(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日:
2003年6月5日(05.06.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/045962 A1

(51) 国际分类号[7]: C07F 15/00, A61K 31/282

(21) 国际申请号: PCT/CN01/01595

(22) 国际申请日: 2001年11月30日(30.11.2001)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71)(72) 发明人/申请人: 王敬尊(WANG, Jingzun) [CN/CN]; 瞿慧生(QU, Huisheng) [CN/CN]; 中国北京市海淀区五棵松路81号永金里小区12-8-601, Beijing 100039 (CN)。

(72) 发明人;及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 王雷(WANG, Lei) [CN/CN]; 王霆(WANG, Ting) [CN/CN]; 中国北京市海淀区五棵松路81号永金里小区12-8-601, Beijing 100039 (CN)。

(74) 代理人: 北京市中咨律师事务所(BEIJING ZHONGZI LAW OFFICE);中国北京市海淀区三里河路 甲11号中国建材大厦C座三层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:
— 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

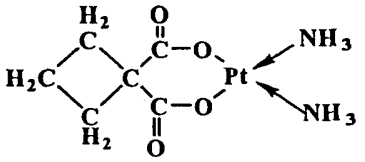
本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号，请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的"代码及缩写符号简要说明"。

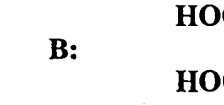
(54) Title: SUPERMOLECULAR CARBOPLATINUM DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM AS ACTIVE INGREDIENT AND APPLICATIONS OF THE COMPOSITIONS

(54) 发明名称: 超分子碳铂衍生物、其制备方法、包含该衍生物为活性成分的药物组合物

(57) Abstract: The present invention relates to a novel class of supermolecules carboplatinum derivatives represented by general formula (I), wherein B is a polycarboxylic represented by general formula (II), wherein (R1) and (R2) and (n) is defined as in the description. This invention also relates to method of preparing the same, relates to pharmaceutical composition containing the same as active principle and the use of the derivatives in the preparation of pharmaceutical compositions which are useful in treating several cellular cancers including hepatoma, stomach cancer, lung cancer, etc. The derivatives have stable cage-like chemical structures and constituitions in solid and in aqeous solution. The derivatives can not only induce the fatality of several cancer cells at a rate significantly higher than that by carboplatinum, in particular, on hapatoma cells, at a rate one to two times higher than that by carboplatinum, but also produce little side effects such as vomit, baldness, decreases of leucocytes and platelets, which can be resulted by administration of other chemotherapeutics. The acute doxity dose LD50 of the present derivatives is about 300mg/kg and 260mg/kg weight body for a subcutaneous and an intraperitoneal administration respectively. Therefore, the novel class of cis-platium of the present derivatives have a wide prospective of application as anticancer agents.



(I)



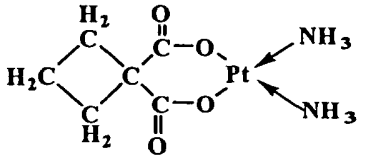
(II)

WO 03/045962 A1

[见续页]

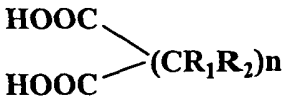
(57) 摘要

本发明涉及新颖的通式(I)所示的一类超分子碳铂衍生物，其中 B 为通式(II)所示的多元羧酸，且其中 R_1 和 R_2 以及 n 如说明书中所定义。本发明还涉及该类衍生物的制备方法、包含该类衍生物为活性成分的药物组合物以及该类衍生物在制备对肝癌、胃癌、肺癌等多种细胞癌具有治疗作用的药物组合物中的应用。该类衍生物在固体和水溶液中具有稳定的笼状化学结构和组成，对多种癌细胞的杀伤率明显优于碳铂，尤其是对肝癌细胞的杀伤率比碳铂高 1-2 倍，且几乎没有其他化疗药物的呕吐、脱发、白血球和血小板降低等毒副作用，小鼠急毒皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 分别约为 300 mg/kg 和 260 mg/kg。因此，该类衍生物是有广泛应用前景的新一代顺铂类抗癌药。



