

公告本

修正
補充

申請日期	86-6-23
案 號	86108749
類 別	C07D 295/00, 309/02, C07C 233/04, A61K 31/395, 31/165

A4
C4

91. 4. 19

修正頁
494099

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用於診斷和治療澱粉樣變性病之蒽環素及蒽環素酮衍生物，及其醫藥組成物
	英 文	ANTHRACYCLINE AND ANTHRACYCLINONE DERIVATIVES FOR USE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AMYLOIDOSIS, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME
二、發明 創作人	姓 名	(1)蒂齊諾·班德耶拉 (2)丹尼爾·范塞利 (3)米歇爾·卡魯索 (4)杰奎林·蘭森 (5)安東尼諾·蘇阿拉托
	國 籍	(1)、(2)、(3)、(5)義大利 (4)比利時
	住、居所	(1)義大利(帕維亞)甘博洛市維托里·伊曼紐爾街 44 號 (2)義大利米蘭市賈內利拉路 21 號 (3)義大利米蘭市德西迪里奧路 3 號 (4)義大利(米蘭)聖維托里·奧洛納市 G·昂加爾特蒂路 17 號 (5)義大利米蘭市德格利·英布里尼路 39 號
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	法瑪西亞及厄普約翰公司 (PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.)
	國 籍	義大利
	住、居所 (事務所)	義大利米蘭市羅伯特·科克街 1·2 號
	代 表 人 姓 名	拉斐爾拉·米特利

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

英 國 (地區) 申請專利，申請日期：1996-6-26案號：9613433.3，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

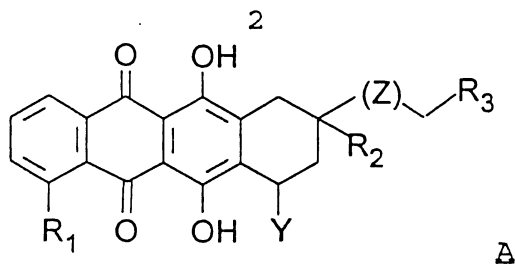
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

90. 2. 15
年 月 日 B7
修正
補充

五、發明說明 (1)

本發明係關於使用氟蒽環素酮 (anthracyclinone) 及氟蒽環素 (anthracycline) 衍生物作為 NMR 顯影探針用於監測澱粉樣變性病。澱粉樣變性病一詞表示多種疾病，其共通的特徵為特殊蛋白質傾向於凝集及沈澱，成為不溶性原纖維，沈澱於胞外空間，引起器官及組織的結構及功能傷害。澱粉樣蛋白及澱粉樣變性病的歸類參見世界衛生組織公報 71(1): 105(1993)。所有它類澱粉樣蛋白於反平行 β 摺薄片具有相同的超級結構組織，但其含有多種有廣泛差異的蛋白質亞單位 [參見：Glennner G.G., New England Journal of Medicine 1980, vol. 302, p. 1283; Ghiso J. et al., Molecular Neurobiology 1994, vol. 8, p. 49].

疾病的臨床病症與相關器官的選擇性有關，於心臟浸潤病例預後極不樂觀 (平均存活期少於 12 個月) 或於腎臟病變之例較為良性 (平均存活期約 5 年)，式 A 化合物可與澱粉樣蛋白沈積物及斑塊以及澱粉樣蛋白原纖維交互作用。如此本發明提供一種化合物之用途，該化合物為通式 A 蒽環素或蒽環素酮衍生物：



五、發明說明(2)

其中：

R_1 為

氫，

羥基，

鹵原子，

C_1-C_8 烷氧基，

胺基其可以苄基，鹽基或三氟乙鹽基取代，或

$OSO_2(R_4)$ 其中 R_4 為烷基或芳基，各自為無取代或以一或多個氟原子取代；

R_2 為

氫或

羥基；

R_3 為

氫，

羥基，

胺基其由下列取代基一或二取代： C_1-C_{16} 烷基，芳基，芳烷基， C_2-C_8 烯基， C_3-C_8 環烷基， C_5-C_8 環烯基其為無取代或以一或多個氟原子或三氟甲基取代，

嗎啉基其由下列取代基取代： C_1-C_{16} 烷基，芳基，芳烷基， C_2-C_8 烯基， C_3-C_8 環烷基， C_5-C_8 環烯基其為無取代或以一或多個氟原子或三氟甲基取代，

六氫吡啶基其由三氟鹽基或三氟甲烷磺鹽基或芳基(三氟甲基)取代，

四氫吡啶，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

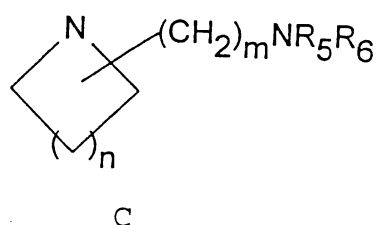
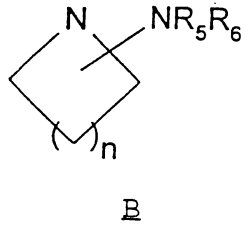
訂

線

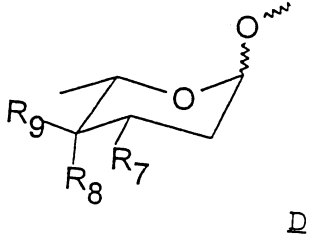
90.2.1 A7
年 月 日 B7
修正
補充

五、發明說明(3)

式 B 或 C 之基



其中 R₅ 為氫或 C₁-C₆ 烷基，R₆ 表示 COCF₃ 或 SO₂CF₃，n 及 m，
為相同或相異，各自為 1 至 4 之整數，或如下定義之式 D
醣類



其中

R₇ 為
氫，
羥基，

胺基其為無取代或由下列取代基取代：醯基，三氟乙醯基，三氟甲烷磺醯基，天然胺基酸或合成胺基酸殘基，或二肽或三肽殘基；

R₈ 及 R₉ 皆為氫或 R₈ 或 R₉ 中之一者為羥基，C₁-C₄ 烷氧基，四氫吡喃基，鹵原子，或 OSO₂(R₄) 定義如上及 R₈ 及 R₉ 中之另一者表示氫或胺基其為無取代或以醯基，三氟乙醯基或三氟甲烷磺醯基取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(4)

