>+</sup> 1313.9 (Calcd. 1313.7)

HPLC 之溶析時間: 18.3 mins.

溶析條件:

管柱: Wakosil-II 5C18 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=100/0-50/50 線性密度梯度溶析，使用  
 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為  
 溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 7)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Hyp<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]  
 MS10 (化合物編號 723)之製備

使用 800mg(0.3mmol)之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>,  
 Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料，且該



起始材料於胜肽合成器 ABI 433A(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 指導手冊)反應以依序導入 Phe、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)，製得 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後，該樹脂於 DMF 中以 94.4 μl(1mmol)之 Ac<sub>2</sub>O 及 174.2 μl(1mmol)之 DIEA 處理 20 分鐘以使 N 端乙醯化，製得 1.049g 之 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。再次進行相同的步驟，製得 1.035g 之樹脂。於各樹脂中添加 8mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次洗滌。殘留物以以酸水溶液萃取且經由過濾去除萃取物。之後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B：76/24-66/34 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，159.5mg，係溶於 200mL 之水中且添加 550 μL 之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8 AcO<sup>-</sup>形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂並獲得 134.5mg 之白色粉末為醋酸鹽。於獲得的經純化樣品(醋酸鹽)中，添加 6.725ml 之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨

後，添加 20.175ml 之純水以製備 5mg/ml/25% 乙酸水溶液。所得之 5mg/ml 溶液以各 4ml 分配至六小瓶，且將剩下溶液移至另一小瓶中。於  $-80^{\circ}\text{C}$  冷凍這些小瓶 2 小時然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於  $-40^{\circ}\text{C}$  中 1 小時、 $-20^{\circ}\text{C}$  中 2 小時、 $0^{\circ}\text{C}$  中 12 小時、 $5^{\circ}\text{C}$  中 8 小時及  $20^{\circ}\text{C}$  中 5 小時進行冷凍。結果，獲得各 20mg 之六小瓶及 12.34mg 之一小瓶。質量光譜  $(\text{M}+\text{H})^{+}$  1225.9 (Calcd. 1225.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl,  $110^{\circ}\text{C}$ , 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.99(1); Thr 0.96(1); Leu 0.98(1); Tyr 0.98(1); Phe 1.00 (1)

HPLC 之溶析時間: 11.4mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301 ( $4.6 \times 100\text{mm}$ )

以溶析液 A/B = 80/0-30/70 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 8)

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Gly3, Thr5, AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10] MS10 (化合物編號 726) 之製備

使用 661mg(0.25mmol) 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg (Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料，且該起始材料於胜肽合成器 ABI 433A(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25 mmol 操作手冊) 反應以依序導入 Phe、Thr

(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Gly 及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)藉而製得 H-D-Tyr (Bu<sup>t</sup>)-Gly-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe- AzaGly-Leu-Arg (Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後，該樹脂於 DMF 中以 94.4  $\mu$ l (1mmol) 之 Ac<sub>2</sub>O 及 174.2  $\mu$ l (1mmol) 之 DIEA 處理 20 分鐘以使 N 端乙酰化，製得 866.6mg 之 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Gly-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得的樹脂中添加 8mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B: 76/24-66/34 使用：溶析液 A: 0.1% TFA 於水及溶析液 B: 含有乙腈之 0.1% TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，42.9mg，係溶於 50mL 之水中且添加 153  $\mu$ L 之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8 AcO<sup>-</sup>形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂並獲得 39.9mg 之白色粉末為醋酸鹽。於獲得的經純化樣品(醋酸鹽)中，添加 1.995ml 之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨後，添加 5.985ml 之純水以製備 5mg/ml/25% 乙酸水溶液。所得之 5mg/ml 溶液以 4ml 分配至一小瓶，且將剩下溶液移至另一小瓶中。於 -80°C 冷凍這些小瓶 2 小時

然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於 $-40^{\circ}\text{C}$ 中 1 小時、 $-20^{\circ}\text{C}$ 中 2 小時、 $0^{\circ}\text{C}$ 中 12 小時、 $5^{\circ}\text{C}$ 中 8 小時及  $20^{\circ}\text{C}$ 中 5 小時進行冷凍。結果，自剩餘溶液獲得 20mg 一小瓶及 19.08 mg 一小瓶。

質量光譜 $(\text{M}+\text{H})^+$  1169.7 (Calcd. 1169.7)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl,  $110^{\circ}\text{C}$ , 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.98(1); Thr 0.93(1); Gly 0.97(1); Leu 0.94(1); Tyr 0.97(1); Phe 1.00(1)

HPLC 之溶析時間: 11.3mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301 ( $4.6 \times 100\text{mm}$ )

以溶析液 A/B = 80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 9)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sub>2</sub>, Aib<sub>3</sub>, Thr<sub>5</sub>, AzaGly<sub>7</sub>, Arg(Me)<sub>9</sub>, Trp<sub>10</sub>]  
MS10 (化合物編號 727)之製備

使用 1325mg(0.4mmol)之 Fmoc-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料, 且該起始材料經人工固相合成法(manual solid phase synthesis)(Fmoc/DIPCDI/HOAt)以依序導入 Aib 及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)。因此, 獲得 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)

-Aib-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後，添加 5 mL 之 DMF、265 mg 之 AcONB 及 209  $\mu$ L 之 DIEA 並搖盪混合物 3 小時以使 N 端乙酰化，製得 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Aib-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得的樹脂，添加 8mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B：72/28-62/38 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈之 0.1%TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250 mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且凍乾。獲得的白色粉末溶於 50mL 之水中且添加 150  $\mu$ L 之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8 AcO<sup>-</sup>形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂並獲得 41.9mg 之白色粉末為醋酸鹽。於獲得的經純化樣品(醋酸鹽)中，添加 2.095ml 之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨後，添加 6.285ml 之純水以製備 5mg/ml/25%乙酸水溶液。所得之 5mg/ml 溶液分配至一 4ml 之小瓶及另一 3ml 之小瓶，且將剩下溶液移至再一小瓶中。於 -80°C 冷凍這些小瓶 2 小時然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於 -40°C 中 1 小時、-20°C 中 2 小時、0°C 中

12 小時、5°C 中 8 小時及 20°C 中 5 小時進行冷凍。結果，自剩餘溶液獲得 20mg 一小瓶、15mg 一小瓶及 4.8mg 一小瓶。

質量光譜 (M+H)<sup>+</sup> 1197.7 (Calcd. 1197.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl, 110°C, 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.98(1); Thr 0.94(1); Leu 0.95(1); Tyr 0.97(1); Phe 1.00(1)

HPLC 之溶析時間: 13.0mins.

溶析條件:

管柱: YMC AM301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 10)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>, Thr<sup>5</sup>, AzaGly<sup>7</sup>, Arg(Me)<sup>9</sup>, Trp<sup>10</sup>] MS10 (化合物編號 746) 之製備

使用 661mg(0.25mmol) 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料, 且該起始材料於胜肽合成器 ABI 433A(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊) 反應, 藉而依序導入 Phe、Thr(Bu<sup>1</sup>)、Asn(Trt)、Glu(OBu<sup>1</sup>) 及 D-Tyr(Bu<sup>1</sup>), 製得 H-D-Tyr(Bu<sup>1</sup>)-Glu(OBu<sup>1</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>1</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後, 該樹

脂於 DMF 中以  $94.4 \mu\text{l}$  ( $1\text{mmol}$ ) 之  $\text{Ac}_2\text{O}$  及  $174.2 \mu\text{l}$  ( $1\text{mmol}$ ) 之 DIEA 處理 20 分鐘以使 N 端乙酰化，製得  $940.0\text{mg}$  之  $\text{Ac-D-Tyr}(\text{Bu}^t)\text{-Glu}(\text{OBu}^t)\text{-Asn}(\text{Trt})\text{-Thr}(\text{Bu}^t)\text{-Phe-Aza Gly-Leu-Arg}(\text{Boc}_2, \text{Me})\text{-Trp}(\text{Boc})\text{-Rink Amide MBHA}$  樹脂。於獲得的樹脂添加  $6\text{mL}$  之 TFA/PhSMe/間甲酚/ $\text{H}_2\text{O}$ /TIS/EDT ( $80/5/5/5/2.5/2.5$ )，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於  $15\text{ml}/\text{min}$  之流率以溶析液 A/B： $76/24\text{-}66/34$  使用：溶析液 A： $0.1\%$  TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈之  $0.1\%$  TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5,  $120\text{A}$  column ( $30\times 250\text{mm}$ ) 進行線性密度梯度溶析 ( $60$  分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末， $57.3\text{mg}$ ，係溶於  $100\text{mL}$  之水中且添加以習知方法經轉換可購得的 BioRAD AG1 x 8  $\text{AcO}^-$  形式成可接受型之  $192 \mu\text{L}$  之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8  $\text{AcO}^-$  形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且該樹脂經冷凍乾燥，製得  $42.7\text{mg}$  之白色粉末。於獲得的經純化樣品 (醋酸鹽) 中，添加  $2.135\text{ml}$  之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨後，添加  $6.405\text{ml}$  之純水以製備  $5\text{mg}/\text{ml}/25\%$  乙酸水溶液。所得之溶液各以  $4\text{ml}$  分配至兩小瓶，且將剩下溶液移至另一小瓶。於  $-80^\circ\text{C}$  冷凍這些小瓶 2 小時然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於  $-40^\circ\text{C}$  中 4 小時、 $-20^\circ\text{C}$  中 2 小時、 $0^\circ\text{C}$  中 12 小

時、5°C 中 8 小時及 20°C 中 5 小時進行冷凍。結果，自剩餘溶液獲得各 20mg 兩小瓶及 0.52mg 一小瓶。

質量光譜 (M+H)<sup>+</sup> 1241.8 (Calcd. 1241.8)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl, 110°C, 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.99(1); Thr 0.95(1); Glu 0.96(1); Leu 0.98(1); Tyr 0.98(1); Phe 1.00(1)

HPLC 之溶析時間: 11.4mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301 (4.6×100 mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 11)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>, Lys<sup>3</sup>, Thr<sup>5</sup>, Phe(3F)<sup>6</sup>, AzaGly<sup>7</sup>, Arg(Me)<sup>9</sup>, Trp<sup>10</sup>]MS<sup>10</sup> (化合物編號 756) 之製備

使用 661 mg (0.25 mmol) 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料, 且該起始材料於 ABI 433A 胜肽合成器(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊)反應, 藉此依序導入 Phe(3F)、Thr(Bu<sup>1</sup>)、Asn(Trt)、Lys(Boc) 及 D-Tyr(Bu<sup>1</sup>), 製得 H-D-Tyr(Bu<sup>1</sup>)-Lys(Boc)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>1</sup>)-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA



樹脂。隨後，該樹脂於 DMF 中以  $94.4 \mu\text{l}$  ( $1\text{mmol}$ ) 之  $\text{Ac}_2\text{O}$  及  $174.2 \mu\text{l}$  ( $1\text{mmol}$ ) 之 DIEA 反應 20 分鐘以使 N 端乙酰化，製得  $881.7\text{mg}$  之  $\text{Ac-D-Tyr}(\text{Bu}^t)\text{-Lys}(\text{Boc})\text{-Asn}(\text{Trt})\text{-Thr}(\text{Bu}^t)\text{-Phe}(3\text{F})\text{-AzaGly}\text{-Leu}\text{-Arg}(\text{Boc}_2, \text{Me})\text{-Trp}(\text{Boc})\text{-Rink Amide MBHA}$  樹脂。於獲得的樹脂中添加  $6\text{mL}$  之 TFA/PhSMe/間甲酚/ $\text{H}_2\text{O}$ /TIS/EDT ( $80/5/5/5/2.5/2.5$ )，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於  $15\text{ml}/\text{min}$  之流率以溶析液 A/B:  $77/23\text{-}67/33$  使用：溶析液 A:  $0.1\%$  TFA 於水及溶析液 B: 含有乙腈  $0.1\%$  之 TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5,  $120\text{A}$  column ( $30\times 250\text{mm}$ ) 進行線性密度梯度溶析 (60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末， $47.7\text{mg}$ ，係溶於  $50\text{ mL}$  之水中且添加  $316 \mu\text{L}$  之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8  $\text{AcO}^-$  形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且獲得  $42.2\text{ mg}$  之白色粉末為醋酸鹽。於獲得的經純化樣品 (醋酸鹽) 中，添加  $2.11\text{ ml}$  之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨後，添加  $6.33\text{ ml}$  之純水以製備  $5\text{mg}/\text{ml}/25\%$  乙酸水溶液。所得之  $5\text{mg}/\text{ml}$  溶液各以  $4\text{ml}$  分配至兩小瓶，且將剩下溶液移至另一小瓶。於  $-80^\circ\text{C}$  冷凍這些小瓶 2 小時然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於  $-40^\circ\text{C}$  中 1 小時、 $-20^\circ\text{C}$  中 2 小時、 $0^\circ\text{C}$  中 12 小時、 $5^\circ\text{C}$  中 8 小時及  $20^\circ\text{C}$  中 5 小時進行冷凍。結果，

自製備的剩餘溶液獲得 20 mg 兩小瓶及 0.20 mg 一小瓶。

質量光譜  $(M+H)^+$  1258.8 (Calcd. 1258.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl, 110°C, 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.99(1); Thr 0.95(1); Leu 0.95(1); Tyr 0.99(1); Phe(3F) 1.00(1); Lys 0.97(1)

HPLC 之溶析時間: 10.8mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 12)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>, Glu<sup>3</sup>, Thr<sup>5</sup>, Phe(3F)<sup>6</sup>, AzaGly<sup>7</sup>, Arg(Me)<sup>9</sup>, Trp<sup>10</sup>]MS10 (化合物編號 757) 之製備

使用 661mg(0.25mmol) 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink AmiAmide MBHA 樹脂作為起始材料, 且該起始材料於 ABI 433A 胜肽合成器(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊)反應, 藉此依序導入 Phe(3F)、Thr(Bu<sup>1</sup>)、Asn(Trt)、Glu(OBu<sup>1</sup>) 及 D-Tyr(Bu<sup>1</sup>), 製得 H-D-Tyr(Bu<sup>1</sup>)-Glu(OBu<sup>1</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>1</sup>)-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後, 該樹脂於 DMF 中以 94.4 μl(1mmol) 之 Ac<sub>2</sub>O 及 174.2

$\mu$ l(1mmol)之 DIEA 反應 20 分鐘以使 N 端乙醯化，製得 872.5 mg 之 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Glu(OBu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得的樹脂中添加 8 mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B：77/23-67/33 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈 0.1% 之 TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，60.0mg，係溶於 100 mL 之水中且添加以習知方法經轉換可購得的 BioRAD AG1 x 8 Cl<sup>-</sup>形式成可接受型之 198  $\mu$ L 之離子交換樹脂 AG1 x 8 AcO<sup>-</sup>形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且獲得 45.2mg 之白色粉末為醋酸鹽。於獲得的經純化樣品(醋酸鹽)中，添加 2.26ml 之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨後，添加 6.78 ml 之純水以製備 5mg/ml/25% 乙酸水溶液。所得之 5mg/ml 溶液各以 4ml 分配至兩小瓶，且將剩下溶液移至另一小瓶。於 -80°C 冷凍這些小瓶 2 小時然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於 -40°C 中 1 小時、-20°C 中 2 小時、0°C 中 12 小時、5°C 中 8 小時及 20°C 中 5 小時進行冷凍。結果，

自製備的剩餘溶液獲得 20 mg 兩小瓶及 3.81 mg 一小瓶。

質量光譜 (M+H)<sup>+</sup> 1259.9 (Calcd. 1259.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl, 110°C, 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.99(1); Thr 0.94(1); Glu 0.94(1); Leu 0.94(1); Tyr 0.97(1); Phe(3F) 1.00(1)