(I)

B:



(II)

超分子碳铂衍生物、其制备方法、包含该衍生物为活性成分的药物组合物及其应用

技术领域

本发明涉及一类新颖的超分子碳铂衍生物、该类衍生物的制备方法、包含该类衍生物作为活性成分的药物组合物以及该类衍生物和包含它们的药物组合物对肝癌、胃癌、肺癌等多种细胞癌症的临床治疗应用。

背景技术

自 1969 年 Rosenberg 和 Camp 首次报导了顺铂[Cis-$Pt(NH_3)_2Cl_2$] 具有抗癌活性以来（Trans. Met. Chem.，1987: 14，77），铂类抗癌药物引起了各国科学家的关注。三十多年来已开发并用于临床的铂类抗癌药物已有十余种，如异丙氨铂（GB1578323），己草胺铂（J. Med. Chem.，1978: 21，1315），得那铂（J. Med. Chem.，1978: 21，1315），螺磺铂胺（EP176005），卡铂（GB20244823）等。这些药物存在一些致命的缺点，如它们在水溶液中的稳定性差，不能用作口服剂；对人体毒性大，引起胃、肾、血液等一系列严重的毒性反应。为此许多药物专家多年来一直研究新的顺铂类新结构的衍生化合物，力图克服这些缺点，但迄今收效甚微。

1978 年 J. M. 莱恩提出一种分子间弱相关力作用生成超分子化合物的新概念：当分子与分子之间以非共价键力(氢键、配位键、范德华力、静电引力等)结合时，生成分子聚集体，这种分子聚集体具有新的选择、识别、迁移等理化活性。他把这种新的分子聚集体称为“超分子化合物”(Supramolecular Compound)。他与 C. J.皮特森、D. J. 克拉姆等因在冠醚、穴醚等超分子化学的研究成果而荣获 1987 年诺贝尔化学奖（J. M. Lehn，Angew. Chem.，Inter. Ed. Engl.，27，89，1988）。但是现有技术尚未公开有关本发明提出的超分子药物化

学结构的研究。

发明概述

本发明的发明人利用超分子化学理论，首次成功地设计并制造出一类以氢键缔合和配位键结合组成的笼状超分子碳铂类抗癌药物。

因此，本发明的目的是提供一类新型超分子碳铂衍生物。

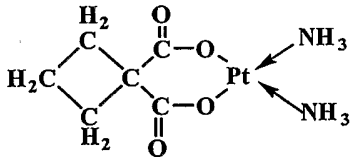
本发明的另一目的是提供一种制备所述超分子碳铂衍生物的方法。

本发明的又一目的是提供包含所述超分子碳铂衍生物作为活性成分的药物组合物。

本发明的再一目的是提供所述超分子碳铂衍生物对肝癌、胃癌、肺癌等细胞癌症的临床治疗应用。

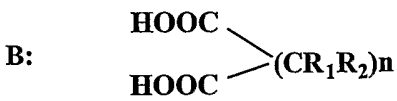
发明详述

本发明一方面提供了一种如下通式（I）所示的超分子碳铂衍生物:



· B (I)

所述衍生物为由主体化合物 A-碳铂与客体化合物 B 以分子间氢键结合组成的超分子化合物，其中客体化合物 B 为如下通式（II）所示的多元羧酸:



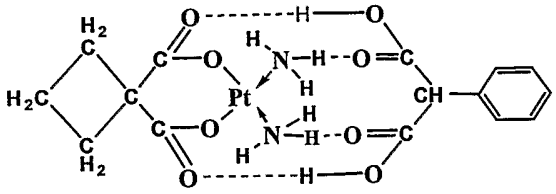
(II)

其中 R_1 和 R_2 相同或不同且独立地为氢、羟基、羧基、苯基或 3，5-二羧基苯基；n 为 0-3 的整数；条件是同一碳原子上的基团 R_1 和 R_2 不同时为羟基或羧基，且当 n 为 2 时，两个碳原子之间可以形成双键或 R_1 和 R_2 以及与其相连的碳原子可以一起形成环己烷环或任选进一

