

公 告 本

383318

申請日期	84.10.30
案 號	82111461
類 別	C.8469/02, A61K 31/285

A4
C4

383318

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新穎聚合物，其製備方法及含其之醫藥組合物
	英 文	Novel Polymers, the Process for Their Preparation and the Pharacetical Composition Contains Them
二、發明 創作人	姓 名	曹惠露 (Hwei-Ru Tsou)
	國 籍	美國
	住、居所	美國紐約州10956羅克蘭畢伯利廣場7號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氰胺公司 American Cyanamid Company
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州07940曼迪森5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡E·貝格 (Egon E. Berg)

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

① 1994年 11月 1日 08/332,661

② 1995年 8月 29日 08/521,505

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

1. 發明領域

本發明係有關新穎有機化合物，且更特而言之，係有關於哺乳動物中有效作為抗癌劑和抑制腫瘤生長的新穎聚合之1,4-雙[(環-取代之)烷胺基]噁酮，噁吡唑，氮雜-噁酮和二氮雜-噁酮化合物。

更特而言之，本發明係有關從與其他單體，即二酐分子共聚之噁酮，噁吡唑，氮雜-噁酮和二氮雜-噁酮單體合成之共聚物的製備和用途。

2. 相關技藝之說明

在假定經過從巨子分中藥物之緩慢釋放延長藥物的血漿含量及達到腫瘤之有利吸收的嚐試中，巨分子已作為藥物載體。巨分子載體之中，二乙烯醚-順丁烯二酸酐(MVE)共聚物已被廣泛研究。MVE共聚物包含複數個酐環，其使得容易使用帶有親核基如 $-NH_2$ ， $-OH$ 和 $-SH$ 之抗癌劑官能化。再者，當各酐環以藥物分子官能化時，羧基被產生。因此，MVE共聚物可共價鍵結大量親脂性抗癌劑，同時保持水溶解度。

MVE共聚物已與包括各種5-氟尿苷啶，紅比黴素(daunomycin)，阿黴素(adriamycin)， β -D-阿糖呋喃基胞嘧啶(arabinofuranosylcytosine)和氨甲蝶呤(methotrexate)之治療活性抗癌劑共價鍵結而具有各種結果。一些MVE-鍵結之試劑證明於活體內抗癌評估期間具較高治療效果和較低毒性，而其他當與起源藥物比較則效力上不增加。

五、發明說明(2)

美國專利第4,520,162號揭示與阿黴素鍵結之MVE共聚物顯示比阿黴素顯著較高之治療效力和較低之毒性，但與MVE共聚物結合之紅比黴素僅產生較紅比黴素最低限度的優點。即，MVE共聚物對相同抗瘤藥物上不同位置的附著產生具不同抗瘤括性之結合物。例如，經醯胺鍵聯至MVE共聚物之阿黴素(美國專利第4,520,162號)顯示比經酯鍵聯(比利時專利第902,344號)之相當的結合為高之抗瘤活性。再者，美國專利第4,520,162號證明不同程度之藥物結合(即，阿糖呋喃基胞嘧啶)在抗瘤活性亦產生不同效果。

使用於本發明之蒽醌類，蒽吡啶類，氮雜-蒽醌類和二氮雜-蒽醌類為一種具有蒽部分之化合物的族群，其中(美托苦酮(mitoxantrone)為代表之成員。美托苦酮被指為用於人類急性非淋巴球性白血病，和乳房瘤之治療(於加拿大和其他國家，但不在美國)。同時該等試劑顯示優異抗瘤活性，其對正常細胞亦呈現毒性。例如，美托苦酮之施藥伴隨脊髓抑制以及其他副作用。

於一同在申請的申請案中，系列號037,149，申請於1993年，3月25日，合成之蒽抗腫瘤化合物係與乙烯醚和順丁烯二酸酐(MVE)之共聚物部分水解產物共價結合或混合且呈現比當單獨施藥之各試劑為高的抗瘤活性。

美國專利第4,526,788號描述有效作為抗瘤劑的新穎聚合之1,4-雙[(1,3-噁唑啉-3-基)烷基]蒽醌類，其係藉由1,4-雙-[(2-羥烷基)烷基]蒽醌類與二醛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

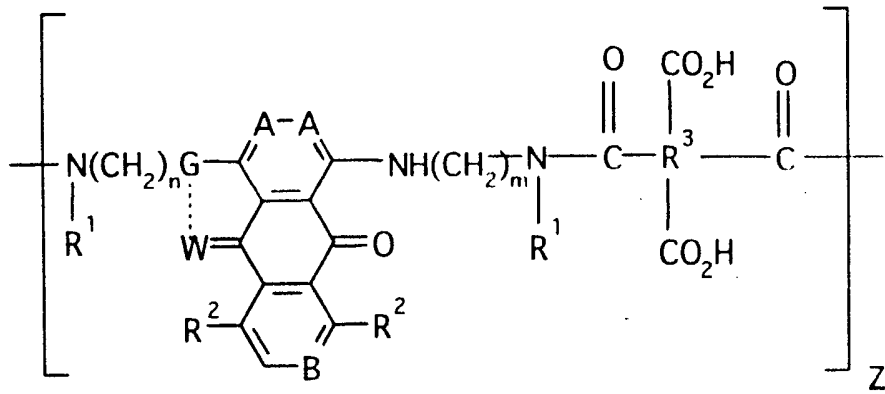
五、發明說明(3)

類之縮合反應製備。然而，此系列之聚合物為非水溶性。該聚合物必須以懸浮液腹膜內施藥至哺乳動物。再者，此系列之聚合物僅試驗抗哺乳動物淋巴球性白血病 P388 和黑變性黑色素瘤 B16。

本發明提供一種製備除腹膜內路徑之外藉由靜脈注射路徑以懸浮液容易地施藥的可溶性聚合物之方法。該等新穎之聚合物加強噁醌類，噁吡唑類，氮雜-噁醌類和二氮雜-噁醌類之抗瘤活性。與來源藥物比較，該等聚合物具有較高抗瘤活性及不僅對哺乳動物 P388 白血病，對一些固體腫瘤亦具有較好治療指數。

發明之概述

根據本發明，提供一種具有抗瘤活性及有效用於治療癌症之新穎式 I 聚合物，



式 I

其中：

A 和 B 為 CH 或 N 及當 B 為 N 時，A 為 CH；

W 為 O 或 N 及當 W 為 O 時，G 為 NH 及當 W 為 N 時，G 為

五、發明說明(4)

N 和虛線為一鍵；

R¹ 為相同或不同且選自 H，-(CH₂)_nOH，直鏈或支鏈低級烷基(C₁-C₄)和 3，4，5，6 或 7 個碳原子之碳環；

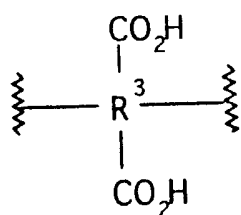
R² 為相同或不同且選自 H，OR，鹵素或-NRR'；

R 和 R' 為相同或不同且選自 H 或低級烷基(C₁-C₄)；

m 和 n 為相同或不同且為 2 或 3；

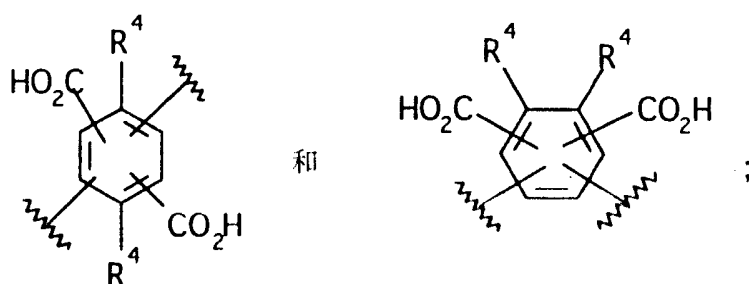
Z 為 1 至 100；

及該部分



為

(1) 一種具下列結構之苯基：

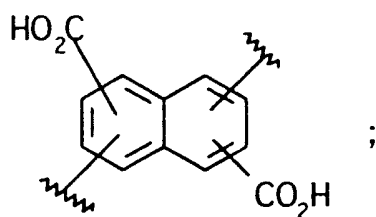


其中各羧酸基係鄰接至具有附於聚合物主鏈之取代基的碳環；

R⁴ 為相同或不同且選自 H，CF₃ 和苯基；

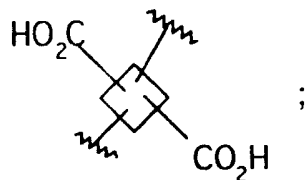
(2) 一種具下列結構之萘：

五、發明說明(5)

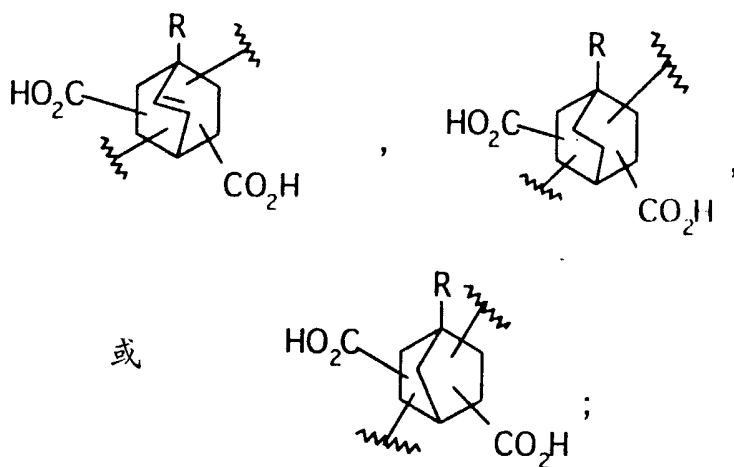


其中各羧酸基係鄰接至具有附於聚合物主鏈之取代基的碳環；

(3) 一種具下列結構之環丁烷：

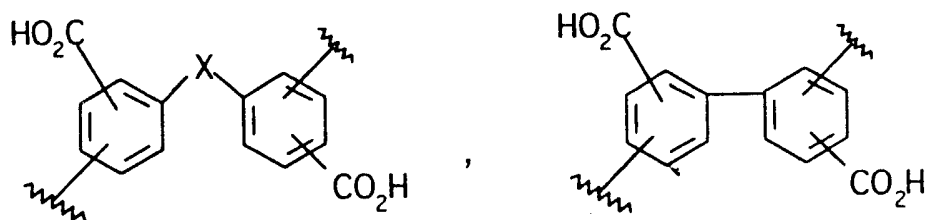


(4) 一種具下列結構之雙環：

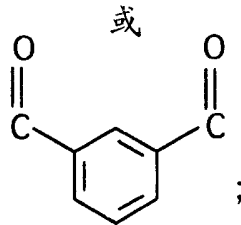
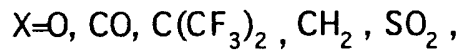


其中 R 如前文所定義；

(5) 一種具下列結構之環系：

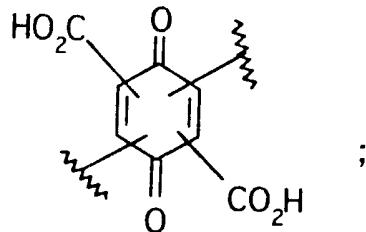


五、發明說明(6)



其中各羧酸基係鄰接至具有附於聚合物主鏈之取代基的碳環；

⑥ 一種具下列結構之氫醌：



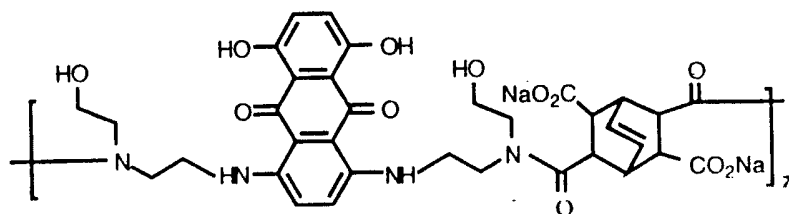
及該等聚合物之藥學上可接受鹽。

本發明亦提供製造和使用治療癌症的新穎聚1,4-雙[(環取代之)烷胺基]蒽醌，蒽吡啶，氮雜-蒽醌和二氮雜-蒽醌化合物之方法。該蒽醌，蒽吡啶，氮雜-蒽醌和二氮雜-蒽醌化合物係選自如5,8-二羥基-1,4-雙[[2-[(2-羥乙基)胺基]乙基]胺基]-9,10-蒽二酮二鹽酸鹽，(mitoxantrone)，1,4-雙[(2-胺乙基)胺基]-5,8-二羥基-蒽醌二鹽酸鹽，9,10-蒽二羧醛雙(2-咪唑啉-2-基亞肼)(bisantrene)，2,5-雙[[2-[(2-羥乙基)-胺基]乙基]胺基]-7-羥基-蒽并[1,9-cd]吡啶-6(2H)-酮，6,9-雙[(2-胺乙基)-胺基]-苯并[g]異喹啉-5,10-二酮和1,4-雙[N-(2-(2-羥乙基胺基)乙基)-胺基]-2,3-二氮雜-蒽-9,

五、發明說明(7)

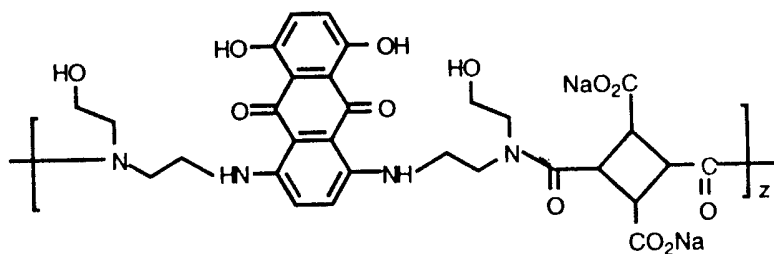
10-二酮和其同系物，異構物及類似物之抗腫瘤化合物。

該等共價地結合之化合物顯示比單獨單體為高的抗瘤活性。該等聚合物顯示抗一些單獨使用單體是無活性之腫瘤的抗瘤活性。本發明之一個聚合物聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羰基-(3,6-二羧基雙環[2.2.2]-辛-7-烯基-2,5-二基)羰基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-蒎二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]於本文參考如 MITO-BOETDA。



