

201753

申請日期	81.7.04
案 號	81105323
類 別	COH 5/6, A61K 31/30

(以上各欄由本局填註)

A4
C4發明 專利 說明 書
新型

一、發明 名稱	中 文	單及貳烷胺基-蒽環素
	英 文	Mono and bis alkylamino-anthracyclines
二、發明 人	姓 名	(1)阿柏多·巴吉歐帝 (BARGIOTTI Alberto) (2)米歇爾·卡魯索 (CARUSO Michele) (3)丹尼拉·費爾帝 (FAIARDI Daniela) (4)安東尼歐·索阿拉多 (SUARATO Antonino) (5)尼古拉·蒙格利 (MONGELLI Nicola)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利 (1)義大利米蘭市多納帝街8號 (Via Donati, 8 - 20100 MILAN, Italy) (2)義大利米蘭市迪斯德里街3號 (Via Desiderio, 3 - 20100 MILAN, Italy)
	住、居所	(3)義大利帕維亞市 (Via Bernardo Da Pavia, 6 - 27100 PAVIA, Italy) (4)義大利米蘭市德格里印布利尼街38號 (Via Degli Imbriani, 38 - 20138 MILAN, Italy) (5)義大利米蘭市特圖利諾街38號 (Via Tertulliano, 38 - 20132 MILAN, Italy)
三、申請人	姓 名 (名稱)	法密塔利亞·卡羅艾巴公司 (FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l.)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所 (事務所)	義大利米蘭市卡羅·安普那堤街24號 (Via Carlo Imbonati, 24 - 20159 MILAN, Italy)
	代表人 姓 名	維多利諾·費拉奧 (FERRARIO Vittorino)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

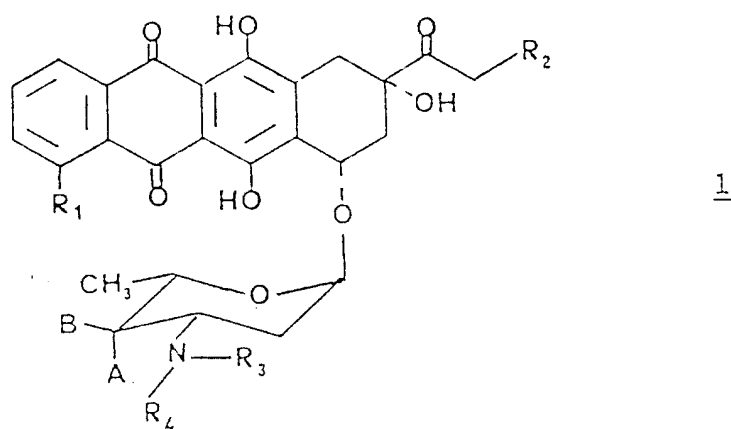
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於新穎蔥環素甘，其製法及含有彼等之藥學組成物。

本發明提供如通式 1 之蔥環素甘，其中糖部份之胺基攜帶單及貳經烷基取代之鏈：



其中 R_1 為氫或甲氧基； R_2 為氫或羟基；A 與 B 同時代表氫或 A 與 B 之一為氫而另一為羟基或如式 $-OSO_2R_5$ 之基（其中 R_5 為 C_1-C_4 烷基或為取代以 C_1-C_4 烷基、硝基、胺基、甲氧基或鹵素之芳基； R_3 為氫原子或如式 2 之基以及 R_4 為如式 2 之基：



其中 n 為 2 或 3 以及 X 為羟基、鹵素或如式 $-OSO_2R_5$ 之基（其中 R_5 如前文定義），附帶條件為若 R_2 、 X 及 A 為羟基且 $R_3 = H$ ，則 n 必須為 3。

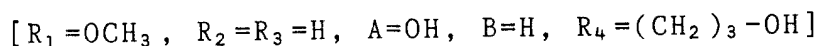
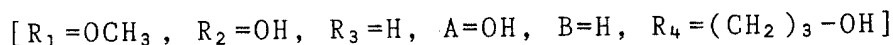
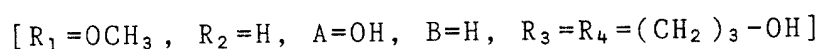
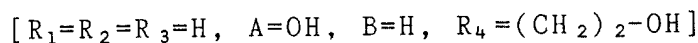
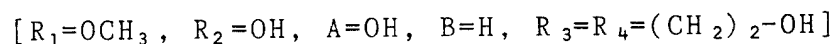
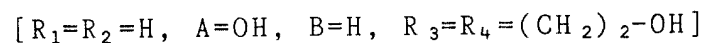
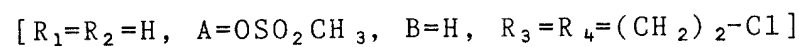
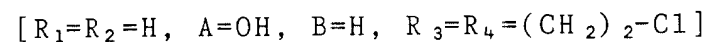
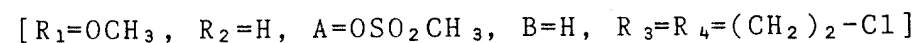
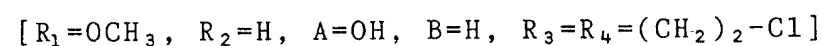
本發明化合物顯示抗腫瘤活性。