步被一个或两个羧基取代的苯环。

优选客体化合物 B 选自草酸、1，3-丙二酸、1，4-丁二酸、1，5-戊二酸、顺丁烯二酸、2-羟基-1，4-丁二酸（苹果酸）、2，3-二羟基-1，4-丁二酸（酒石酸）、2-苯基-1，3-丙二酸、1，2-二羧基环己烷、3-羟基-3-羧基-1，5-戊二酸（柠檬酸）、邻苯二甲酸、1，3，4-苯三酸和 1，2，4，5-苯四酸。更优选客体化合物 B 选自草酸、1，3-丙二酸、1，4-丁二酸、2-苯基-1，3-丙二酸、酒石酸、苹果酸和柠檬酸。

优选通式（I）所示化合物中主体化合物 A-碳铂与客体化合物 B 分子间是以多个氢键结合，构成立体笼状空间结构的超分子化合物。例如当客体化合物 B 为苯基丙二酸时，所得超分子化合物具有如下结构式(III):



(III)

本发明通式（I）所示的超分子化合物 A—B 在固体和水溶液中分子的笼子不解离；经 UV、IR、NMR、MS 和 X 光单晶衍射仪等分子光谱结构分析数据证明，它们不是混合物，而是有单一分子量、稳定化学元素组成和光谱特征的新型分子化合物；分子内 $-NH_3$ 的 N 原子为 5 价，不能与 H^+ 离子成盐($-NH_4$)；分子 B 中羧基的 H 与分子 A-碳铂中的羰基形成分子内氢键，分子 A-碳铂中氨基$-NH_3$ 的 H 与分子 B 中的羰基形成分子内氢键，组成通式（I）所示超分子化合物。

另一方面，本发明提供了一种制备上述通式（I）所示化合物的方法，包括如下步骤:

a） 分别制备主体化合物 A-碳铂和客体化合物 B 的等摩尔浓度水溶液，

b） 在 4-40°C 的温度下将两种原料溶液以等摩尔量混合，搅拌均匀，

经灭菌、过滤，和

c） 用纯水稀释步骤 b）所得溶液，然后直接封装成 50mg/5ml 的水针剂，或在 40°C 以下的温度下将产物的水溶液浓缩、干燥成固体粉状原料药。

优选的是，在本发明的方法中，步骤 b）的反应在 pH 为 2-4 的条件下进行。为了将 pH 值调节至上述范围，可以使用一定量的原料 B。

本发明还涉及用于治疗各种细胞癌症的药物组合物，包含本发明的通式（I）所示化合物作为活性成分以及药物学上可接收的载体。所述药物组合物可以制成例如片剂、胶囊、丸剂、口服液等剂型。

本发明进一步涉及通式（I）所示超分子化合物对肝癌、胃癌、肺癌等多种细胞癌症的临床治疗应用。

本发明的通式（I）所示超分子化合物对癌细胞有高度的选择性，经体外培养的人体癌细胞实验发现，对肝癌、胃腺癌、结肠腺癌、大肠癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等多种癌细胞的杀伤率明显优于碳铂，尤其是对肝癌细胞的杀伤率比碳铂高 1-2 倍，半有效抑制浓度 IC_{50} 约 10-15μg/ml。具体药理学数据的测试方法和结果如下所示。

方法：按国际通用的药效学细胞毒测定方法，用 15％的小牛血清 RPMI-1640 培养液把待测药物稀释到所需浓度，经无菌滤膜过滤灭菌，配成 200、100、50、10μg/ml 浓度梯度，加入到含有已培养好的不同人体癌细胞的多孔培养板中，培养 72 小时，各孔加入 0.5μl 的 0.2%噻唑蓝(MTT)溶液，4 小时后加入 DMSO 显色，此时活细胞在酶的作用下使 MTT 显色，用 Model 2550 酶标仪测各孔的消光值，由此计算对癌细胞的杀伤率和半有效抑制浓度 IC_{50} 值。