MITO-BOETDA

本發明之一個聚合物聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羰基-2,4-二羧基-1,3-環丁二基)羰基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-蒎二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]於本文參考如 MITO-CBTCDA。

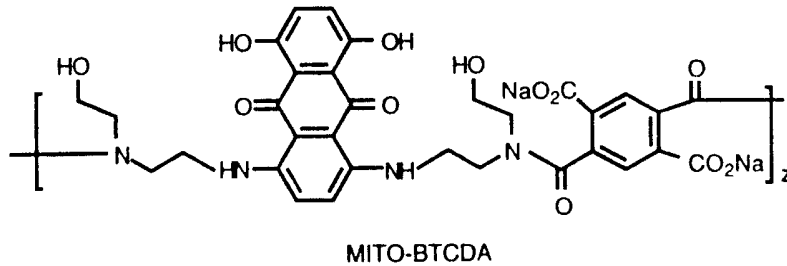


MITO-CBTCDA

本發明之一個聚合物聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羰基-(2,5

五、發明說明(8)

-二羧基-1,4-伸苯基)羰基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-蒽二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]於本文參考如 MITO-BOETDA。



圖示之簡略說明

圖 I 為說明於 P388 腫瘤模式中藉由腹膜 (ip) 內施藥比較以美托苦酮 (mitoxantrone) 治療之鼠和以 MITO-BOETDA 共聚物治療之鼠的有效期限 (% ILS) 增加百分比之圖。

圖 II 為說明於 P388 腫瘤模式中藉由靜脈 (iv) 內施藥比較以美托苦酮治療之鼠和以 MITO-BOETDA 共聚物治療之鼠的有效期限 (% ILS) 增加百分比之圖。

圖 III 為說明於 P388 腫瘤模式中藉由皮下 (sc) 施藥比較以美托苦酮治療之鼠和以 MITO-BOETDA 共聚物治療之鼠的有效期限 (% ILS) 增加百分比之圖。

圖 IV 為說明當藉由靜脈 (iv) 內施藥以美托苦酮對 MITO-BOETDA 共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中 MX-1 腫瘤質量減少之圖。

圖 V 為說明當藉由皮下 (sc) 施藥以美托苦酮對 MITO-

五、發明說明(9)

BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中MX-1腫瘤質量減少之圖。

圖VI為說明當藉由腹膜(ip)內施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中MX-1腫瘤質量減少之圖。

圖VII為說明當藉由腹膜(ip)內施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中MCF7腫瘤質量減少之圖。

圖VIII為說明當藉由靜脈(iv)內施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中MCF7腫瘤質量減少之圖。

圖IX為說明當藉由皮下(sc)施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中MCF7腫瘤質量減少之圖。

圖X為說明當藉由靜脈(iv)內施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中OVCAR-3腫瘤質量減少之圖。

圖XI為說明當藉由腹膜(ip)內施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中OVCAR-3腫瘤質量減少之圖。

圖XII為說明當藉由皮下(sc)施藥以美托苦酮對MITO-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中OVCAR-3腫瘤質量減少之圖。

圖XIII為說明當藉由腹膜(ip)內施藥以美托苦酮對MITO

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (10)

-BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中結腸77
腫瘤質量減少之圖。

圖XIV為說明當藉由靜脈(iv)內施藥以美托苦酮對MITO-
BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中結腸77
腫瘤質量減少之圖。

圖XV為說明當藉由皮下(sc)施藥以美托苦酮對MITO-
BOETDA共聚物對控制組治療之鼠時，鼠中結腸77腫
瘤質量減少之圖。

圖XVI為說明於P388腫瘤模式中藉由腹膜(ip)內施藥比
較以美托苦酮治療之鼠和以MITO-BOETDA共聚物治
療之鼠的有效期限(% ILS)之圖。

圖XVII為說明於P388腫瘤模式中藉由腹膜(ip)內施藥比
較以美托苦酮治療之鼠和以MITO-BOETDA共聚物治
療之鼠的有效期限(% ILS)之圖。

發明之詳細說明

本發明之新穎聚合物係根據下列反應流程圖I製備。

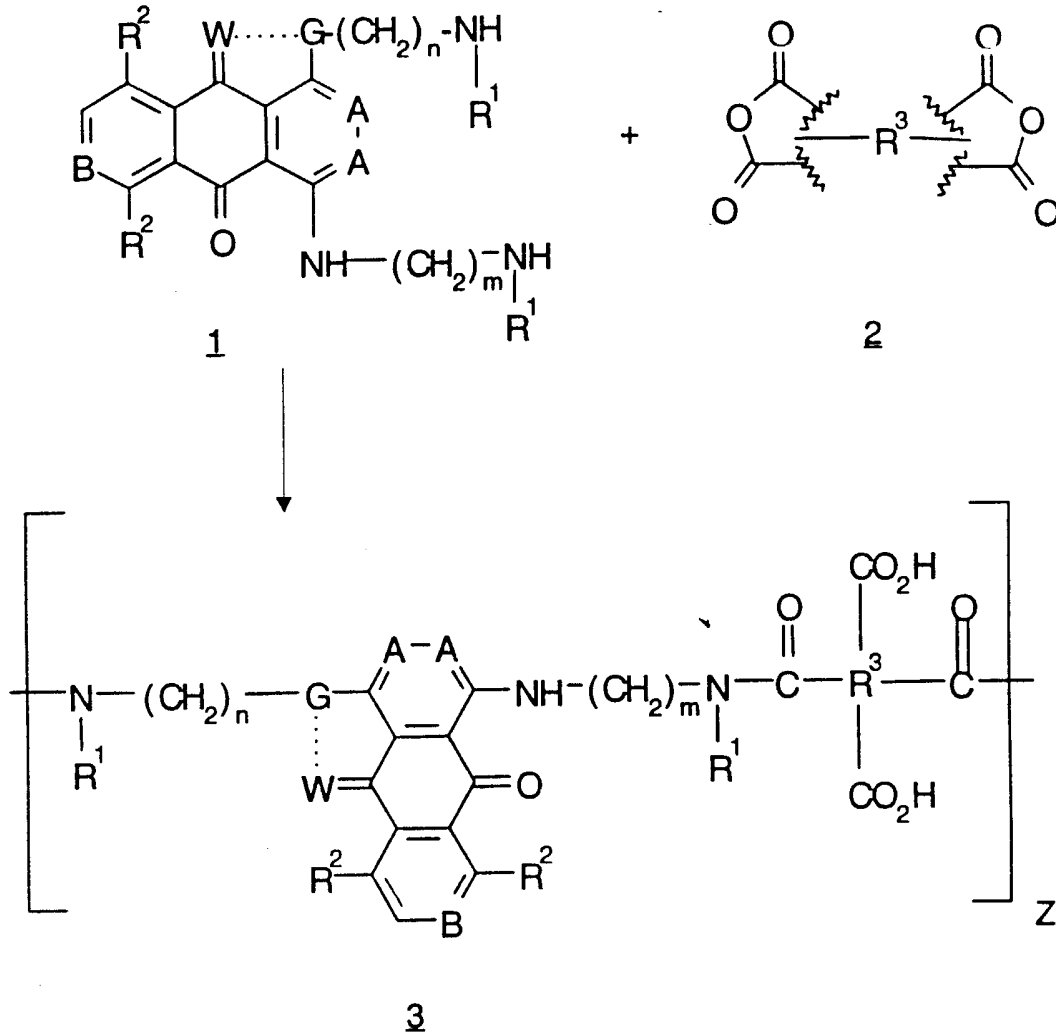
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (11)

流程圖 I



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

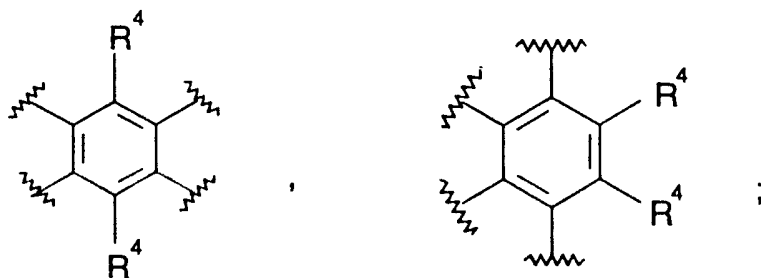
訂

參考流程圖 I，將相當之 1,4-二取代之蒽醌，蒽吡啶，氮雜-蒽醌或二氮雜-蒽醌 1，其中 A，B，G，W， R^1 ， R^2 ，n，m 和 z 如前文所定義，與對稱二酐 2，其中 R^3 表：

(1) 一種具下列結構之苯基：

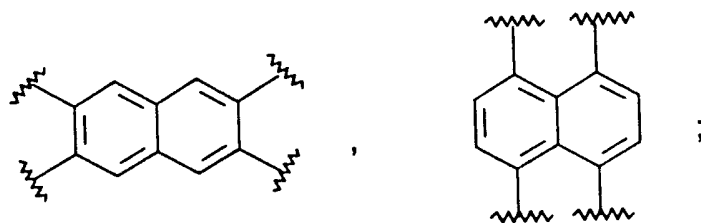
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(12)

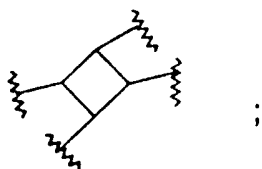


其中 R^4 為相同或不同且選自 H , CF_3 或苯基 ;

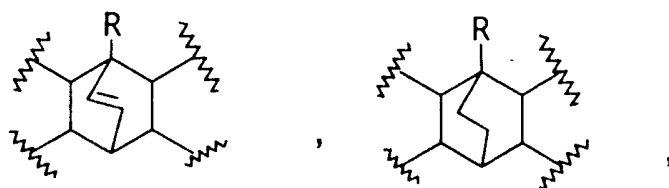
(2) 一種具下列結構之萘 :



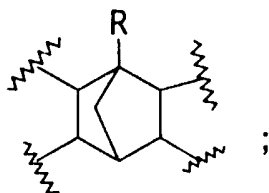
(3) 一種具下列結構之環丁環 :



(4) 一種具下列結構之雙環 , 其中 R 如前文所定義 :



或



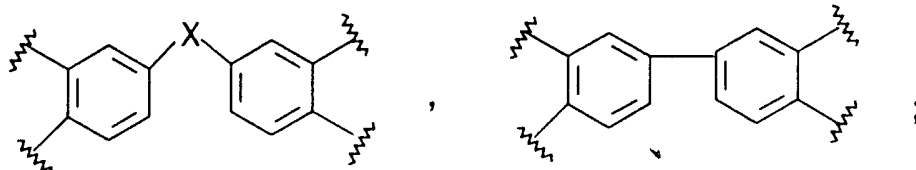
(5) 一種具下列結構之環系 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

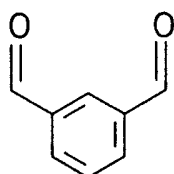
裝

訂

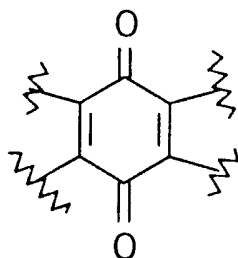
五、發明說明 (13)



X=O, CO, C(CF₃)₂, SO₂, CH₂, 或



(6) 一種具下列結構之氫醌：



在 1-甲基-2-吡咯啉酮，二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，二甲基亞砷等等，於 10-60℃ 之溫度反應 10 至 48 小時而產生共聚物 3。藉由將碳酸氫鈉水溶液加至 3 調整 pH 至 7.0-7.5 而產生鈉鹽。水溶液之凍乾燥法產生 3 之鈉鹽粉末。

如上所述，本發明之共價結合物係藉由將適當之二酞和蒽醌，蒽吡啶，氮雜-蒽醌和二氮雜-蒽醌抗瘤劑反應於適合之有機溶劑如 1-甲基-2-吡咯啉酮，二甲基亞砷，二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺等中，以在蒽醌，蒽吡啶，氮雜-蒽醌類和二氮雜-蒽醌抗瘤劑之胺基和酞部分的羧基之間形成鍵聯而製備。接著完全水解以形成自

五、發明說明 (14)

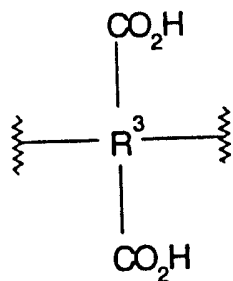
由酸形式，其可轉變成具有各種包含鹽形成陽離子如鈉，鉀，鈣，鎂，鋅等等之藥學上可接受鹽形成試劑之鹽形式。

藥學上適合鹽包括金屬（無機）鹽和有機鹽二者；其之列表見於 Remington's Pharmaceutical Sciences，第十七版，第 1418 頁（1985）。熟諳該技藝之人士已知根據物理和化學安定性，流動性，吸水性和溶解性選擇適當鹽形式。因上述列舉之原因，本發明之較佳鹽包括鉀，鈉，鈣，鎂和鋅鹽。

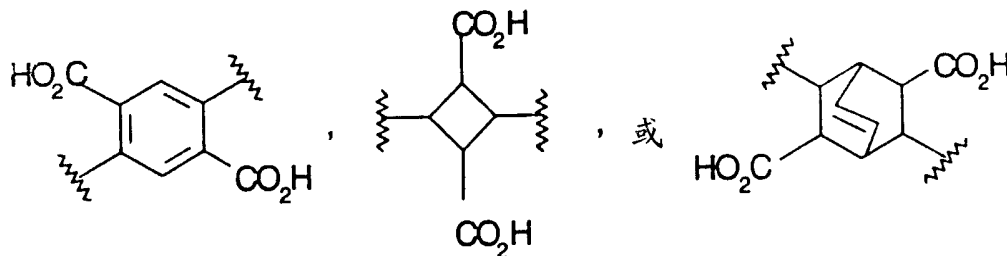
關於上文一般描述，式 I 聚合物，其較佳為該等其中 R^1 為 $-(CH_2)_n OH$ ，H 或低級烷基（ $C_1 - C_4$ ）；