HPLC 之溶析時間: 11.9mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301(4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 13)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>, Hyp<sup>3</sup>, Thr<sup>5</sup>, Phe(4F)<sup>6</sup>, AzaGly<sup>7</sup>, Arg(Me)<sup>9</sup>, Trp<sup>10</sup>]MS10 (化合物編號 787) 之製備

使用 661mg(0.25mmol) 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料, 且該起始材料於胜肽合成器 ABI 433A (依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊) 反應, 藉此依序導入 Phe(4F)、Thr(Bu<sup>1</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>1</sup>) 及 D-Tyr(Bu<sup>1</sup>), 製得 H-D-Tyr(Bu<sup>1</sup>)-Hyp(Bu<sup>1</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>1</sup>)-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後, 該樹脂於 DMF 中以 94.4 μl(1mmol) 之 Ac<sub>2</sub>O 及 174.2 μl

(1mmol)之 DIEA 反應 20 分鐘以使 N 端經乙醯化，製得 832.8 mg 之 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。再次進行相同的步驟，製得 823.9mg 之樹脂。於各樹脂中添加 6mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT (80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B: 74/ 26-64/36 使用：溶析液 A: 0.1% TFA 於水及溶析液 B: 含有乙腈 0.1% 之 TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS -5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，117.7mg，係溶於 200mL 之水中且添加以習知方法經轉換可購得的 BioRAD AG1 x 8 Cl<sup>-</sup>形式成可接受型之 394 μL 之離子交換樹脂 AG1 x 8 AcO<sup>-</sup>形式至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，使該溶液靜置 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且獲得 115.5mg 之白色粉末為醋酸鹽。於獲得的經純化樣品(醋酸鹽)中，添加 5.775ml 之冰醋酸且混合物經超音波處理 5 分鐘。隨後，添加 17.325ml 之純水以製備 5mg/ml/25%乙酸水溶液。所得之 5mg/ml 溶液各以 4ml 分配至五小瓶，且將剩下溶液移至另一小瓶。於 -80°C 冷凍這些小瓶 2 小時然後冷凍乾燥，其中該冷凍乾燥作用係於 -40°C 中 4 小時、-20°C 中 2 小時、0°C 中 12 小時、5°C 中 8

小時及 20°C 中 5 小時進行冷凍。結果，自製備的剩餘溶液獲得 20mg 五小瓶及 11.95mg 一小瓶。

質量光譜(M+H)<sup>+</sup> 1243.6 (Calcd. 1243.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl, 110°C, 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 1.01(1); Thr 0.96(1); Leu 0.97(1); Tyr 1.02(1); Phe(4F) 1.00(1)

HPLC 之溶析時間: 12.0mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 14)

des(1)-Ac-[D-Tyr2, Hyp3, Thr5, AzaGly7, Trp10]MS10 (化合物編號 797)之製備

使用 357mg(0.25mmol)之 Rink Amide MBHA 樹脂作為起始材料, 且該起始材料於胜肽合成器 ABI 433A(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊)反應, 藉此導入 Trp(Boc)、Arg(Pbf)及 Leu, 製得 H-Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於各別反應器, 秤重 290.75mg(1mmol)之 Fmoc-NHNH<sub>2</sub>·HCl 且溶於 DMF。於冰冷卻下, 添加於 THF 中之 156.9mg(0.95mmol)CDI 之懸浮物及 339.7 μl 之 DIEA 且於室溫攪拌混合物 1 小時。添加混合物至

H-Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂，接著於室溫攪拌至隔夜。洗滌樹脂後，於胜肽合成器 ABI 433A (依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊)再次依序導入 Phe、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Asn(Trt)、Hyp(Bu<sup>t</sup>)及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)，製得 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後，該樹脂於 DMF 中以 94.4  $\mu$ l (1mmol) 之 Ac<sub>2</sub>O 及 174.2  $\mu$ l (1mmol) 之 DIEA 反應 20 分鐘以使 N 端乙酰化，製得 596.6 mg 之 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得的樹脂中添加 4mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B：74/26-64/36 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈 0.1% 之 TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm)進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，146.3mg，係溶於 100mL 之水中且添加 530  $\mu$ L 之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8 AcO<sup>-</sup>至該溶液，接著攪拌 1 小時。經由棉花塞透過石英棉去除樹脂後，再次添加相同含量的樹脂且攪拌混合物 1 小時。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且冷凍乾燥，製得 127.3mg 之白色粉末為醋酸鹽。

質量光譜(M+H)<sup>+</sup> 1211.1 (Calcd. 1211.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl, 110°C, 水解 24 小時; 包括括弧內所示理論值): Asp 0.99(1); Thr 0.96(1); Leu 0.93(1); Tyr 0.98(1); Phe 1.00(1); Arg 0.99(1)  
HPLC 之溶析時間: 11.4mins.

溶析條件:

管柱: YMC ODS AM-301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析, 使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率: 1.0ml/min.

(實施例 15)

des(1)-Ac-[D-Tyr<sup>2</sup>, Hyp<sup>3</sup>, Alb<sup>4</sup>, Thr<sup>5</sup>, AzaGly<sup>7</sup>, Arg(Me)<sup>9</sup>, Trp<sup>10</sup>]MS<sup>10</sup> (化合物編號 800) 之製備

使用 661mg(0.25mmol) 之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(0.378mmol/g) 作為起始材料, 且該起始材料於肽合成器 ABI 433A(依照 Fmoc/DCC/HOBt 0.25mmol 操作手冊) 反應, 藉此依序導入 Phe、Thr(Bu<sup>t</sup>)、Alb、Hyp(Bu<sup>t</sup>) 及 D-Tyr(Bu<sup>t</sup>), 因而製得 H-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Alb-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-Gly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。隨後, 該樹脂於 DMF 中以 94.4 μl(1mmol) 之 Ac<sub>2</sub>O 及 174.2 μl(1mmol) 之 DIEA 反應 20 分鐘以使 N 端經乙醯化, 製得 1.173g 之 Ac-D-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-Hyp(Bu<sup>t</sup>)-Asn(Trt)-Thr(Bu<sup>t</sup>)-Phe-AzaGly



-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。於獲得的樹脂中添加 7mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT (80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。隨後，於 8ml/min 之流率以溶析液 A/B：74/26-64/36 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈 0.1% 之 TFA 在預備的 HPLC 使用 Daisopak-SP100-5-ODS-P(20×250mm) 進行線性密度梯度溶析(60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，94.8mg，係溶於 20 mL 之水中且添加 320 μL 之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8 AcO<sup>-</sup> 型至該溶液。透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且冷凍乾燥，製得 79.4mg 之白色粉末為醋酸鹽。

質量光譜(M+H)<sup>+</sup> 1240.4 (Calcd. 1240.6)

胺基酸之分析(含有 4% 硫乙醇酸之 20% HCl，110°C，水解 24 小時；包括括弧內所示理論值)：Thr 1.02(1)；Leu 0.99(1)；Tyr 1.00(1)；Phe 1.00(1)

HPLC 之溶析時間：12.3mins.

溶析條件：

管柱：YMC ODS AM-301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B= 80/20-30/70 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B(25mins.)

流率：1.0ml/min.

(實施例 16)

(合成法 F) : des(1-5)-4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基] 苯甲醯基-[AzaGly7, Arg(Me)9, Trp10] MS10 (化合物編號 801)之製備

於反應器，秤重 265mg(0.1mmol)之 Fmoc-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂(0.378 mmol/g)，及經洗滌且於 DMF 中膨脹。然後將樹脂於 5ml 之 20%哌啶/DMF 溶液中處理 20 分鐘以使 Fmoc 基去保護。樹脂於室溫以 155.0mg(0.4mmol)之 Fmoc-Phe-OH、63.6 μL (0.4mmol)之 DIPCDI 及 0.8mL(0.4mmol)之 0.5M HOAt/DMF 處理 90 分鐘以導入 Phe。隨後，Fmoc 基透過於 5ml 之 20% 哌啶/DMF 溶液中處理 20 分鐘以去保護，及經由如 Phe 導入之 DIPCDI/HOAt 方法以濃縮，藉而導入 Ambz(4)，製得 Fmoc-Ambz(4)-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。Fmoc 去保護後，所得之樹脂在 50 μl 之 AcOH 存在下於 DMF 中以 11.4 μl(0.12mmol)之 2-吡啶羧酸酐反應 10 分鐘，添加 41.1mg(0.4 mmol)之 NaBH<sub>3</sub>CN 至其內且攪拌混合物 1 小時。於 DMF 中洗滌後，再次重複相同的步驟。獲得的樹脂於 DMF 及 MeOH 中洗滌且經乾燥，製得 281.4 mg 之 4-[雙-(2-吡啶基甲基)胺基甲基]苯甲醯基-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc<sub>2</sub>, Me)-Trp(Boc)-Rink Amide MBHA 樹脂。

於獲得的樹脂中添加 2mL 之 TFA/PhSMe/間甲酚/H<sub>2</sub>O/TIS/EDT(80/5/5/5/2.5/2.5)，接著攪拌 90 分鐘。添加二

乙醚至反應溶液，離心所得之沉澱物，並去除懸浮液。重複此步驟兩次以洗滌。殘留物以乙酸水溶液萃取且經過濾去除樹脂。然後，於 15ml/min 之流率以溶析液 A/B：76/24-66/34 使用：溶析液 A：0.1% TFA 於水及溶析液 B：含有乙腈 0.1% 之 TFA 在預備的 HPLC 使用 YMC Pack R&D-ODS-5-B S-5, 120A column(30×250mm) 進行線性密度梯度溶析 (60 分鐘)。收集含有產物之組成份且冷凍乾燥。獲得的白色粉末，17.3mg，係溶於 20mL 之 AcCN-水 (9:1) 中且添加 210  $\mu$ L 之離子交換樹脂 BioRAD AG1 x 8 AcO<sup>-</sup> 至該溶液。有時以手動攪拌反應溶液，透過膜濾器過濾溶液以去除樹脂且冷凍乾燥，製得 10.8mg 之白色粉末為醋酸鹽。

質量光譜 (M+H)<sup>+</sup> 1007.3 (Calcd. 1007.5)

HPLC 之溶析時間：10.7mins.

溶析條件：

管柱：YMC ODS AM-301 (4.6×100mm)

以溶析液 A/B=80/20-30/70 線性密度梯度溶析，使用 0.1% TFA 於水作為溶析液 A 及含有乙腈之 0.1% TFA 作為溶析液 B (25mins.)

流率：1.0ml/min.

如於實施例 1 至 16 之化合物合成的結構或經相似於實施例 1 至 16 之合成方法的化合物合成的結構，以及這些化合物之物理化學性質皆顯示於下表 1A。

表中“合成方法”欄之描述表示化合物可被合成或經由根據其所描述的合成方法而合成。

更特定言之，於化合物編號 708 之“合成方法”欄中之“A”表示該化合物經如實施例 1 所述之合成方法 A 而合成。

於化合物編號 709 之“合成方法”欄中之“B”表示該化合物經如實施例 3 所述之合成方法 B 而合成。

於化合物編號 713 之“合成方法”欄中之“C”表示該化合物經如實施例 4 所述之合成方法 C 而合成。

於化合物編號 714 之“合成方法”欄中之“D”表示該化合物經如實施例 5 所述之合成方法 D 而合成。

於化合物編號 717 之“合成方法”欄中之“E”表示該化合物經如實施例 6 所述之合成方法 E 而合成。

於實施例 7 至 16 所述的各化合物之“合成方法”欄中之各個描述表示該化合物根據其所述之各別合成方法而合成。

於未述於實施例 1 至 16 中的各化合物之“合成方法”欄中之各個描述表示該化合物根據其所述之各別合成方法合成。

表中“HPLC 條件”欄之描述表示各化合物經由其所述“a”、“b”或“c”之各別 HPLC 條件而溶析。

[表 1A]

化合物編號	結構	M+H <sup>+</sup> (obs.)	M+H <sup>+</sup> (cal.)	HPLC (min.)	HPLC 條件	合成方法
708	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,AzaGly7,D-Arg9,Trp10]MS10	1284.9	1284.6	13.3	a	A
709	des(1-3)-Ac-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	949.8	949.5	10.2	a	B
710	des(1-3)-Decanoyl-[Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1061.9	1061.6	19.4	a	B
712	des(1-2)-[Acp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1020.7	1020.6	9.2	a	C
713	des(1-2)-Ac-[Acp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1062.7	1062.6	10.7	a	C
714	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NHPPen)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1368.9	1368.7	20.9	b	D
715	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NH6Pr)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1339.1	1338.7	18.4	b	D
716	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Asp(NHBz)4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1389.0	1388.7	20.2	b	D
717	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Alb4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1313.9	1313.7	18.3	b	D
718	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,Alb4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1275.9	1275.6	14.5	b	E
719	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,D-Pro5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1294.8	1294.6	18.4	b	E
720	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Aze(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1195.8	1195.6	11.7	a	E
721	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Ple(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1223.8	1223.6	12.5	a	E
722	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Ple(3)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1223.8	1223.6	11.7	a	E
723	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1225.9	1225.6	11.4	a	E
724	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Thz3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1227.8	1227.6	12.6	a	E
725	des(1)-Ac-[D-Tyr2,NMeAla3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1197.8	1197.6	12.0	a	E
726	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Gly3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1169.7	1169.6	11.3	a	E
727	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Alb3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1197.7	1197.6	13.0	a	E
728	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Abz(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1231.6	1231.7	13.1	a	E
730	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Aze(3)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1195.8	1195.6	11.0	a	E
731	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Sar3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1183.8	1183.6	11.5	a	E
732	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-NMeAla3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1197.8	1197.6	12.9	a	E
734	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Iz3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1210.7	1210.6	10.5	a	E
735	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Asp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1227.9	1227.6	11.4	a	E
736	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Dap3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1198.9	1198.6	10.1	a	E
737	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Ser3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1199.8	1199.6	11.0	a	E
738	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Gln3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1240.9	1240.9	10.9	a	E
739	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-His3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1249.4	1249.4	10.2	a	E
740	des(1)-Ac-[D-Tyr2,D-Trp3,Dab4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1284.5	1284.7	16.2	b	E
742	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Ala3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1183.8	1183.6	11.8	a	E
743	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Leu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1220.0	1225.6	13.6	a	E
744	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Ser3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1199.8	1199.3	11.3	a	E
745	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Lys3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.0	1240.7	10.3	a	E