对癌细胞的杀伤率结果:

SMMC-7721 肝癌细胞 MTT 试验杀伤率 %

浓度μg/ml	SMAN[1]	SMAM[2]	SMAT[3]	碳铂(KP)
10	16.6	4.8	-	-
50	23.6	22.0	8.5	2.3
100	44.0	25.8	15.2	11.3
200	75.2	67.9	51.0	28.4

注: 1—碳铂与柠檬酸形成的超分子化合物

2—碳铂与苹果酸形成的超分子化合物

3—碳铂与酒石酸形成的超分子化合物

SGC-7921 胃腺癌细胞 MTT 试验杀伤率 %

浓度μg/ml	SMAN[1]	SMAM[2]	SMAT[3]	碳铂(KP)
10	5.8	-	-	-
50	57.5	39.4	29.2	15.0
100	82.0	72.0	55.8	40.0
200	91.0	88.6	84.4	81.0

注: 1—碳铂与柠檬酸形成的超分子化合物

2—碳铂与苹果酸形成的超分子化合物

3—碳铂与酒石酸形成的超分子化合物

LS-1747 结肠腺癌细胞 MTT 试验杀伤率 %

浓度μg/ml	SMAN[1]	SMAM[2]	SMAT[3]	碳铂(KP)
10	3.6	2.1	7.4	2.3
50	12.0	2.7	10.5	7.9
100	54.0	41.5	36.8	11.3
200	69.8	56.0	-	32.0

注: 1—碳铂与柠檬酸形成的超分子化合物

2—碳铂与苹果酸形成的超分子化合物

3—碳铂与酒石酸形成的超分子化合物

PC-14 肺癌细胞 MTT 试验杀伤率 %

浓度μg/ml	SMAN[1]	SMAM[2]	SMAT[3]	碳铂(KP)
10	-	-	-	-
50	-	-	-	-
100	40.9	35.7	38.0	16.3
200	43.7	42.6	46.0	39.4

注：1—碳铂与柠檬酸形成的超分子化合物

2—碳铂与苹果酸形成的超分子化合物

3—碳铂与酒石酸形成的超分子化合物

RCAP-37 人乳腺癌细胞 MTT 试验杀伤率 %

浓度μg/ml	SMAN[1]	SMAM[2]	SMAT[3]	碳铂(KP)
50	3.0	-	-	2
100	17	8	6	4
200	38	23	16	14.7

注：1—碳铂与柠檬酸形成的超分子化合物

2—碳铂与苹果酸形成的超分子化合物

3—碳铂与酒石酸形成的超分子化合物

本发明的通式（I）所示超分子化合物几乎没有其他化疗药物的呕吐、脱发、白血球和血小板降低等毒副作用，对人体正常的蛋白、生物膜、DNA 和 RNA 的毒性比碳铂降低约 1 倍。例如，本发明通式（I）所示超分子化合物对小白鼠皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 按如下方法测试。

方法：取 50 只 18-22g 昆明种小鼠，随机分成 5 组，每组 10 只。用本发明药物按 400、300、200、100、50 mg/kg 剂量对小鼠皮下(sc)一次注射，给药量为 0.2ml/10g 小鼠体重，连续观察 14 天，记录各组死亡数。按 Kurber 法求出半致死量 LD_{50}。同法求出腹腔注射(ip)的 LD_{50}。

结果：以本发明药物 SMAN（碳铂与柠檬酸形成的超分子化合物）为例，对小白鼠皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 分别为 300 mg/kg 和 260 mg/kg。死亡一般发生在 3-7 天。

SMAN 对小鼠死亡时间 和死亡率 %(sc)

死亡时间(天)	一	二	三	四	五	六	七	死亡率 %
400mg/kg			1	1	2	3	3	100
300mg/kg				1	2	3	1	70
200mg/kg					1	3	1	50
100mg/kg								0

SMAN 对小鼠死亡时间 和死亡率 %(ip)