R^2 為羥基；

該部份



為：

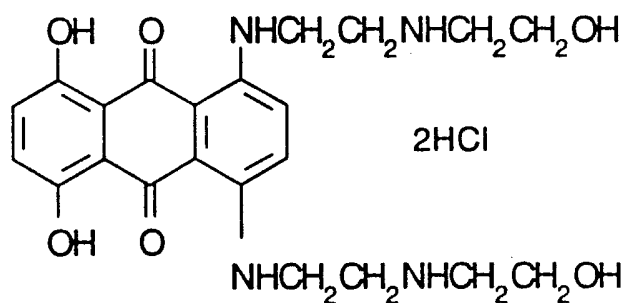


n 為 2；及

五、發明說明 (15)

Z 為 1 至 100 者。

在本發明中作為起始物質之化合物的實施例為該等具有蒽核者，其中美托苦酮 (mitoxantrone) 為已知。美托苦酮具有下列結構式：



美托苦酮可根據美國專利第 4,197,246 號之揭示製備，於本申請中併為參考。已知此化合物在急性非淋巴球性白血病之治療上為優良抗瘤劑。該化合物現於卵巢癌之臨床試驗上。使用於本發明之較佳化合物為美托苦酮，但任何於分子中具有可與二酞之羧基形成醯胺鍵聯之反應胺基的蒽醌，蒽吡啶，氮雜-蒽醌和二氮雜-蒽醌抗瘤劑亦適合使用本發明。

當於腫瘤之動物模式中與游離抗瘤劑比較，本發明之結合物具有明顯之優點；呈現較長之生存期間，腫瘤大小之減少，及在有效劑量較少毒性。

本發明之治療組成物當每天每公斤體重施藥於約 5 毫克至約 25 毫克範圍之量時，誘發哺乳動物之白血病和相關癌症之減輕。最適結果之較佳劑量服法為每天每公斤體重約 5 毫克至 20 毫克，且在 24 小時期間施藥於約 70 公斤體重之個體，該劑量單位使用於 350 毫克至約 1.4 克

五、發明說明 (16)

活性成份之總量。可調整該劑量服法以提供最適之治療回應。例如，可每天施藥分成數份之劑量或如治療狀態之迫切需要可比例減少該劑量。

本發明之藥學組成物可以靜脈內，非經腸道，腹膜內或外科植入施藥。可於與界面活性劑如羥丙基纖維素適當地混合之水中製備如自由酸或藥學上可接受鹽之溶液。亦可於甘油，液體聚乙二醇，及其混合物和油中製備分散液。在儲存和使用之正常條件下，該等製劑包含防腐劑以防止微生物之生長。

適合於注射用途之藥劑型式包括無菌水溶液或分散液及用於無菌注射溶液或分散液之即時製備的無菌粉末。於所有情形中該形式必需無菌且必需流體化至易於存在可注射之程度。其必需在製造和儲存之條件下是安定的且被存於抗微生物如細菌和真菌之污染作用。載劑可為包含例如水、乙醇、多元醇（例如丙三醇、丙二醇、和液體聚乙二醇等等）、其適合之混合物及植物油之溶液或分散介質。例如，藉由如卵磷脂塗層之使用，於分散液之情形藉由所要顆粒大小之保持及藉由界面活性劑之使用可保持適合之流動性。微生物作用之預防可藉由各種抗菌劑或抗真菌劑，例如對羥基對苯甲酸酯類（parabens）、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等等進行。在許多種情況中，其較佳包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。

無菌注射溶液可藉由將於適當溶劑中之所需量的活性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (17)

成份和上列其他組份合併，若需要的話接著過濾而製備。一般，分散液藉由將各種無菌活性組份合併至包含基本分散介質和所需之上列其他組份的無菌賦形劑中而製備。在用於無菌注射溶液之製備中的無菌粉末之情形，較佳之製備方法為真空乾燥和冷凍乾燥技術，其由前述其無菌溶液產生活性成份加上任何其他所要組份之粉末。

使用於本文中，"藥學上可接受載體"包括任何和所有溶劑、分散介質、塗層、抗菌劑和抗真菌劑、等滲和吸收遲緩劑等等。該等用於活性物質之介質和試劑在該技藝中為已知的。除了在任何習知介質或試劑之範圍內與活性成份是不相容的，其於治療組成物之用途是期待的。補充量之活性組份亦可合併至該組成物中。

調配容易施藥於單位劑量型式之非經腸道的組成物和劑量之均勻性是特別有利的。使用於本發明之劑量單位型式係為有關適合作為欲治療的哺乳動物目標之單位劑量的物理上分別之單位；每單位包含經計算與所要藥學載體組合以產生所要治療效果的預定量之活性成份。本發明之新穎單位劑量形式的說明指定於和直接依賴於

- (a) 活性成份之獨特性質和欲達成之特定治療效果，及
- (b) 混合此用於具有疾病狀況（其中個體之健康是受損害的）之活體內疾病治療的活性物質的技藝中之如本文詳細揭示的固有限制。

主要活性組份是方便混合的且有效施藥於有效量具有

五、發明說明(18)

適合之藥學上可接受載體之劑量型式可，例如包含於約0.1至約750毫克範圍，較佳於約1至約1400毫克之主要活性化合物。表示於比例，該活性化合物一般存在於約0.1至約400毫克/毫升之載體中。於包含補充活性成份之情形中，該劑量藉由參考該組份之一般劑量和施藥方法而決定。

例如，使用靜脈內施藥達到癌症之減輕。可施藥單一靜劑量或重複之每日量。最多約5至25毫克之每日劑量是足夠的。其可分散一日之劑量或間隔或一個少於時常之日數的劑量。由該劑量服法可知，施藥之活性成份的量為一幫助白血病或類似者之減輕的足夠量，對具有癌症預兆之宿主無過度之細胞毒性的有害副作用。使用本文中，癌症疾病意為血液惡性病如白血病，以及其他固體惡性病如乳房瘤及其他。減輕為阻止或延遲腫瘤之生長或與缺乏治療之疾病過程比較之其他疾病顯示。

本發明之新穎組成物具有誘發哺乳動物中癌症疾病之減輕的性質，如由下列試驗所證實，其中美托苦酮作為組合物中之抗瘤劑。

淋巴球性白血病P388試驗

於P388鼠白血病試驗中，在該試驗之0天將重18至21克之雄性CDF1鼠腹膜內注射(ip) 1×10^6 P388腫瘤細胞。在腫瘤接種後第1, 5和9天以iv, sc或ip路徑施用藥物。每組使用五至十隻鼠。生存效果以%ILS表示，其計算如下： $ILS = [(T/C) - 1] \times 100$ ，其中T/C為治療組中之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

鼠 (T) 平均生存時間 (MST) 除以安慰劑控制組中之鼠 (C) 的 MST。%ILS 之值等於 25% 或更大表示正藥物效果。

美托苜酮 (mitoxantrone) 之聚合衍生物, MITO-BOETDA, 其抗 P388 腫瘤效果之試驗係於 1.5 至 20 毫克 / 公斤之劑量範圍且於試驗中顯示劑量依賴性抗腫瘤活性 (表 1, 圖 I, II 和 III)。MITO-BOETDA 為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羧基 - (3,6-二羧基雙環 [2.2.2]-辛 -7-烯基 -2,5-二基) 羧基 - [(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫 -5,8-二羥基 -9,10-二酮基 -1,4-蒎二基) 亞胺基 -1,2-乙二基二鈉鹽]。

美托苜酮之聚合衍生物, MITO-BOETDA, 其抗 P388 腫瘤效果之試驗係於 2.9 至 29.1 毫克 / 公斤之劑量範圍且於試驗中顯示劑量依賴性抗腫瘤活性 (表 6, 圖 XVI)。
MITO-BOETDA 為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羧基 - (2,4-二羧基 -1,3-環丁二基) 羧基 - [(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫 -5,8-二羥基 -9,10-二酮基 -1,4-蒎二基) 亞胺基 -1,2-乙二基二鈉鹽]。

美托苜酮之聚合衍生物, MITO-BOETDA, 其抗 P388 腫瘤效果之試驗係於 1.5 至 15 毫克 / 公斤之劑量範圍且於試驗中顯示劑量依賴性抗腫瘤活性 (表 7, 圖 XVII)。
MITO-BOETDA 為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羧基 - (2,5 二羧基 -1,4-伸苯基) 羧基 - [(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫 -5,8-二羥基 -9,10-二酮基 -1,4-蒎二基) 亞胺基 -1,2-乙二基二鈉鹽]。

五、發明說明(20)

表1
抗P388白血病之細胞毒性抗瘤活性試驗

化合物	劑量 MG/KG/劑量	治療計劃	平均生存時間 (範圍)	60天	
				% ILS	S/T
安慰劑	—	1,5,9	11.0(10-11)	—	0/10
Mitoxantrone (白油)	6.0	1,5,9IV	13.0(12-16)	+18	0/5
	3.0	1,5,9IV	27.0(16-49)	+145	0/5
	1.5	1,5,9IV	25.0(24-30)	+127	0/5
Mito-BOETDA (聚合物)	20.0	1,5,9IV	60.0(34-60)	+445	4/5
	15.0	1,5,9IV	60.0(28-60)	+445	4/5
	10.0	1,5,9IV	60.0(48-60)	+445	4/5
	6.0	1,5,9IV	25.0(20-60)	+127	1/5
	3.0	1,5,9IV	19.0(17-20)	+73	0/5
Mitoxantrone (白油)	6.0	1,5,9SC	37.0(15-60)	+236	2/5
	3.0	1,5,9SC	28.0(24-37)	+154	0/5
	1.5	1,5,9SC	20.0(16-23)	+82	0/5
Mito-BOETDA (聚合物)	20.0	1,5,9SC	60.0(24-60)	+445	4/5
	15.0	1,5,9SC	35.0(29-60)	+218	2/5
	10.0	1,5,9SC	31.0(25-60)	+182	1/5
	6.0	1,5,9SC	23.0(22-38)	+109	0/5
	3.0	1,5,9SC	18.0(16-19)	+64	0/5
Mitoxantrone (白油)	6.0	1,5,9IP	13.0(12-14)	+18	0/5
	3.0	1,5,9IP	19.0(19-24)	+73	0/5
	1.5	1,5,9IP	26.0(20-60)	+136	1/5
Mito-BOETDA (聚合物)	20.0	1,5,9IP	60.0(0)	+445	5/5
	15.0	1,5,9IP	60.0(0)	+445	5/5
	10.0	1,5,9IP	60.0(26-60)	+445	3/5
	6.0	1,5,9IP	26.0(22-60)	+136	0/5
	3.0	1,5,9IP	20.0(19-34)	+82	0/5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

MX-1: 此乳房癌為來自國際組織之癌症治療部和癌症預防部 (the Division of Cancer Treatment and the Division of Cancer Prevention of the National Cancer Institute) 之導管細胞異體移植之移植物。其以碎片攜帶於供體鼠中。為了移植至試驗裸鼠中，該腫瘤被移出且切成 1mm 碎片，將其 5 個皮下移植至各試驗鼠中。發展該腫瘤且腫瘤達 100-150 克大小時，將該等動物分類。於腫瘤發展後第 1, 5 和 9 天施藥治療。腫瘤生長之效果表示如 %T/C, 其為治療組 (T) 之相對腫瘤生長除以鹽水控制組 (C) 之相對腫瘤生長。%T/C 之值等於 42% 或更少被認為是有活性的。

美托苦酮 (mitoxantrone) 之聚合衍生物, MITO-BOETDA, 自由美托苦酮同時試驗以比較其抗 MX-1 乳房瘤效果。MITO-BOETDA 為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羰基 - (3,6-二羧基雙環 [2.2.2] - 辛 - 7-烯基 - 2,5-二基) 羰基 - [(2-羥乙基) - 亞胺基] - 1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫 - 5,8-二羥基 - 9,10-二酮基 - 1,4-蒽二基) 亞胺基 - 1,2-乙二基二鈉鹽]。數據示於表 2, 圖 IV, V 和 VI 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

表 2
MITO-BOETDA 聚合物對 MX-1 之抗瘤活性

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	腫瘤質量 ^b		生存
		%	T/C	
MITO-BOETDA 聚合物	20	41		5/5
	15	42		5/5
	10	49		5/5
	6	59		5/5
	3	82		5/5
MITO	3.0	39		4/5
	1.5	72		5/5

a: 於腫瘤移植後 8 天, 12 天和 16 天以 iv 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植後 35 天。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對腫瘤質量 ^b		生存
		%	T/C	
MITO-BOETDA 聚合物	20	25		5/5
	15	44		5/5
	10	43		5/5
	6	57		5/5
	3	71		5/5

MITO

3	62		5/5
1.5	64		5/5

a: 於腫瘤移植後 8 天, 12 天和 16 天以 sc 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植後 35 天。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對腫瘤質量 ^b		生存
		%	T/C	
MITO-BOETDA 聚合物	20	34		5/5
	15	35		5/5

MITO

3	-		0/5
1.5	61		5/5

a: 於腫瘤移植後 8 天, 12 天和 16 天以 ip 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植後 35 天。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(23)

MCF-7: 此為來自 ATCC (American Type Culture Collection, ATCC line # HTB 22) 之乳腺癌胸膜滲出液。其以碎片攜帶於供體鼠中。為了移植至試驗裸鼠中，該腫瘤被移出且切成 1mm 碎片，將其 5 個皮下移植至各試驗鼠中。發展該腫瘤且腫瘤達 100-150 毫克大小時，將腫瘤展開及將該等動分類。於腫瘤發展後第 1, 5 和 9 天施藥治療。腫瘤生長之效果表示如 %T/C, 其為治療組 (T) 之相對腫瘤生長除以鹽水控制組 (C) 之相對腫瘤生長。%T/C 之值等於 42% 或更少被認為是有活性的。