Y 為

氫，

羥基，

C₁-C₁₆ 烷氧基，

胺基其為無取代或由下列取代基取代：鹵基，三氟乙醯基，C₁-C₁₆ 烷基，芳基或芳烷基其為無取代或由一或多個氟原子取代，

嗎啉基，六氫吡咩基其可由三氟乙醯基或三氟甲烷磺醯基取代，

四氫吡啶基，

式 B 或 C 基定義如上，或式 D 之醣類定義如上；

Z 為

C=O，

CHOH 或

CH₂；

其中至少一個氟原子鍵聯至蔥環素酮或蔥環素主鏈或由分子不同位置之鍵聯基攜帶；或其醫藥可接受性鹽；該化合物可用於診斷澱粉樣變性病或製備診斷用組成物。

當 R₇ 為天然胺基酸殘基，或二肽或三肽殘基時，較佳呈 N-三氟乙醯基或三氟甲烷磺醯基。

較佳式 A 化合物為其中：

R₁ 為

氫，

羥基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

氟，

甲氧基，

胺基，

胺基三氟甲烷磺醯基 (NHSO_2CF_3)，

胺基三氟乙醯基，或

O-甲烷磺醯基 [OSO_2CH_3]；

R_2 為 羥基；

R_3 為

C_1 - C_6 壹-或貳-烷胺基其為無取代或由一或多個氟原子
取代，

苄基三氟乙胺基，

嗎啉基，

三氟甲烷磺醯基六氫吡啶基，

三氟乙醯基六氫吡啶基，

四氫吡啶基，

式 B 或 C 之基其中

- R_5 為 氫 或 甲基 或 乙基，

- R_6 為 COCF_3 ，或 SO_2CF_3 ，

- n 為 2 或 3，

- m 為 2 或 3，

或式 D 醴類其中

- R_7 為

胺基，

胺基三氟乙醯基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

胺基三氟甲烷磺醯基，或

α -或 ϵ -N-三氟乙醯基離胺酸；

-R₈為

羥基，

碘或

O-甲烷磺醯基

-R₉為氫；

Y為

氫，

羥基，

甲氧基，

胺基，

C₁-C₆壹-或貳-烷胺基其為無取代或由一或多個氟原子

取代，

苄基三氟乙胺基，

嗎啉基，

三氟甲烷磺醯基六氫吡啶基，

三氟乙醯基六氫吡啶基，

四氫吡啶基，

式B或C之基其中

-R₅為氫或甲基或乙基，

-R₆為COCF₃或SO₂CF₃，

-n為2或3，

-m為2或3，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綫

修正
A7
B7
補充

五、發明說明(7)

或式 D 醮類其中

-R₇ 為

胺基，

胺基三氟乙醮基，

胺基三氟甲烷磺醮基，或

α - 或 ε - (N-三氟乙醮基) - 離胺酸；或

α - 或 ε - (N-三氟甲烷磺醮基) - 離胺酸；

-R₈ 為

羥基，

碘，或

O-甲烷磺醮基 [OSO₂CH₃]；

-R₉ 為氫；

Z 為

C=O 或

CHOH。

更佳式 A 化合物為其中：

-R₁ 為

氫或

甲氧基；

-R₂ 為羥基；

-R₃ 為

氫，

羥基，

六氟二乙胺基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (8)

苄基三氟乙胺基，

嗎啉基，

三氟甲烷磺醯基六氟吡啶基，

三氟乙醯基六氫吡啶基，

四氫吡啶基，

式 B 或 C 之基其中

-R₅ 為 氫 或 甲 基 ，

-R₆ 為 COCF₃，

-n 為 2 或 3，

-m 為 2 或 3 或

式 D 醴類 其中

-R₇ 為

胺基，

胺基三氟甲烷磺醯基，

胺基三氟乙醯基，或

α - 或 ε - N - 三 氟 乙 醯 基 離 胺 酸 ；

-R₈ 為 碘 ；

-R₉ 為 氫 ；

Y 為

氫，

羥基，

六 氟 二 乙 胺 基，

苄基三氟乙胺基，

嗎啉基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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(9)

三氟甲烷磺醯基六氫吡啶基，

三氟乙醯基六氫吡啶基，或

式B醯類其中

-R₅為

胺基，

胺基三氟乙醯基，或

α -或 ϵ -N-三氟乙醯基離胺酸；

-R₆為碘；

-R₇為氫；

Z為C=O。

又更佳式A化合物為其中：

R₁為甲氧基；

R₂為羥基；

R₃為

氫，

羥基，

六氟二乙胺基，

苄基三氟乙胺基，

嗎啶基，

三氟醯基六氫吡啶基，或

四氫吡啶基；

Y為

氫，

羥基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

三氟甲烷磺醯基六氫吡咩基，

三氟乙醯基六氫吡咩基，

式 B 或 C 之基其中

-R₅ 為 氫，

-R₆ 為 COCF₃，

-n 為 3

-m 為 2

或式 D 醴類其中

-R₇ 為

胺基，

胺基三氟乙醯基，或

α -或 ϵ -N-三氟乙醯基離胺酸；

-R₈ 為 碘；

-R₉ 為 氫；

-Z 為 C=O。

此處使用之"烷基"一詞包含含至多 16 個碳之直鏈及分支鏈基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第三丁基，異丁基，戊基，己基，異己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一基，十二基，其各種分支鏈異構物及包含一或多個鹵取代基之基，例如氟，氯，溴，碘，CF₃，烷基取代基，芳基取代基，烷基-芳基取代基，鹵芳基取代基，環烷基取代基，或烷基-環烷基取代基。

此處使用"烯基"一詞包含含至多 8 個碳的直鏈及分支鏈基團，例如烯丙基，丁烯基，己烯基，辛烯基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

此處使用"環烷基"一詞表示含3至8個碳之環烷基，例如環丙基，環戊基，環戊基甲基，環庚基及環辛基。

此處使用"芳基"一詞包含環部份含6至10個碳之單環或雙環芳族基，例如苯基，萘基，取代苯基或取代萘基，其中苯基或萘基之取代基例如為 C_1-C_6 烷基，鹵原子， C_1-6 烷氧基。

此處使用"鹵原子"一詞表示氟，氯，溴及碘。

此處使用"芳烷基"一詞表示如前之討論含有芳基取代基之烷基，例如苄基，苯乙基，二苯甲基及三苯甲基。

"烷氧基"一詞包含鍵聯至氧原子之前述任一個烷基。

本發明也包含由位在C-7及C-9之R及S立體化學中心，亦即醣類之 α 或 β 糖苷鍵聯可能的組合所得全部可能的異構物及其混合物(包含非對映異構物混合物及外消旋混合物)。