死亡时间(天)	一	二	三	四	五	六	七	死亡率 %
400mg/kg				1	4	5		100
300mg/kg					2	3		50
200mg/kg					1			10
100mg/kg								0

尽管尚未完全确认本发明化合物的抗癌机理，但按现代分子生物学的一般原理，本发明人认为本发明通式（I）所示超分子化合物的抗癌机理可作如下解释。药物分子设计的关键是必须含有对抗癌有效的主体药物成分 A 和能够与它组成超分子笼子的客体组分 B，由这两种成分以配位键和氢键组装成笼状超分子化合物，这个笼子在水溶液和体液中应保持相对稳定而不解离，只有遇到癌细胞中结构异常 DNA 时，被这种 DNA 中如腺嘌呤的游离碱基诱导打开这个超分子笼子的开关，释放出可杀死癌细胞的有效成分主体分子 A。按此理论假说设计成本发明中的主体组分 A，为临床对癌细胞有明显杀灭作用、

毒性较低的药物碳铂；客体组分 B 的结构中必须含有多元羧酸基团，并与主体分子 A 以多个氢键缔合生成笼状结构的超分子 A—B，它在体液内和细胞内保持相对稳定的笼状结构而不解离，不显现出主体组分 A 对蛋白、膜和正常 DNA、RNA 的“毒性”。当超分子 A—B 遇到癌细胞时，癌细胞中的双螺旋 DNA 结构中局部氢键被破坏，解离裸露出游离的碱基，诱发打开药物 A—B 分子中的超分子氢键开关，释放出主体分子 A，A 中的 Pt 原子与结构异常 DNA 中嘌呤外露的碱基相结合，有效地中止癌细胞中 DNA 的复制和转录。这个过程可概述如下：

主体药物分子 A + 客体分子 B ——分子间缔合——→ 超分子 A—B

被膜蛋白携带、跨膜 ——→ A—B 进入细胞内 ——遇癌细胞和异常 DNA、RNA——→

打开超分子开关 ——A—B 解离成 A + B——→ (异常 DNA、RNA)-NH_2 · A + B

——→ 异常 DNA、RNA 复制中止 ——→ 癌细胞被抑止、死亡。

实施例

本发明将通过下列实施例进行详细说明，但本发明的保护范围并不受这些实施例的限制。

实施例 1. 超分子苯基丙二酸铂(SMAP)抗癌化合物

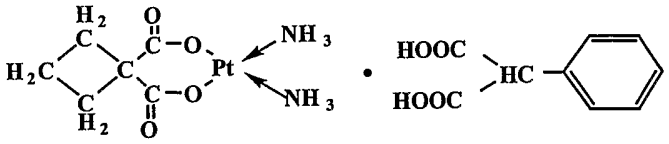
主体分子 A: 碳铂

客体分子 B: 苯基丙二酸

产物: 超分子苯基丙二酸铂 A—B

分子式 $C_{15}H_{20}O_8N_2Pt$, 分子量 551

化学结构式:



合成:

SMAP 的制备方法: 把 371 重量份原料组分 A(碳铂)和 180 重量份组分 B(苯丙二酸)分别制成等摩尔浓度的水溶液，在 25°C 的温度下以等摩尔量混合，搅拌均匀，经灭菌、过滤，在 40°C 以下将产物的水溶液浓缩、干燥成固体粉状原料药 SMAP。

pH 2.5 水溶液, 温度 25°C

1 mol A + 1 mol B ⟶ 1 mol A—B

性状: 白色结晶粉末，水中溶解度为 3.5%，pH 2.5-3.0，难溶于醇和其他有机溶剂。对光、热不稳定。

光谱: UV: λmax 245nm (水溶液);

IR: KBr 压片，主要吸收峰(cm^{-1}): 3269s， 1648s，1612m，1500m， 1381s，1349m;