美托苦酮之聚合衍生物, MITO-BOETDA, 自由美托苦酮同時試驗以比較其抗 MCF-7 乳房瘤效果。MITO-BOETDA 為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羰基 - (3,6-二羧基雙環 [2.2.2]-辛-7-烯基 - 2,5-二基) 羰基 - [(2-羥乙基) - 亞胺基] - 1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基 - 1,4-萸二基) 亞胺基 - 1,2-乙二基二鈉鹽]。數據示於表 3, 圖 VII, VIII 和 IX 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(24)

表 3
MITO-BOETDA 聚合物對 MCF7 之抗瘤活性

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	腫瘤質量 ^b		生存
		%	T/C	
MITO-BOETDA 聚合物	15	43		5/5
	10	53		5/5
	6	74		5/5

MITO	3.0	68		4/5
	2.4	85		5/5

a: 於腫瘤移植 10, 14 和 18 天後以 iv 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植後 45 天。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對腫瘤質量 ^b		生存
		%	T/C	
MITO-BOETDA 聚合物	20	41		5/5
	15	66		5/5
	10	82		5/5
	6	83		5/5

MITO	2	84		5/5
	1.5	99		5/5

a: 於腫瘤移植 10, 14 和 18 天後以 ip 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植後 45 天。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對腫瘤質量 ^b		生存
		%	T/C	
MITO-BOETDA 聚合物	20	53		2/5
	15	55		5/5
	10	58		5/5
	6	65		5/5

MITO	2.4	98		5/5
	1.5	94		5/5

a: 於腫瘤移植 10, 14 和 18 天後以 sc 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植後 45 天。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

OVCAR3: 此為人類卵巢腺癌且獲自 ATCC line #HTB 161 及作為腹水瘤。該腹水收獲自供體鼠，且將 8×10^6 細胞皮下移植至試驗裸鼠中。如上，該腫瘤在藥物治療前發至 100-150 毫克大小。以腹膜內，靜脈內或皮下施用試驗藥物於數種劑量程度，每四天總共之劑量，腫瘤發展後開始之第 1 天，各試驗組具有 5 隻鼠，控制組具有 10 隻鼠。腫瘤質量藉由每過測量腫瘤直徑發展後至少四個循環而測定。腫瘤生長之效果表示如 %T/C，其為治療組 (T) 之相對腫瘤生長除以鹽水控制組 (C) 之相對腫瘤生長。%T/C 之值等於 42% 或更少被認為是有活性的。

美托苦酮之聚合衍生物，MITO-BOETDA，自由美托苦酮同時試驗以比較其抗 OVCAR3 卵巢瘤效果。MITO-BOETDA 為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羰基 - (3,6-二羧基雙環 [2.2.2]-辛-7-烯基 - 2,5-二基) 羰基 - [(2-羥乙基) - 亞胺基] - 1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基 - 1,4-蒎二基) 亞胺基 - 1,2-乙二基二鈉鹽]。數據示於表 4，圖 X，XI 和 XII 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(26)

表 4
MITO-BOETDA 聚合物對 OVCAR3 之抗瘤活性

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對 腫瘤質量 ^b % T/C	生存
MITO-BOETDA 聚合物	20	71	1/5
	15	61	5/5
	10	72	5/5
	6	90	5/5
	3	110	5/5

MITO 3.0 68 4/5
 a: 於腫瘤移植後 6, 10 和 14 天以 iv 施藥三個劑量至裸鼠中。
 b: 於腫瘤移植後 33 天。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對 腫瘤質量 ^b % T/C	生存
MITO-BOETDA 聚合物	20	-	0/5
	15	56	5/5
	10	67	5/5
	6	97	5/5
	3	107	5/5

MITO 3 63 5/5
 1.5 100 5/5
 a: 於腫瘤移植後 6, 10 和 14 天以 sc 施藥三個劑量至裸鼠中。
 b: 於腫瘤移植後 33 天。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對 腫瘤質量 ^b % T/C	生存
MITO-BOETDA 聚合物	20	-	0/5
	15	59	5/5
	10	105	5/5
	6	97	5/5
	3	100	5/5

MITO 3 74 1/5
 a: 於腫瘤移植後 6, 10 和 14 天以 ip 施藥三個劑量至裸鼠中。
 b: 於腫瘤移植後 33 天。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(27)

C077: 此結腸瘤為來自美國氰胺公司(American Cyanamid company)(ACCO)之癌異體移植的移植物。其以碎片攜帶於供體鼠中。為了移植至試驗裸鼠中,該腫瘤被移出且切成1mm碎片,將其5個皮下移植至各試驗鼠中。發展該腫瘤且腫瘤達100-150克大小時,將腫瘤發展及將該等動分類。於腫瘤發展後第1,5和9天施藥治療。腫瘤生長之效果表示如%T/C,其為治療組(T)之相對腫瘤生長除以鹽水控制組(C)之相對腫瘤生長。%T/C之值等於42%或更少被認為是有活性的。

美托苦酮之聚合衍生物, MITO-BOETDA, 自由美托苦酮同時試驗以比較其抗C77結腸瘤效果。MITO-BOETDA為聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羰基-(3,6-二羧基雙環[2.2.2]-辛-7-烯基-2,5-二基)羰基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-萸二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]。數據示於表5,圖XIII, XIV和XV中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(28)

表 5
MITO-BOETDA 聚合物對 C077 之抗瘤活性

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	腫瘤質量 ^b % T/C	生存
MITO-BOETDA 聚合物	15	24	2/5
	10	49	4/5
	6	52	5/5

MITO	3.0	52	4/5
	2.4	52	5/5

a: 於腫瘤移植後 10, 14 和 18 天以 iv 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植 30 天後。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對 腫瘤質量 ^b % T/C	生存
MITO-BOETDA 聚合物	15	36	5/5
	10	58	5/5
	6	68	5/5

MITO	1.6	58	5/5
	1.0	75	5/5

a: 於腫瘤移植後 10, 14 和 18 天以 ip 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植 30 天後。

藥物	劑量 ^a (mg/kg)	相對 腫瘤質量 ^b % T/C	生存
MITO-BOETDA 聚合物	15	48	4/5
	10	69	5/5

MITO	3	76	5/5
------	---	----	-----

a: 於腫瘤移植後 10, 14 和 18 天以 sc 施藥三個劑量至裸鼠中。

b: 於腫瘤移植 30 天後。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(29)

表 6

抗 P388 白血病之細胞毒性抗瘤活性之試驗

化合物	劑量 MG/KG/劑量	治療計劃	平均生存時間 (範圍)	% ILS
安慰劑	0	1,5,9	10.0(9-11)	—
美托苦酮	4.1	1,5,9IP	17.0(14-25)	+70
	2.1	1,5,9IP	25.0(18-29)	+150
美托苦酮	29.1	1,5,9IP	20.0(19-25)	+100
CBTCDA	23.3	1,5,9IP	26.0(19-30)	+160
(聚合物)	17.5	1,5,9IP	19.0(17-21)	+90
	11.6	1,5,9IP	19.0(17-22)	+90
	5.8	1,5,9IP	19.0(16-28)	+90
	2.9	1,5,9IP	16.0(15-21)	+60

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(30)

表 7

抗 P388 白血病之細胞毒性抗瘤活性之試驗

化合物	劑量 MG/KG/劑量	治療計劃	平均生存時間 (範圍)	%ILS
安慰劑	—	1,5,9	10.0(9-11)	—
Mitoxantrone	9.0	1,5,9IP	13.0(12-14)	+30
	6.0	1,5,9IP	13.0(12-13)	+30
	3.0	1,5,9IP	24.0(20-28)	+140
	1.5	1,5,9IP	29.0(19-30)	+190
Mitoxantrone-	15.0	1,5,9IP	21.0(19-30)	+110
CBTCDA	12.0	1,5,9IP	19.0(18-30)	+90
(聚合物)	9.0	1,5,9IP	19.0(18-20)	+90
	6.0	1,5,9IP	19.0(17-25)	+90
	3.0	1,5,9IP	15.0(14-19)	+50
	1.5	1,5,9IP	15.0(15-19)	+50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(31)

藉由下列非限制實施例說明本發明之化合物及其製備。

實施例 1

聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羰基-(3,6-二羧基雙環[2.2.2]-辛-7-烯基-2,5-二基)羰基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-萸二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]

攪拌 100 毫克 5,8-二羥基-1,4-雙[[2-[(2-羥乙基)胺基]乙基]胺基]-9,10-萸二酮於 1 毫升之 1-甲基-2-吡咯啉酮溶液，同時逐滴加入 55.85 毫克雙環[2.2.2]辛-7-烯基-2,3,5,6-四羧二酐於 1 毫升 1-甲基-2-吡咯啉酮之溶液。加入另外之 1 毫升 1-甲基-2-吡咯啉酮以將所有的二酐沖入反應溶液中。於室溫攪拌 18 小時之後，以 TLC 在矽膠板上發展於混合溶劑中 (DMF: 甲基賽路蘇: THF: i-PrOH: CH₃CN:NH₄OH:HOAc-4:3:3:2:2:1:1) 監測該反應溶液。其顯示聚合物溶液留在該板之原點，而美托苦酮 (mitoxantrone) 在板上移動具有 0.6 之 R_f 值。於真空中除去溶劑以產生深藍色殘留物，其係與乙醚攪拌，收集固體及以 100 毫升乙醚洗滌。該固體於真空中乾燥 18 小時而得 169.7 毫克所要產物之深藍色固體：IR (KBr) 3399, 3058, 2874, 1729, 1642, 1608, 1563, 1516, 1455, 1395, 1352 和 1197 CM⁻¹; MALDI/MS (maxtix 幫助之雷射去吸收 / 游離質譜測定法) 峰 MW 10.8 KD; ¹H NMR (DMF-d₇) δ 3.25 (4H, 丙烯基部份, CH-CON-), 3.4 (2H, CH-COOH), 3.5 (4H, b, -N-CH₂-CH₂OH), 3.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(32)

(4H, b, $\text{CH-N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.74(2H, b, Ar-NH-CH_2), 3.83(4H, b, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.05(2H, b, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 6.3(2H, m, 乙烯基部份), 7.15(2H, s, m, 6,7-H), 7.75(2H, m, 2,3-H), 10.6(2H, b, Ar-NH)和 13.55(2H, b, Ar-OH)。120毫克部份之此藍色固體以1%碳酸氫鈉水溶液中和至pH7.2。過濾之後, 冷凍乾燥該溶液而產生122毫克藍色粉末, 包含55毫克美托苦酮。

實施例2

聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羰基-(2,4-二羧基-1,3-環丁二基)羰基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-蒽二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]

攪拌100毫克5,8-二羥基-1,4-雙[[2-[(2-羥乙基)胺基]乙基]胺基]-9,10-蒽二酮於1毫升之1-甲基-2-吡咯啉酮溶液, 同時逐滴加入45.5毫克1,2,3,4-丁烷四羧二酐於1毫升1-甲基-2-吡咯啉酮之溶液。加入另外之0.5毫升1-甲基-2-吡咯啉酮以將所有的二酐沖入反應溶液中。於室溫攪拌18小時之後, 以TLC在矽膠板上發展於混合溶劑中(DMF: 甲基賽路蘇: THF:i-PrOH:CH₃CN:NH₄OH:HOAc-4:3:3:2:2:1:1)中監測該反應溶液。於真空中除去溶劑以產生深藍色殘留物, 其係與乙醚攪拌, 收集固體及以100毫升乙醚洗滌。該固體於真空中乾燥18小時而得181.9毫克所要產物之深藍色固體: IR(KBr) 3422, 2921, 2853, 1729, 1638, 1607, 1562, 1515,

五、發明說明(33)

1453, 1400, 1351和 1203 CM^{-2} : MALDI/MS峰 MW12.2 KD;
 $^1\text{H NMR}(\text{DMF}-d_7)$ δ 3.5(10H, b, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $\text{CH}-\text{CON}-$), 3.65(2H, b, $\text{CH}-\text{COOH}$), 3.75(8H, b, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 4.2(2H, b, CH_2OH), 7.1(2H, m, 6,7-H), 8.05(2H, m, 2,3-H), 10.6(2H, b, Ar-NH)和 13.5(2H, b, Ar-OH)。97毫克部份之此藍色固體以1%碳酸氫鈉水溶液中中和至pH7.2。過濾之後, 冷凍乾燥該溶液而產生95毫克藍色粉末, 包含25.8毫克美托苄酮。

實施例3

聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羧基-(2,5-二羧基-1,4-伸苯基)羧基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-蒽二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]

攪拌100毫克5,8-二羥基-1,4-雙[[2-[(2-羥乙基)胺基]乙基]胺基]-9,10-蒽二酮於1毫升之1-甲基-2-吡咯啉酮溶液, 同時逐滴加入50.6毫克1,2,4,5-苯四羧二酐於1毫升1-甲基-2-吡咯啉酮之溶液。加入另外之1.0毫升1-甲基-2-吡咯啉酮以將所有的二酐沖入反應溶液中。於室溫攪拌18小時之後, 以TLC在矽膠板上發展於混合溶劑中(DMF: 甲基賽路蘇: THF:i-PrOH: CH_3CN : NH_4OH : HOAc-4:3:3:2:2:1:1)監測該反應溶液。於真空中除去溶劑以產生深藍色殘留物, 其係與乙醚攪拌, 收集固體及以100毫升乙醚洗滌。該固體於真空中乾燥18

五、發明說明(34)