本發明提供含鹽形成基之式A化合物之鹽，特別含羧酸基，鹼性基(例如胺基)之化合物之鹽。

鹽特別為生理許可鹽，例如鹼金屬及鹼土金屬鹽(例如鈉、鉀、鋰、鈣及鎂鹽)，銨鹽及與適當有機胺或胺基酸(例如精胺酸，普羅卡因(procaine)鹽)生成之鹽，及與適當有機或無機酸生成之加成鹽，例如鹽酸、硫酸、羧酸及磺酸有機酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸)。

本發明涵蓋全部可能的立體異構物及其外消旋或旋光性混合物。式A化合物之特徵為存在有氟原子或載有氟原子之基鍵聯於蔥環素主鏈之不同位置。例如氟原子可鍵聯於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

99.2.19 A7
年 月 日 B7 修正
補充

五、發明說明(12)

配糖體部份之 C-4 或糖殘基之 C-4'。載有氟原子之基例如胺基三氟乙醯基， NHCOCF_3 或胺基三氟甲烷磺醯基， NHSO_2CF_3 ，可鍵聯於分子不同位置例如：蒽環素之配糖體部份之 C-4，C-6 及 C-11，或糖殘基之 C-3' 或 C-4'。三氟醯基或三氟甲烷磺醯基也可載有附接於配糖體 C-14 之取代基例如 14-[1-(4-三氟醯基)六氫吡咩]，或載於糖殘基 C-3' 之取代基例如 α -或 3'-N-[(ϵ -N-三氟醯基)離胺酸]。較佳，式 A 蒽環素其中胺基糖成 N-醯基衍生物，例如 N-三氟乙醯基或 N-三氟甲烷磺醯基，利用附接於 C-14 位置的胺殘基取代基轉成水溶性衍生物。

若干蒽環素之 3'-N-三氟乙醯基衍生物為已知，例如 4-烷氧衍生物(參見：美國專利 4,166,848，1979 年 9 月 4 日獲頒)，或 6-烷氧衍生物(參見：美國專利 4,191,756，1980 年 3 月 4 日獲頒)，或 11-烷氧衍生物(參見：美國專利 4,191,755，1980 年 3 月 4 日獲頒)，或 4'-碘衍生物(參見：美國專利 4,345,070，1982 年 8 月 17 日獲頒)，其它衍生物由 F. Arcamone 報告於 Doxorubicin, Medicinal Chemistry, Vol. 17, Academic Press, 1981。若干式 A 化合物用於治療澱粉樣變性病之治療用途已經於發明人之 PCT 專利申請案 WO 96/04895 及 WO 96/07665 中申請專利。

本發明亦提供如上定義之式 A 新穎化合物及其用於治療澱粉樣變性病之用途，其中：

R_3 為

胺基其由下列取代基一 - 或二 - 取代： C_1-C_{16} 烷基，芳基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

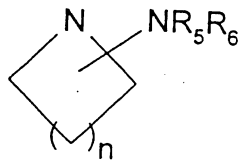
修正
 第 月 日 補充

五、發明說明 (13)

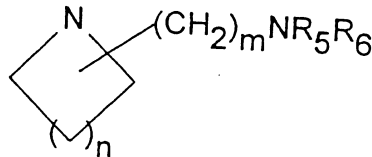
芳烷基， C_2-C_8 烯基， C_3-C_8 環烷基， C_5-C_8 環烯基其由一或多個氟原子或三氟甲基取代，

嗎啉基其由下列取代基取代： C_1-C_{16} 烷基，芳基，芳烷基， C_2-C_8 烯基， C_3-C_8 環烷基， C_5-C_8 環烯基其由一或多個氟原子或三氟甲基取代，

六氫吡啶基其係由三氟醯基或三氟甲烷磺醯基取代，或四氫吡啶，或式 B 或 C 之基



B



C

其中 R_5 為氫或 C_1-C_6 烷基， R_6 為 $COCF_3$ 或 SO_2CF_3 ， n 及 m 為相同或相異，各自為 1 至 4 之整數。

下列特定化合物本身為新穎：

N-三氟乙醯基-4'-碘阿黴素 (doxorubicin)(A1)，

14-(4-三氟乙醯基六氫吡啶-1-基)-道諾黴素酮

(daunomycinone)(A2)，

14-(4-三氟甲烷磺醯基六氫吡啶-1-基)-道諾黴素酮

(A3)，

14-[4-(3-三氟甲基苯基)六氫吡啶-1-基]-道諾黴素酮

(A4)，

14-[N-乙基-N-(3,5-貳-三氟甲基苯基)甲基]道諾黴素酮

(A5)，

14-[N-苄基-N-(2,2,2-三氟乙基)]胺基-道諾黴素酮

(A6)，及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

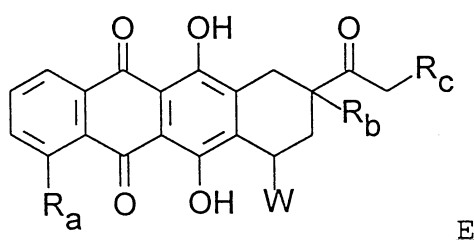
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(14)

14-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-4'-去氧-4'-碘-3'-三氟乙醯基道諾阿黴素(daunorubicin)(A7)。

通式A之氟衍生物可遵照蒽環素酮或蒽環素之參考文獻中敘述的標準程序，始於式E化合物製備



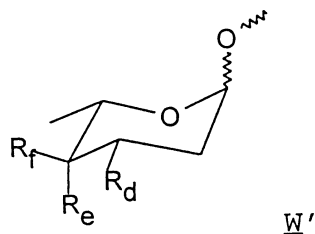
其中

R_a 為氫、羥基、甲氧基、胺基、 $OSO_2(R_4)$ 其中 R_4 定義如上；

R_b 為氫或羥基；

R_c 為氫，溴或羥基。

W 為氫，羥基或式 W' 醣殘基



其中 R_d 為氫、羥基或胺基， R_e 及 R_f 皆為氫或 R_e 或 R_f 中之一者為羥基、烷氧基、鹵原子或 $OSO_2(R_4)$ 定義如上及 R_e 或 R_f 之另一者為氫或胺基。