^{1}H-NMR（500MHz, DMSO 溶剂）: δ 1.6(组分 A 中 2 个 H 的 5 重峰)，2.6(组分 A 中 4 个 H 的 3 重峰)，4.1(组分 A 中单峰，2 个 N 上的 6 个 H)，5.8(组分 B 中 CH 的峰)，7.4(组分 B 中苯环的 5 个 H)，12.3(组分 B 中羧基中的 H);

MS: ESI-MS，负离子谱准分子离子峰 M-1: m/z 550。

药理: 对肺癌、肝癌、胃癌等多种癌细胞的杀伤率 50-70 %;

毒理: 小鼠皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 分别为 290 mg/kg 和 250mg/kg。

稳定性: 固体样长期放置稳定，水溶液样稳定 8 小时。

实施例 2. 超分子酒石酸铂(SMAT)抗癌药

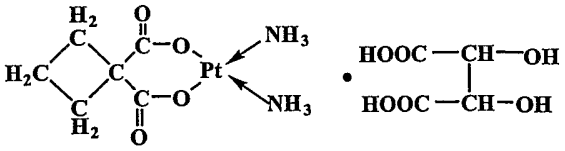
主体分子 A: 碳铂

客体分子 B: 酒石酸

产物: 超分子酒石酸铂 A—B

分子式 $C_{10}H_{18}O_{10}N_2Pt$, 分子量 521

化学结构:



合成:

SMAT 的制备方法: 把 371 重量份原料组分 A(碳铂)和 150 重量份组分 B(酒石酸)分别制成等摩尔浓度的水溶液，在 25°C 的温度下以等摩尔量混合，搅拌均匀，经灭菌、过滤，用纯水稀释，直接封装成 50mg/5ml 的 SMAT 水针剂，或在 40°C 以下将产物的水溶液浓缩、干燥成固体粉状原料药。

$$1\ \text{mol A} + 1\ \text{mol B} \xrightarrow{\text{pH 2.5 水溶液, 温度 25°C}} 1\ \text{mol A—B}$$

性状: 白色结晶粉末，水中溶解度为 3.5%，pH 2.5-3.0，难溶于醇和其他有机溶剂。对光、热不稳定。

光谱: UV: λ 225nm 肩峰 (水溶液);

IR: KBr 压片，主要吸收峰(cm^{-1}): 3269s，1648s，1612m，1381s，1349m;

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO 溶剂）: δ 1.6(组分 A 中 2 个 H 的 5 重峰)，2.6(组分 A 中 4 个 H 的 3 重峰)，4.1(组分 A 中单峰，2 个 N 上的 6 个 H)；4.2(组分 B 中 2 个 CH 的峰)，12.6(组分 B 中羧基中的 H);

MS: ESI-MS，负离子谱准分子离子峰 M-1: m/z 520。

药理：对肺癌、肝癌、胃癌等多种癌细胞的杀伤率 60-80％；

毒理：小鼠皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 分别为 290 mg/kg 和 250mg/kg。

稳定性：固体和水溶液中长期放置稳定。

实施例 3. 超分子苹果酸铂(SMAM)抗癌药

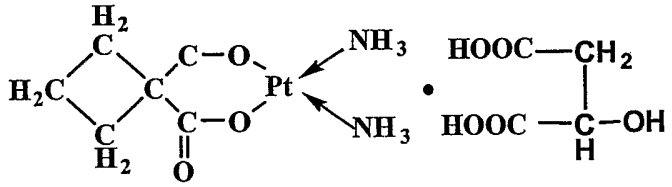
主体分子 A： 碳铂

客体分子 B：苹果酸

产物：超分子苹果酸铂 A—B:

分子式 $C_{10}H_{18}O_9N_2Pt$, 分子量 505

化学结构：



合成：

SMAM 的制备方法：把 371 重量份原料组分 A(碳铂)和 134 重量份组分 B(苹果酸)分别制成等摩尔浓度的水溶液，在 25°C 的温度下以等摩尔量混合，搅拌均匀，经灭菌、过滤，用纯水稀释，直接封装成 50mg/5ml 的 SMAM 水针剂，或在 40°C 以下将产物的水溶液浓缩、干燥成固体粉状原料药。

$$1\ \text{mol A} + 1\ \text{mol B} \xrightarrow{\text{pH 2.5 水溶液, 温度 25°C}} 1\ \text{mol A—B}$$