本發明化合物之例子包括：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (2)

1a : N-(3-羥丙基)正定黴素1b : N-(3-羥丙基)阿黴素1c : N,N-貳(3-羥丙基)正定黴素1d : N-去甲氧基-N-(2-羥乙基)正定黴素1e : N,N-貳(2-羥乙基)正定黴素1f : N,N-貳(2-羥乙基)阿黴素1g : 4-去甲氧基-N,N-貳(2-羥乙基)正定黴素1h : 4-去甲氧基-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素1i : 4-去甲氧基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素1j : 4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素1k : N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

五、發明說明 (3)

1l: 4'-表-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=H, B=OSO_2CH_3, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

1m: 4'-表-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=H, B=OH, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

1n: 4-去甲氧基-4'-表-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

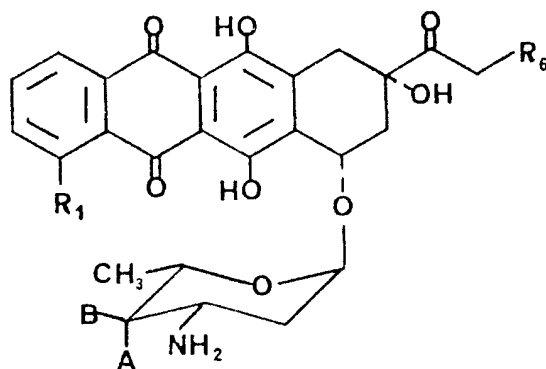
$[R_1=R_2=H, A=H, B=OSO_2CH_3, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

1o: N,N-貳(2-氯乙基)阿黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=OH, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_3-Cl]$

以及其藥學上合格之鹽，諸如鹽酸鹽。

本發明化合物可藉數種方法自式3化合物製備：



其中 R_1 , A及B如在式1中之定義， R_6 為氫、羟基或羟基之酸敏感性保護基。適當的保護基例包括英國專利申請案第9017024.2號(1990年3月8日提出申請，名稱為「生物活性劑之新穎連結子」)所述者。

式3起始化合物例包括正定黴素 [3a: $R_1=OCH_3, R_2=H, A=OH, B=H$], 4-去甲氧基正定黴素 [3b: $R_1=R_2=H, A=OH, B=H$], 阿黴素 [3c: $R_1=OCH_3, R_2=OH, A=OH,$

五、發明說明 (4)

B = H], 4-去甲氧基-4'-表-正定黴素 [3d: $R_1 = R_2 = H$, A = H, B = OH], 4'-表-正定黴素 [3e: $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$, A = H, B = OH], 或者阿黴素在 C-14 位上經保護之衍生物。

通式 1 化合物可藉習知方法烷化糖基部份之胺基而製備。舉例言之, 單 2-或 3-羥基烷基胺基衍生物, 即式 1 中 R_3 及 R_4 如前文定義且其中 X 為羥基之化合物可藉包含下述步驟之方式製備:

(i) 令如前文定義之式 3 化合物與如通式 4 之烷化劑



(其中 n 為 2 或 3, X 為羥基及 Hal 代表鹵素) 在極性非質子溶劑) 中反應; 以及, 若需要,

(ii) 將生成之式 1 蔥環素苷在層析柱上純化; 及 / 或, 若需要,

(iii) 將式 1 蔥環素苷轉變成藥學上可接受之酸加成鹽。

式 4 中之鹵素以碘或溴為較佳。極性非質子溶劑以無水為較佳, 例如為二甲基甲醯胺或乙腈。反應宜於溫度為 20-30°C 下進行, 通常歷 4 小時至 24 小時。

貳 2-或 3-羥基-烷基胺衍生物, 即如前文定義之式 1 中 R_3 及 R_4 為如前文定義之式 2 基且其中 X 為羥基之化合物, 亦可藉前述方法製備。步驟 (i) 之反應時間通常為 1 至 3 星期。

如通式 1 之貳 2-羥乙胺基化合物亦可藉包含下列步驟之方法製備: (i) 令如前文定義之式 3 化合物, 較好為游離鹼, 與環氧乙烷反應; 以及若需要, (ii) 將生成之式 1 蔥環素苷在層析柱上純化; 及 / 或, 若需要, (iii) 將式 1 蔥環

五、發明說明 (5)

素甘轉變成其藥學上可接受之酸加成鹽。式 3 化合物較好首先溶於包含甲醇及二氯甲烷之溶劑中。步驟 (i) 通常在暗處進行且起始溫度為約 -40°C 。溫度通常逐漸提高至室溫。以保持在室溫下達 3 日為宜。

如前文定義之通式 1 中 R_2 為氫以及 R_3 與 R_4 之一或二者代表如前文定義之式 $(\text{CH}_2)_n-\text{OSO}_2R_5$ 基之萘環素甘可藉包含下列步驟之方法製備：(i) 將式 1 之對應單-或貳-羥胺基衍生物用式 5 磺醯氯處理