746	des(1)-Ac-D-Tyr2,Glu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.8	1241.4	11.4	a	E
747	des(1)-Ac-D-Tyr2,β-Ala3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1183.8	1183.3	11.0	a	E
748	des(1)-Ac-D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1333.0	1332.6	15.2	a	E
749	des(1)-Ac-D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1316.9	1316.6	14.2	a	E
750	des(1)-Ac-D-Tyr2,D-Trp3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1316.9	1316.6	14.4	a	E
754	des(1)-Ac-D-Tyr2,Lys3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1258.8	1258.6	10.6	a	E
755	des(1)-Ac-D-Tyr2,Glu3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1259.8	1259.6	11.7	a	E
756	des(1)-Ac-D-Tyr2,Lys3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1258.8	1258.6	10.8	a	E
757	des(1)-Ac-D-Tyr2,Lys3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1259.9	1259.6	11.0	a	E
758	des(1)-Ac-D-Tyr2,Glu3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1274.8	1274.6	11.6	a	E
759	des(1)-Ac-D-Tyr2,Glu3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1275.8	1275.6	12.8	a	E
760	des(1)-Ac-D-Tyr2,Pz(2)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1243.8	1243.6	10.2	a	E
763	des(1)-Ac-D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1243.8	1243.6	11.5	a	E
764	des(1)-Ac-D-Tyr2,Trp3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1316.9	1316.6	14.6	a	E
765	des(1)-Ac-D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1243.6	1243.6	12.0	a	E
766	des(1)-Ac-D-Tyr2,Trp3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1316.4	1316.6	14.8	a	E
767	des(1)-Ac-D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1259.7	1259.6	12.9	a	E
768	des(1)-Ac-D-Tyr2,Trp3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1332.4	1332.6	15.6	a	E
769	des(1)-Ac-D-Tyr2,Gly3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1203.5	1203.5	13.0	a	E
770	des(1)-Ac-D-Tyr2,Aib3,Thr5,Phe(4CI)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1261.4	1231.6	14.7	a	E
771	des(1)-Ac-D-Tyr2,Om3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1226.3	1226.4	14.2	b	E
772	des(1)-Ac-D-Tyr2,Thr3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1213.4	1213.6	15.0	b	E
773	des(1)-Ac-D-Tyr2,His(3Me)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1263.3	1263.6	14.4	b	E
774	des(1)-Ac-D-Tyr2,DL-Ala(Pip)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1266.3	1266.7	14.5	b	E
775	des(1)-Ac-D-Tyr2,Tyr(PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> )3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1254.8	1254.6	15.7	b	E
776	des(1)-Glycolyl-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.3	1241.6	15.3	b	E
777	des(1-2)-Ac-[D-Tyr3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1112.6	1112.3	15.4	b	E
780	des(1)-Ac-D-Tyr2,Pro(4NH <sub>2</sub> )3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1224.7	1224.6	10.3	a	E
781	des(1)-Ac-D-Tyr2,Hyp(Bzl)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1315.8	1315.7	15.7	a	E
782	des(1)-Ac-D-Tyr2,D-NMePhe3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1273.8	1273.6	15.4	a	E
783	des(1)-Ac-D-Tyr2,Gly3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1187.8	1187.6	11.7	a	E
784	des(1)-Ac-D-Tyr2,Aib3,Thr5,Phe(2F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1215.8	1215.6	13.4	a	E
785	des(1)-Ac-D-Tyr2,Gly3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1187.7	1187.6	11.9	a	E
786	des(1)-Ac-D-Tyr2,Aib3,Thr5,Phe(3F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1215.8	1215.6	13.5	a	E
787	des(1)-Ac-D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phe(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1243.6	1243.6	12.0	a	E

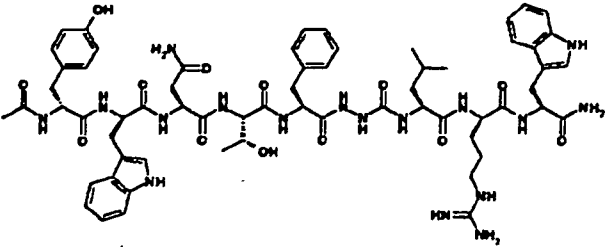
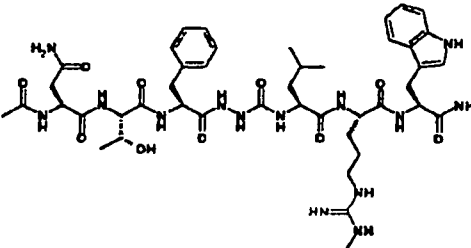
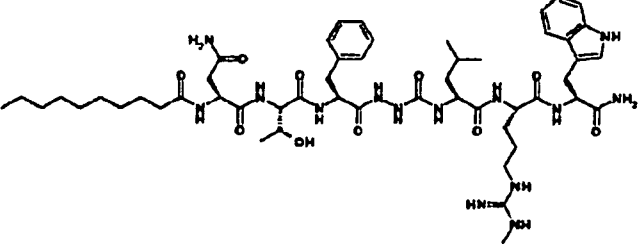
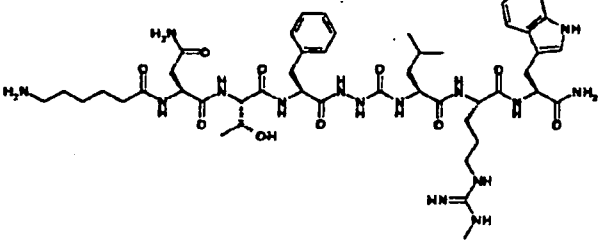
788	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Glu3,Thr5,Phel(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1259.5	1259.6	11.9	a	E
789	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Lys3,Thr5,Phel(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1258.6	1258.6	10.8	a	E
790	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Gly3,Thr5,Phel(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1187.4	1187.6	11.9	a	E
791	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Aib3,Thr5,Phel(4F)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1215.2	1215.6	13.6	a	E
794	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,D-Phel6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1225.5	1225.6	11.8	a	E
797	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,AzaGly7,Trp10]MS10	1211.1	1211.6	11.4	a	A
800	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Ala4,Thr5,AzaGly7,Trp10]MS10	1240.4	1240.6	12.3	a	E
801	des(1-5)-4-[Bis-(2-Pyridylmethyl)aminomethyl]benzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1007.3	1007.5	10.7	a	F
809	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,NMeSer5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1225.6	1225.6	10.3	c	E
810	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Hyp5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1237.6	1237.6	10.5	c	E
813	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Gly5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1181.5	1181.6	10.1	c	E
814	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Ala5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1195.4	1195.6	11.0	c	E
815	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,D-Ala5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1195.6	1195.6	10.8	c	E
816	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,His4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1248.6	1248.6	9.7	c	E
843	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Gln4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1239.8	1239.6	10.4	c	E
844	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,D-Aem4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1225.6	1225.6	10.2	c	E
845	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Cit4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1269.0	1268.7	10.3	c	E
846	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,D-Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1226.1	1225.6	10.3	c	E
856	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,AzaGly7,Ala(GPr)8,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1223.9	1223.6	10.9	a	E
860	des(1-5)-4-Ureidobenzoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	854.7	854.4	17.7	b	F
861	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Arg4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1268.1	1267.7	10.5	c	E
862	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Gly4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1168.9	1168.6	11.2	c	E
863	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Dap4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1198.2	1197.6	9.9	c	E
864	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Dab4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1212.3	1211.6	9.9	c	E
868	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,α-MePhe6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1240.0	1239.6	13.4	a	E
870	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phel(3Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1239.7	1239.6	12.5	a	E
872	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phel(3Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1239.8	1239.6	12.7	a	E
874	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,Phel(4Me)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1239.6	1239.6	12.5	a	E
877	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,threo-Ser(3Phenyl)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.1	1241.6	10.5	n	E
882	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Thr5,erythro-Ser(3Phenyl)6,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1241.6	1241.6	10.9	a	E
880	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Hyp3,Hva4,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1210.8	1210.6	14.0	a	E
887	des(1-2)-Ac-[Hyp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1062.7	1062.5	10.2	a	E
888	des(1-2)-3-(p-Hydroxyphenyl)propionyl-[Hyp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1168.7	1168.6	12.2	a	B
889	des(1-2)-[pGlu3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1018.5	1018.5	10.3	a	B
890	des(1)-Ac-[D-Tyr2,cisHyp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1225.6	1225.4	12.4	a	E

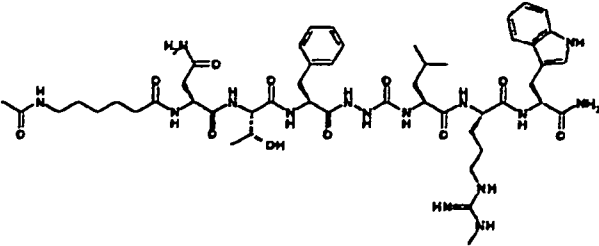
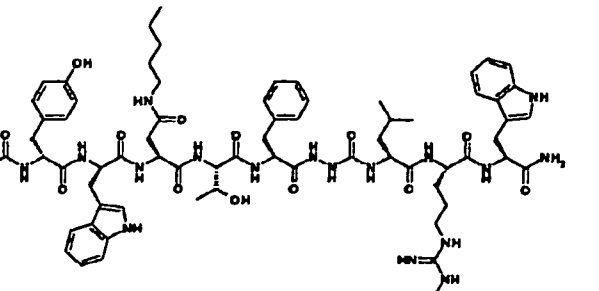
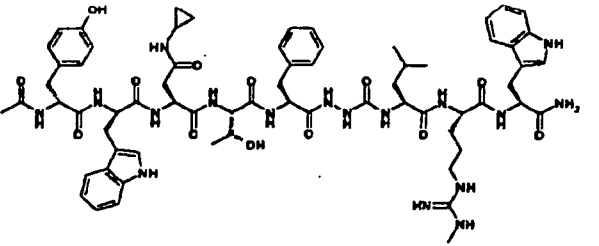
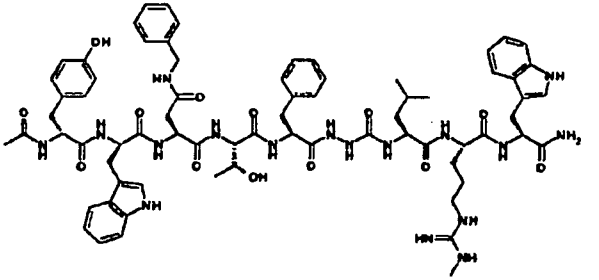
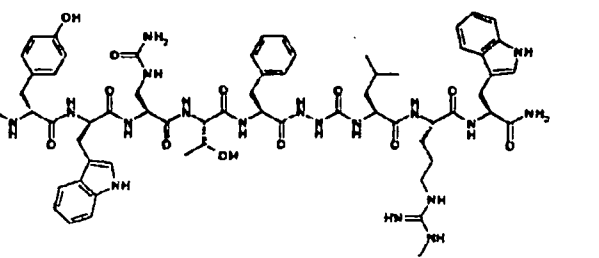
897	des(1)-Ac-[D-Tyr2,Pro(4F)3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1227.4	1227.6	12.9	a	E
899	des(1)-Ac-[Tyr2,Hyp3,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1225.7	1225.4	17.0	b	E
	a: 20-70% AcCN/25min. flow 1ml/min.					
	YMC ODS AM-301 (4.6 x 100mm)					
	b: 0-50% AcCN/25min. flow 1ml/min.					
	Wakosil-II 5C18 HQ (4.6 x 100mm)					
	c: 20-70% AcCN/25min flow 1ml/min					
	SHISEIDO CAPCELL PAK C18 MGII (4.6 x 100mm)					

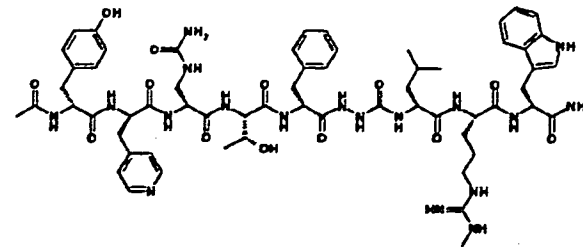
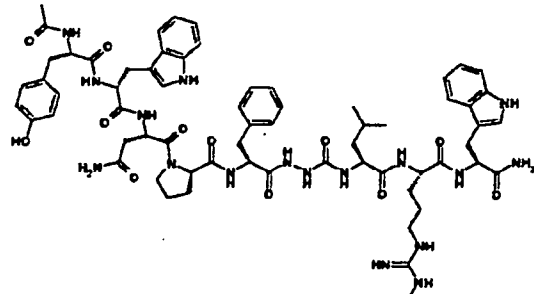
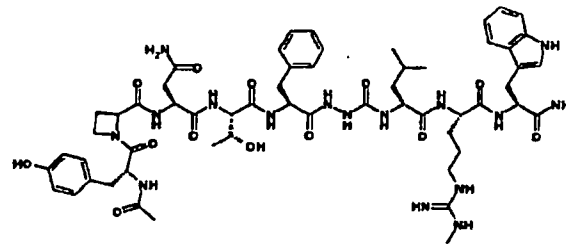
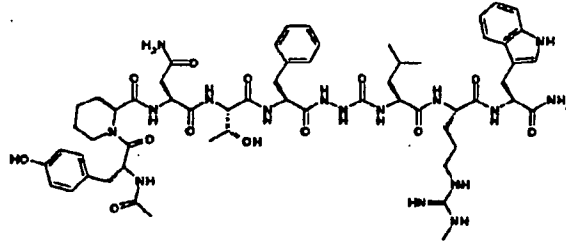
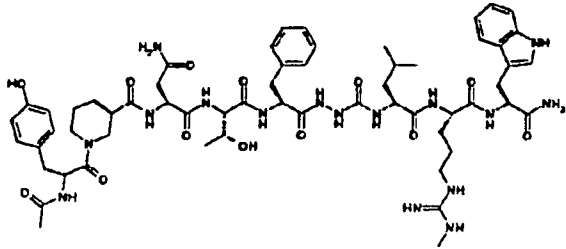
上表 1A 中的化合物之結構係顯示於下表 1B

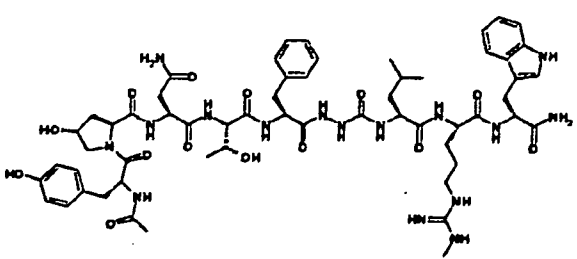
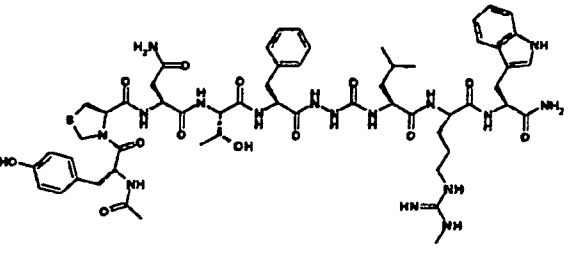
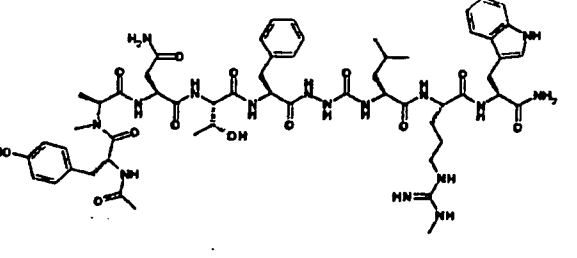
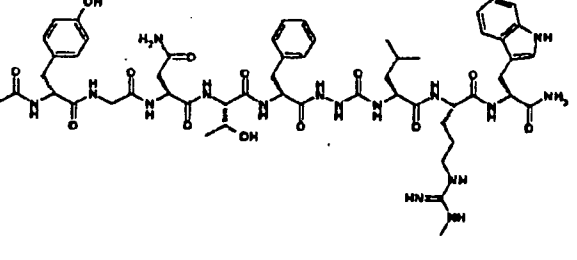
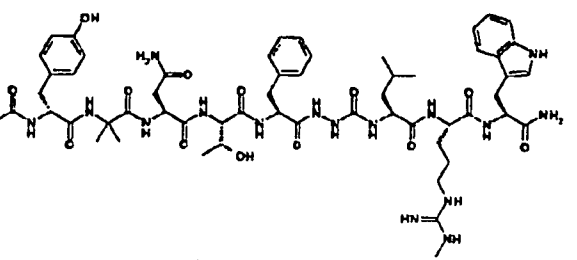


