

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610172630.2

[51] Int. Cl.

C07H 5/04 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1995055A

[22] 申请日 2006.12.29

[21] 申请号 200610172630.2

[71] 申请人 福建师范大学

地址 350007 福建省福州市仓山区上三路福建师范大学化学与材料学院

[72] 发明人 施继成 童庆松 贾莉 雷霓

[74] 专利代理机构 福州元创专利代理有限公司

代理人 蔡学俊 吴钦缘

权利要求书 2 页 说明书 7 页

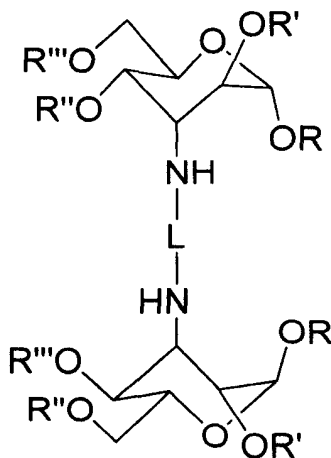
[54] 发明名称

碳水化合物衍生物、具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一类碳水化合物衍生物、络合物及其制备方法，具体说涉及一类碳水化合物衍生的二胺化合物及其配位的具有抗癌作用的铂络合物、含有铂络合物成分的药物组合物的结构及其制备方法。该制备方法是在 20-200℃ 温度下，二伯胺与 2,3-酞- α -D-甘露吡喃糖苷反应制得碳水化合物衍生的二胺；该二胺与铂盐进一步反应制得氮原子配位的铂络合物；制得一类碳水化合物衍生的二胺化合物的基础上，制备了该二胺螯合配位的单铂络合物、二胺桥连配位的双铂络合物和碱加成盐，并将其应用于癌症治疗中药物的组合物上。

1、碳水化合物衍生物和具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法，其特征是二胺化合物的分子通式为：



其中：R = 芳基，或 1—8 个碳的烷基；

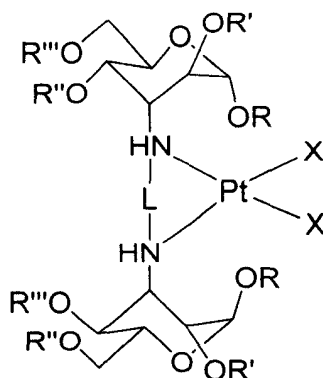
R' = 氢、1—8 个碳烷基、烷酰基、芳基或芳酰基；

R''R''' = 氢、1—8 个碳烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、烷叉基或芳叉基；

L = 2—10 个碳的烷基或芳基。

3、根据权利要求 1 所述的碳水化合物衍生物和具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法，其特征是所述的碳水化合物衍生的二胺制备过程加入弱碱盐催化剂是钠、钾、钙或镁的碳酸盐。

4、碳水化合物衍生物和具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法，其特征是碳水化合物衍生的二胺螯合配位的单铂络合物分子通式为：



其中：R = 芳基，或 1—8 个碳的烷基；

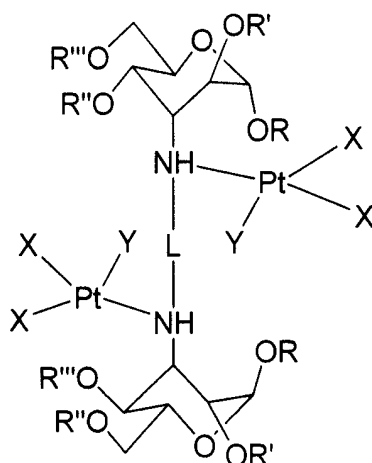
R' = 氢、1—8 个碳的烷基、烷酰基、芳基或芳酰基；

R''R''' = 氢、1—8 个碳的烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、烷叉基或芳叉基

L = 2—8 个碳的烷基或芳基；

X = Cl、Br 或 I。

5、根据权利要求 1 所述的碳水化合物衍生物和具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法，其特征是碳水化合物衍生的二胺桥连配位的双铂络合物分子通式为：