(其中 R_5 為如前文定義之殘基)；以及若需要，(ii) 將生成之式 1 萘環素甘於層析柱上純化。步驟 (i) 通常在非質子溶劑諸如二氯甲烷中進行。其宜於三級胺諸如三乙胺或吡啶存在下進行。

亦可自式 1 中 C-14 羥基 (即 $R_2 = \text{OH}$) 以酸敏感性保護基保護之對應單-或貳-羥胺基化合物製備通式 1 中 R_2 為羥基之萘環素甘衍生物。將前者加以溫和酸處理可得到所欲之磺醯胺基萘環素。

通式 1 中 X 為鹵素之化合物可藉包含下列步驟之方法製備：(i) 將如前文定義之式 1 中 R_3 與 R_4 之一或二者為式 OSO_2R_5 基且其中 R_5 為烷基或芳基之萘環素甘溶於非質子溶劑中並令生成之溶液與對應鹵化物鹽反應；以及，若需要，(ii) 將生成之萘環素甘於層析柱上純化；及/或，若需要，(iii) 單離呈對應氫鹵酸鹽之所欲化合物。當 X 為氯時，對應之氯鹽可為，例如，吡啶氯化物。非質子溶劑，例如為

五、發明說明 (6)

丙酮。該反應以在室溫下進行為較佳。

如前文定義之通式 1 中 X 為氯， R_2 為氫，A 與 B 二者代表氫或 A 與 B 之一代表 $-OSO_2R_5$ 基 (R_5 為如前文定義者) 之萘環素甘可藉包含下列步驟之方法製備：(i) 將溶於無水吡啶之如前文定義之式 1 對應單-或貳-羥烷基胺基衍生物用式 5 磺醯氯處理，以及若需要 (ii) 將生成之萘環素甘於層析柱上純化；及/或，若需要，(iii) 將所欲之化合物以對應之氫鹵酸鹽單離。步驟 (i) 通常於暗處、 0°C 及氮氣下進行。其宜維持在 0°C 下達 16 小時。

亦可自式 1 中 C-14 羥基 ($R_2 = \text{OH}$) 以酸敏感性保護基保護之對應單-或貳-羥烷基胺基化合物製備式 1 中 R_2 為羥基之萘環素甘衍生物。將前者予以溫和酸處理產生所欲之氯烷基胺基萘環素衍生物。

本發明化合物具有抗腫瘤劑活性。哺乳動物，例如人類，因此可藉口服或腸道外途徑投與藥學上有效量之如前文定義之式 1 萘環素甘或其藥學上可接受之酸加成鹽而治療。

本發明亦提供一種藥學上之組成物，其包含藥學上可接受之稀釋劑或載劑，以及做為活性成份之式 1 萘環素甘或其藥學上可接受之鹽。可使用習用載劑或稀釋劑。組成物可以習用方式調配成供靜脈內投與者。

下列實施例係用於說明本發明，非用於限定本發明。

實施例 1

N-(3-羥丙基)正定黴素 [$R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $A = \text{OH}$, $B = \text{H}$, $R_4 = (\text{CH}_2)_3 - \text{OH}$] (1a) 之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (7)

在正定黴素 (3a) (0.2g, 0.38mmol) 溶於無水二甲基甲醯胺 (2ml) 之溶液中，於室溫及氮氣下加入 3-溴-1-丙醇 [4 : X = OH, Hal = Br, n = 3] (200μl, 2.16mmol) 並繼續攪拌歷 5 日。於真空中移除溶劑後，將粗製油溶於二氯甲烷 (10ml) 中並加入三氟乙酐 (425μl, 3mmol)。將該混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時，然後倒入碳酸氫鈉飽和水溶液中並以二氯甲烷萃取。將合併之有機萃取液以水洗滌並於減壓下移除有機溶劑。將粗製油溶於甲醇 (50ml) 中，於 40℃ 下攪拌 1 小時，然後濃縮至小體積並於矽酸柱上藉急速層析法純化，其中使用甲醇與二氯甲烷之混合物 (10/90，以體積計) 做溶離系統，用無水鹽酸甲醇液處理後，得到為鹽酸鹽之標題化合物 1a (0.12g, 產率 54%)。

於 Kieselgel 板 F₂₅₄ (默克公司) 上進行 TLC，溶離系統：二氯甲烷，甲醇，乙酸，水 (80 : 20 : 7 : 3，以體積計)
R_f = 0.42

FD-MS: m/e 569 (M⁺)

¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ:

1.16 (d, J=6.4Hz, 3H, CH₃-5'); 1.5-1.8 (m, 4H, CH₂CH₂, CH₂-2')
2.15 (m, 2H, CH₂-8); 2.25 (s, 3H, COCH₃); (2.6-2.9 (m, 2H, CH₂NH); 2.99, 2.89 (ABq, J=18.0Hz, 2H, CH₂-10); 3.31 (m, 1H, H-3'); 3.41 (m, 2H, CH₂-OH); 3.63 (m, 1H, H-4'); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 4.14 (q, J=6.4Hz, 1H, H-5'); 4.96 (m, 1H, H-7); 5.29 (m, 1H, H-1'); 5.49 (s, 1H, OH-9); 7.6-7.9 (m, 3H, aromatic H's).