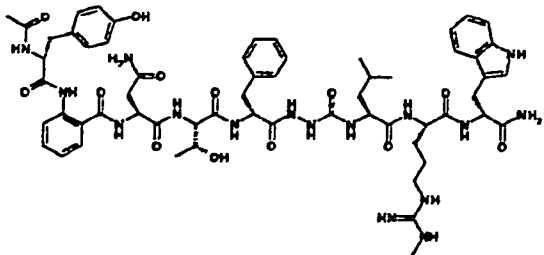
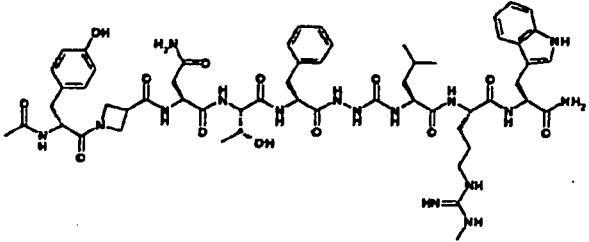
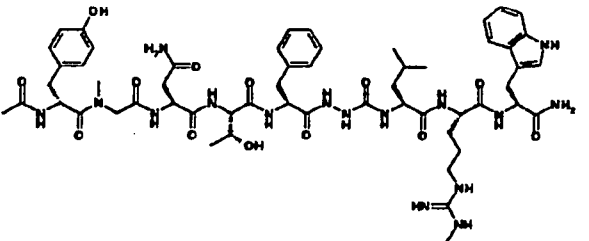
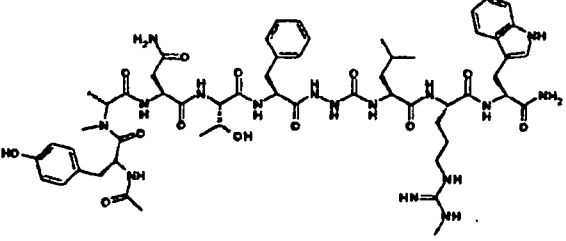
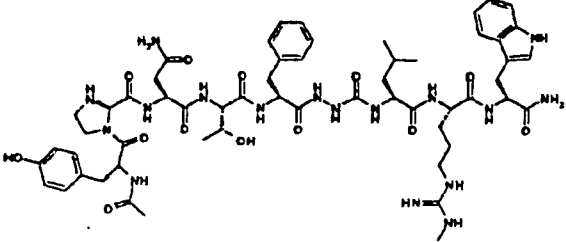
[表 1B]

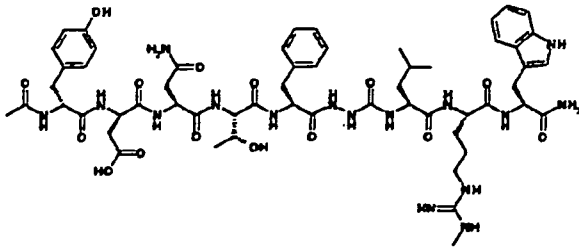
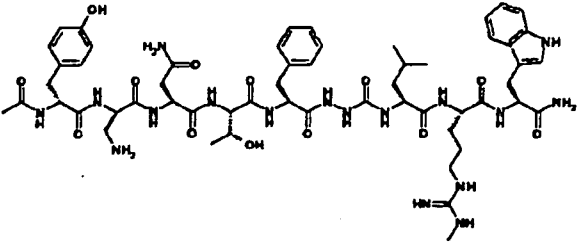
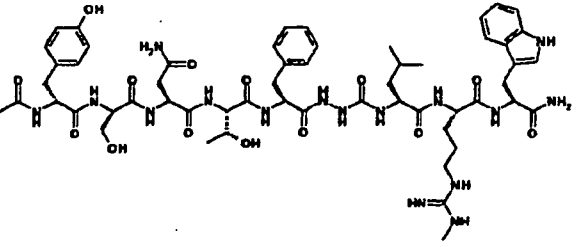
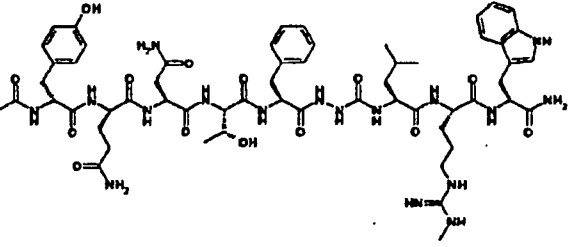
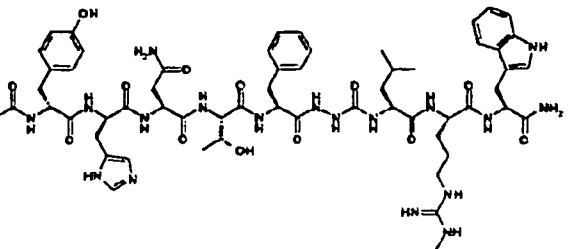
化合物編號	結構
708	
709	
710	
712	

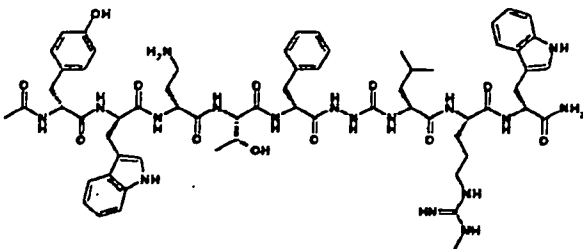
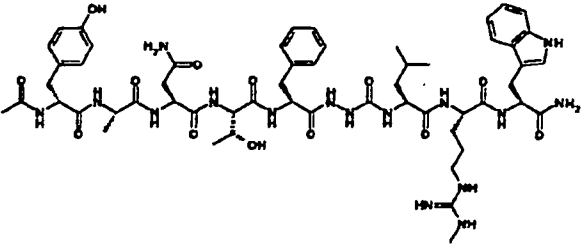
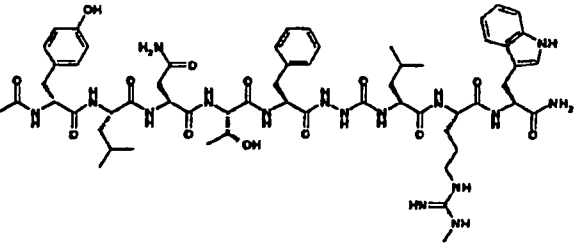
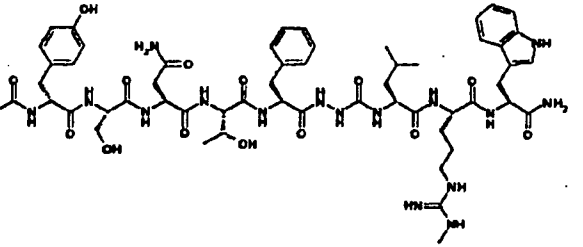
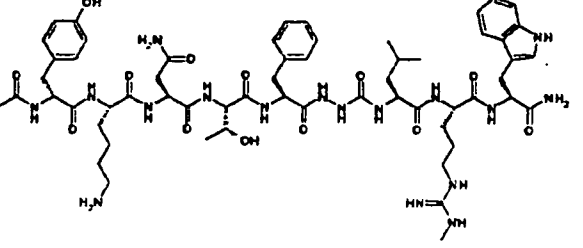
713	
714	
715	
716	
717	

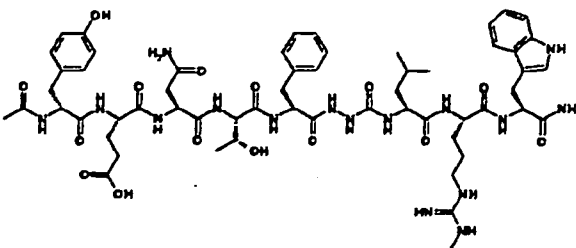
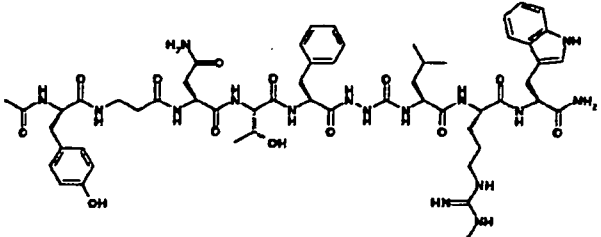
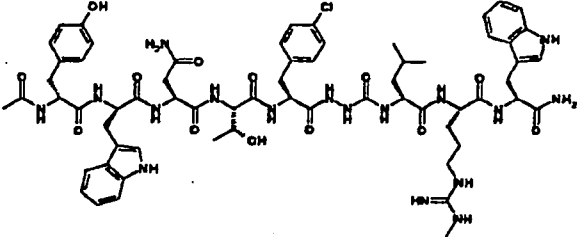
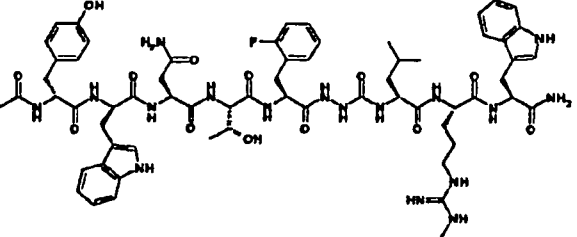
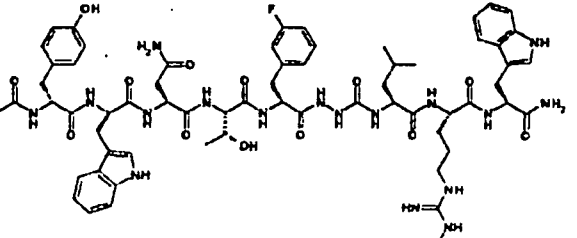
718	
719	
720	
721	
722	

<p>723</p>	
<p>724</p>	
<p>725</p>	
<p>726</p>	
<p>727</p>	

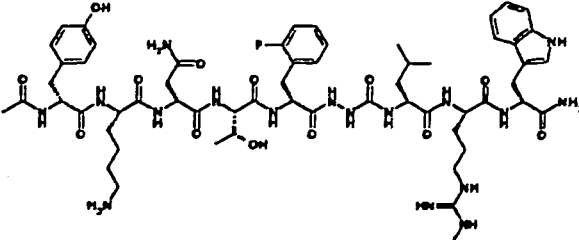
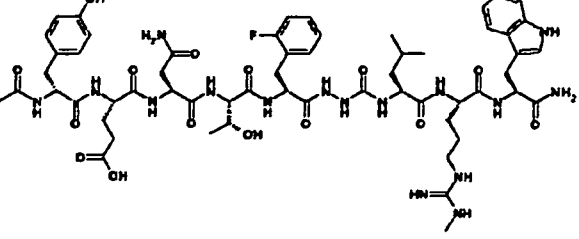
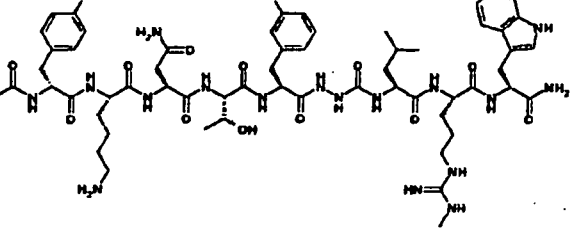
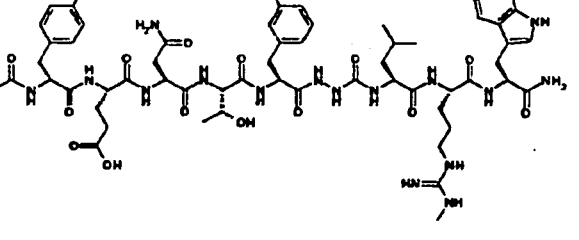
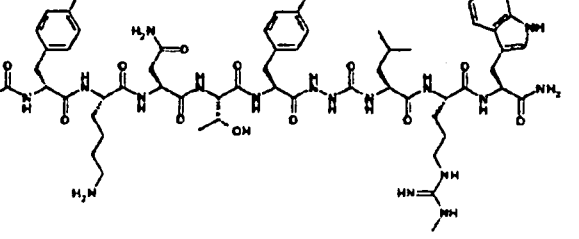
728	
730	
731	
732	
734	

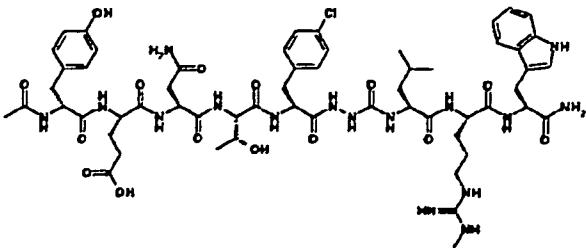
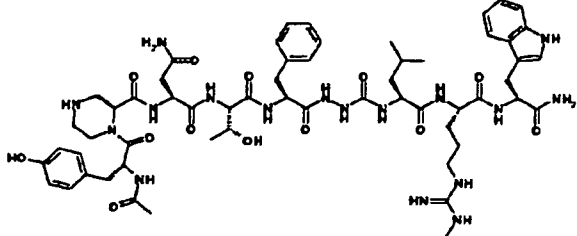
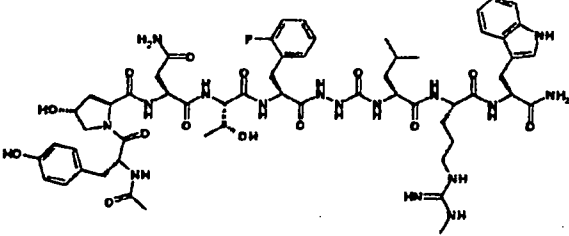
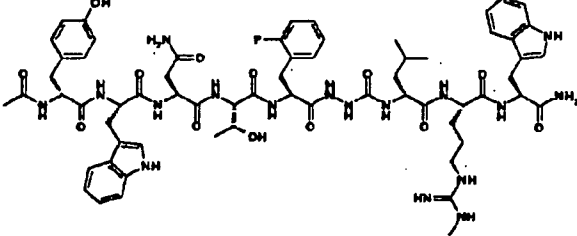
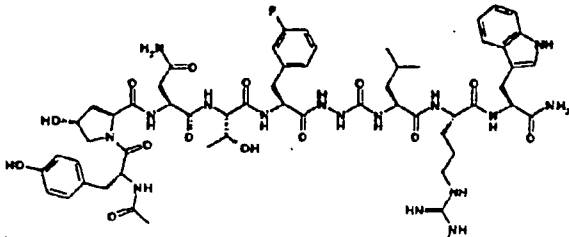
735	
736	
737	
738	
739	

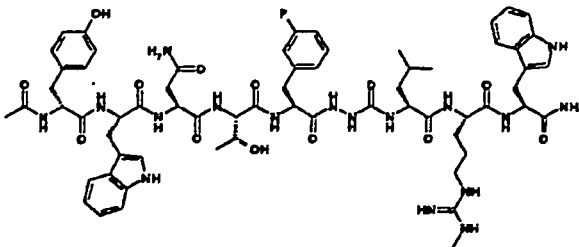
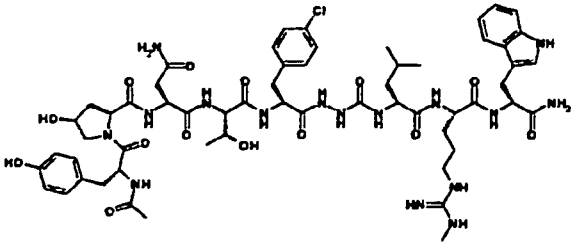
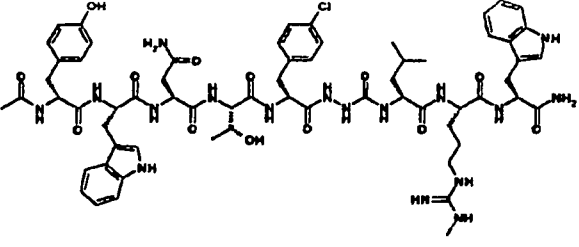
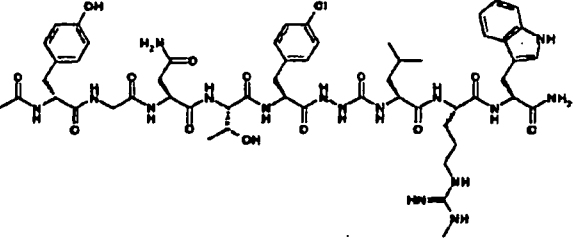
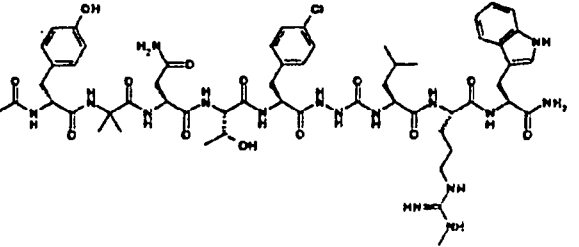
740	
742	
743	
744	
745	