其中：R = 芳基，或 1—8 个碳的烷基；

R' = 氢、1—8 个碳的烷基或烷酰基、芳基或芳酰基；

R''R''' = 氢、1—8 个碳的烷基、烷酰基、芳基或芳酰基、烷叉基或芳叉基；

L = 2—8 个碳的烷基或芳基；

X = Cl、Br 或 I；

Y = NH₃，或含 1—8 个碳链的烷基的伯胺和仲胺。

6、根据权利要求 1、4 或 5 所述的碳水化合物衍生物和具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法，其特征是药物组合物包括作为药物活性成份的至少一种如上述定义的碳水化合物衍生的二胺单铂或双铂络合物或其药理上可接受的碱加成盐以及与其相结合的一种或多种药理上可接受的稀释剂、载体和/或赋型剂。

碳水化合物衍生物、具有抗癌作用的铂络合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一类碳水化合物衍生物、络合物及其制备方法，具体说涉及一类碳水化合物衍生的二胺化合物及其配位的具有抗癌作用的铂络合物、含有铂络合物成分的药物组合物的结构及其制备方法。

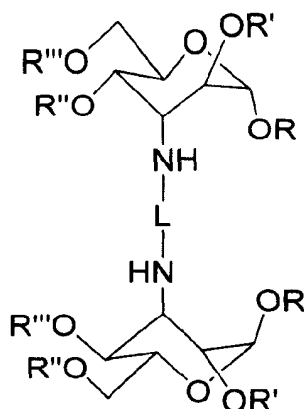
技术背景

顺铂 ($\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$) 是治疗人类癌症的一类重要临床药物(Inorg. Chim. Acta, **1992**, 198-200, 873), 但其较高的毒性, 及抗药性等问题, 迫使人们寻找新的包含氮原子配位的铂络合物。随后发明的在临床上得到应用的 Carboplatin 和 JM216 等药物显著降低了毒副作用, 但也大大降低了药物活性(Plat. Met. Rev. **1989**, 33, 162; Inorg. Chem. **1995**, 34, 1015)。鉴于碳水化合物是生命体重要构成组分和能量供给体, 碳水化合物上的多羟基可提供与 DNA 产生除铂配位作用的二级作用点, 碳水化合物的羟基有很好的水溶性又可用不同的亲脂基团来修饰以便于药物到达不同的病变部位, 探索碳水化合物衍生的胺化合物配位的铂络合物是发现新的抗癌药物充满机会的研究领域。

发明内容

本发明的目的是在制得一类碳水化合物衍生的二胺化合物的基础上, 制备了该二胺螯合配位的单铂络合物、二胺桥连配位的双铂络合物和碱加成盐, 并将其应用于癌症治疗中药物的组合物上。

本发明的内容之一就是提供了一类碳水化合物衍生的二胺化合物及其制备方法, 其分子通式为:



其中：R = 芳基，或 1—8 个碳的烷基；

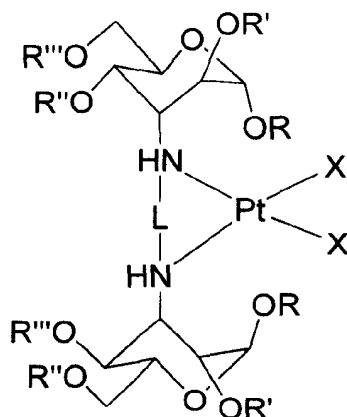
R' = 氢、1—8 个碳烷基、烷酰基、芳基或芳酰基；

R''R''' = 氢、1—8 个碳烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、烷叉基或芳叉基；

L = 2—10 个碳的烷基或芳基。

在二甲基亚砜、N,N-二甲基亚酰胺、乙醇、甲醇、四氢呋喃、丙酮或甲苯极性介质中，在反应温度 40—200 °C 温度下，加入弱碱盐催化剂进行反应，二伯胺与 2,3-酐- α -D-甘露吡喃糖苷反应制得碳水化合物衍生的二胺。加入弱碱盐催化剂是钠、钾、钙或镁的碳酸盐，其目的是降低反应体系的温度。