實施例 2

五、發明說明 (8)

N,N-貳(3-羥丙基)正定黴素 [$R_1 = OCH_3$, $R_2 = OH$, $A = OH$, $B = H$, $R_3 = R_4 = (CH_2)_3 - OH$] (1c) 之製備

標題化合物藉下法製備：將正定黴素 (3a) (0.2g, 0.38 mmol) 及 3-溴-1-丙醇 (200 μ l, 2.16 mmol) 保持在無水二甲基甲醯胺中及氮氣下歷3星期。於真空中移除溶劑後，將粗製油於矽酸柱上藉急速層析純化，其中使用甲醇與二氯甲烷之混合物 (10/90, 以體積計) 做為溶離系統，用無水鹽酸甲醇液處理後，得到為鹽酸鹽之 N,N-貳(3-羥丙基) 正定黴素 (1c) (0.10g, 產率：50%)。

於 Kieselgel 板 F₂₅₄ (默克公司) 上進行 TLC, 溶離系統：二氯甲烷、甲醇、乙酸、水 (30:4:1:0.5, 以體積計)
 $R_f = 0.14$

FD-MS: m/e 627 (M^+)

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ :

1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, $\underline{CH_3-5'}$); 1.8-1.5 (m, 5H, $2 \times NHCH_2CH_2$, $\underline{H-2'eq}$); 2.04 (m, 1H, $\underline{H-2'ax}$); 2.09 (m, 1H, $\underline{H-8ax}$); 2.34 (m, 1H, $\underline{H-8eq}$); 2.41 (s, 3H, $\underline{COCH_3}$); 2.5-2.9 (m, 5H, $2 \times NHCH_2$, $\underline{H-3'}$); 2.95 (d, $J=19.0$ Hz, 1H, $\underline{H-10ax}$); 3.21 (dd, $J=1.5$, 19.0Hz, 1H, $\underline{H-10eq}$); 3.8-3.6 (m, 5H, $2 \times \underline{CH_2OH}$, $\underline{H-4'}$); 4.07 (s, 3H, $\underline{OCH_3}$); 4.09 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, $\underline{H-5'}$); 5.29 (m, 1H, $\underline{H-7}$); 5.57 (d, $J=3.3$ Hz, 1H, $\underline{H-1'}$); 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, $\underline{H-3}$); 7.77 (dd, $J=7.4$, 8.4Hz, 1H, $\underline{H-2}$); 8.01 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, $\underline{H-1}$); 14.0, 13.3 (寬信號, 2H, $2 \times$ 酚系 -OH)。

實施例 3

五、發明說明 (9)

N,N-貳(2-羟基乙基)正定徽素 [$R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $A = \text{OH}$, $B = \text{H}$, $R_3 = R_4 = (\text{CH}_2)_2\text{-OH}$] (1f)之製備

將正定徽素 (3c) (0.15g, 0.258mmole) 與甲醇及二氯甲烷 (25ml, 體積比 1:1) 之混合物倒入冷至 -40°C 之可蓋緊圓底燒瓶中, 然後加入環氧乙烷 (15ml)。令反應混合物緩慢升至室溫並保持在暗處歷 2 日。之後, 將溶劑於減壓下移除, 然後將殘餘物在矽酸柱上藉急速層析法純化, 其中使用二氯甲烷與甲醇之混合物 (體積比為 80:20) 做為溶離系統。將標題化合物 1f (0.1g, 產率 60%) 用無水鹽酸甲醇液處理, 以轉變成鹽酸鹽。

於 Kieselgel 板 F₂₅₄ (默克公司) 上進行 TLC, 溶離系統: 二氯甲烷, 甲醇, 乙酸, 水 (體積比為 80:20:7:3)

$R_f = 0.36$

FD-MS: m/e 631 (M^+)

^1H NMR (200 MHz, DMSO d_6) δ :

1.13(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{-5'}$); 1.53 (m, 1H, H-2'eq); 1.94 (m, 1H, H-2'ax); 2.16 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-8}$); 2.65 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$); 2.82 (m, 1H, H-3'); 2.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-10}$); 3.33 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$); 3.57 (m, 1H, H-4'); 4.00 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-4}$); 4.02 (dq, $J=<2, 6.6\text{Hz}$, 1H, H-5'); 4.35 (bm, 3H, OH-4' , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$); 4.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-14}$); 4.84 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H, OH-14); 4.98 (m, 1H, H-7); 5.30 (m, 1H, H-1'); 5.40 (s, 1H, OH-9); 7.67 (m, 1H, H-2); 7.93 (m, 2H, H-1 , H-3); 13.28 (bs, 1H, OH-11); 14.06 (s, 1H, OH-6).