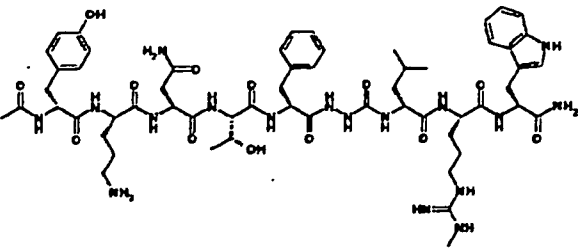
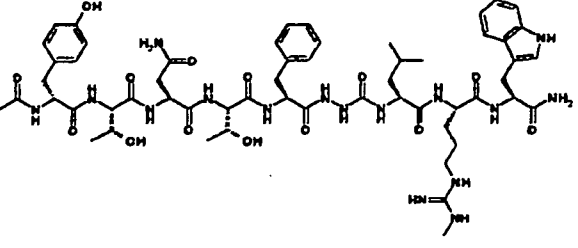
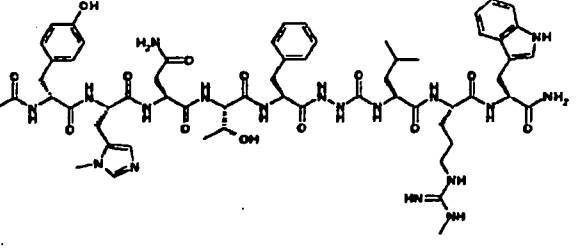
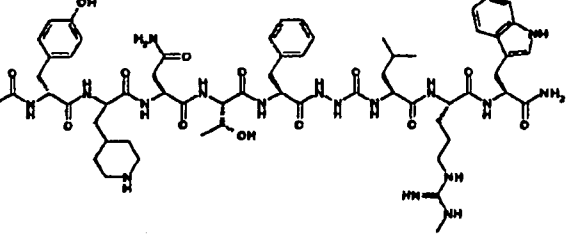
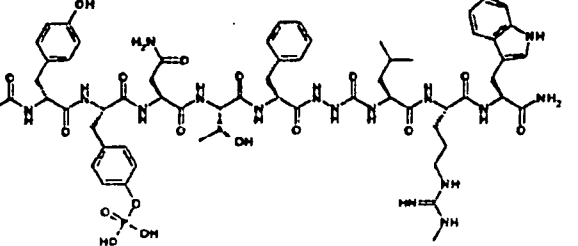
746	
747	
748	
749	
750	

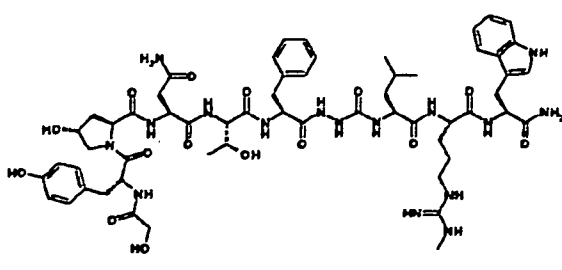
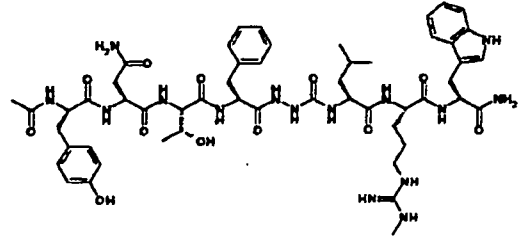
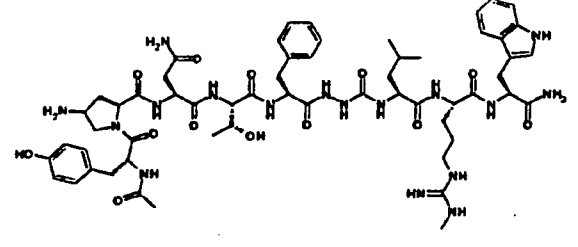
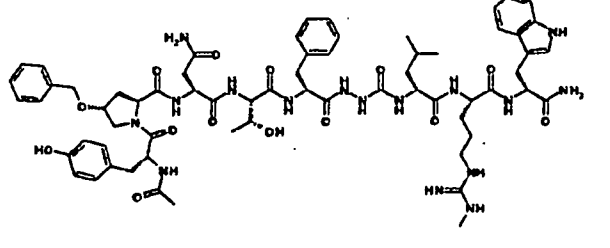
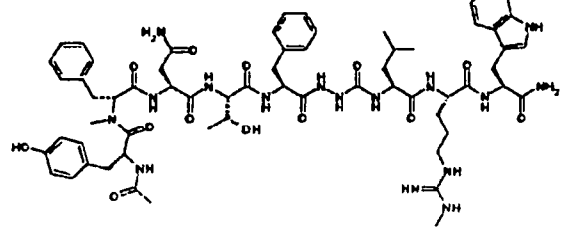


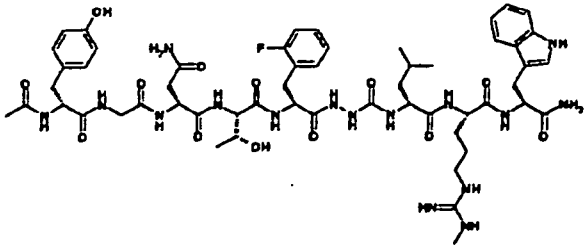
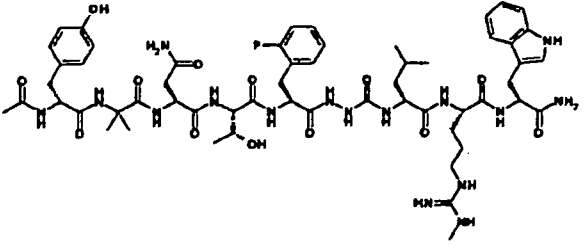
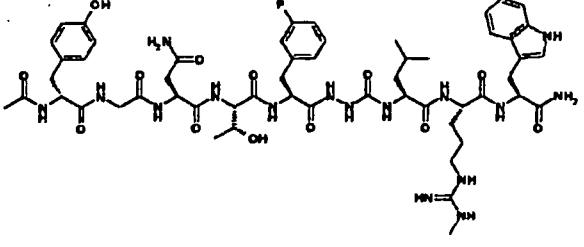
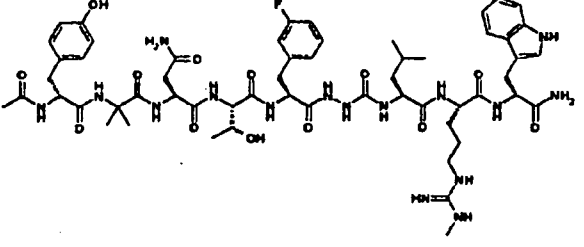
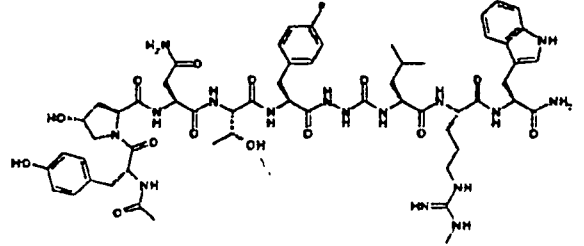
754	
755	
756	
757	
758	

<p>759</p>	
<p>760</p>	
<p>763</p>	
<p>764</p>	
<p>765</p>	

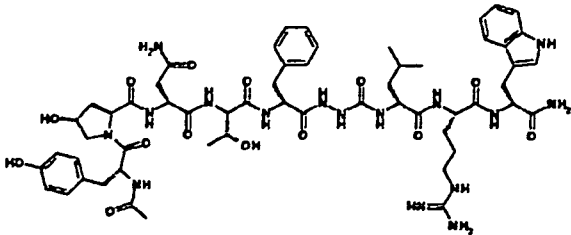
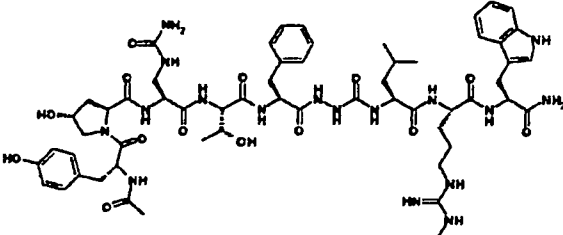
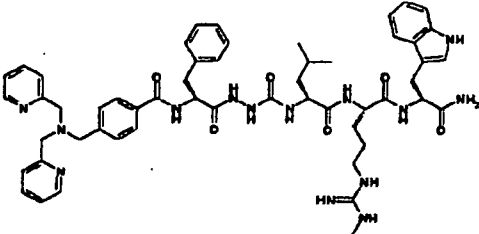
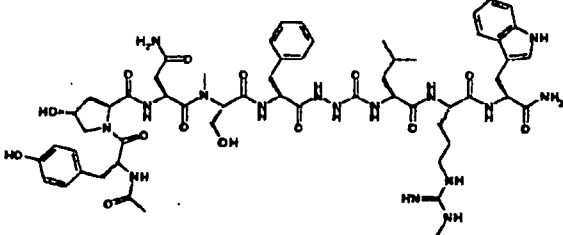
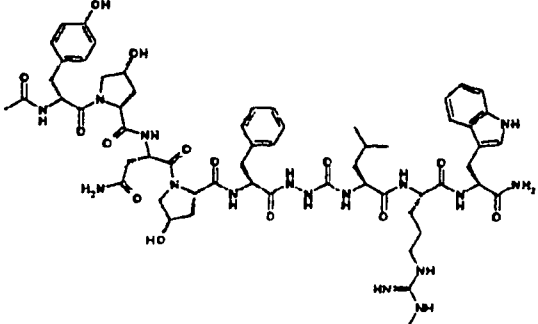
766	
767	
768	
769	
770	

771	
772	
773	
774	
775	

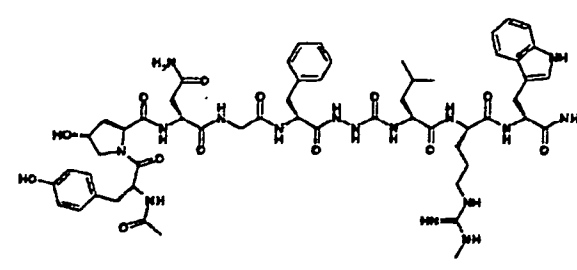
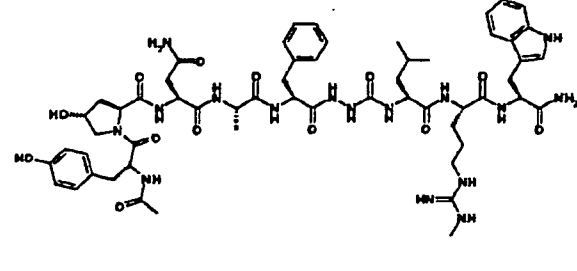
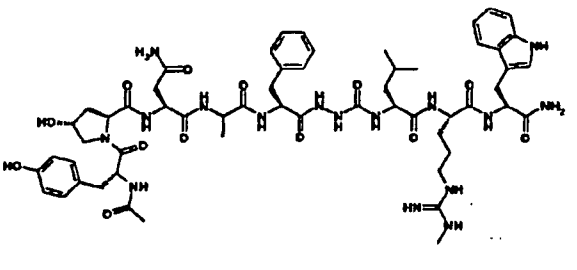
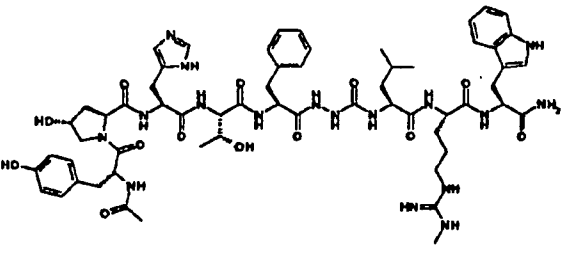
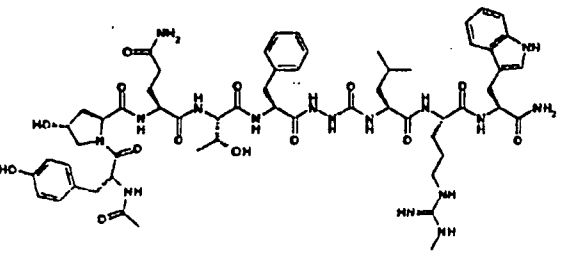
776	
777	
780	
781	
782	

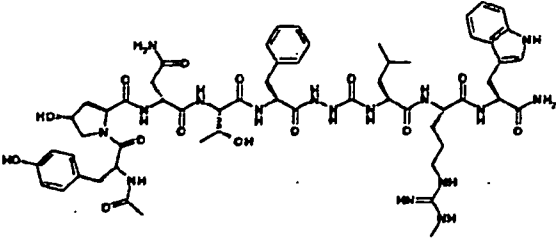
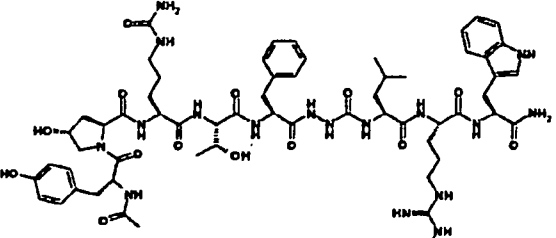
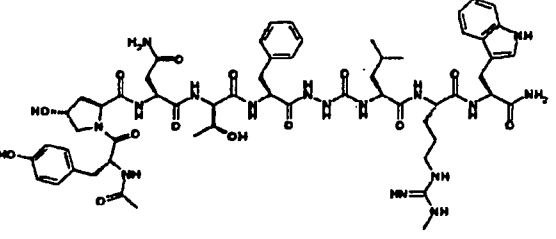
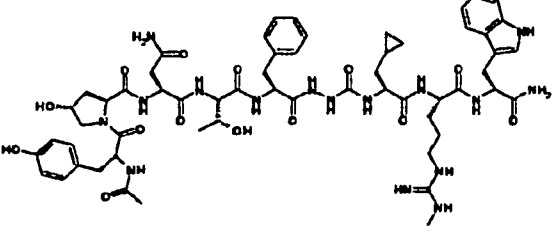
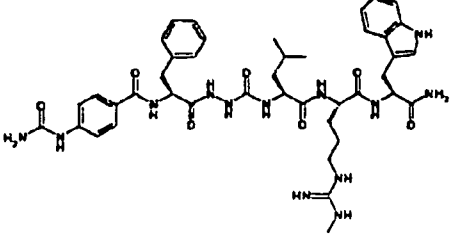
783	
784	
785	
786	
787	