本发明的内容之二就是提供了一类碳水化合物衍生的二胺螯合配位的单铂络合物，其分子通式为：



其中：R = 芳基，或 1—8 个碳的烷基；

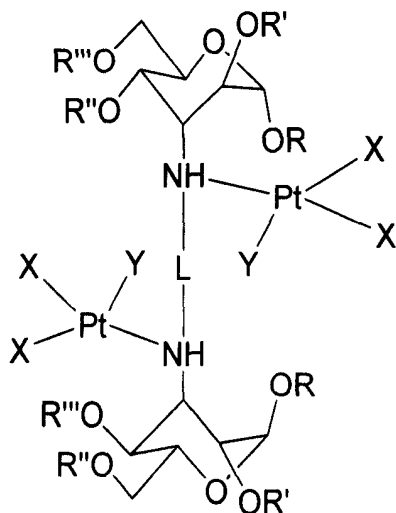
R' = 氢、1—8 个碳的烷基、烷酰基、芳基或芳酰基；

$R''R'''$ = 氢、1—8 个碳的烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、烷叉基或芳叉基

L = 2—8 个碳的烷基或芳基；

X = Cl、Br 或 I。

本发明的内容之三就是提供了一类碳水化合物衍生的二胺桥连配位的双铂络合物，其分子通式为：



其中： R = 芳基，或 1—8 个碳的烷基；

R' = 氢，1—8 个碳的烷基或烷酰基、芳基或芳酰基；

$R''R'''$ = 氢、1—8 个碳的烷基、烷酰基、芳基或芳酰基、烷叉基或芳叉基；

L = 2—8 个碳的烷基或芳基；

X = Cl、Br 或 I；

Y = NH_3 ，或含 1—8 个碳链的烷基的伯胺和仲胺。

本发明所述的碳水化合物衍生的二胺单铂、双铂络合物或其钠、钾、钙或镁的盐的加合物可用作癌症方面的治疗药物。通常剂量随所用的化合物、需治疗的部位以及所属病人的不同而改变，对于口服途径给药剂量每天 0.1mg 至

200mg。

本发明的内容之四提供了药物组合物，该组合物包括作为药物活性成份的至少一种如上述定义的碳水化合物衍生的二胺单铂或双铂络合物或其药理上可接受的碱加成盐以及与其相结合的一种或多种药理上可接受的稀释剂、载体和/或赋型剂。

利用本发明所述的产物，对癌细胞生长的抑制率方面已体现出极好的药理活性。下表反映了以顺式- $\{N,N'$ -双（甲基 3-脱氧-4,6-O- β -叉基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基）丁二胺- $N:N'$ } 二氯化铂（简称：样品 A）和顺式- $\{N,N'$ -双（甲基 3-脱氧-4,6-O- β -叉基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基）丁二胺- $N:N'$ } 二氨四氯化二铂（简称：样品 B）为样品，在不同浓度下对小白鼠白血病癌细胞生长的抑制率的数据，具体见下表。

样品 \ 浓度	浓度		
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
样品 A	98.5	98.5	53.5
样品 B	98.7	98.5	61.6

生化试验方法: 1) 筛选方法, MTT 法;

2) 细胞株 P388—小白鼠白血病;

3) 药物浓度单位 mol/L。

具体实施方式

本发明由下列非限制性实施例进一步说明。

实施例 1

将乙二胺 (0.40 g, 6.7 mmol)，甲基 2,3-酞-4,6-O- β -叉基- α -D-甘露吡喃糖苷 (4.09 g, 15.5 mmol) 和 K_2CO_3 (0.2 g) 在 50 mL 的 DMSO 在 105-135 °C 下反应 10 小时，减压除去溶剂，残余物用柱层析提纯，得到 N,N-双（甲基

3-脱氧-4,6-O-卟叉基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基) 乙二胺 3.39 g (86%)。 m.p. 91-3 °C; $[\alpha]_D^{21} = +112.2$ (*c* 1.0, ethanol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.30 (m, 10H), 5.47 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.30–4.25 (m, 2H), 4.10–4.00 (m, 2H), 3.95–3.90 (m, 2H), 3.91 (br, 2H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.22 (br, 2H), 3.10–3.05 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.65–2.55 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 137.64 129.06 128.38 (2C), 126.21 (2C), 102.05 (2C), 77.86, 70.80, 69.50, 58.69, 57.10, 55.47, 47.08, 46.11. IR (KBr): 3440, 2907, 1637, 1457, 1380, 1105, 1067, 1044, 974, 755, 670. MS (ESI) *m/z* (%): 589 [$\text{M}^+ + 1$] (100)。