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

實施例 4

4-去甲氧基-N,N-貳(2-羥基乙基)正定黴素 [$R_1 = R_2 = H$,
 $A = OH$, $B = H$, $R_3 = R_4 = (CH_2)_2 - OH$] (1g) 之製備

遵照實施例 3 所述之方法，將游離鹼 4-去甲氧基正定黴素 (3b) (0.23g, 0.5mmol) 轉變成標題化合物 1g。以無水鹽酸甲醇液處理後，鹽酸鹽產量為 0.15g。

於 Kieselgel 板 F₂₅₄ (默克公司) 上進行 TLC，溶離系統：
 二氯甲烷，甲醇，乙酸，水 (體積比為 80:20:7:3)，
 $R_f = 0.38$

FD-MS: m/e 585 (M^+)

1H NMR (200 MHz, DMSO d_6) δ :

1.13 (d, $J=6.6Hz$, 3H, $\underline{CH_3-5'}$); 1.55 (m, 1H, $\underline{H-2'eq}$); 1.93 (m, 1H, $\underline{H-2'ax}$); 2.17 (m, 2H, $\underline{CH_2-8}$); 2.26 (s, 3H, $\underline{COCH_3}$); 2.65 [m, 4H, $\underline{N(CH_2CH_2OH)_2}$]; 2.82 (m, 1H, $\underline{H-3'}$); 2.99 (m, 2H, $\underline{CH_2-10}$); 3.30 [m, 4H, $\underline{N(CH_2CH_2OH)_2}$]; 3.59 (m, 1H, $\underline{H-4'}$); 4.06 (dq, $J=<2, 6.6Hz$, 1H, $\underline{H-5'}$); 4.35 [bm, 3H, $\underline{OH-4'}$, $\underline{N(CH_2CH_2OH)_2}$]; 4.96 (m, 1H, $\underline{H-7}$); 5.30 (m, 1H, $\underline{OH-9}$); 8.00 (m, 2H, $\underline{H-2}$, $\underline{H-3}$); 8.30 (m, 2H, $\underline{H-1}$, $\underline{H-4}$); 13.35 (s, 1H, $\underline{OH-11}$); 13.55 (s, $\underline{OH-6}$).

實施例 5

N,N-貳(2-羥基乙基)正定黴素 [$R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$, $A = OH$,
 $B = H$, $R_3 = R_4 = (CH_2)_2 - OH$] (1e) 之製備

標題化合物 1e 遵循實施例 4 所述之方法自正定黴素 (3a)
 製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填此頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

在 Kieselgel 板 F₂₅₄ (默克公司) 上進行 TLC, 溶離系統 :
二氯甲烷, 甲醇, 乙酸, 水 (體積比為 80:20:7:3)

$R_f = 0.28$, FD-MS: m/e 615 (M^+)

實施例 6

4-去甲氧基-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素
[$R_1 = R_2 = H$, $A = OSO_2CH_3$, $B = H$, $R_3 = R_4 = (CH_2)_2-Cl$]
(1h) 之製備

將按實施例 4 所述製備之 4-去甲氧基-N,N-貳(2-羥基乙基)正定黴素 (1g) (0.3g, 0.5mmol) 溶於冷卻至 0℃ 之無水吡啶 (15ml) 中並加入甲磺醯氯 (1ml), 然後於攪拌及氮氣下保持在 0℃ 整夜。之後, 將反應混合物倒入水/冰中並用二氯甲烷萃取。將有機層用冷水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥及於減壓下濃縮。將粗製物質在矽酸柱上用急速層析法純化, 其中使用二氯甲烷與丙酮之混合物 (體積比為 97:3) 做為溶離系統, 得到標題化合物 1h (0.1g, 產率 30%)。

在 Kieselgel 板 F₂₅₄ (默克公司) 上之 TLC, 溶離系統: 二氯甲烷, 丙酮 (體積比: 20:1) $R_f = 0.48$

FD-MS: m/e 680 (M^+)

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ :

1.35 (d, $J=6.5$ Hz, 3H, CH_3-5'); 1.8 - 2.4 (m, 4H, $H-2'eq$, $H-2'ax$, $H-8ax$, $H-8eq$); 2.42 (s, 3H, CH_3-CO); 3.06 (t, 4H, $J=7.1$ Hz, CH_2-N-CH_2); 3.17 (m, 1H, $H-3'$); 3.43 (m, 4H, $2 \times CH_2-Cl$); 4.16 (m, 1H, $H-5'$); 4.40 (s, 1H, $OH-9$); 4.91 (s, 1H, $H-4'$); 5.30 (dd, $J=2.1, 3.7$ Hz, 1H, $H-7$); 5.60 (d, 1H, $J=3.4$ Hz, $H-1'$); 7.85 (m, 2H, $H-2$, $H-3$); 8.37 (m, 2H, $H-1$, $H-4$); 13.55 (s, 1H, $OH-11$); 13.64 (s, 1H, $OH-6$).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (12)

實施例 7生物測定

在試管內測試 4-去甲氧基-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素(化合物 1h)對二人類細胞系: LoVo(結腸腺癌)及 LoVo/DX(對正定黴素有抗性之結腸腺癌)之集落生長抑制制度, 並與 4-去甲氧基-正定黴素(3b)及阿黴素(3c)比較(表 1)。