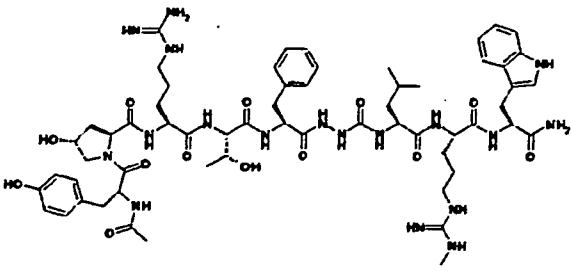
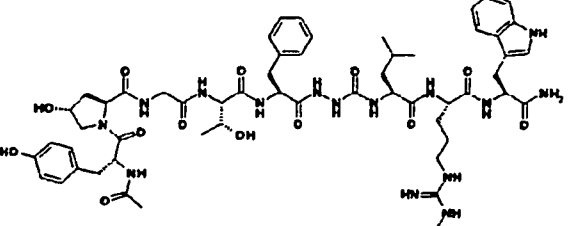
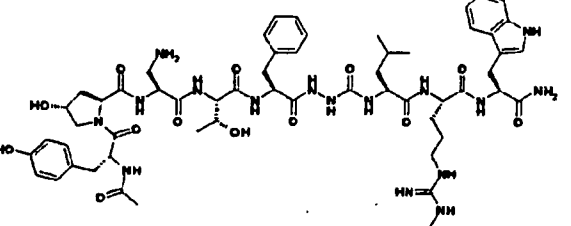
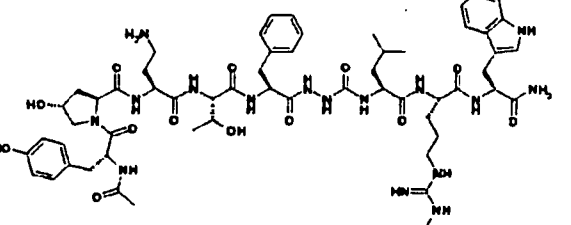
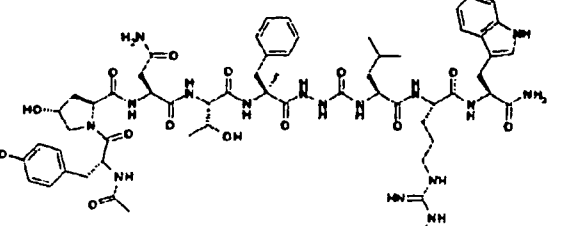
<p>788</p>	
<p>789</p>	
<p>790</p>	
<p>791</p>	
<p>794</p>	

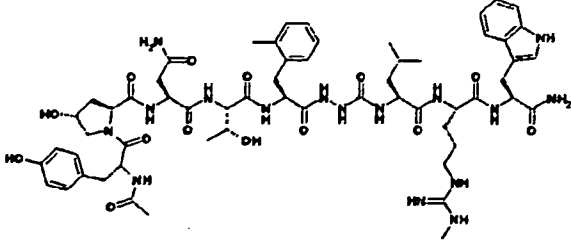
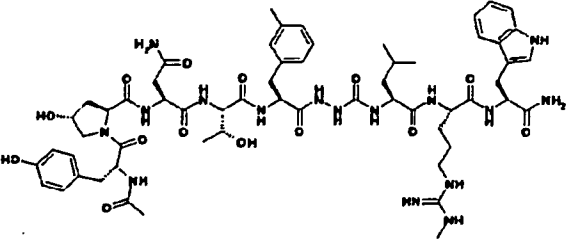
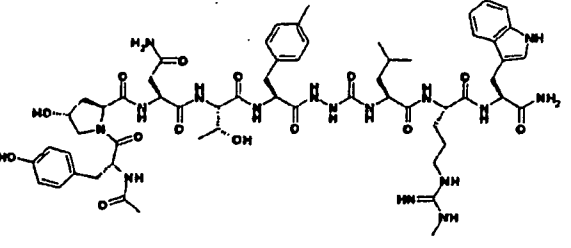
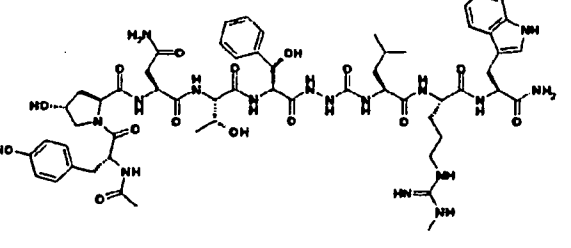
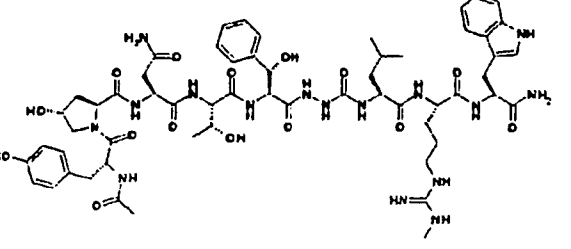
797	
800	
801	
809	
810	

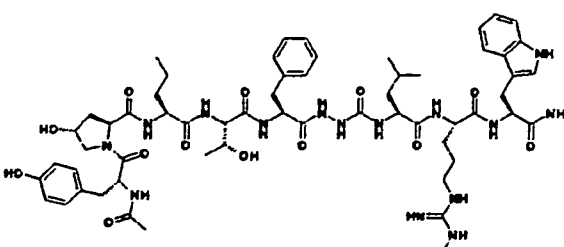
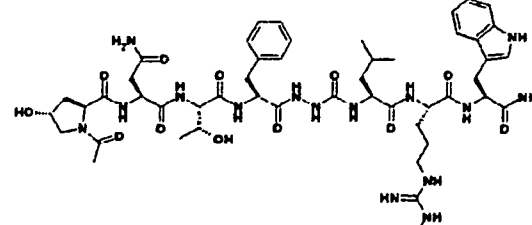
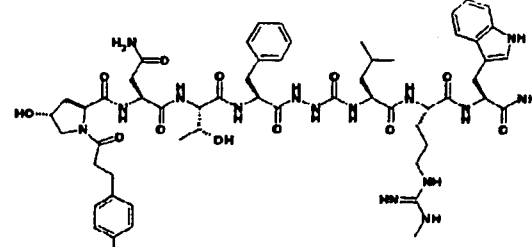
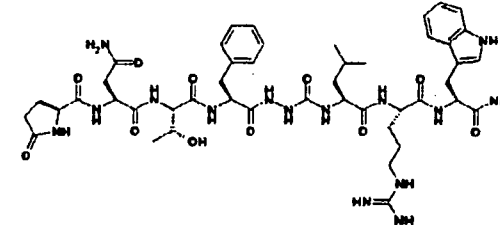
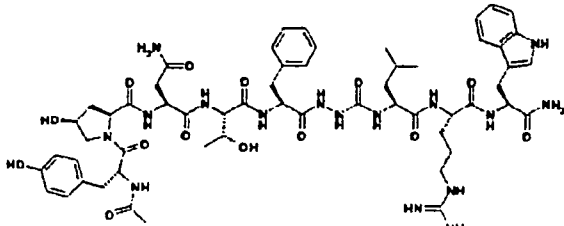


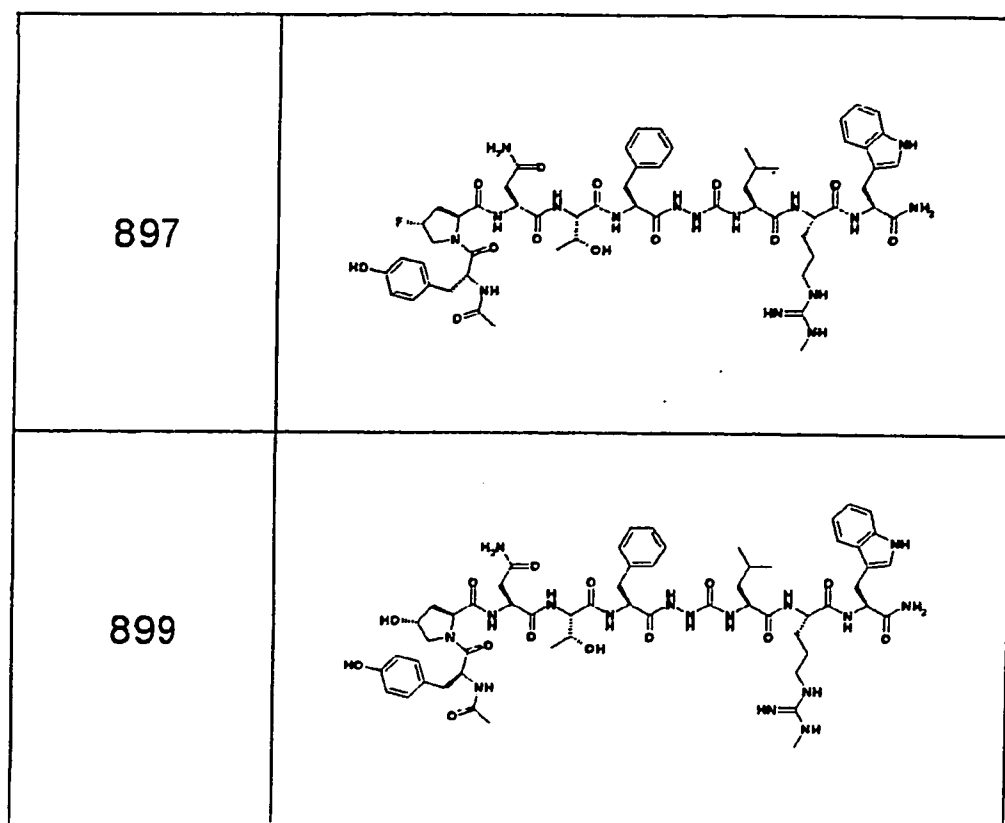
813	
814	
815	
816	
843	

844	
845	
846	
856	
860	

861	
862	
863	
864	
868	

870	
872	
874	
877	
882	

886	
887	
888	
889	
896	



### 試驗例 1

使用 FLIPR 測定細胞內 Ca 離子增加之濃度活性

依照 JPA 2000-312590 所述方法，使用 FLIPR 來測量細胞內 Ca 離子增加之濃度活性。使用 CellPhect 轉染套組 (Amersham Pharmacia Biotech, Inc.)，經由表現型質體 pAK-rOT175 轉染動物細胞至 CHO/dhfr<sup>-</sup>細胞以獲得穩定的表現型細胞株 hOT7T175。首先，添加 240  $\mu$ L 之緩衝液 A (CellPhect 轉染套組所附) 至 9.6  $\mu$ g 之溶於 240  $\mu$ L 蒸餾水的質體 DNA 後攪拌。混合物靜置 10 分鐘後，添加 480  $\mu$ L 之緩衝液 B (CellPhect 轉染套組所附) 至該混合物中，其係激烈攪拌以形成含有 DNA 之脂質體。然後，於 60mm 培養皿上接種培養  $4 \times 10^5$  CHO/dhfr<sup>-</sup>細胞 (得自 ATCC)。於附添有 10% 胎牛血清 (BIOWHITTAKER, Inc.) 的 Ham's F-12 (Nissui

Seiyaku Co., Ltd.) 培養液中、在 37°C，5% 二氧化碳中培養該等細胞 2 天後，滴加 480 mL 之脂質體至培養皿。該等細胞在 37°C，5% 二氧化碳中培養 6 小時後，以無血清之 Ham's F-12 培養液清洗兩次後再添加 3 mL 之 15% 甘油至培養皿上之細胞以處理 2 分鐘。該等細胞再次以無血清之 Ham's F-12 培養液清洗兩次後接著於附添有 10% 胎牛血清的 Ham's F-12 培養液中、在 37°C，5% 二氧化碳中培養 15 小時。經胰蛋白酶 (trypsin) 處理以自培養皿回收打散的細胞。該回收的細胞以  $1.25 \times 10^4$  cells/well 於 6 孔培養盤培養，且在 37°C，5% 二氧化碳於含有 10% 透析胎牛血清 (JRH BIOSCIENCES, Inc.) 之 Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) 培養液 (Nissui Seiyaku Co., Ltd.) 中開始培養。在開始培養細胞後依照在第 1 天及第 2 天更換培養液以去除死亡的細胞，質體-轉染 CHO 轉形體將於該培養液生長而未經轉染的細胞則會逐漸死亡。經培養單離後，近乎 20 個 CHO 轉形體之菌落在第 8 至 10 天持續生長。從這些菌落中之細胞中，以配位體胜肽轉移抑素 (後文簡稱為 hOT7T175/CHO) 選擇顯示出高度反應性的細胞以提供下列實驗。

使用 FLIPR (Molecular Devices, Inc.) 來測量 hOT7T175/CHO 中之細胞內 Ca 離子增加之濃度活性。

再次培養 hOT7T175/CHO 於含有 10% 透析胎牛血清 (後文簡稱為 dFBS) 之 DMEM 培養液 (後文簡稱為 10% dFBS/DMEM) 並供以實驗。以  $15 \times 10^4$  cells/ml 懸浮 hOT7T175/CHO 於

10% dFBS-DMEM。於 FLIPR(黑盤透明底, Coster, Inc.)以  $200 \mu\text{l/well}$  ( $3.0 \times 10^4 \text{ cells}/200 \mu\text{L/well}$ ) 於 96 孔培養盤培養懸浮液, 接著於  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  培養箱(後文稱為細胞盤)培養至隔夜。然後, 混合 21ml 之 HANKS/HBSS (9.8 g 之 HANKS、0.35g 之碳酸氫鈉、20ml 之 1M HEPES; 以 1N 氫氧化鈉調整 pH 至 7.4 後, 經過濾以使混合物為無菌)、 $210 \mu\text{l}$  之 250mM 丙磺舒(Probenecid)及  $210 \mu\text{l}$  之胎牛血清(FBS)(HANKS/HBSS-Probenecid-FBS)。

此外, 將 2 瓶 Fluo3-AM ( $50 \mu\text{g/vial}$ ) 溶於  $21 \mu\text{L}$  之二甲亞砷及  $21 \mu\text{L}$  之 20% 普朗尼克(Pluronic acid)。加入所得之溶液並與上述 10ml 之 HANKS/HBSS-Probenecid-FBS 混合。移除培養液後, 混合物以  $100 \mu\text{l each/well}$  分配至細胞盤, 接著於  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  培養箱(顏料裝載(pigment loading))培養。將胜肽以  $1 \times 10^{-3}\text{M}$  溶於二甲亞砷。以含有 2.5mM 丙磺舒之 HANKS/HBSS、0.2% BSA 及 0.1% CHAPS 稀釋該胜肽溶液。然後將稀釋液移至 96 孔培養盤以用於 FLIPR(V 型底培養盤, Coster, Inc.)(後文稱為樣品盤)。將顏料裝載至細胞盤完成後, 以經添加 2.5mM 丙磺舒至 HANKS/HBSS 而製備之沖洗緩衝液洗滌細胞盤 4 次, 使用細胞盤洗滌機以在洗滌後剩下  $100 \mu\text{L}$  之沖洗緩衝液。以 FLIPR 設定細胞盤及樣品盤, 且使用 FLIPR 裝置自樣品盤自動轉移 0.05ml 之樣本至細胞盤以促進細胞反應。測量細胞內鈣離子濃度於 180 秒通過時間之改變。細胞內 Ca 離子增加之濃度活性[轉移抑素(1-54)之比活性]係顯示於表



2。

[表 2]

化合物編號	比活性	化合物編號	比活性	化合物編號	比活性
708	12.8	747	2.6	789	3.4
709	9.8	748	0.4	790	2.3
710	7.2	749	0.5	791	2.9
712	8.9	750	1.0	794	2.3
713	3.7	754	3.1	797	1.4
714	0.7	755	3.5	800	0.8
715	1.6	756	2.4	801	11.1
716	3.6	757	2.7	809	1.0
717	1.0	758	1.8	810	1.5
718	2.6	759	1.9	813	0.5
719	3.8	760	1.7	814	0.5
720	0.8	763	6.4	815	0.5
721	1.1	764	1.5	816	1.1
722	2.2	765	2.6	843	0.8
723	2.0	766	0.2	844	0.9
724	1.4	767	1.5	845	1.0
725	2.7	768	0.6	846	0.9
726	3.1	769	1.5	856	0.6
727	1.5	770	2.6	860	1.3
728	3.2	771	1.9	861	1.4
730	4.1	772	1.3	862	0.7
731	8.8	773	1.1	863	0.9
732	3.2	774	2.0	864	1.0
734	2.3	775	1.3	868	1.4
735	3.4	776	1.5	870	0.6
736	2.4	777	1.8	872	0.7
737	3.0	780	2.1	874	0.8
738	1.4	781	1.0	877	1.0
739	1.6	782	1.8	882	0.8
740	1.1	783	8.8	886	1.2