性状：白色结晶粉末，水中溶解度为 3.5%，pH 2.5-3.0，难溶于醇和其他有机溶剂。对光、热不稳定。

光谱：UV： λ 225nm 肩峰(水溶液)；

IR：KBr 压片，主要吸收峰(cm^{-1})：3269s，1648s，1612m，

1500m，1381s，1349m;

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO溶剂）：δ 1.6(组分A中2个H的5重峰)，2.6(组分A中4个H的3重峰)，4.1(组分A中单峰，2个N上的6个H)；4.2(组分B中 CH_2 的2重峰)，4.3(组分B中CH的4重峰)，12.6(组分B中羧基中的H);

MS: ESI-MS，负离子谱准分子离子峰M-1: m/z 504。

药理：对肺癌、肝癌、胃癌等多种癌细胞的杀伤率50-80％;

毒理：小鼠皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 分别为290 mg/kg和250mg/kg。

稳定性：固体和水溶液样长期放置稳定。

实施例4. 超分子柠檬酸铂(SMAN)抗癌药

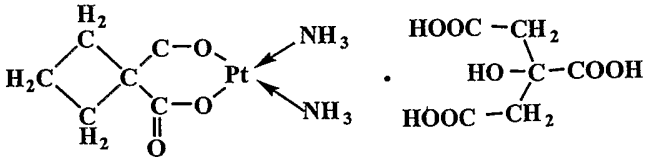
主体分子A: 碳铂

客体分子B: 柠檬酸

产物：超分子柠檬酸铂A—B

分子式 $C_{12}H_{20}O_{11}N_2Pt$, 分子量 563

化学结构:



合成:

SMAN的制备方法：把371重量份原料组分A(碳铂)和192重量份组分B(柠檬酸)分别制成等摩尔浓度的水溶液，在25°C的温度下以等摩尔量混合，搅拌均匀，经灭菌、过滤，用纯水稀释，直接封装成50mg/5ml的SMAN水针剂，或在40°C以下将产物的水溶液浓缩、干燥成固体粉状原料药。

pH 2.5 水溶液, 温度 25°C

1 mol A + 1 mol B ⟶ 1 mol A...B

性状：白色结晶粉末，可溶于水，难溶于醇和其他有机溶剂。

光谱：UV： λ 225nm 肩峰(水溶液);

IR： KBr 压片，主要吸收峰(cm^{-1})： 3269s，1648s，1610s，1384s，1349m;

^{1}H-NMR（500MHz，DMSO 溶剂）：δ 1.6(组分 A 中 2 个 H 的 5 重峰)，2.6(组分 A 中 4 个 H 的 3 重峰)，4.1(组分 A 中单峰，2 个 N 上的 6 个 H)；4.2(组分 B 中 2 个磁不等价 CH_2 的峰)，12.6(组分 B 中羧基中的 H);

MS： ESI-MS，负离子谱准分子离子峰 M-1： m/z 562。

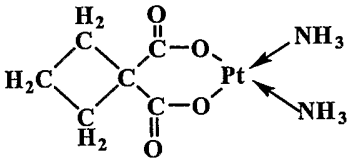
药理：对肺癌、肝癌、胃癌等多种癌细胞的杀伤率 50-90 %；

毒理：小鼠皮下注射 (sc)和腹腔注射(ip)的 LD_{50} 分别为 300 mg/kg 和 260mg/kg。

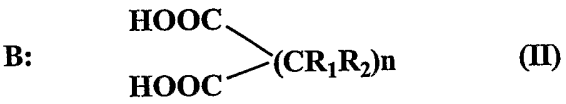
稳定性：固体和水溶液样长期放置稳定。

权 利 要 求

1. 一种如下通式（I）所示的化合物:



其中所述化合物为主体化合物 A-碳铂与客体化合物 B 以分子间氢键结合组成的超分子化合物，且其中客体化合物 B 为如下通式（II）所示的多元羧酸:



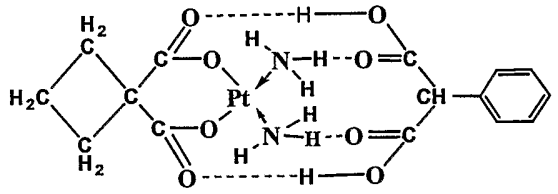
其中 R_1 和 R_2 相同或不同且独立地为氢、羟基、羧基、苯基或 3，5-二羧基苯基，n 为 0-3 的整数，条件是同一碳原子上的基团 R_1 和 R_2 不同时为羟基或羧基，且当 n 为 2 时，两个碳原子之间可以形成双键或 R_1 和 R_2 以及与其相连的碳原子可以一起形成环己烷环或任选进一步被一个或两个羧基取代的苯环。

2. 根据权利要求 1 的通式（I）所示化合物，其中主体化合物 A-碳铂与客体化合物 B 分子间是以多个氢键结合，构成立体笼状空间结构的超分子化合物。

3. 根据权利要求 1 的通式（I）所示化合物，其中客体化合物 B 选自草酸、1，3-丙二酸、1，4-丁二酸、1，5-戊二酸、顺丁烯二酸、2-羟基-1，4-丁二酸（苹果酸）、2，3-二羟基-1，4-丁二酸（酒石酸）、2-苯基-1，3-丙二酸、1，2-二羧基环己烷、3-羟基-3-羧基-1，5-戊二酸（柠檬酸）、邻苯二甲酸、1，3，4-苯三酸和 1，2，4，5-苯四酸。

4. 根据权利要求 3 的通式（I）所示化合物，其中客体化合物 B 为草酸、1，3-丙二酸、1，4-丁二酸、苯基丙二酸、酒石酸、苹果酸或柠檬酸。

5. 根据权利要求 4 的通式（I）所示化合物，其中客体化合物 B 为苯基丙二酸且所述超分子化合物具有结构式 (III):



(III)

6. 一种制备根据权利要求 1 的通式（I）所示化合物的方法，包括如下步骤:

a）分别制备主体化合物碳铂和客体化合物 B 的等摩尔浓度水溶液，

b） 在 4-40°C 的温度下将两种原料溶液以等摩尔量混合，搅拌均匀，经灭菌、过滤，和

c） 用纯水稀释步骤 b）所得溶液，然后直接封装成 50mg/5ml 的水针剂，或在 40°C 以下的温度下将产物的水溶液浓缩、干燥成固体粉状原料药。

7. 根据权利要求 6 的方法，其中步骤 b）的反应在 pH 为 2-5 的条件下进行。

8. 用于治疗各种细胞癌症的药物组合物，包含根据权利要求 1-5 中任一项的化合物作为活性成分以及药物学上可接收的载体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN01/01595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F15/00, A61k31/282

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI(IPC C07F15/00)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNPAT

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI: dicarboxylic AND platinum AND diammine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1311183A	1-8
A	CN1118252A	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26.03.2002	04 APR 2002 (04.04.02)
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Zhang Yidong Telephone No. 0086-10-62093107

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 1998)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN01/01595

A. 主题的分类

C07F15/00, A61k31/282

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

WPI(IPC C07F15/00)

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CNPAT

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和，如果实际可行的，使用的检索词)

WPI: dicarboxylic AND platinum AND diammine　　CNPAT: 铂×抗癌药

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求编号
X	CN1311183A	1-8
A	CN1118252A	1-8

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型：

"A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

"L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件，为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布的在后文件，它与申请不相抵触，但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

"X" 特别相关的文件，仅仅考虑该文件，权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，权利要求记载的发明不具有创造性

"&" 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
26.03 月 2002 （ 26.03.02)	04. 4月 200.(04.04.02)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号： 86-10-62019451	受权官员 东张 印耿 电话号码： 86-10-62093107