特別，式A化合物其中 R_a 為含載有氟原子之基之胺基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

可經由下述方式製備：式 E 14-溴衍生物 ($R_c = Br$) (如 J. Org. Chem., 42, 3653 (1977) 由其中 R_c 為氫之對應式 E 化合物製備) 與一-或二-取代胺基化合物於質子惰性有機溶劑，如二氯甲烷或丙酮或二甲基甲醯胺或四氫呋喃，於 $4^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 之溫度反應 4 至 48 小時製備。較佳條件包含使用相對於 14-溴衍生物為 2 至 5 倍過量者，使用二氯甲烷作為溶劑，於室溫經歷 24 小時。若有所需，所得 14-胺基衍生物可與適當化學劑，例如三氟甲烷磺酸酐或三氟乙酐反應而引進所需含氟基。

另一例中：載有三氟乙醯基之式 A 化合物，例如其中 R_7 為 $NHCOCF_3$ 基者，可經由對應式 E 萸環素其中 R_d 為胺基與三氟乙酐，於質子惰性有機溶劑如無水二氯甲烷，於 $0^\circ C$ 反應 15 分鐘至 3 小時。

製備式 A 氟衍生物之起始萸環素酮或萸環素之具體例包括：道諾黴素酮 (E1: $R_a = OCH_3$, $W = OH$, $R_b = OH$, $R_c = H$)，4-去甲氧道諾黴素酮 (E2: $R_a = H$, $W = OH$, $R_b = OH$, $R_c = H$)，及其對應 14-溴衍生物 (分別為 E3 及 E4 其中 $R_c = Br$)，7-去氧衍生物 (分別為 E5 及 E6 其中 $W = H$)，7-去氧及 14-溴衍生物 (分別為 E7 及 E8 其中 $W = H$ 及 $R_c = Br$) 或 7-溴衍生物 (分別為 E9 及 E10 其中 $W = Br$)；糖苷類 4'-碘道諾阿黴素 (E11: $R_a = OCH_3$, $R_b = OH$, $R_c = H$, $W = W'$ ，其中 $R_d = NH_2$, $R_e = I$, $R_f = H$)，4'-碘道諾阿黴素 (E12: $R_a = OCH_3$, $R_b = R_c = OH$, $W = W'$ 其中 $R_e = NH_2$, $R_f = I$, $R_g = H$)。

所有此等化合物皆為參考文獻所熟知。

萸環素酮及萸環素結合至 $A\beta$ 原纖維

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

得自 A β 25-35 肽之原纖維懸浮於含不等濃度試驗化合物之 10% 二甲亞碸於蒸餾水溶液及於室溫培育 60 分鐘。培育後樣品於室溫於 15000g 離心 10 分鐘及抽取上清液。原纖維丸粒以 0.3ml 10% DMSO 於蒸餾水洗三次，溶解於乙醇及結合化合物藉螢光檢測定量。然後使用直角雙曲線 1 結合恆溫) 方程式計算，表示試驗化合物對 A β 原纖維之親和力。

本發明化合物具有 EC₅₀ 媲美碘阿黴素 (IDOX)，其用作參考化合物 (參見 WO 95/04538)。報告下列資料。

IDOX EC₅₀ = 52.04 ± 10.66 μ M

化合物 A3 EC₅₀ = 8.16 ± 1.32 μ M

A β 1-40 肽單體溶解於 Tris · HCl 緩衝液 100mM pH7.4 及於 37°C 培育 5 日。沈澱的原纖維經離心，以蒸餾水洗，再度離心及以 230 單體當量再度懸浮於蒸餾水。原纖維懸浮液以超音波處理 1 分鐘及於 -20°C 分成各份冷凍至使用時為止。結合研究係藉添加 33 μ l 230 μ M A β 1-40 原纖維懸浮液至不等濃度試驗化合物於含 3% (v/v) 二甲亞碸之水溶液而引發，因而獲得最終容積 100 μ l。所得懸浮液於室溫培育 15 分鐘。培育後，懸浮液載於 Millipore ultrafree MC 過濾膜 (0.22 μ m 孔隙保留能力) 上及於 4°C 離心 5 分鐘。過濾膜以 100 μ l 蒸餾水洗二次，結合化合物使用 100 μ l 0.6M 鹽酸 / 乙醇 50 : 50 (v/v) 混合物洗滌過濾膜而由過濾膜回收。結合化合物藉 HPLC 定量。化合物對過濾膜之非特異性結合係藉於無原纖維存在下如前述加工處理化合物樣品而評估。化合物結合至過濾膜之數量由有原纖維共存時的總結合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正
補充

五、發明說明 (17)

值扣除。根據 Hill 方程式計算非線性回歸分析估計結合參數。資料係以 n mol 結合化合物 /mg 肽單體 (Bmax) 表示。

報告下列資料作為一例。

IDOX Bmax = 122.2 nmol/mg Aβ 1-40

化合物 A5 Bmax = 223.1 nmol/mg Aβ 1-40

本發明化合物也具有抗原纖維生成活性。當 Aβ 肽與化合物共同培育時，發現澱粉樣蛋白原纖維的形成減少。由於肽凝集產生的澱粉樣蛋白量可使用 thioflavine T(ThT) 檢定分析評估，報告於參考文獻 Naiki et al., Analytical Biochemistry 1989, vol. 177, p. 244 及 H. LeVine III, Protein Science 1993, vol.2, p. 404. 化合物以 30 μ M 濃度，於 50 μ M 磷酸鹽緩衝液 pH5 於 25°C 與 100 μ M 肽共同培育 24 小時。然後培育樣品以含 47 μ M ThT 之磷酸鈉緩衝液 pH 稀釋。於 Kontron 螢光分光光度計使用於 420nm 的激光及於 490nm 的發光測量螢光，扣除 ThT 的背景螢光之後求出平均值。螢光越低則培育期間形成的澱粉樣蛋白數量越少。

報告使用 Aβ 25-35 肽獲得的資料如下做範例。

化合物	ThT 螢光 (占對照之%)
(碘阿黴素)	40.95
A1	20.58
A2	22.24
A3	23.00

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

15
90.2. A7 修正
年 月 B7 補充

五、發明說明(18)

A4	22.27
A5	23.05
A6	34.99
A7	33.24

如前述，本發明化合物可結合至原纖維及澱粉樣蛋白沈積物，及得自澱粉樣蛋白生成肽之斑塊。以阿茲海默病為例，澱粉樣蛋白沈積物屬於 $A\beta$ 1-40 或 $A\beta$ 1-42(3)，參見 Gravina S.A. et al, Journal of Biological Chemistry, 1995, vol. 270, p.7013。化合物所含 ^{19}F 原子可藉核磁共振 NMR 光譜術檢測：故該等化合物可用於活體試驗檢測澱粉樣蛋白沈積物及斑塊，因此可診斷及監測澱粉樣蛋白於不同器官及組織形成及沈積所引發的疾病的進行，例如原發性及繼發性周邊、系統及中樞澱粉樣變性病，例如阿茲海默病、唐氏症候群、海綿樣腦病變。本發明化合物也可用於全部澱粉樣蛋白生成病監測治療效果。