當與 4-去甲氧基正定黴素及阿黴素比較時, 發現化合物 1h對正定黴素-抗性細胞具有驚人之較高活性。

亦評估化合物 1h在活體內對 P388 鼠白血病(包括對阿黴素敏感者(見表 2)及有抗性者)之活性。化合物 1h顯示對抗性白血病具高度活性(見表 3)。

表 1: 在試管內之細胞毒活性

化合物	細胞素性 (IC ₅₀ = ng/mL) ⁽¹⁾		
	LoVo	LoVo/DX	R. I. ⁽²⁾
<u>1h</u>	4.3	14.0	3.3
4-去甲氧基	4.0	48.0	12.0
正定黴素			
阿黴素	82.5	4975	60.3

集落測定: 4小時處理

(1) IC₅₀ = 集落形成之 50%抑制濃度

(2) R. I. = 抗性指數 = (IC₅₀ LoVo/DX) (IC₅₀ LoVo)

五、發明說明 (13)

表 2：對腹水 P388 白血病⁽³⁾之抗腫瘤活性

化 合 物	Dose ⁽⁴⁾ (mg / kg)	T / C ⁽⁵⁾ %	TOX ⁽⁶⁾
<u>1h</u>	1.0	184	0/12
	1.4	217	0/6
	2.0	233	1/6
	2.8	78	6/6
4-去甲氧基	0.33	142	0/27
正定黴素	0.5	160	0/28
	0.75	163	4/28
阿黴素	10.0	299	0/10
	15.0	90	3/6

(3) 於第 0 日，靜脈注射 10^6 個細胞 / 老鼠。

(4) 將化合物懸浮於 10% 之 Tween80 溶液中並於移植腫瘤後 1 日經由腹膜腔內注入。

(5) 治療組小鼠之平均存活時間 / 對照組之平均存活時間 $\times$ 100。

(6) 毒死之數目 / 小鼠之總數。

五、發明說明 (14)

表 3：對彌漫性 P388/DX 強森氏白血病⁽⁷⁾ 之抗腫瘤活性

化 合 物	Dose ⁽⁴⁾ (mg / kg)	T / C ⁽⁵⁾ %	TOX ⁽⁶⁾
1h	1.2	133	0/6
	1.6	144	0/6
	2.1	185	0/6
	2.8	220	0/6
	3.7	250	0/6
4-去甲氧基	1.9	106	0/10
正定黴素	2.5	89	0/10
阿黴素	16.9	106	0/6
	22.0	94	3/6

(7) 於第 0 日，靜脈注射 10^5 個細胞 / 老鼠。

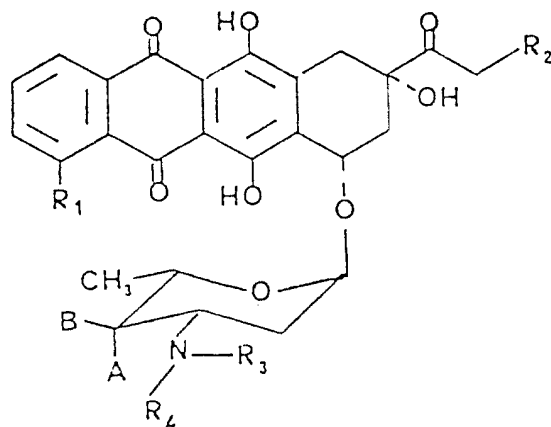
(8) 將化合物懸浮於 10% 之 Tween80 溶液中並於移植腫瘤後 1 日經由腹膜腔內注入。

(9) 治療組小鼠之平均存活時間 / 對照組之平均存活時間 $\times$ 100。

(10) 毒死之數目 / 小鼠之總數。

四、中文發明摘要(發明之名稱：單及貳烷胺基-蔥環素)

一種如通式(I)之蔥環素甘或其藥學上可接受之鹽：

1

其中 R_1 為氫或甲氧基； R_2 為氫或羟基；A與B同時代表氫或A與B之一為氫而另一為羟基或如式 $-OSO_2R_5$ 之基(其中 R_5 為 C_1-C_4 烷基或為取代以 C_1-C_4 烷基、硝基、胺基、甲氧基或鹵素之芳基； R_3 為氫原子或如式 2 之基以及 R_4 為如式 2 之基：



其中 n 為 2 或 3 以及 X 為羟基、鹵素或如式 $-OSO_2R_5$ 之基(其中 R_5 如前文定義)，附帶條件為若 R_2 、 X 及 A 為羟基且 $R_3 = H$ ，則 n 必須為 3。