742	2.3	784	3.4	888	1.1
743	3.4	785	3.2	896	0.6
744	2.4	786	3.3	897	0.7
745	3.0	787	2.3	899	1.1
746	2.2	788	2.7		

## 試驗例 2

評估成熟雄性大鼠血液睪固酮濃度降低轉移抑素胜肽衍生物

將轉移抑素胜肽衍生物(後文稱為胜肽)溶於 50% DMSO 水溶液(Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)以製備具有 0.03、0.01 或 0.003mM 濃度之胜肽溶液。將此胜肽溶液填滿五個 ALZET 滲透性泵(Model 2001, 體積:0.2ml 釋放率:0.001ml/hr, DURECT Corporation)。該裝填有胜肽溶液之 ALZET 泵在藉由乙醚麻醉以 1pump/animal 下經皮下植入 5 隻 9 周齡之 CD(SD)IGS 雄性大鼠(Charles River Japan, Inc.)的後背。於負控制組中, 同樣各自將裝填 50% DMSO 水溶液至 5 個 ALZET 滲透性泵植入 5 隻雄性 CD(SD)IGS rats(Charles River Japan, Inc.)。這些植入泵的大鼠在正常餵食條件下餵食 6 天。於稱重後, 犧牲動物以收集血液。將含有 0.03ml/ml 血液之抗纖維溶解劑(aprotinin)溶液(Trasylol, Bayer)之 0.1g/ml EDTA.2Na 添加至血液後, 分離血漿並於 1,800 x g 離心 25 分鐘以再獲得血漿。於獲得的血漿中, 利用 0.05ml 至放射免疫分析 (radioimmunoassay)(DPC. 全部睪固酮套組, Diagnostic Products Corporation)以測量各隻大鼠血漿睪固酮濃

度。當吸收胜肽之 5 隻大鼠睪固酮濃度低於放射免疫分析測量限度(0.04ng/ml 之血漿濃度)3 或更大而顯示大鼠的編號時，該等胜肽係列示於下表 3。

[表 3]

化合物編號	化合物編號
720	763
721	765
723	767
726	773
727	775
732	776
734	787
738	788
739	797
742	814
744	856
745	870
746	872
750	874
755	877
756	882
757	888
758	896
759	897

[產業利用性]

根據本發明，係提供具有優異生物活性(抑制癌症轉移

活性、抑制癌症生長活性、刺激激性腺素分泌活性、刺激性激素分泌活性等)之穩定的轉移抑素衍生物。

101年10月30日修正替換頁  
 第1-7頁  
 序列表

第 095147852 號專利申請案  
 101 年 10 月 30 日修正替換頁

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 轉移抑素衍生物及其用途

<130> G06-0075

<150> JP2005-370388

<151> 2005-12-22

<150> JP2006-275843

<151> 2006-10-06

<160> 22

<210> 1

<211> 54

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 1

Gly Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly  
 20 25 30  
 Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn  
 35 40 45  
 Ser Phe Gly Leu Arg Phe  
 50

<210> 2

<211> 162

<212> DNA

<213> 人類

<400> 2

ggtaacttctc tgtctccgcc gccggaatct tctggttctc gtcagcagcc gggctgtct 60  
 gctccgcact ctgcagat cccggctccg cagggtgctg ttctggttca gcgtgaaaa 120  
 gacctgccga actacaactg gaactcttc ggtctgcgtt tc 162

<210> 3

<211> 152

<212> 蛋白質

<213> 小鼠

<400> 3

Met Tyr Leu Arg Phe Gly Val Asp Val Cys Ser Leu Ser Pro Trp Lys  
 5 10 15  
 Glu Thr Val Asp Leu Pro Leu Pro Pro Arg Met Ile Ser Met Ala Ser  
 20 25 30  
 Trp Gln Leu Leu Leu Leu Cys Val Ala Thr Tyr Gly Glu Pro Leu  
 35 40 45  
 Ala Lys Val Ala Pro Gly Ser Thr Gly Gln Gln Ser Gly Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Leu Val Asn Ala Trp Glu Lys Glu Ser Arg Tyr Ala Glu Ser Lys Pro  
 65 70 75 80  
 Gly Ser Ala Gly Leu Arg Ala Arg Arg Ser Ser Pro Cys Pro Pro Val  
 85 90 95  
 Glu Gly Pro Ala Gly Arg Gln Arg Pro Leu Cys Ala Ser Arg Ser Arg  
 100 105 110  
 Leu Ile Pro Ala Pro Arg Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp  
 115 120 125  
 Leu Ser Thr Tyr Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Tyr Gly Arg Arg  
 130 135 140  
 Gln Ala Ala Arg Ala Ala Arg Gly  
 145 150

<210> 4

<211> 456

<212> DNA

<213> 小鼠

<400> 4

atgtatctga gattggcgt tgatgtctgc agcctgagtc cctggaagga gactgtagac 60

ctgcccttc ctcccagaat gatctcaatg gcttcttggc agctgtctgt tctcctctgt 120  
gtcggcacct atggggagcc gctggcaaaa gtgaagcctg gatccacagg ccagcagtcc 180  
ggaccaccagg aactcgttaa tgcttgggaa aaggaatcgc ggtatgcaga gagcaagcct 240  
gggtctgcag ggctgcgcgc tcgtaggtcg tgcctatgcc cgccggttga gggccccgcg 300  
ggggccagc ggccccgtg tgctccccg agtcgcctga tccctgcgcc ccgccggagcg 360  
gtgctgggtgc agcgggagaa ggaactgtcc acctacaact ggaactcctt cggcctgcgc 420  
tacggcagga ggcaggcggc gcggcgagca cggggc 456

<210> 5  
<211> 156  
<212> 蛋白質  
<213> 小鼠

<400> 5  
Met Tyr Leu Arg Phe Gly Val Asp Val Cys Ser Leu Ser Pro Trp Lys  
5 10 15  
Glu Thr Val Asp Leu Pro Leu Pro Pro Arg Met Ile Ser Met Ala Ser  
20 25 30  
Trp Gln Leu Leu Leu Leu Cys Val Ala Thr Tyr Gly Glu Pro Leu  
35 40 45  
Ala Lys Val Ala Pro Leu Val Lys Pro Gly Ser Thr Gly Gln Gln Ser  
50 55 60  
Gly Pro Gln Glu Leu Val Asn Ala Trp Glu Lys Glu Ser Arg Tyr Ala  
65 70 75 80  
Glu Ser Lys Pro Gly Ser Ala Gly Leu Arg Ala Arg Arg Ser Ser Pro  
85 90 95  
Cys Pro Pro Val Glu Gly Pro Ala Gly Arg Gln Arg Pro Leu Cys Ala  
100 105 110  
Ser Arg Ser Arg Leu Ile Pro Ala Pro Arg Gly Ala Val Leu Val Gln  
115 120 125  
Arg Glu Lys Asp Leu Ser Thr Tyr Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg  
130 135 140  
Tyr Gly Arg Arg Gln Ala Ala Arg Ala Arg Gly  
145 150 155

<210> 6  
<211> 468  
<212> DNA  
<213> 小鼠

<400> 6  
atgtatctga gatttggcgt tgatgtctgc agcctgagtc cctggaagga gactgtagac 60  
ctgcccttc ctcccagaat gatctcaatg gcttcttggc agctgtctgt tctcctctgt 120  
gtcggcacct atggggagcc gctggcaaaa gtggcacctt tggtagagcc tggatccaca 180  
ggccagcagt ccggaccoca ggaactcggt aatgcctggg aaaaggaatc gcggtatgca 240  
gagagcaagc ctgggtctgc agggctgcgc gctcgtaggt cgtegccatg cccgcccgtt 300  
gagggccccg cggggcgcca gcggcccctg tgtgcctccc gcagtcgctt gatccctgcg 360  
ccccgaggag cgggtgctgt gcagcgggag aaggacctgt ccacctacaa ctggaactcc 420  
ttcggcctgc gctacggcag gaggcaggcg gcgcgggcag cacggggc 468

<210> 7  
<211> 130  
<212> 蛋白質  
<213> 大鼠

<400> 7  
Met Thr Ser Leu Ala Ser Trp Gln Leu Leu Leu Leu Cys Val Ala  
5 10 15  
Ser Phe Gly Glu Pro Leu Ala Lys Met Ala Pro Val Val Asn Pro Glu  
20 25 30  
Pro Thr Gly Gln Gln Ser Gly Pro Gln Glu Leu Val Asn Ala Trp Gln  
35 40 45  
Lys Gly Pro Arg Tyr Ala Glu Ser Lys Pro Gly Ala Ala Gly Leu Arg  
50 55 60  
Ala Arg Arg Thr Ser Pro Cys Pro Pro Val Glu Asn Pro Thr Gly His  
65 70 75 80  
Gln Arg Pro Pro Cys Ala Thr Arg Ser Arg Leu Ile Pro Ala Pro Arg  
85 90 95  
Gly Ser Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Met Ser Ala Tyr Asn Trp  
100 105 110  
Asn Ser Phe Gly Leu Arg Tyr Gly Arg Arg Gln Val Ala Arg Ala Ala  
115 120 125  
Arg Gly  
130

<210> 8  
<211> 390  
<212> DNA  
<213> 大鼠

<400> 8  
atgacctcgc tggcttcttg gcagctgctg cttctcctct gtgtggcctc ttttggggag 60  
ccactggcaa aaatggcacc tgtgtgaac cctgaaccca caggccaaca gtccggacct 120  
caggaactcg ttaatgcctg gcaaaaagggc ccgctgatg cagagagcaa gcctggggct 180  
gcaggactgc gcgctcgccg aacatcgcca tgcccggcgg tggagaacct cacggggcac 240  
cagcggcccc cgtgtgccac ccgagctcgc ctgatccctg cgccccgagg atcggtgctg 300  
gtgcagcgcg agaaggacat gtcagcctac aactggaact cctttggcct gcgctacggc 360  
aggaggcagg tggcgcgggc ggcacggggc 390

<210> 9  
<211> 398  
<212> 蛋白質  
<213> 人類

<400> 9  
Met His Thr Val Ala Thr Ser Gly Pro Asn Ala Ser Trp Gly Ala Pro  
                  5                  10                  15  
Ala Asn Ala Ser Gly Cys Pro Gly Cys Gly Ala Asn Ala Ser Asp Gly  
                  20                  25                  30  
Pro Val Pro Ser Pro Arg Ala Val Asp Ala Trp Leu Val Pro Leu Phe  
                  35                  40                  45  
Phe Ala Ala Leu Met Leu Leu Gly Leu Val Gly Asn Ser Leu Val Ile  
                  50                  55                  60  
Tyr Val Ile Cys Arg His Lys Pro Met Arg Thr Val Thr Asn Phe Tyr  
                  65                  70                  75                  80  
Ile Ala Asn Leu Ala Ala Thr Asp Val Thr Phe Leu Leu Cys Cys Val  
                  85                  90                  95  
Pro Phe Thr Ala Leu Leu Tyr Pro Leu Pro Gly Trp Val Leu Gly Asp  
                  100                  105                  110  
Phe Met Cys Lys Phe Val Asn Tyr Ile Gln Gln Val Ser Val Gln Ala  
                  115                  120                  125  
Thr Cys Ala Thr Leu Thr Ala Met Ser Val Asp Arg Trp Tyr Val Thr  
                  130                  135                  140  
Val Phe Pro Leu Arg Ala Leu His Arg Arg Thr Pro Arg Leu Ala Leu  
                  145                  150                  155                  160  
Ala Val Ser Leu Ser Ile Trp Val Gly Ser Ala Ala Val Ser Ala Pro  
                  165                  170                  175  
Val Leu Ala Leu His Arg Leu Ser Pro Gly Pro Arg Ala Tyr Cys Ser  
                  180                  185                  190  
Glu Ala Phe Pro Ser Arg Ala Leu Glu Arg Ala Phe Ala Leu Tyr Asn  
                  195                  200                  205  
Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Thr Cys Ala Cys Tyr  
                  210                  215                  220  
Ala Ala Met Leu Arg His Leu Gly Arg Val Ala Val Arg Pro Ala Pro  
                  225                  230                  235                  240  
Ala Asp Ser Ala Leu Gln Gly Gln Val Leu Ala Glu Arg Ala Gly Ala  
                  245                  250                  255  
Val Arg Ala Lys Val Ser Arg Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu Phe  
                  260                  265                  270  
Ala Ala Cys Trp Gly Pro Ile Gln Leu Phe Leu Val Leu Gln Ala Leu  
                  275                  280                  285  
Gly Pro Ala Gly Ser Trp His Pro Arg Ser Tyr Ala Ala Tyr Ala Leu  
                  290                  295                  300  
Lys Thr Trp Ala His Cys Met Ser Tyr Ser Asn Ser Ala Leu Asn Pro  
                  305                  310                  315                  320  
Leu Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ser His Phe Arg Gln Ala Phe Arg Arg  
                  325                  330                  335  
Val Cys Pro Cys Ala Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Gly  
                  340                  345                  350  
Pro Ser Asp Pro Ala Ala Pro His Ala Glu Leu His Arg Leu Gly Ser  
                  355                  360                  365  
His Pro Ala Pro Ala Arg Ala Gln Lys Pro Gly Ser Ser Gly Leu Ala  
                  370                  375                  380  
Ala Arg Gly Leu Cys Val Leu Gly Glu Asp Asn Ala Pro Leu  
                  385                  390                  395

<210> 10  
<211> 1194  
<212> DNA  
<213> 人類

<400> 10  
atgcacaccg tggctacgtc cggacceaac gcgtcctggg gggcaccggc caacgcctcc 60  
ggctgcccgg gctgtggcgc caacgcctcg gacggcccag tcccttcgcc gcgggcccgtg 120  
gacgcctggc tcgtgccgtc ctcttcggcg gcgctgatgc tgctgggacct ggtggggaac 180  
tcgctgggtca tctacgtcat ctgccgccac aagccgatgc ggaccgtgac caacttctac 240  
atcgccaacc tggcggccac ggacgtgacc ttctctctgt gctgcgtccc cttcacggcc 300  
ctgctgtacc cgtgcccgg ctgggtgctg ggcgacttca tigtcaagtt cgtcaactac 360  
atccagcagg tctcgggtga ggccacgtgt gccactctga ccgccatgag tgtggaccgc 420  
tggtacgtga cgggtgtccc gttgcgcgcc ctgcaccgcc gcacgcccgc cctggcgctg 480  
gctgtcagcc tcagcatctg ggtaggtctt cggcgggtgt ctgcgccggt gctcgcctg 540  
caccgcctgt caccggggcc gcgcgcctac tgcagtgagg ccttccccag ccgcgccctg 600  
gagcgcgcct tcgcaactgta caacctgctg gcgctgtacc tgctgccgct gctcgcacc 660  
tgcgcctgct atgcccgcac gctgcgccac ctgggcccgg tgcctgtgc ccccgcgcc 720  
gccgatagcg cctgcaggg gcaggtgctg gcagagcgcg caggcgcctg gcgggccaag 780  
gtctcgcggc tgggtggcggc cgtggctctg ctcttcgccg cctgctgggg ccccatccag 840  
ctgttctgg tgtgcaggc gctgggcccc gcgggctcct ggcaccacg cagctacgcc 900  
gcctacgcgc ttaagacctg ggctcaactgc atgtcctaca gcaactcgc gctgaaccg 960  
ctgctctacg ccttctctgg ctcgcaactc cgacaggcct tccgcgcgt ctgcccctgc 1020  
gcgccgcgcc gccccgccg cccccgccg cccggaccct cggaccccgc agccccacac 1080  
gaggagctgc accgcctggg gtcccaccg gccccgccca gggcgcagaa gccagggagc 1140  
agtgggctgg ccgcgcgcgg gctgtgcctc ctgggggagg acaacgcccc tctc 1194