本發明亦係關於使用所述化合物用於 ^{19}F 磁共振顯影 (MRI) 之方法。此等方法包括對活體投予有效量之 ^{19}F 標記化合物然後檢測如此產生的 ^{19}F NMR 信號。

本發明之範圍內也包含醫藥組成物，包括一種或多種新穎或已知式 A 化合物作為活性成分，結合醫藥可接受性載劑，賦形劑或其它添加劑(若有所需)，用於澱粉樣變性病之診斷方法或治療。診斷或治療澱粉樣變性病時，式 A 化合物或其醫藥可接受性鹽典型以 0.1-50mg/kg 體重計量投予病人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

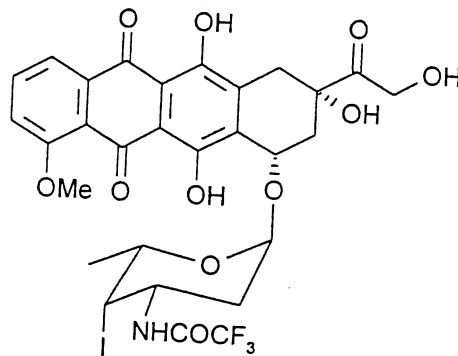
98.2.1A7 修正
B7 補充

五、發明說明(19)

下列實例示例說明本發明但非限制其範圍。

實例 1:

N-三氟乙醯基-4'-碘阿黴素(A1)



4'-碘阿黴素鹽酸鹽(E12: 0.7g, 1mmol)懸浮於無水二氯甲烷(50ml), 冷卻於 0°C 及以 5 分鐘時間於攪拌下逐滴加入三氟乙醯(0.26ml, 0.2mmol)於無水二氯甲烷(5ml)之溶液。混合物維持攪拌 30 分鐘, 然後加入碳酸氫鈉水溶液(20ml 5% 溶液)。15 分鐘後, 分離有機相, 以水(50ml)洗滌, 以無水硫酸鈉脫水及減壓濃縮成少量體積。藉加入乙醚/己烷(1:1 v/v)回收標題化合物 A1(0.7g)。

TLC 於 kieselgel F₂₅₄ (Merck), 溶離系統二氯甲烷: 丙酮(95:5 體積比) $R_f = 0.53$

FD-MS: m/e 748 [M]⁺

¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ:

1.30 (d, J=6.1Hz, 3H, CH₃-5'); 1.84 (dd, J=4.6, 13.4Hz, 1H, H-2'eq); 2.05 (m, 1H, H-2'ax); 2.24 (dd, J=4.2, 14.9Hz, H-8ax); 2.36 (ddd, J=1.5, 2.2, 14.9Hz, 1H, H-8eq); 2.99 (s, J=5.0Hz,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

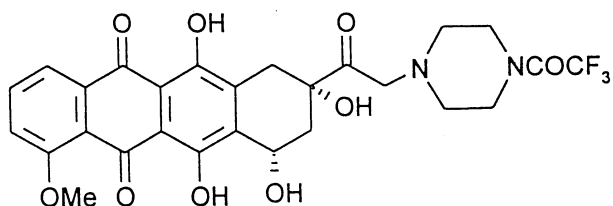
訂 線

五、發明說明(20)

1H, CH₂OH); 3.05 (d, J=1.5, 18.9Hz, 1H, H-10eq); 3.42 (dq, J=1.5, 6.1Hz, 1H, H-5'); 3.60 (m, 1H, H-3'); 4.09 (s, 1H, 4-OCH₃); 4.28 (s, 1H, OH-9); 4.61 (m, 1H, H-4'); 4.77 (d, J=5.0Hz, 2H, CH₂-14); 5.30 (dd, J=2.2, 4.2Hz, 1H, H-7); 5.52 (d, J=8.3Hz, 1H, NH-CO); 7.40 (dd, J=1.1, 8.6Hz, H-3); 7.79 (dd, J=7.7, 8.6Hz, H-2); 8.04 (dd, J=1.1, 7.7Hz, 1H, H-1); 13.24 (s, 1H, OH-11); 14.00 (s, 1H, OH-6).

實例 2

14-(4-三氟乙醯基六氫吡啶-1-基)-道諾黴素酮 (A2)



14-溴道諾黴素酮 (E3, 3.2g, 6.9mmol) 如 J. Org. Chem., 42, 3653 (1977) 所述製備，溶解於無水二氯甲烷 (200ml)，以無水六氫吡啶 (1.19g, 13.8mmol) 處理及於室溫維持 18 小時。

然後於減壓下去除溶劑，粗產物於矽膠急速層析，以二氯甲烷-甲醇-乙酸之混合物 (90:10:0.3 體積比) 溶離，獲得 14-(N-六氫吡啶基)道諾黴素酮 (0.9g, 產率 27%)。

FAB-MS: m/z 483 [M+H]⁺; m/z 447 [M+H-2H₂O]⁺

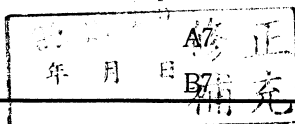
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明(21)

2.14 (dd, $J=5.0, 14.8\text{Hz}$, 1H, H-8ax); 2.36 (ddd, $J=2.0, 2.2, 14.8\text{ Hz}$, 1H, H-8eq); 2.59, 2.98 (二個多峰, 8H, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$); 2.97 (d, $J=18.7\text{Hz}$, 1H, H-10ax); 3.16 (dd, $J=2.0, 18.7\text{Hz}$, 1H, H-10eq); 3.58, 3.69 (二個雙峰, $J=16.5\text{Hz}$, 2H, CH_2-14); 4.08 (s, 3H, OCH_3); 5.26 (dd, $J=2.2, 5.0\text{Hz}$, 1H, H-7); 7.38 (dd, $J=0.9, 8.6\text{ Hz}$, 1H, H-3); 7.77 (dd, $J=7.7, 8.6\text{Hz}$, 1H, H-2); 8.01 (dd, $J=1.1, 7.7\text{ Hz}$, 1H, H-1) ..