实施例 2

将丁二胺 (0.79 g, 9.0 mmol), 甲基 2,3-酞-4,6-O-卟叉基- α -D-甘露吡喃糖苷 (5.28 g, 20.0 mmol) 和 K_2CO_3 (0.2 g) 在 50 mL 的 DMSO 在 120 °C 下反应 10 小时, 减压除去溶剂, 残余物用柱层析提纯, 得到得到 N,N-双 (甲基 3-脱氧-4,6-O-卟叉基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基) 丁二胺 5.10 g (92%)。 m.p. 124-6 °C; $[\alpha]_D^{21} = +131.6$ (*c* 1.0, ethanol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.30 (m, 10H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.30–4.25 (m, 2H), 4.15–4.00 (m, 2H), 3.95–3.85 (m, 4 H), 3.85–3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.33 (br, 2H), 3.15–3.05 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.65–2.55 (m, 6H). IR (KBr): 3442, 2911, 1635, 1457, 1376, 1101, 1063, 1045, 976, 753, 674. MS (ESI) *m/z* (%): 617 [$\text{M}^+ + 1$] (100)。

实施例 3

将己二胺 (0.71 g, 6.1 mmol), 甲基 2,3-酞-4,6-O-卟叉基- α -D-甘露吡喃糖苷 (3.96 g, 15.0 mmol) 和 K_2CO_3 (0.3 g) 在 50 mL 的 DMSO 在 120 °C 下反应 10 小时, 减压除去溶剂, 残余物用柱层析提纯, 得到得到 N,N-双 (甲基 3-脱氧-4,6-O-卟叉基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基) 己二胺 3.34 g

(85%)。 m.p. 161-4 °C; $[\alpha]_D^{21} = +127.6$ (c 1.0, ethanol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.30 (m, 10H), 5.43 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.30–4.25 (m, 2H), 4.10–4.00 (m, 2H), 3.95 (br, 2H), 3.85–3.70 (m, 2H), 3.33 (br, 2H), 3.15–2.55 (m, 14 H). IR (KBr): 3440, 2908, 1633, 1458, 1375, 1106, 1063, 1044, 977, 753, 675. MS (ESI) m/z (%): 645 $[\text{M}^+ + 1]$ (100)。

实施例 4

将实施例二制得的 N,N-双(甲基 3-脱氧-4,6-O-吡喃基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基)丁二胺(0.8 g, 1.2 mmol)和 $\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2$ (0.84 g, 2.4 mmol) 在 5 mL 的 DMSO 于室温下反应下 1 小时, 减压除去溶剂, 得到[顺式-{N,N'-双(甲基 3-脱氧-4,6-O-吡喃基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基)丁二胺-N:N'} 二氯化铂] 3.4 g (86%) 产物, 经二氯甲烷重结晶。元素分析, 计算 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Pt}$: C, 43.54; H, 5.02; N, 3.19。实测: C, 43.36; H, 5.22; N, 3.01。MS (ESI) m/z (%): 848 $[\text{M}^+ - \text{Cl}]$ (100)。

实施例 5

将实施例三制得的 N,N-双(甲基 3-脱氧-4,6-O-吡喃基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基)己二胺(0.79 g, 1.2 mmol)和 $\text{Pt}(\text{DMSO})(\text{NH}_3)\text{Cl}_2$ (0.87 g, 2.4 mmol) 在 5 mL 的 DMSO 于室温下反应下 1 小时, 减压除去溶剂, 得到[顺式-{N,N'-双(甲基 3-脱氧-4,6-O-吡喃基- α -D-阿卓吡喃糖苷-3-基)丁二胺-N:N'} 二氨四氯化二铂]。分析用产品经二氯甲烷重结晶。元素分析, 计算 $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Pt}_2$: C, 33.73; H, 4.50; N, 4.65。实测: C, 33.27; H, 4.26; N, 4.29。MS (ESI) m/z (%): 1173 $[\text{M}^+ - \text{Cl}]$ (45)。

实施例 6

实施例四的产物 20 mg

赋型剂用量 60-150 mg

(具体赋型剂: 滑石粉, 乳糖, 淀粉, 硬脂肪镁)

实施例 7

实施例五的产物 20 mg

赋型剂用量 60-150 mg

(具体赋型剂：滑石粉，乳糖，淀粉，硬脂肪镁)