本發明化合物具有抗腫瘤劑活性。本發明亦揭示其製法及含有彼等之藥學組成物。

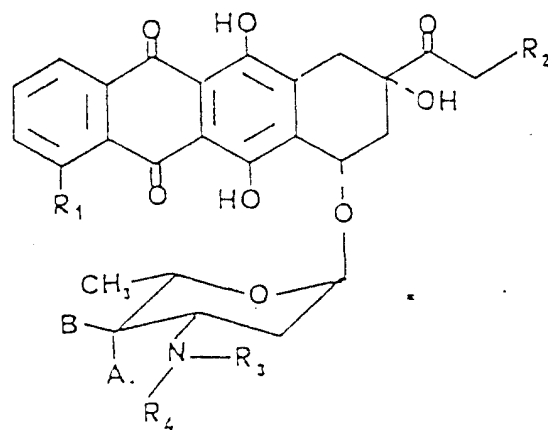
附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利，申請日期：1991-7-5 案號：9114549.0

修正 82.1.2
本 公 司
補充

公 司
D7: 82.1.28 修 三 本

六、申請專利範圍

1. 一種如通式 (I) 之慈環素甘或其藥學上可接受之鹽：



其中 R_1 為氫或甲氧基； R_2 為氫或羟基；A與B同時代表氫或A與B之一為氫而另一為羟基或如式 $-OSO_2R_5$ 之基（其中 R_5 為 C_1-C_4 烷基）； R_3 為氫原子或如式 2 之基以及 R_4 為如式 2 之基：

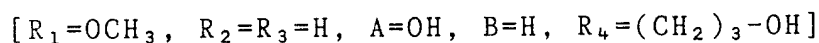


其中 n 為 2 或 3 以及 X 為羟基或鹵素，附帶條件為若 R_2 、 X 及 A 為羟基且 $R_3 = H$ 時， n 必須為 3。

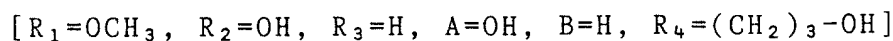
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中式 2 中之 X 為氯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自：

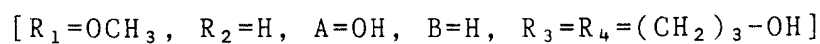
N-(3-羟丙基)正定黴素



N-(3-羟丙基)阿黴素



N,N-貳(3-羟丙基)正定黴素



N-去甲氧基-N-(2-羟乙基)正定黴素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

六、申請專利範圍

$[R_1=R_2=R_3=H, A=OH, B=H, R_4=(CH_2)_2-OH]$

N,N-貳(2-羥乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-OH]$

N,N-貳(2-羥乙基)阿黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=OH, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-OH]$

4-去甲氧基-N,N-貳(2-羥乙基)正定黴素

$[R_1=R_2=H, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-OH]$

4-去甲氧基-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=R_2=H, A=OSO_2CH_3, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

4-去甲氧基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=R_2=H, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=OSO_2CH_3, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

4'-表-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=H, B=OSO_2CH_3, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

4'-表-N,N-貳(2-氯乙基)正定黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=H, A=H, B=OH, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

4-去甲氧基-4'-表-4'-O-甲磺醯基-N,N-貳(2-氯乙基)

正定黴素

$[R_1=R_2=H, A=H, B=OSO_2CH_3, R_3=R_4=(CH_2)_2-Cl]$

N,N-貳(2-氯乙基)阿黴素

$[R_1=OCH_3, R_2=OH, A=OH, B=H, R_3=R_4=(CH_2)_3-Cl]$.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

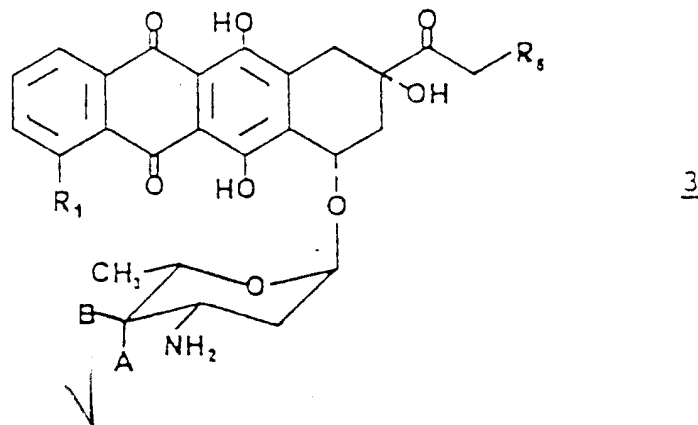
訂

六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1-3項中任一項之化合物，其為鹽酸鹽。

5. 一種製備如申請專利範圍第1項定義之式1蔥環素甘或其鹽之方法，該式1中 R_3 及 R_4 為如申請專利範圍第1項所定義者且其中之X為羥基，或者 R_3 及 R_4 二者皆為如申請專利範圍第1項所定義之式2基且其中之X為羥基，該法包含：