14-(N-六氫吡咩基)道諾黴素酮(0.35g, 0.7mmol)及三乙胺(0.2g, 1.4mmol)於30毫升二氯甲烷之溶液以三氟乙酐(0.1g, 0.7mmol)處理及於室溫攪拌1小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋, 以水洗滌及以無水硫酸鈉脫水。然後於減壓下去除溶劑, 及殘餘物於矽膠急速層析, 以二氯甲烷及甲醇混合物(8:2體積比)溶離, 獲得標題化合物A2, 其藉加入化學計算量之甲醇系鹽酸, 接著以乙醚沈澱而轉成鹽酸鹽(0.23g, 產率50%)。

TLC於Kieselgel F₂₅₄ (Merck), 溶離系統二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(60:8:2:1體積比),

$R_f = 0.57$.

FAB-MS: m/z 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 562 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ :

2.03 (dd, $J=4.0, 14.3\text{Hz}$, 1H, H-8ax); 2.30 (m, 1H, H-8eq); 2.90, 3.14 (二個雙峰, $J=18.0\text{Hz}$, 2H, CH_2-10); 3.0-4.0 (m, 8H, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); 3.98 (s, 3H, OCH_3); 4.77 (m, 2H, CH_2-14); 5.12 (m, 1H, H-7); 6.30 (寬信號, 1H, OH-9); 7.64 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

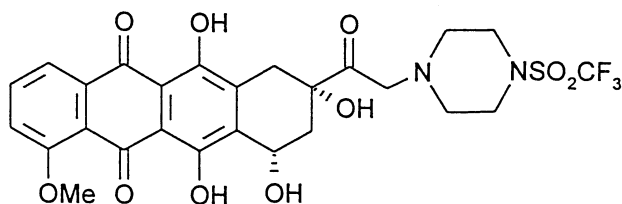
線

五、發明說明(22)

1H, H-3); 7.90 (m, 2H, H-1 + H-2); 10.60 (寬信號, 1H, NH⁺); 13.26 (s, 1H, OH-11); 13.97 (s, 1H, OH-6).

實例 3

14-(4-三氟甲烷磺醯基六氫吡啶-1-基)-道諾黴素酮 (A3)



如實例 2 所述製備之 14-(N-六氫吡啶基)道諾黴素酮 (0.35g, 0.7mmol) 及三乙胺 (0.2g, 1.4mmol) 於二氯甲烷 (30ml) 之溶液以三氟甲烷磺酸酐 (0.1g, 0.7mmol) 處理，及於室溫攪拌 1 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋，以水洗滌及以無水硫酸鈉脫水。然後於減壓下去除溶劑及殘餘物於矽膠藉急速層析純化，以二氯甲烷及甲醇之混合物 (8:2 體積比) 溶離，獲得標題化合物 A3，其藉加入化學計算量之甲醇系鹽酸，接著以乙醚沈澱而轉成對應之鹽酸鹽 (0.11g, 產率 23%)。

TLC 於 Kieselgel F₂₅₄ (Merck)，溶離系統二氯甲烷/甲醇/乙酸/水 (60:8:2:1 體積比)，

R_f=0.62.

FAB-MS: m/z 615 [M+H]⁺; m/z 597 [M+H-H₂O]⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ:

2.02 (dd, J=4.0, 14.3Hz, 1H, H-8ax); 2.27 (m, 1H, H-8eq);

2.93, 3.11 (二個雙峰, J=18.5Hz, 2H, CH₂-10); 3.2-4.0 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

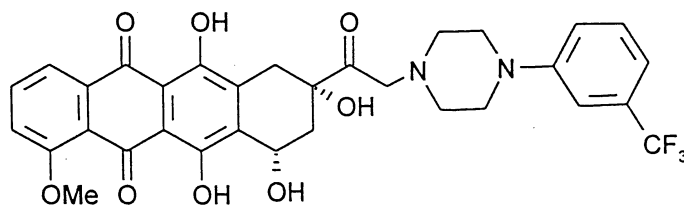
五、發明說明(23)

8H, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); 3.99 (s, 3H, OCH_3); 4.60 (m, 2H, CH_2 -14); 5.13 (m, 1H, H-7); 7.66 (m, 1H, H-3); 7.93 (m, 2H, H-1 + H-2); 13.28 (s, 1H, OH-11); 13.98 (s, 1H, OH-6).

實例 4

14-[4-(3-三氟甲基苯基)六氫吡啶-1-基]-道諾黴素酮

(A4)



14-溴道諾黴素酮 (E3, 1g, 2.1mmol) 如 J. Org. Chem., 42, 3653 (1977) 所述製備，懸浮於無水二氯甲烷 (125ml)，以 1-(3-三氟甲基-苯基)六氫吡啶 (1g, 4.4mmol) 及於室溫維持 42 小時。然後於減壓下去除溶劑及粗產物於矽膠藉急速層析純化，以氯仿-甲醇之混合物 (98:2 體積比) 溶離，獲得標題化合物 A4 (1.02g, 產率 78%)，其藉加入化學計算量之甲醇系鹽酸，接著以乙醚沈澱而轉成對應之鹽酸鹽。

FAB-MS: m/z 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 619 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ :

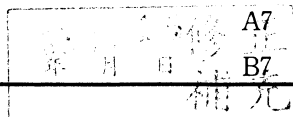
2.06 (dd, $J=4.0, 14.3\text{Hz}$, 1H, H-8ax); 2.28 (m, 1H, H-8eq); 2.96, 3.14 (二個雙峰, $J=18.7\text{Hz}$, 2H, CH_2 -10); 3.2-4.0 (m, 8H, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$); 3.99 (s, 3H, OCH_3); 4.90 (m, 2H, CH_2 -14); 5.17 (m, 1H, H-7); 5.70 (寬信號, 1H, OH-7); 6.28

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

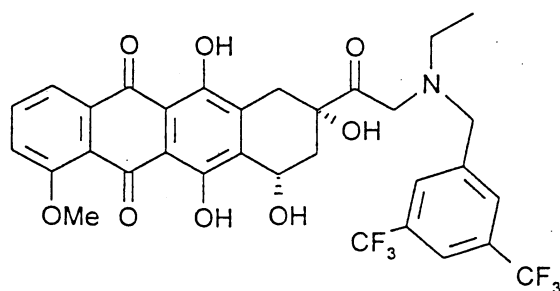


五、發明說明 (24)

(s, 1H, OH-9); 7.1-7.5 (m, 4H, m.CF₃-C₆H₄); 7.67 (m, 1H, H-3); 7.92 (m, 2H, H-1 + H-2); 10.2 (寬信號, 1H, NH⁺); 13.29 (s, 1H, OH-11); 14.00 (s, 1H, OH-6).