小時而得187毫克所要產物之深藍色固體：IR(KBr)
3412, 3026, 2926, 1719, 1635, 1607, 1562, 1514,
1457, 1402, 1351, 1301, 1259和1203 CM^{-2} ；MALDI/MS
峰MW12.2KD； $^1\text{H NMR}(\text{DMF}-d_7)$ δ 3.5(4H, b, $-\text{N}-\text{CH}_2$
 $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.6(4H, b, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.87(8H
, b, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 4.16(2H, b, CH_2
 OH), 7.15(2H, m, 6,7-H), 7.9(2H, m, 2,3-H), 8.0
(2H, s, Ar-3',6'-H), 10.5(2H, b, Ar-NH)和13.55
(2H, b, Ar-OH)。120毫克部份之此藍色固體以1%碳酸
氫鈉水溶液中和至pH7.4。過濾之後，冷凍乾燥該溶液
而產生119毫克藍色粉末，包含56.9毫克之美托苜酮。

聚合物之說明

本發明所有聚合物之分子量藉由MALDI/MS(Matrix-幫
助之雷射去吸附/游離質譜測定法)測定如實施例1-3
所述。實施例中所給予之聚合步驟不會產生具有均勻分
子量之聚合物，而產生具有在 $\sim 1,000$ 至 $\sim 160,000$ 範圍
的鐘形分佈之分子量的聚合物。該等聚合物之峰分子量
由質譜測定及示於實施例1-3中。於實施例1中，雖然
質譜分析指示在產物中具有 $Z \sim 1$ 至 $Z \sim 217$ 之物種，
MITO-BOETDA聚合物之最多的分子量為 $\sim 10,800$ ($Z \sim 15$)
。同樣地，於實施例2中其他MITO-二酞聚合物MITO-
BOETDA為具有 $Z \sim 1$ 至 $Z \sim 234$ 之物種的混合物，其中
最多的分子量為 $\sim 12,200$ ($Z \sim 18$)。於實施例3中其他
MITO-二酞聚合物MITO-BOETDA最多的分子量為 $\sim 12,200$

五、發明說明 (35)

(Z ~ 19), 雖然該質譜分析中顯示具有 Z ~ 1 至 Z ~ 242 之物種。

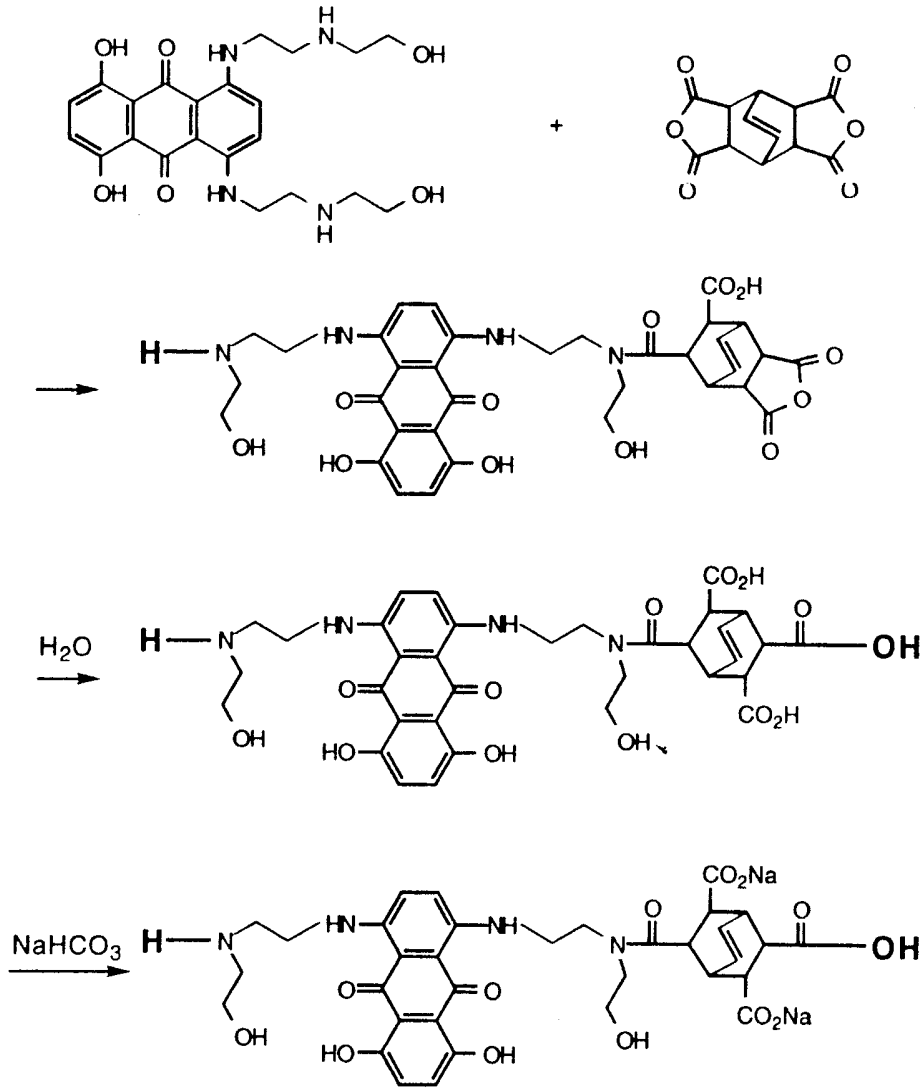
聚合物終端於化學式中左邊為 OH, 右邊為 H, 因為美托苜酮與一當量的二酐反應。例如, 最簡單之情形為通式中 Z=1。一分子之美托苜酮與一分子之二酐反應而產生一分子之產物, 該產物水解及中和時將產生 MITO-BOETDA, 其終端為 H 和 OH, 如下流程中所示。在中性水溶液於聚合物中之任一終端的一個胺基和一個羧基存在如兩性形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (36)

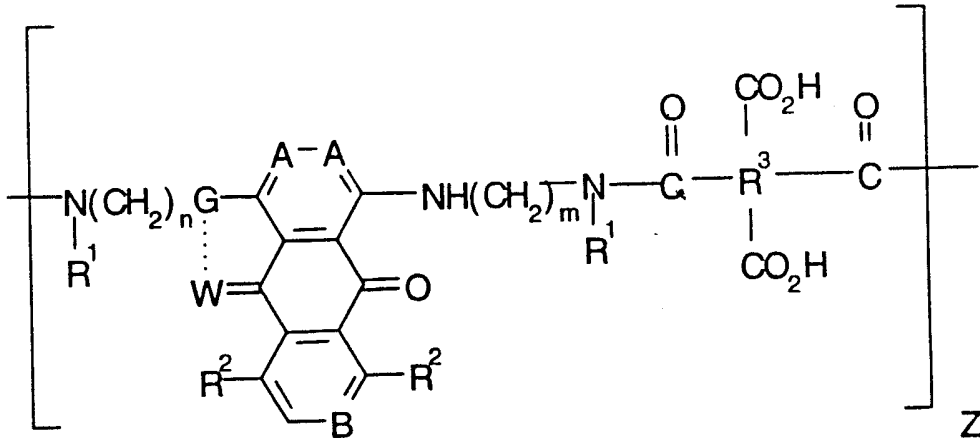


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家 訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎聚合物，其製備方法及含其之
醫藥組合物)

本發明提供具下式之新穎聚合物：



式 I

其中 A, B, G, W, R¹, R², R³, n, m 和 z 如說明書所述，其於哺乳動物中係具有如抗癌劑和抑制白血球和固體腫瘤生長之活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

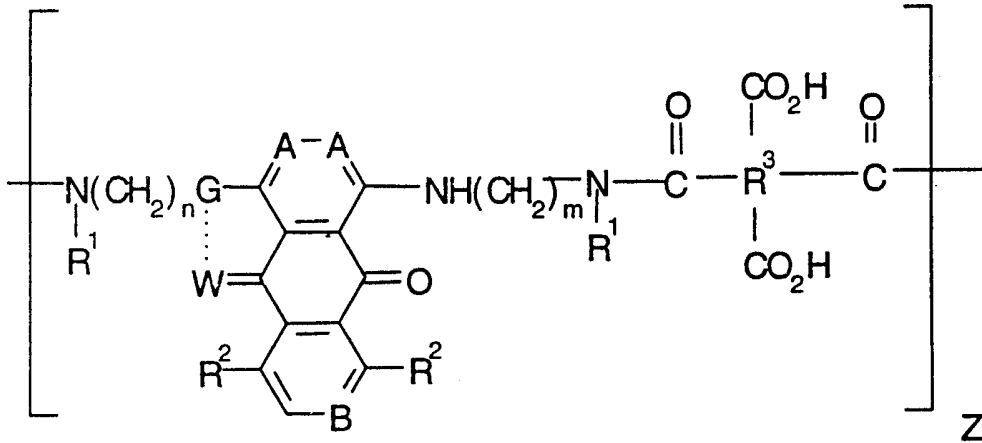
裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: NOVEL POLYMERS, THE PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THE PHARACETICAL COMPOSITION CONTAINS THEM)

This invention provides novel polymer agents having the formula:



Formula I

wherein A, B, G, W, R¹, R², R³, n, m and Z are described in the specification which have activity as anticancer agents and inhibit leukemia and solid tumor growth in a mammal.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

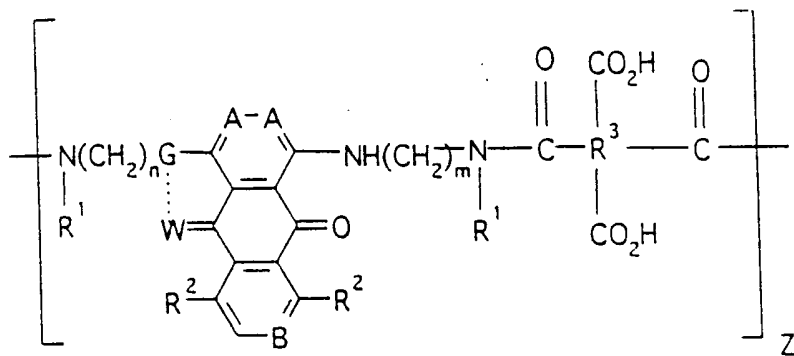
修正
本86年1月1日
補充

六、申請專利範圍

第 84111461 號「新穎聚合物，其製備方法及含其之醫藥組合物」專利案
(86 年 1 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種聚合物之混合物；其包括左端為 H 之端基和右端為 OH 之端基及具下式之鏈，其之經端鏈結至各別之終端單元：



式 I

其中：

A 和 B 為 CH；

W 為 O 或 NH；

R¹ 為 -(CH₂)_n OH，

R² 為 羥基；

m 和 n 為 2；

Z 為 1 至 250；

及該部分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

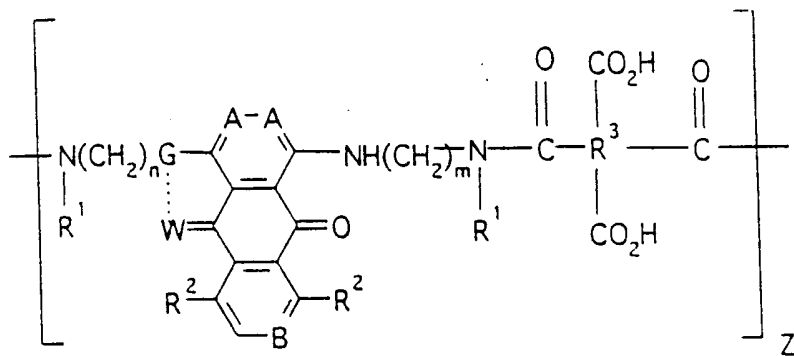
修正
本86年1月1日
補充

六、申請專利範圍

第 84111461 號「新穎聚合物，其製備方法及含其之醫藥組合物」專利案
(86 年 1 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種聚合物之混合物；其包括左端為 H 之端基和右端為 OH 之端基及具下式之鏈，其之經端鏈結至各別之終端單元：



式 I

其中：

A 和 B 為 CH；

W 為 O 或 NH；

R¹ 為 -(CH₂)_n OH，

R² 為 羥基；

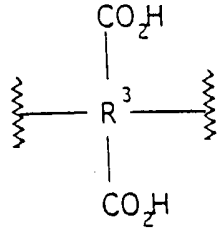
m 和 n 為 2；

Z 為 1 至 250；

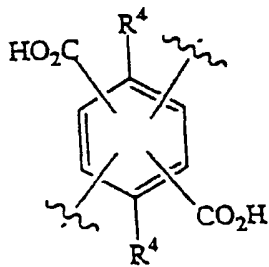
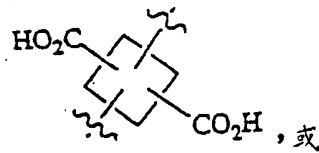
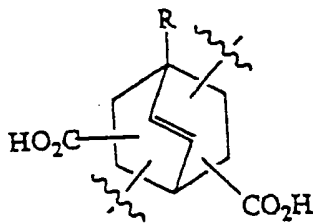
及該部分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍



為具有下列結構



其中 R 和 R⁴ 為 H；

及其藥學上可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之聚合物，其中該鹽係選自鉀，鈉，鈣，鎂或鋁。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

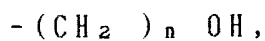
裝

訂

水

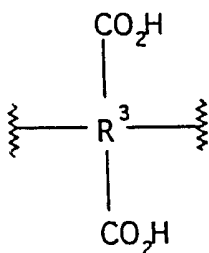
六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第 1 項之聚合物，其中 R^1 為

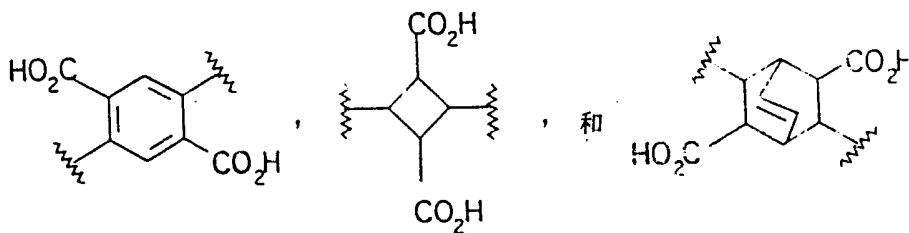


R^2 為經基；

該部份



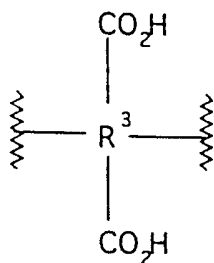
為：



n 為 2；及

Z 為 1 至 100。

4. 如申請專利範圍第 3 項之聚合物，其中該部份



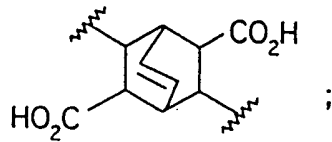
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