<210> 11  
<211> 396  
<212> 蛋白質  
<213> 大鼠

<400> 11  
Met Ala Ala Glu Ala Thr Leu Gly Pro Asn Val Ser Trp Trp Ala Pro  
5 10 15  
Ser Asn Ala Ser Gly Cys Pro Gly Cys Gly Val Asn Ala Ser Asp Gly  
20 25 30  
Pro Gly Ser Ala Pro Arg Pro Leu Asp Ala Trp Leu Val Pro Leu Phe  
35 40 45  
Phe Ala Ala Leu Met Leu Leu Gly Leu Val Gly Asn Ser Leu Val Ile  
50 55 60  
Phe Val Ile Cys Arg His Lys His Met Gln Thr Val Thr Asn Phe Tyr  
65 70 75 80  
Ile Ala Asn Leu Ala Thr Asp Val Thr Phe Leu Leu Cys Cys Val  
85 90 95  
Pro Phe Thr Ala Leu Leu Tyr Pro Leu Pro Thr Trp Val Leu Gly Asp  
100 105 110  
Phe Met Cys Lys Phe Val Asn Tyr Ile Gln Gln Val Ser Val Gln Ala  
115 120 125  
Thr Cys Ala Thr Leu Thr Ala Met Ser Val Asp Arg Trp Tyr Val Thr  
130 135 140  
Val Phe Pro Leu Arg Ala Leu His Arg Arg Thr Pro Arg Leu Ala Leu  
145 150 155 160  
Thr Val Ser Leu Ser Ile Trp Val Gly Ser Ala Ala Val Ser Ala Pro  
165 170 175  
Val Leu Ala Leu His Arg Leu Ser Pro Gly Pro His Thr Tyr Cys Ser  
180 185 190  
Glu Ala Phe Pro Ser Arg Ala Leu Glu Arg Ala Phe Ala Leu Tyr Asn  
195 200 205  
Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Thr Cys Ala Cys Tyr  
210 215 220  
Gly Ala Met Leu Arg His Leu Gly Arg Ala Ala Val Arg Pro Ala Pro  
225 230 235 240  
Thr Asp Gly Ala Leu Gln Gly Gln Leu Leu Ala Gln Arg Ala Gly Ala  
245 250 255  
Val Arg Thr Lys Val Ser Arg Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu Phe  
260 265 270  
Ala Ala Cys Trp Gly Pro Ile Gln Leu Phe Leu Val Leu Gln Ala Leu  
275 280 285  
Gly Pro Ser Gly Ala Trp His Pro Arg Ser Tyr Ala Ala Tyr Ala Leu  
290 295 300  
Lys Ile Trp Ala His Cys Met Ser Tyr Ser Asn Ser Ala Leu Asn Pro  
305 310 315 320  
Leu Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ser His Phe Arg Gln Ala Phe Cys Arg  
325 330 335  
Val Cys Pro Cys Gly Pro Gln Arg Gln Arg Arg Pro His Ala Ser Ala  
340 345 350  
His Ser Asp Arg Ala Ala Pro His Ser Val Pro His Ser Arg Ala Ala  
355 360 365



His Pro Val Arg Val Arg Thr Pro Glu Pro Gly Asn Pro Val Val Arg  
370 375 380  
Ser Pro Ser Val Gln Asp Glu His Thr Ala Pro Leu  
385 390 395

<210> 12  
<211> 1188  
<212> DNA  
<213> 大鼠

<400> 12  
atggcgcag aggcgacgtt gggccgaac gtgagctggt gggctccgtc caacgcttcg 60  
ggatgcccg gctgcggtgt caatgcctcg gatggcccag gctccgcgcc aaggcccctg 120  
gatgcctggc tggtgcccct gttttcgcct gccctaagt tgctggggct agtcgggaac 180  
tcactgggtca tcttcgttat ctgccccac aagcacatgc agaccgtcac caatttctac 240  
atcgtaace tggcggccac agatgtcact ttccttctgt gctgctacc cttcaccgag 300  
ctcctctatc cgctgccac ctgggtgctg ggagacttca tgtgcaaatt cgtcaactac 360  
atccagcagg tctcggtgca agccacatgt gccactttga cagccatgag tgtggaccgc 420  
tggtagctga ctgtgttccc gctgcgtgca cttaccgcc gcaactccgc cctggcccctg 480  
actgtcagcc ttagcatctg ggtgggttcc gcagctgttt ccgccccggt gctggctctg 540  
caccgctgt cgccggggcc tcacacctac tgcagtgagg cgtttcccag ccgtgccttg 600  
gagcgcgctt tcgcgctca caacctgctg gccctatacc tgctgcccgt gctcgcacc 660  
tgcgctgct acggtgccat gctgcgccac ctgggcccgc ccgctgtac ccccgcacc 720  
actgatggcg ccctgcaggg gcagctgcta gcacagcgcg ctggagcagt gcgcaccaag 780  
gtctcccggc tgggtggcgc tgtcgtcctg ctcttcgccc cctgtgggg cccgatccag 840  
ctgttctgg tgcctcaagc ctggggccc tcgggggctc ggcaccctcg aagctatgcc 900  
gcctacgcg tcaagatctg gctcactgc atgtcctaca gcaattctgc gctcaaccgc 960  
ctgctctatg ccttctggg tcccacttc agacaggcct tctgccgctg gtgccctgc 1020  
ggcccgaac gccagcgtc gccccacgcg tcagcgcact cggaccgagc cgcaccccat 1080  
agtgtgccg acagccggg tgcgcaccct gtcgggtca ggacccccga gcctgggaac 1140  
cctgtggtgc gctcgcctc tgttcaggat gaacacactc cccactc 1188

<210> 13  
<211> 396  
<212> 蛋白質  
<213> 小鼠

<400> 13  
Met Ala Thr Glu Ala Thr Leu Ala Pro Asn Val Thr Trp Trp Ala Pro  
1 5 10 15  
Ser Asn Ala Ser Gly Cys Pro Gly Cys Gly Val Asn Ala Ser Asp Asp  
20 25 30  
Pro Gly Ser Ala Pro Arg Pro Leu Asp Ala Trp Leu Val Pro Leu Phe  
35 40 45  
Phe Ala Thr Leu Met Leu Leu Gly Leu Val Gly Asn Ser Leu Val Ile  
50 55 60  
Tyr Val Ile Cys Arg His Lys His Met Gln Thr Val Thr Asn Phe Tyr  
65 70 75 80  
Ile Ala Asn Leu Ala Thr Asp Val Thr Phe Leu Leu Cys Cys Val  
85 90 95  
Pro Phe Thr Ala Leu Leu Tyr Pro Leu Pro Ala Trp Val Leu Gly Asp  
100 105 110  
Phe Met Cys Lys Phe Val Asn Tyr Ile Gln Gln Val Ser Val Gln Ala  
115 120 125  
Thr Cys Ala Thr Leu Thr Ala Met Ser Val Asp Arg Trp Tyr Val Thr  
130 135 140  
Val Phe Pro Leu Arg Ala Leu His Arg Arg Thr Pro Arg Leu Ala Leu  
145 150 155 160  
Ala Val Ser Leu Ser Ile Trp Val Gly Ser Ala Ala Val Ser Ala Pro  
165 170 175  
Val Leu Ala Leu His Arg Leu Ser Pro Gly Pro Arg Thr Tyr Cys Ser  
180 185 190  
Glu Ala Phe Pro Ser Arg Ala Leu Glu Arg Ala Phe Ala Leu Tyr Asn  
195 200 205  
Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Thr Cys Ala Cys Tyr  
210 215 220  
Gly Ala Met Leu Arg His Leu Gly Arg Ala Ala Val Arg Pro Ala Pro  
225 230 235 240  
Thr Asp Gly Ala Leu Gln Gly Gln Leu Leu Ala Gln Arg Ala Gly Ala  
245 250 255  
Val Arg Thr Lys Val Ser Arg Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu Phe  
260 265 270  
Ala Ala Cys Trp Gly Pro Ile Gln Leu Phe Leu Val Leu Gln Ala Leu  
275 280 285  
Gly Pro Ser Gly Ala Trp His Pro Arg Ser Tyr Ala Ala Tyr Ala Val

```

      290                295                300
Lys Ile Trp Ala His Cys Met Ser Tyr Ser Asn Ser Ala Leu Asn Pro
305                310                315                320
Leu Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ser His Phe Arg Gln Ala Phe Cys Arg
                325                330                335
Val Cys Pro Cys Cys Arg Gln Arg Gln Arg Arg Pro His Thr Ser Ala
                340                345                350
His Ser Asp Arg Ala Ala Thr His Thr Val Pro His Ser Arg Ala Ala
                355                360                365
His Pro Val Arg Ile Arg Ser Pro Glu Pro Gly Asn Pro Val Val Arg
                370                375                380
Ser Pro Cys Ala Gln Ser Glu Arg Thr Ala Ser Leu
385                390                395

```

<210> 14  
 <211> 1188  
 <212> DNA  
 <213> 小鼠

<400> 14

```

atggccaccg aggcgacatt ggctcccaat gtgacctggt gggctccgtc caacgcttca 60
ggatgccccag gctgcgggtgt caacgcctcg gatgaccag gctctgcgcc aagggcccctg 120
gatgcctggc tggttcccct gtttttcgct acactcatgt tgcctgggct ggtcggaaac 180
tcattggtca tctacgttat ctgccgccac aagcacatgc agacagtac caacttctac 240
atcgctaacc tggctgccac agacgtcaact ttctactgt gctgcgtgcc cttcaccgca 300
ctcctctacc cgctgccgcg ctgggtgctg ggagacttca tgtgcaaatt cgtcaactac 360
atccagcagg tctcgggtgca agccacatgt gccactctga cggccatgag tgtggaccgc 420
tggtatgtga ctgtgttccc gctgcgtgca cttcaccgcc gcactccgcg cctggcccctg 480
gctgtcagcc tcagcatctg ggtggggca gcagctgtgt ccgcccgggt gctggcccctg 540
caccgectgt cgccagggcc tcgcacctac tgcagcgagg cgtttcccag ccgcgcctg 600
gagcgcgect tcgcgtctca caacctgctg gctctatata tgcctgccct gctcgcacc 660
tgcgctgct acggcgccat gctgcgccac ctgggccgtg cggctgtacg ccccgcacc 720
actgacggcg ccctgcaggg acagctgcta gcacagcgcg ccggagcagt ggcaccaag 780
gtctcccggc tggttggccc tgtcgtcctg ctcttcgccc cctgctgggg cccgatccag 840
ctgttcctgg tgcttcaagc cctggggccc tcgggggcct ggcaccctcg aagctatgcc 900
gcctacgcgg tcaagatctg ggctcactgc atgtcctaca gcaactcggc gctcaatccg 960
ctgctctatg ctttctctgg ttcacacttc agacaggcct tctgcccgct gtgccctgc 1020
tgccggcaac gccagcgccc gccccacag tcagcgcaact cggaccgagc tgcaactcac 1080
actgtgccgc acagccgtgc tgcgaccct gtgcggatca ggagcccgga gcctgggaac 1140
cctgtggtgc gctcggcctg cgctcagagt gaacgcaact cctcaactc 1188

```

<210> 15  
 <211> 15  
 <212> 蛋白質  
 <213> 人造

<220>  
 <223> C 端為醯胺形式(-CONH2)之多肽

<400> 15

```

Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Phe
1          5          10          15

```

<210> 16  
 <211> 10  
 <212> 蛋白質  
 <213> 人造

<220>  
 <223> C 端為醯胺形式(-CONH2)之多肽

<400> 16

```

Tyr Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Phe
1          5          10

```

<210> 17  
 <211> 9  
 <212> 蛋白質  
 <213> 人造

<220>  
 <223> C 端為醯胺形式(-CONH2)之多肽

<400> 17

```

Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Phe

```

1 5 9

<210> 18  
 <211> 8  
 <212> 蛋白質  
 <213> 人造

<220>  
 <223> C 端為醯胺形式(-CONH2)之多肽

<400> 18  
 Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Phe  
 1 5 8

<210> 19  
 <211> 45  
 <212> DNA  
 <213> 人類

<400> 19  
 aaggacctgc cgaactacaa ctggaactcc ttcggcctgc gcttc 45

<210> 20  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> 人類

<400> 20  
 tacaactgga actccttcgg cctgcgcttc 30

<210> 21  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> 人類

<400> 21  
 aactggaact ccttcggcct gcgcttc 27

<210> 22  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> 人類

<400> 22  
 tggaactcct tcggcctgcg cttc 24

## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

Ac-D-Tyr-Aze(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 720)、

Ac-D-Tyr-Pic(2)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 721)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 723)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 726)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 727)、

Ac-D-Tyr-D-NMeAla-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 732)、

Ac-D-Tyr-Izc-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 734)、

Ac-D-Tyr-D-Gln-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 738)、

Ac-D-Tyr-D-His-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-  
Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 739)、

Ac-D-Tyr-Ala-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 742)、

Ac-D-Tyr-Ser-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 744)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 745)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 746)、

Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 750)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 755)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 756)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 757)、

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 758)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 759)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 763)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 765)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 767)、

Ac-D-Tyr-His(3Me)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 773)、

Ac-D-Tyr-Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 775)、  
羥乙醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 776)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 787)、  
Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 788)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>  
(化合物編號 797)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Ala-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub>(化合物編號 814)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Ala(cPr)-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 856)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(2Me)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 870)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(3Me)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 872)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Me)-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 874)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-蘇-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>(化合物編號 877)、  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-赤-Ser(3 苯基)-AzaGly-Leu-  
Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 882)、

3-(對羥基苯基)丙醯基-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 888)、  
Ac-D-Tyr-cisHyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 896)、或  
Ac-D-Tyr-Pro(4F)-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 897)。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 723)、

Ac-D-Tyr-Gly-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 726)、

Ac-D-Tyr-Aib-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 727)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 746)、或

Ac-D-Tyr-Lys-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 756)、

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe(3F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 757)、

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 767)、

羥乙醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 776)、或

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 787)。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 723)。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

Ac-D-Tyr-Glu-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp  
-NH<sub>2</sub> (化合物編號 746)。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4Cl)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 767)。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

羥乙醯基-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg  
(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 776)。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之轉移抑素衍生物或其鹽，其係：

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe(4F)-AzaGly-Leu-Arg(Me)  
-Trp-NH<sub>2</sub> (化合物編號 787)。

8. 一種醫藥劑，其係包括申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之轉移抑素衍生物或其鹽。



9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為抑制癌症轉移之藥劑或抑制癌症生長之藥劑。
10. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為預防或治療癌症之藥劑。
11. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為控制胎盤功能之藥劑。
12. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為預防或治療絨毛膜癌、胞狀畸胎 (hydatid mole)、侵襲性葡萄胎 (invasive mole)、流產、胎兒發育不全、異常葡萄糖代謝作用、異常血脂代謝作用或引產之藥劑。
13. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為促進性腺功能之藥劑。
14. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為預防或治療激素-依賴型癌症、不孕症、子宮內膜異位症、早期青春期或子宮之畸瘤之藥劑。
15. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為誘導或刺激排卵之藥劑。
16. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為激性腺素促泌素 (secretagogue) 藥劑或性激素促泌素藥劑。
17. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為用於預防或治療阿耳滋海默症 (Alzheimer's disease)、自閉症或中度知能障礙 (cognitive impairment) 之藥劑。
18. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為激性腺素或性激素之下調節 (down-regulating) 藥劑。

19. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥劑，其為用於預防或治療  
激素依賴型癌症之藥劑。