實例 5

14-[N-乙基-N-(3,5-貳-三氟甲基苯基)甲基]道諾黴素酮 (A5)



14-溴道諾黴素酮 (E3, 0.5g, 1.05mmol) 以 75 分鐘時間逐份加至 N-乙基-N-(3,5-二三氟甲基苯基)甲胺 (0.34g, 1.25mmol) 及二-異丙基乙胺 (0.215ml, 1.26mmol) 於無水 N,N-二甲基乙醯胺 (3ml) 於 60°C 溫度。反應混合物又於 60°C 維持 30 分鐘。

然後於減壓下去除溶劑及殘餘物以鹽水攝取及以乙酸乙酯萃取。萃取物以水洗滌，以無水硫酸鎂脫水及蒸發去除溶劑。粗料藉矽膠柱式層析純化 (氯仿/甲醇 98:2) 獲得標題化合物 A5 呈紅色粉末 (0.21g, 產率 30%)，其藉加入化學計算量之甲醇系鹽酸，接著以乙醚沈澱而轉成對應之鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(25)

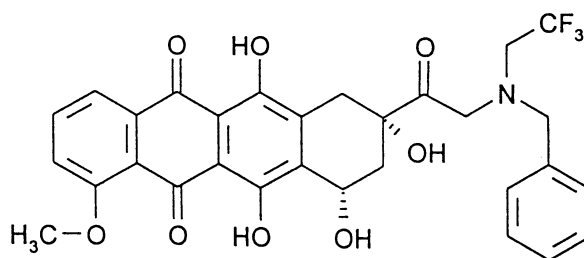
FAB-MS: m/z 668 $[M+H]^+$; m/z 650 $[M+H-H_2O]^+$; m/z 632 $[M-2H_2O + H]^+$

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ :

1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1.6 - 3.6 (m, 6H, CH_2CH_3 + CH_2-8 + CH_2-10); 3.99 (s, 3H, OCH_3); 4.60 (m, 2H, NCH_2Ph), 4.83 (m, 2H, CH_2-14); 5.07 (m, 1H, H-7); 5.5, 6.3 (寬信號, 2H, OH-7 + OH-9); 7.65 (m, 1H, H-3); 7.92 (m, 2H, H-1 + H-2); 8.24, 8.36 (二個單峰, 3H, 芳族氫); 10.14 (寬信號, 1H, NH^+); 13.24 (s, 1H, OH-11); 13.96 (s, 1H, OH-6).

實例 6

14-[N-苄基-N-(2,2,2-三氟乙基)]胺基-道諾黴素酮 (A6)



14-溴道諾黴素酮 (0.70g, 1.47mmol) 以 75分鐘時間逐份加至苄基-(2,2,2-三氟乙基)胺 (0.554g, 2.93mmol) 及二異丙基乙胺 (0.25ml, 1.46mmol) 於無水 N,N-二甲基乙醯胺 (3ml) 於 60°C 之溶液。反應混合物於 60°C 又維持 30分鐘。於減壓下去除溶劑及殘餘物以鹽水攝取, 及以乙酸乙酯萃取。萃取物以水洗滌, 以硫酸鎂脫水及蒸發去除溶劑, 留

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

下 0.46g 粗料，粗料藉砂膠柱式層析純化（氯仿 / 甲醇 99 :

1) 獲得標題化合物呈紅色粉末 (60mg)，其藉加入化學計算量之甲醇系鹽酸，接著以乙醚沈澱而轉成對應之鹽酸鹽。

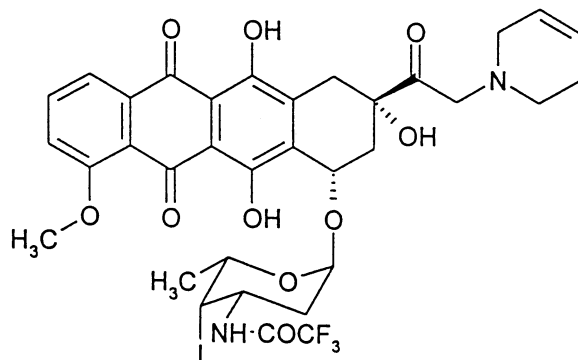
FAB-MS: m/z 586 $[M+H]^+$; m/z 568 $[M+H-H_2O]^+$; m/z 550 $[M-2H_2O]^+$; m/z 516 $[M-CF_3]^+$.

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ :

1.8 - 2.2 (m, 2H, $\underline{CH_2}$ -8); 2.83 - 2.99 (二個雙峰, $J = 18.7\text{Hz}$, 2H, $\underline{CH_2}$ -10); 3.52 (q, $J = 10.1\text{Hz}$, 2H, NCH_2CF_3); 3.98 (s, 3H, OCH_3); 3.8-4.2 (m, 4H, $NCH_2Ph + \underline{CH_2}$ -13); 5.04 (m, 1H, H-7); 5.39 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H, OH-7); 7.1 - 7.4 (m, 5H, Ph); 7.6 - 7.8 (m, 3H, H-1 + H-2 + H-3); 13.2 - 13.9 (two bs, 2H, OH-6 + OH-11).

實例 7

14-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-4'-去氧-4'-碘-3'-N-三氟乙醯基道諾阿黴素 (A7)



4'-去氧-4'-碘道諾阿黴素 (E11: 500mg, 0.742mmol) 遵

照標準程序 (述於美國專利 3,803,124, 1974年4月9日) 轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

成對應14-溴衍生物。化合物溶解於丙酮(10ml)，加入1,2,3,6-四氫吡啶(0.5ml, 5mmol)及反應於35℃攪拌1小時。反應混合物以二氯甲烷及水攝取，有機相經分離，以無水硫酸鈉脫水及加入己烷而沈澱粗產物。沈積的產物於矽膠進行急速層析純化，使用二氯甲烷/甲醇/乙酸(30:4:1)之混合物作溶離劑，獲得純化合物，其以甲醇系鹽酸處理轉成鹽酸鹽(160mg, 28%產率)。TLC(Kieselegel F₂₅₄平板)：溶離系統二氯甲烷/甲醇/乙酸/水 60:8:2:1 (v/v) R_f = 0.25。