為：



n 為 2；及 Z 為 5 ~ 25。

5. 一種用於治療哺乳類白血病和固體腫瘤之藥學組成物，其係包括適合的藥學載體和有效量的如申請專利範圍第 1 項之化合物。
6. 如申請專利範圍第 1 項之聚合物，其係為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羰基 - (3,6-二羧基雙環 [2.2.2]-辛 -7-烯基 -2,5-二基) 羰基 - [(2-羥乙基) - 亞胺基] - 1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫 -5,8-二羥基 -9,10-二酮基 -1,4-噁二基) 亞胺基 - 1,2-乙二基二鈉鹽]。
7. 如申請專利範圍第 1 項之聚合物，其係為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羰基 - (3,6-二羧基雙環 [2.2.2]-辛 -7-烯基 -2,5-二基) 羰基 - [(2-羥乙基) - 亞胺基] - 1,2-乙二基亞胺基 - (9,10-二氫 -5,8-二羥基 -9,10-二酮基 -1,4-噁二基) 亞胺基 - 1,2-乙二基]。
8. 如申請專利範圍第 1 項之聚合物，其係為聚 [[(2-羥乙基) 亞胺基] 羰基 - (2,4-二羧基 -1,3-環丁二基) 羰基 - [

六、申請專利範圍

(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-噁二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]。

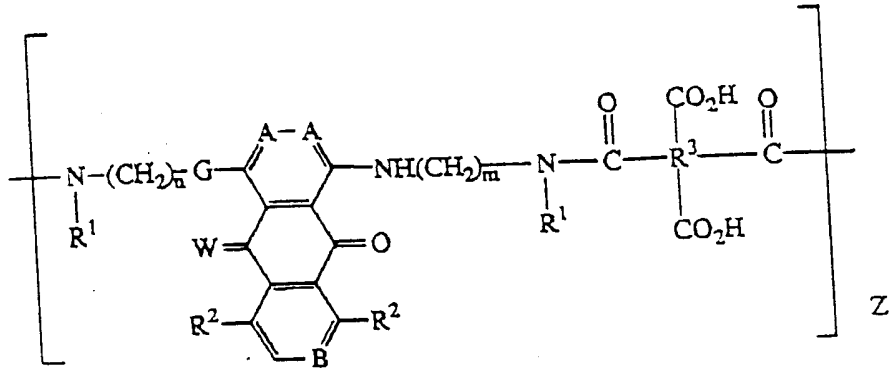
9. 如申請專利範圍第1項之聚合物，其係為聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羧基-(2,4-二羧基-1,3-環丁二基)羧基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-噁二基)亞胺基-1,2-乙二基]。

10. 如申請專利範圍第1項之聚合物，其係為聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羧基-(2,5-二羧基-1,4-伸苯基)羧基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-噁二基)亞胺基-1,2-乙二基二鈉鹽]。

11. 如申請專利範圍第1項之聚合物，其係為聚[[(2-羥乙基)亞胺基]羧基-(2,5-二羧基-1,4-伸苯基)羧基-[(2-羥乙基)-亞胺基]-1,2-乙二基亞胺基-(9,10-二氫-5,8-二羥基-9,10-二酮基-1,4-噁二基)亞胺基-1,2-乙二基]。

12. 一種製備聚合物之混合物的方法，該聚合物包括左端為H端基和右端為OH端基及具下式之鏈，其終端鏈結至各別端基單元：

六、申請專利範圍



Formula 1

其中

A 和 B 為 CH；

W 為 O；

G 為 NH；

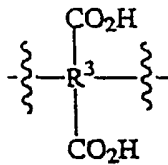
R¹ 為 -(CH₂)_nOH，

R² 為 羥基，

m 和 n 為 2；

Z 為 1-250；及

該部分



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

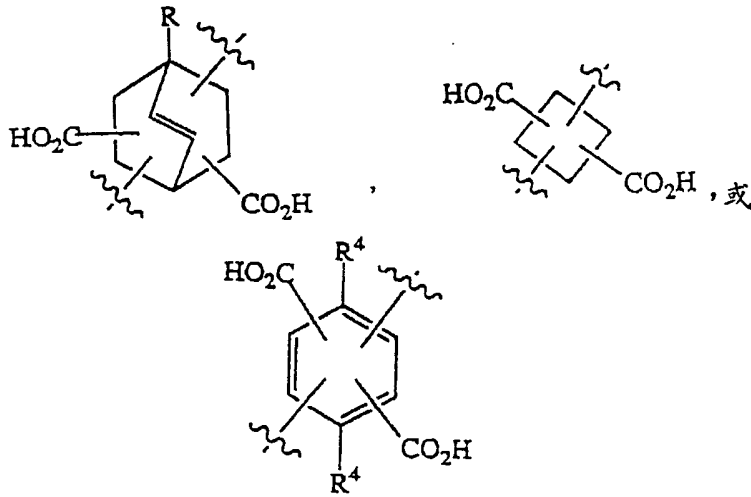
裝

訂

線

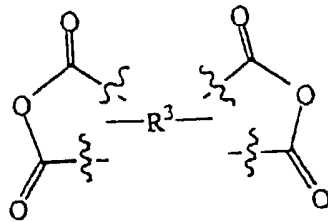
六、申請專利範圍

具有下式結構：



其中 R 和 R⁴ 為 H；

或其藥學上可接受鹽，其包括將



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

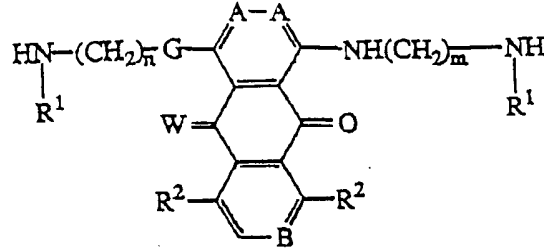
裝

訂

錄

六、申請專利範圍

其中 R³ 如上所定義，於適合之惰性溶劑中加壓

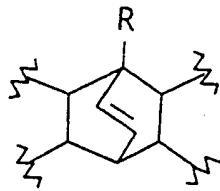


其中 A, B, R¹, R², W, G, m 和 n 如上所定義，於適合之惰性溶劑之攪拌溶液中；攪拌所得溶液，及濃縮以製備式 I 聚合物。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中

Z 為 5 ~ 25；

R³ 為：



及 R 為 H。

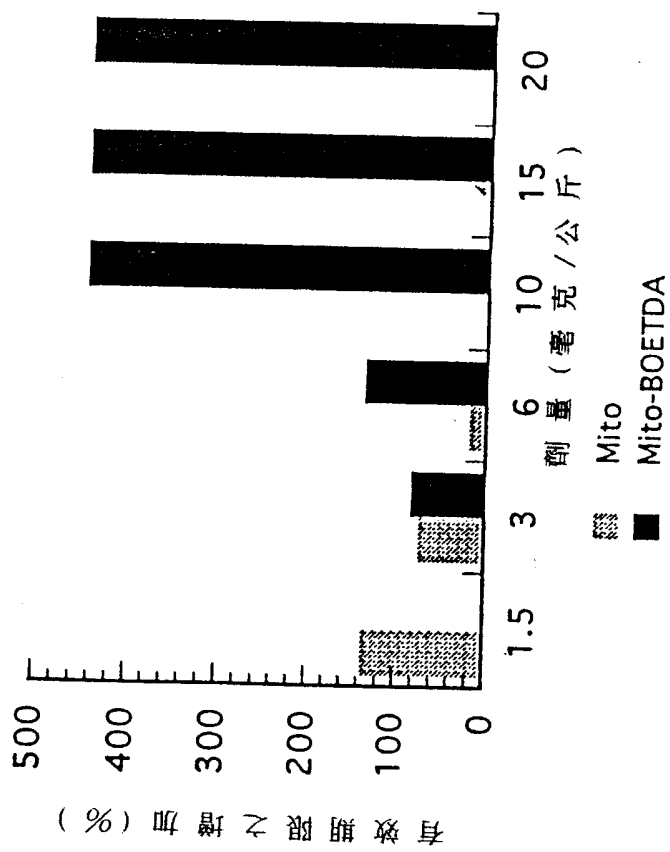
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