(i) 令式3化合物：



(其中 R_1 為氫或甲氧基及 R_6 為氫、羥基或酸敏感性基)溶於極性非質子溶劑中，然後與如式4之烷化劑反應



(其中n為2或3，X為羥基以及Hal為鹵素)；以及，若需要，

(ii) 將生成之式1蔥環素甘於層析柱上純化；及/或，若需要，

(iii) 將式1蔥環素甘轉變成其藥學上可接受之酸。

6. 如申請專利範圍第5項之製法，其中極性非質子溶劑為二甲基甲醯胺或乙腈。

7. 如申請專利範圍第5或6項之製法，其中步驟(i)係於20℃至30℃之溫度下進行歷4至24小時。

六、申請專利範圍

8.如申請專利範圍第5或6項之製法，其中步驟(i)係於20℃至30℃之溫度下進行歷1至3星期。

9.如申請專利範圍第5或6項之方法，其中式4中以Hal代表之鹵素為溴或碘。

10.如申請專利範圍第5或6項之方法，其中步驟(ii)於矽凝膠柱上進行且用二氯甲烷：甲醇(80：20v/v)做溶離劑。

11.如申請專利範圍第5或6項之方法，其中於步驟(iii)，蔥環素甘藉無水氯化氫處理而轉變成其鹽酸鹽。

12.一種製備如申請專利範圍第1項之式1蔥環素甘或其鹽之方法，該式1中R₃與R₄皆為如申請專利範圍第1項定義之式2基(其中n為2且X為羥基)，該法包含：

(i)令如申請專利範圍第5項定義之式3化合物與環氧乙烷反應；以及，若需要，

(ii)令生成之式1蔥環素甘於層析柱上純化；及/或，若需要，

(iii)令式1蔥環素甘轉變成其藥學上可接受之酸加成鹽。

13.如申請專利範圍第12項之方法，其中於步驟(i)，式3化合物首先被溶於二氯甲烷/甲醇溶劑。

14.如申請專利範圍第12或13項之方法，其中步驟(i)於暗處進行且初始溫度為-40℃，該溫度繼而升至室溫。

15.如申請專利範圍第14項之方法，其中溫度被保持在室溫達3日。

16.一種製備如申請專利範圍第1項定義之式1蔥環素甘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

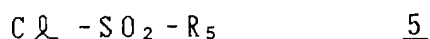
訂

線

六、申請專利範圍

或其鹽之方法，該式 1 中 R_2 為氫，該法包含：

(i) 令如申請專利範圍第 1 項定義之式 1 中 R_3 與 R_4 之一或二者為式 2 基且其中之 X 為羥基之蔥環素甘與式 5 磺醯氯反應：



(其中 R_5 如申請專利範圍第 1 項所定義)；以及若需要，

(ii) 令生成之式 1 蔥環素於層析柱上純化。

17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中步驟 (i) 於三級胺存在下，於非質子溶劑中進行。

18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中三級胺為三乙胺或吡啶。

19. 一種製備如申請專利範圍第 1 項定義之式 1 蔥環素甘或其鹽之方法，該式 1 中 R_3 與 R_4 之一或二者代表式 2 基 (其中 X 為氯原子)，該法包含：

(i) 將如申請專利範圍第 1 項定義之式 1 蔥環素甘溶於非質子溶劑中，並令生成之溶液與鹵化物鹽反應，以及，若需要，

(ii) 將生成之蔥環素甘於層析柱上純化；及/或，若需要，

(iii) 將所欲化合物以對應之氫鹵酸鹽單離出。

20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中在步驟 (i) 中，非質子溶劑為丙酮或二甲基甲醯胺。

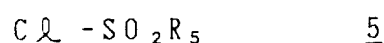
21. 如申請專利範圍第 19 或 20 項之方法，其中步驟 (i) 於室溫下進行。

六、申請專利範圍

22. 如申請專利範圍第19-20項中任一項之方法，其中，在步驟(i)中，鹵化物鹽為正-四丁基銨氯化物。

23. 一種製備如申請專利範圍第1項定義之式1蔥環素甘或其鹽之方法，該式1中 R_3 與 R_4 之一或二者代表式2基（其中X為氮原子），以及A與B皆代表氫或A與B之一代表式 $-OSO_2R_5$ 基（其中 R_5 為 C_1-C_4 烷基）者，該法包含：

(i) 將如申請專利範圍第1項定義之式1中 R_3 與 R_4 之一或二者為如申請專利範圍第1項定義之式2基（其中X為羥基）之蔥環素甘溶於無水吡啶中並令生成之溶液與式5磺醯氯反應：



（其中 R_5 如前文定義）；以及，若需要

(ii) 將生成之蔥環素甘於層析柱上純化；及/或，若需要

(iii) 將所欲之化合物以對應之氫鹵酸鹽單離出。

24. 如申請專利範圍第23項之方法，其中於步驟(i)，式1化合物首先被溶於無水吡啶中。

25. 如申請專利範圍第23或24項之方法，其中步驟(i)於暗處及 $0^\circ C$ 下進行。

26. 如申請專利範圍第25項之方法，其中溫度維持在 $0^\circ C$ 下達16小時。

27. 一種用於治療腫瘤之藥學組成物，其包含藥學上可接受之稀釋劑或載劑，以及做為活性成份之如申請專利範圍第1項定義之式1蔥環素甘或其藥學上可接受之鹽。

六、申請專利範圍

28. 如申請專利範圍第1項之式1蔥環素甘或其藥學上可接受之鹽，其係用於人類或動物體之腫瘤療法中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線