14-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-4'-去氧-4'-碘道諾阿黴素(70mg, 0.1mmol)遵照標準程序(參見F. Arcamone et al., Chim. Ind. (Milan), 1969, vol. 51, p.834)於0℃以三氟乙酰(0.2ml, 1.4mmol)處理轉成對應3'-N-三氟乙酰基衍生物。反應混合物使用二氯甲烷/丙酮之混合物(9:1之體積比)於矽膠急速層析。純產物以甲醇系鹽酸處理轉成鹽酸鹽，獲得46mg(58%產率)所需產物。

TLC (Kieselegel F₂₅₄平板)：溶離系統二氯甲烷/丙酮 80:20(v/v)，R_f = 0.50。

FAB-MS: m/z 815 [MH]⁺; 462 [MH-糖-H₂O]⁺; 444 [MH-糖-2H₂O]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:

1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H, CH₃-5'); 1.56 (dd, J=3.8, 14.1 Hz, 1H, H-2'eq); 2.06 (m, 1H, H-2'ax); 2.23 (m, 2H, CH₂-8); 2.40 (m, 2H, N-CH₂CH₂-CH=CH); 2.95, 3.14 (二個d, J=18.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(28)

Hz, 2H, CH₂-10); 3.30 (m, 2H, N-CH₂CH₂-CH=CH); 3.50 (m, 1H, H-3'); 3.60 (m, 1H, H-5'); 3.70 (m, 2H, N-CH₂-CH=CH); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 4.59, 4.72 (二個 d, J=18.8 Hz, 2H, CH₂-14); 4.79 (s, 1H, H-4'); 5.04 (m, 1H, H-7); 5.29 (d, J=3.4 Hz, 1H, H1'); 5.69, 5.90 (二個 d, J=10.7 Hz, 1H, CH=CH); 5.98 (s, 1H, OH-9); 7.64, 7.91 (二個 m, 3H, H-1, H-2, H-3); 9.51 (d, J=5.6 Hz, 1H, NHCOCF₃); 9.96 (寬信號, 1H, NH⁺); 13.28 (s, 1H, OH-11); 14.05 (s, 1H, OH-6).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

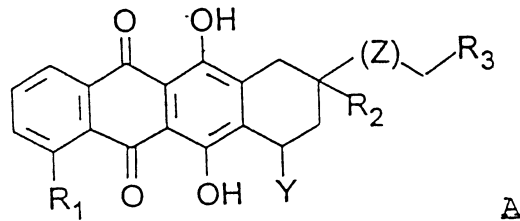
訂

91.4.19 修正
補充

A5
B5

91.4.19
修正頁

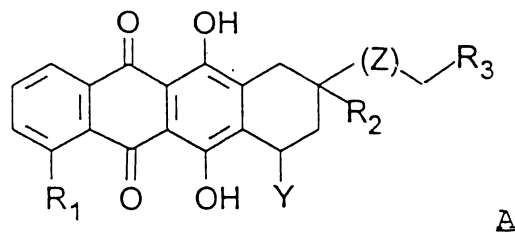
四、中文發明摘要 (發明之名稱： 用於診斷和治療澱粉樣變性病之)
蒽環素及蒽環素酮衍生物，及其醫藥組成物



其中 R₁、R₂、R₃、Y 及 Z 為有機取代基，式 A 化合物可用於診斷澱粉樣變性病，部份式 A 化合物為新穎。也敘述其製法及含有該等化合物之醫藥組成物。

英文發明摘要 (發明之名稱： ANTHRACYCLINE AND ANTHRACYCLINONE DERIVATIVES FOR USE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AMYLOIDOSIS, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME)

Compounds of formula A:



wherein R₁, R₂, R₃, Y and Z are organic substituents, are useful in the diagnosis of amyloidosis, some of the compounds of the formula A are novel. Processes for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them are also described.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

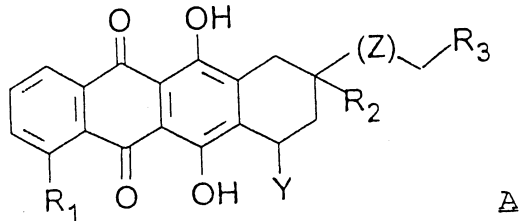
線

公告本

91. 4. 19
年 月 日
A8
B8
D8
修正
補充

六、申請專利範圍

1. 一種化合物，其為通式 A 之蔥環素或蔥環素酮衍生物：



其中，

R₁ 為甲氧基；

R₂ 為羥基；

R₃ 為

氫，

羥基，

苄基三氟乙胺基，

貳-三氟甲基苄基乙基胺，

嗎啉基，

六氫吡啶基，其由三氟醯基、三氟甲烷磺醯基或三氟甲基苯基取代，或

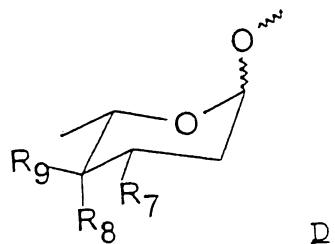
四氫吡啶基；

Y 為

羥基，

或

如下定義之式 D 醣類



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

其中

R₇ 為三氟乙醯基胺基，

R₈ 為碘原子，及

R₉ 為氫；

Z 為 C=O；

其中至少一個氟原子鍵聯至蒽環素酮或蒽環素主鏈或由分子不同位置之鍵聯基攜帶；或其醫藥可接受性鹽；該化合物可用於診斷澱粉樣變性病。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為
 N-三氟乙醯基-4'-碘阿黴素 (doxorubicin)，
 14-(4-三氟乙醯基六氫吡啶-1-基)-道諾黴素酮
 (daunomycinone)，
 14-(4-三氟甲烷磺醯基六氫吡啶-1-基)-道諾黴素酮，
 14-[4-(3-三氟甲基苯基)六氫吡啶-1-基]-道諾黴素酮，
 14-[N-乙基-N-(3,5-貳-三氟甲基苯基)甲基]道諾黴素酮，
 14-[N-苄基-N-(2,2,2-三氟乙基)]胺基-道諾黴素酮，
 14-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-4'-去氧-4'-碘-3'-三氟乙
 醯基道諾阿黴素 (daunorubicin)，4'-去氧-4'-碘-14-嗎啉
 基-N-三氟乙醯基道諾阿黴素氫氨酸，或 4'-去氧-4'-碘
 -N-三氟乙醯基道諾阿黴素。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其係用於治療澱粉樣變性病。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於製備澱粉樣變性病診斷用組成物。

六、申請專利範圍

5. 一種用於診斷和治療澱粉樣變性病之醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物作為活性成分，及其醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線