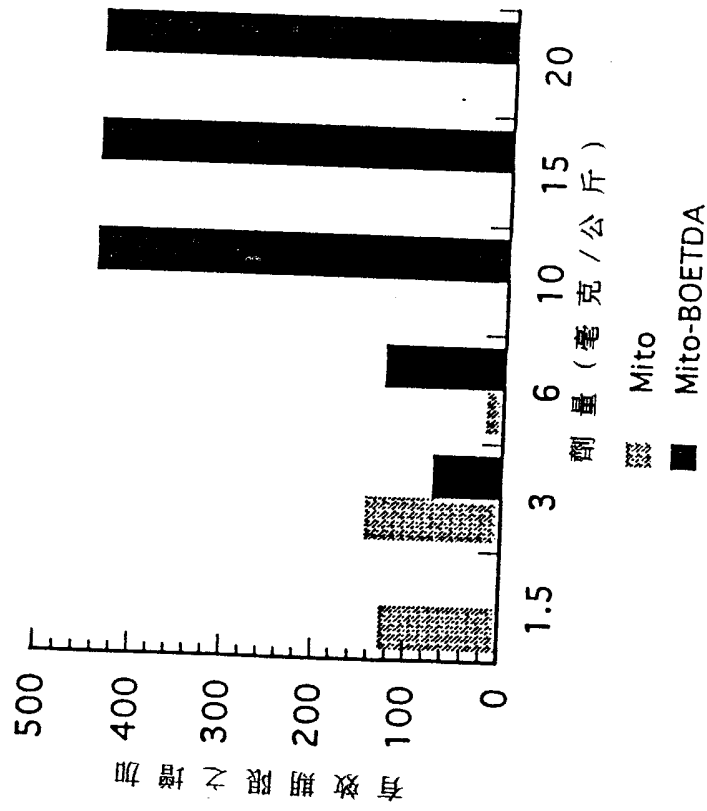
以

MITO-BOETDA對P388(白血病)(ip)之抗瘤活性



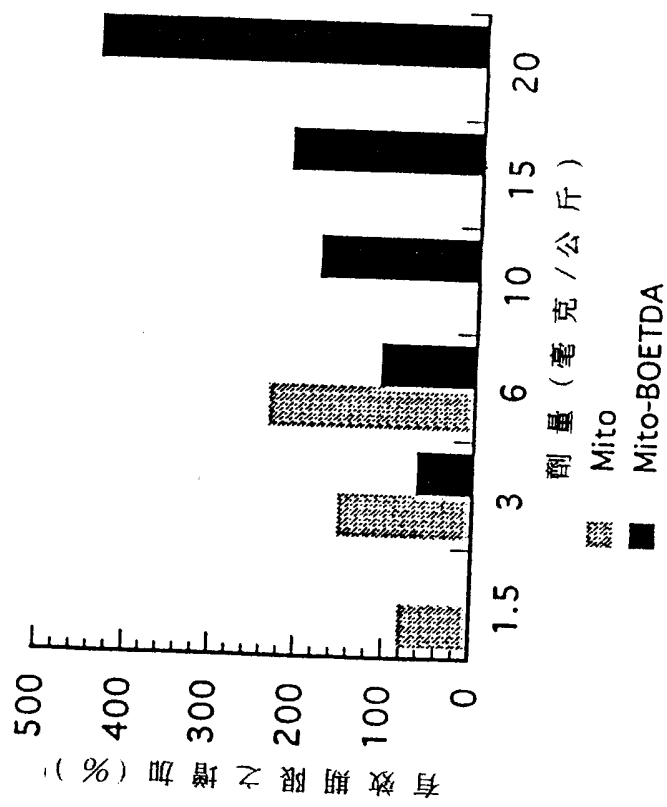
第1圖

MITO-BOETDA對P388(白血病)(iv)之抗瘤活性



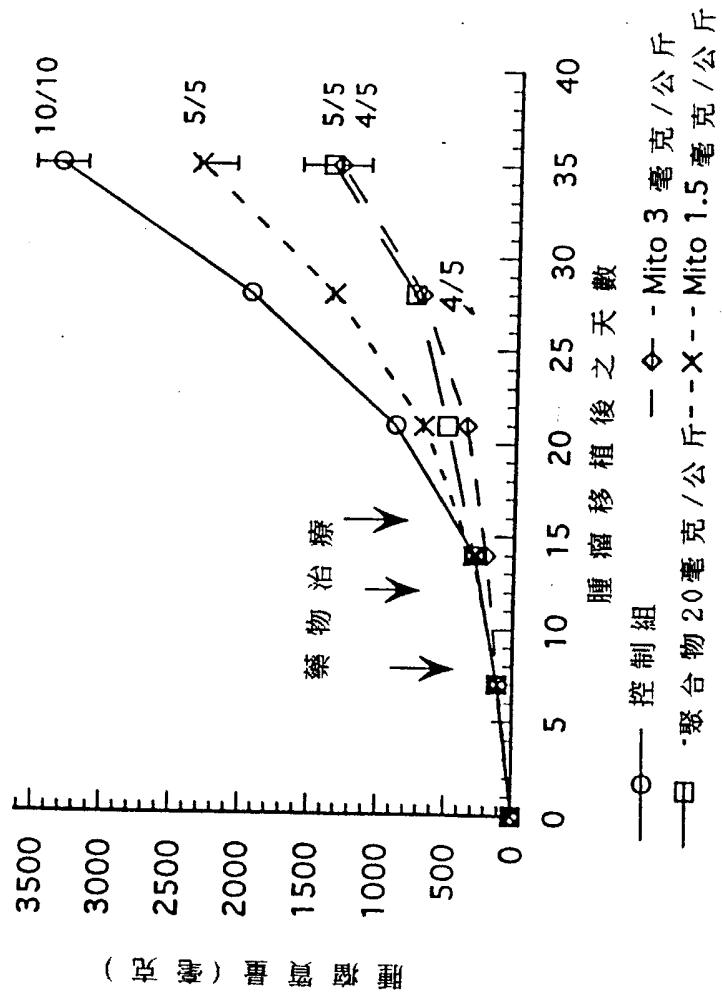
第2圖

MITO-BOETDA 對 P388 (白血病) (sc) 之抗瘤活性



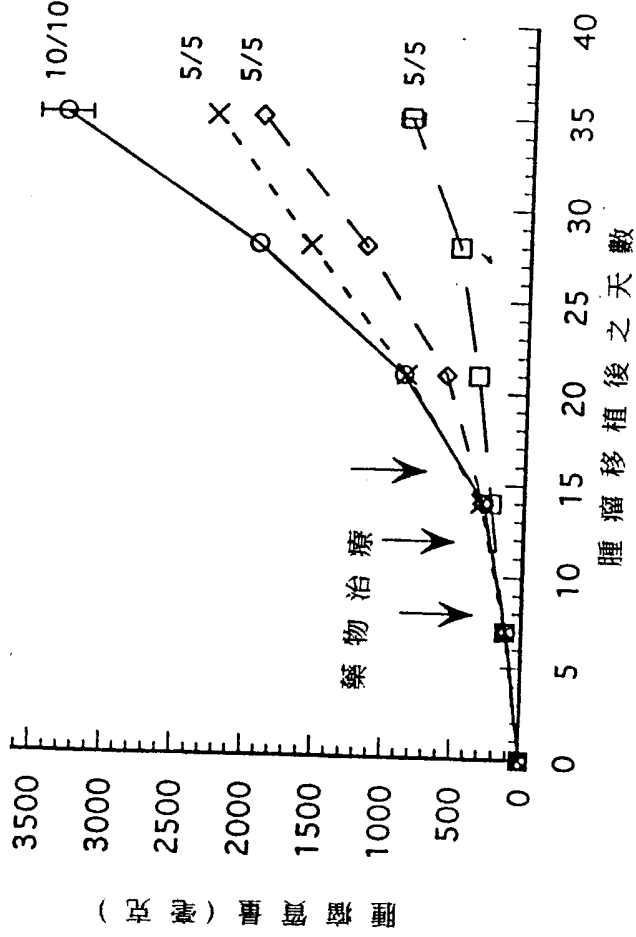
第 3 圖

MITO-BOETDA對MX-1(乳房)(iv)之抗瘤活性



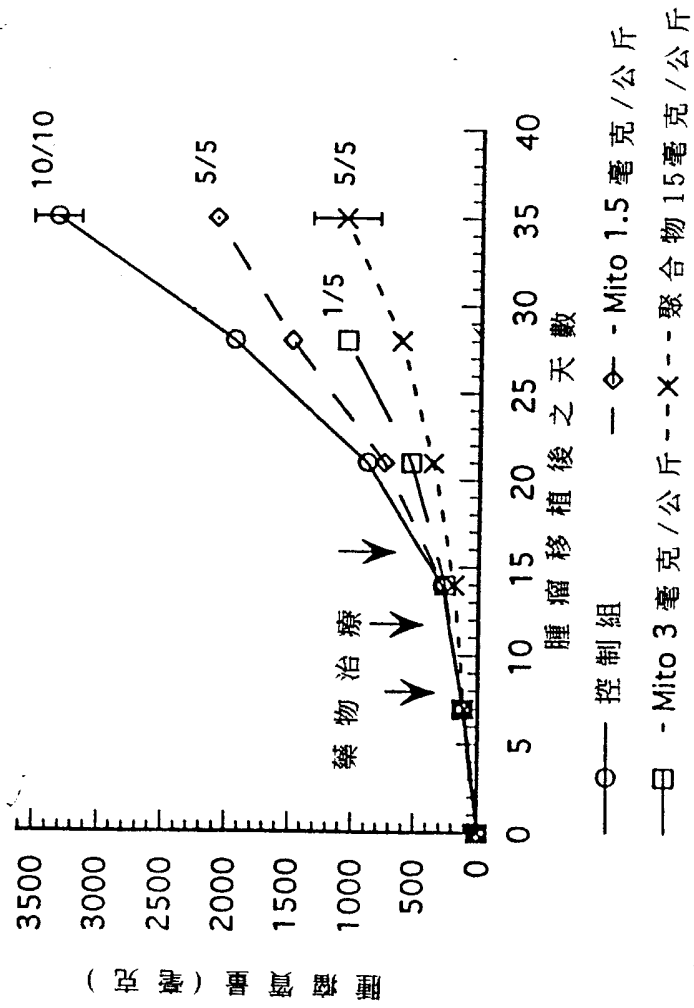
第4圖

MITO-BOETDA對MX-1(乳房)(sc)之抗瘤活性



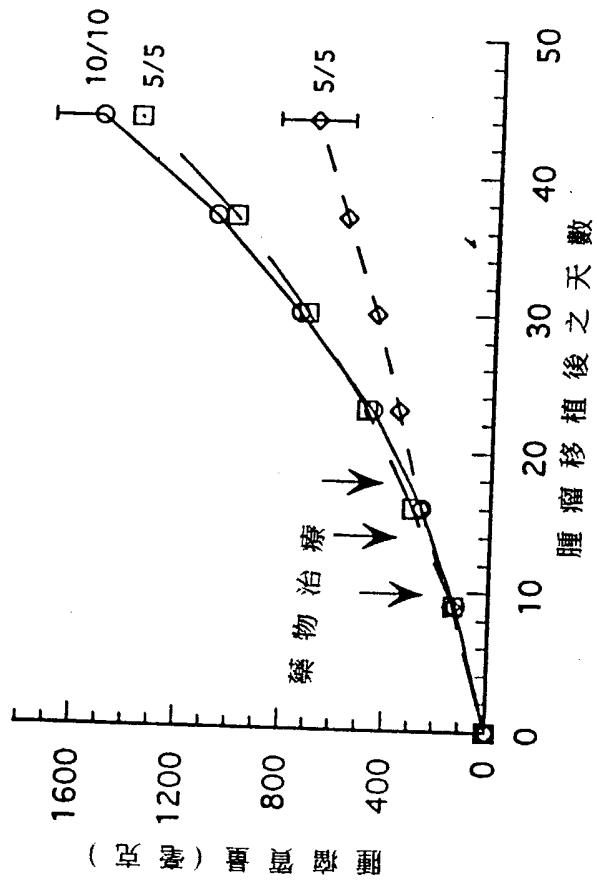
第5圖

MITO-BOETDA對MX-1(乳房)(ip)之抗瘤活性



第 6 圖

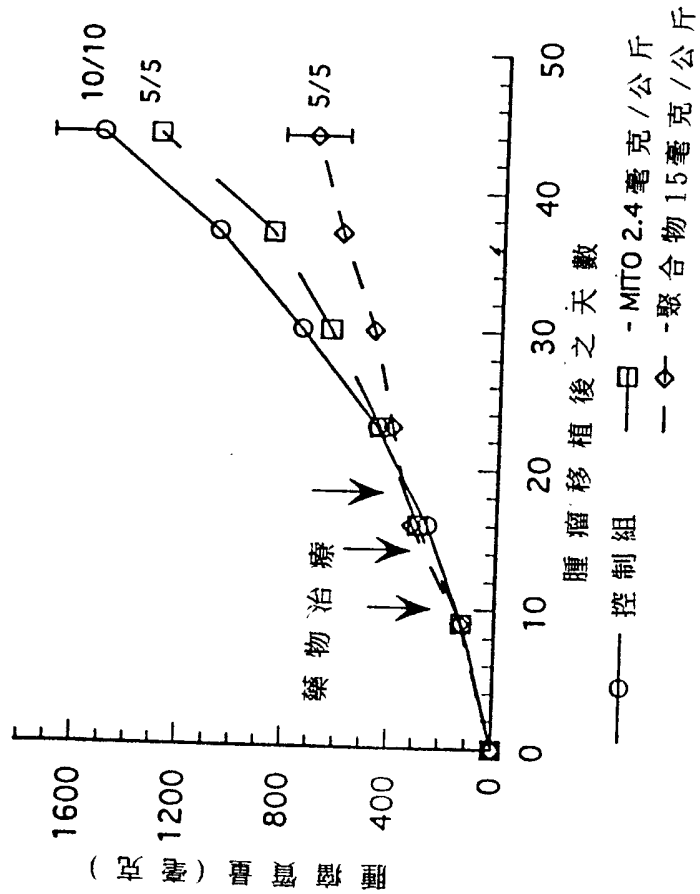
MITO-BOETDA對MCF7(乳房)ip之抗瘤活性



—○— 控制組
 —◇— MITO 2.0 毫克/公斤
 - - - 聚合物 20 毫克/公斤

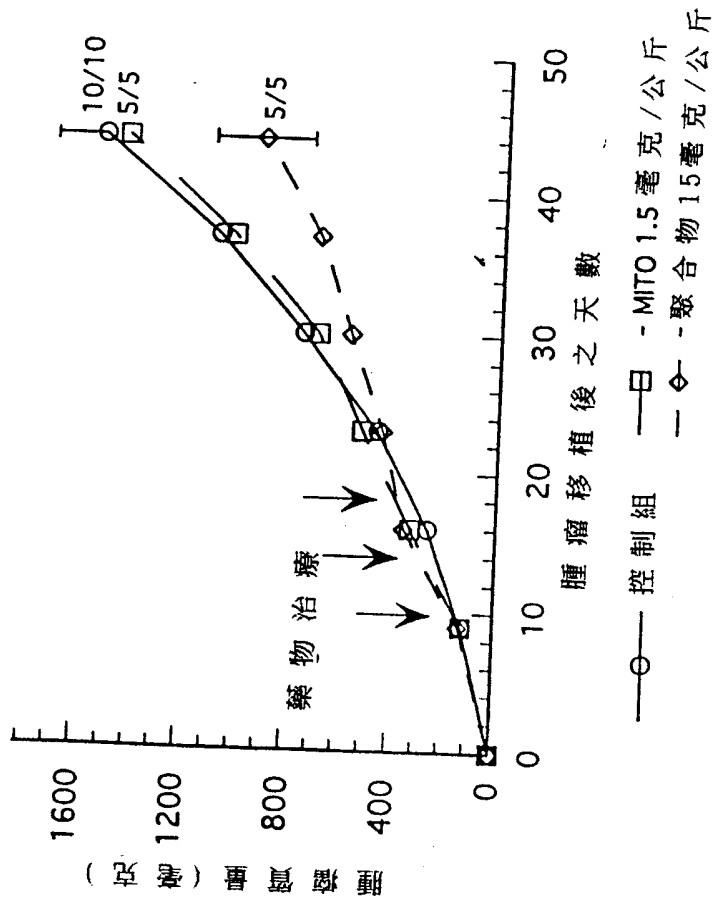
第7圖

MITO-BOETDA對MCF7(乳房)iv之抗瘤活性



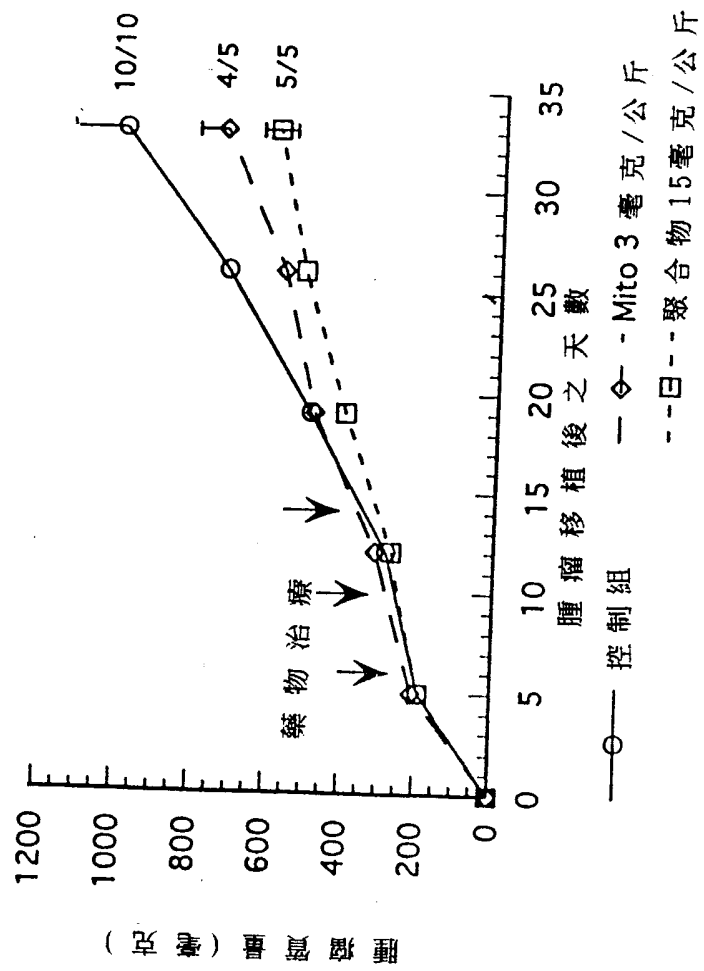
第8圖

MITO-BOETDA對MCF7(乳房)sc之抗瘤活性



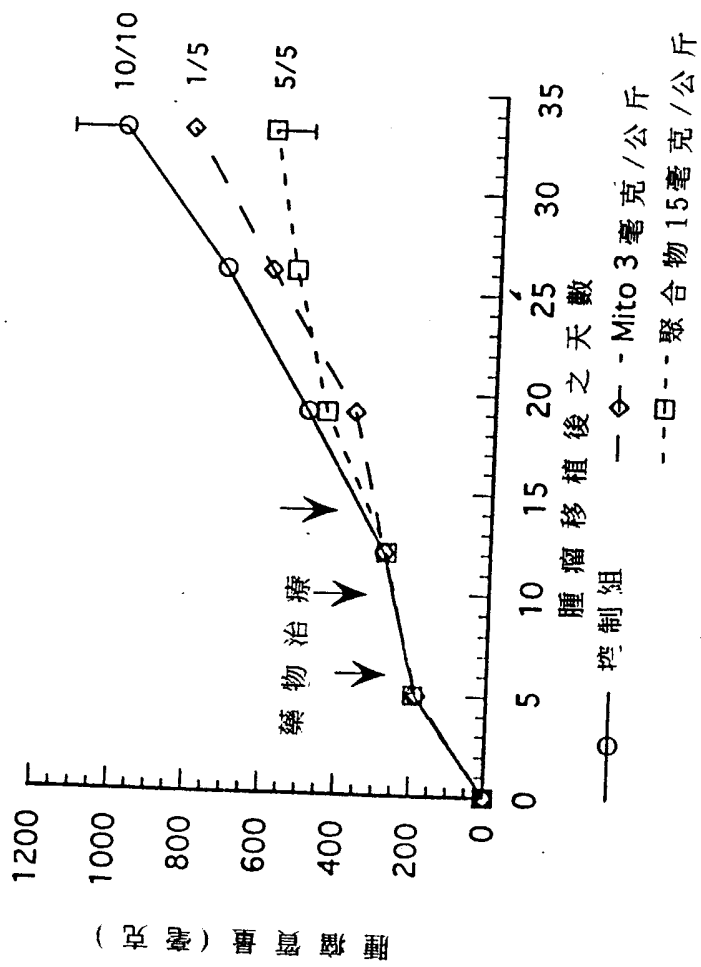
第9圖

MITO-BOETDA對OVCA-3(卵巢)(iv)之抗瘤活性



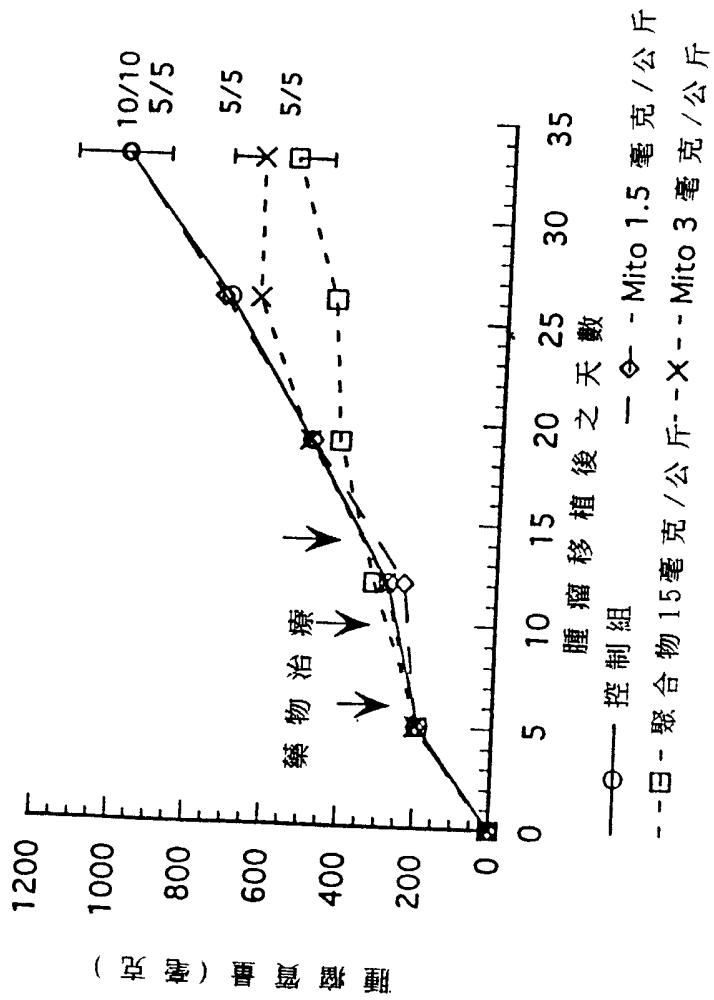
第10圖

MITO-BOETDA對OVCAR-3(卵巢)(ip)之抗瘤活性



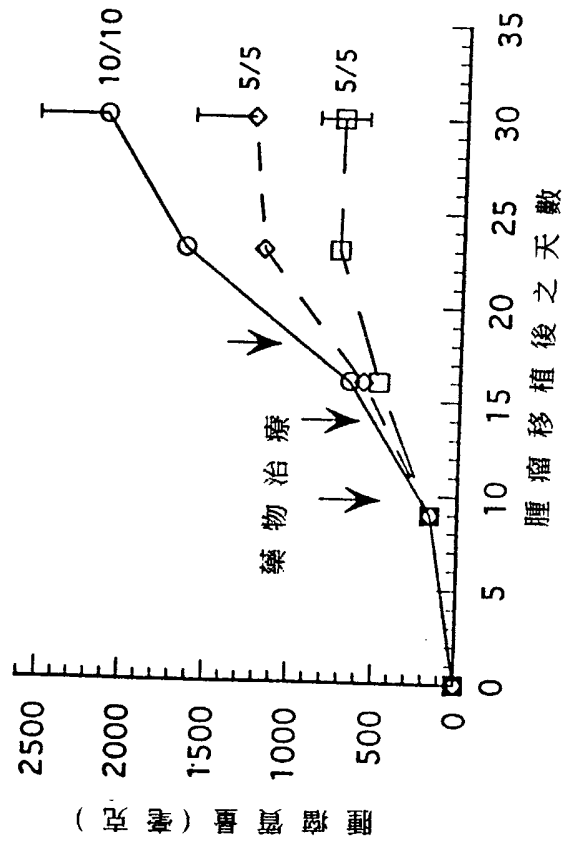
第11圖

MITO-BOEYDA 對 OVCAR-3 (卵巢) (sc) 之抗瘤活性



第12圖

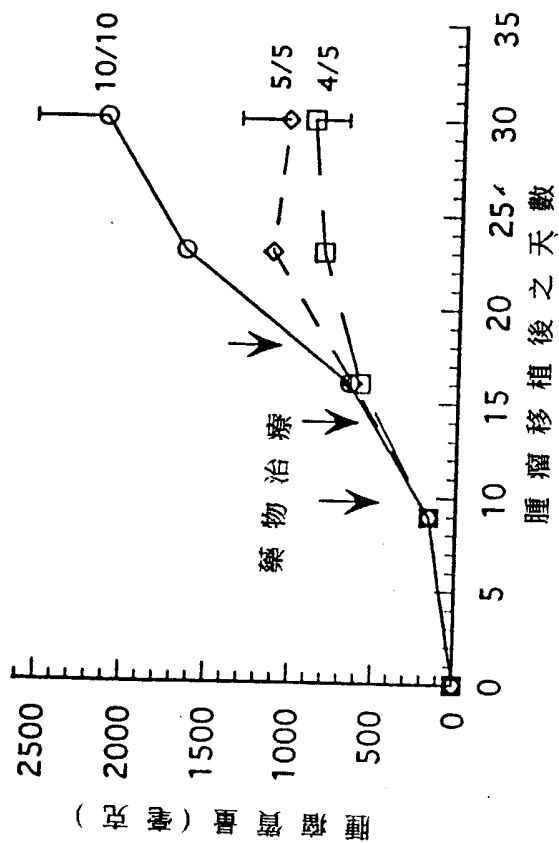
MITO-BOETDA對C077(結腸)ip之抗瘤活性



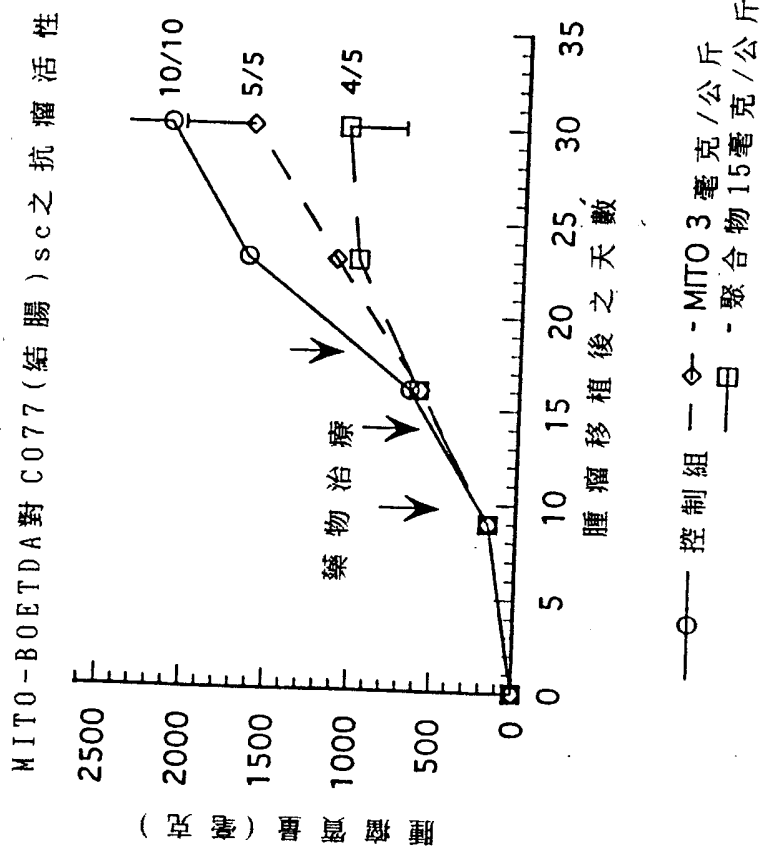
—○— 控制組
 -◇- MITO 1.6 毫克/公斤
 —□— 聚合物 15 毫克/公斤

第13圖

MITO-BOETDA對C077(結腸)iv之抗瘤活性

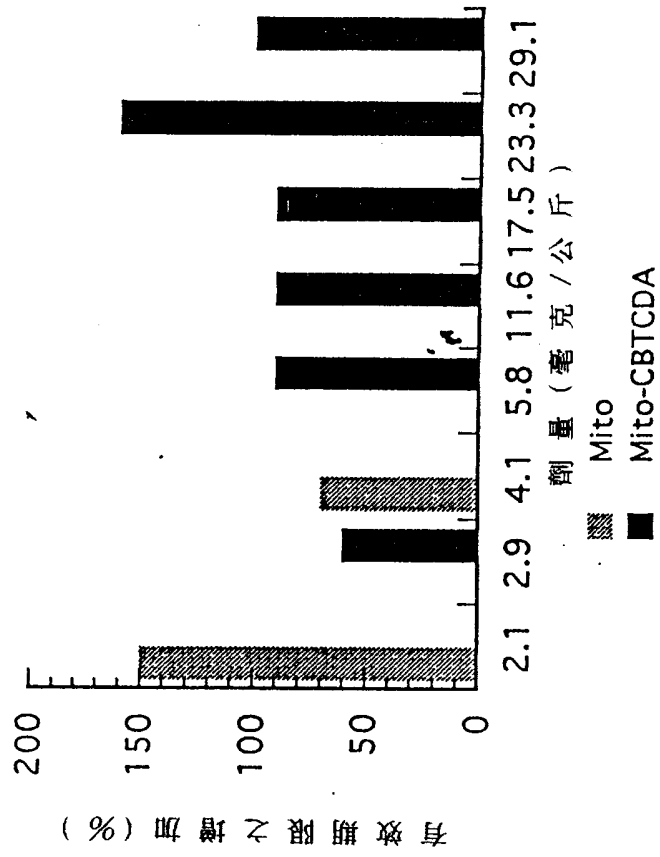


第14圖



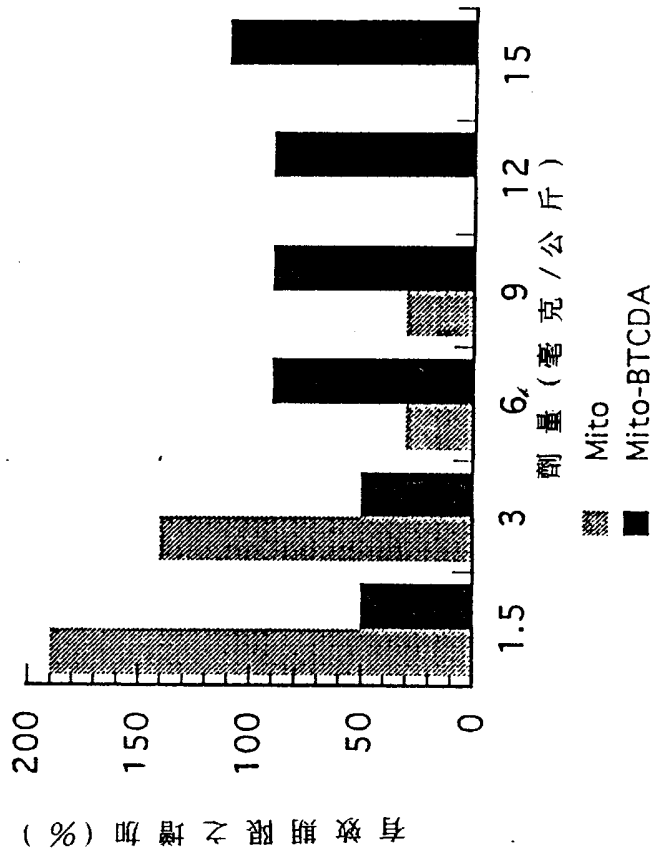
第15圖

MITO- 對 P388 (白血病) (ip) 之抗瘤活性



第16圖

MITO- 對 P388 (白血病) (ip) 之抗瘤活性



第17圖