



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102250150 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 201110127370. 8

(22) 申请日 2011. 05. 17

(71) 申请人 中山大学

地址 510275 广东省广州市新港西路 135 号

(72) 发明人 毛宗万 郑小辉 谭彩萍 黄华珍
计亮年

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限
公司 44102

代理人 陈卫

(51) Int. Cl.

C07F 15/00(2006. 01)

A61K 31/555(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

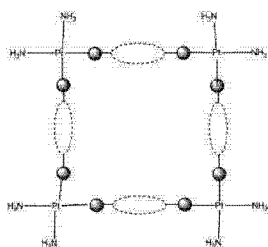
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

有机杂化四核铂配合物及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用技术领域

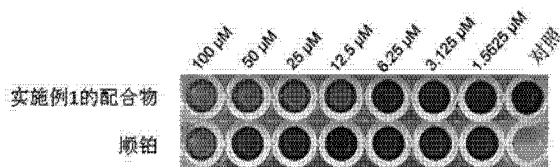
(57) 摘要

本发明涉及具有抗癌活性的有机杂化四核铂配合物, 其结构通式如式(I) 所示:

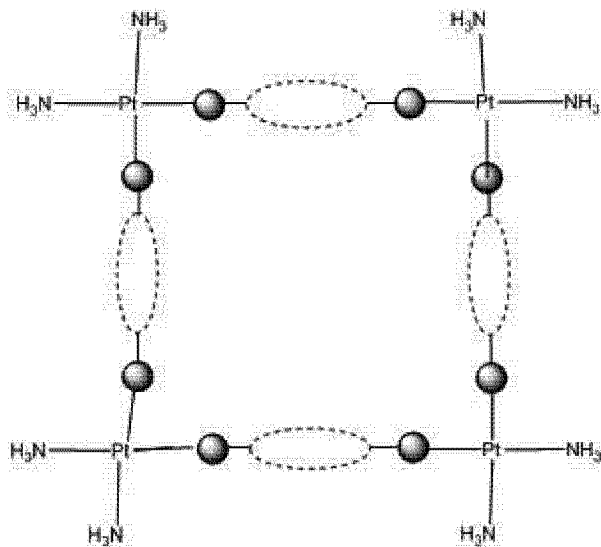


式(I), 式(I) 中,


表示同一种桥联配体, 该桥联配体为式(II)、式(III)、式(IV)中的一种; 该类化合物均具有优异的抗肿瘤活性, 特别是人肺癌细胞 A549/cisR 的 MTT 实验数据表明该类化合物的抗肿瘤活性为顺铂的 10 倍。

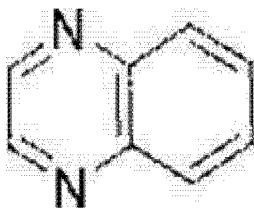


1. 一种具有抗癌活性的有机杂化四核铂配合物,其特征在于结构通式如式(I)所示:

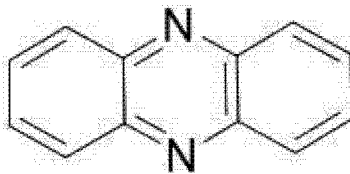


式(I)

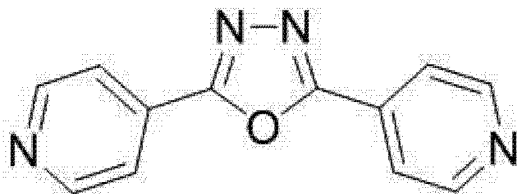
式(I)中,  表示同一种桥联配体,该桥联配体为式(III)、式(IV)、式(V)中的一种;



式(II)



式(III)



式(IV)。

2. 如权利要求1所述的有机杂化四核铂配合物的制备方法,其特征在于利用超分子自组装将辅基配体与桥联配体组装成四核结构,得到所述的有机杂化四核铂配合物;所述的辅基配体是氯离子被硝酸根取代的顺铂;所述的桥联配体是式(III)、(IV)、(V)中的一种。

3. 如权利要求2所述的有机杂化四核铂配合物的制备方法,其特征在于反应步骤为:将顺铂进行脱氯,加入所述桥联配体,于50-100度避光反应2-7天获得所述有机杂化四核

铂配合物。

4. 如权利要求 3 所述的有机杂化四核铂配合物的制备方法,其特征在于所述顺铂脱氯过程,是将顺铂溶于适量的水中再加入相当于顺铂两倍摩尔量的硝酸银,在氮气保护下避光反应 15 小时,用低温离心机离心,弃去沉淀,保留清液。

5. 如权利要求 4 所述的有机杂化四核铂配合物的制备方法,其特征在于在所述清液中加入所述桥联配体,顺铂与桥联配体的摩尔比为 $1:1 \sim 1.1:1$,反应结束后往反应器中加入无水乙醇得到沉淀,离心去上清,然后再用无水乙醇洗涤 2-3 次,离心得到浅色固体物质,即有机杂化四核铂配合物。

6. 如权利要求 1 所述的有机杂化四核铂配合物的应用,其特征在于用于制备抗肿瘤药物。

7. 如权利要求 6 所述的应用,其特征在于用于制备治疗顺铂耐药性肿瘤药物。

8. 如权利要求 6 或 7 所述的应用,其特征在于所述的药物含有药学上可接受的辅助剂。

有机杂化四核铂配合物及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用技术领域

[0001] 本发明涉及一类利用超分子自组装来合成有机杂化且具有优异抗肿瘤活性的四核铂配合物及其制备方法,具体涉及带氨基侧臂的四核铂配合物的制备方法及其抗肿瘤活性。

背景技术

[0002] 自从人们发现 G- 四链体 DNA 是潜在的抗肿瘤靶标以来,人们在能稳定 G- 四链体 DNA 的有机小分子方面做了大量的研究工作。但是到目前为止绝大部分稳定 G- 四链体 DNA 的小分子为有机化合物,仅有一小部分是金属配合物。由于金属配合物具有很多有机小分子难以比拟的优点,如刚柔相济的几何结构变化和丰富的电化学性质,同时还具有光学、磁学以及催化等多种性能。在结合模式方面,金属配合物除了能与 G- 四链体 DNA 通过 $\pi-\pi$ 堆积作用外,还能通过与碱基或者磷酸根骨架形成共价键的方式稳定 G- 四链体结构,进而达到抗肿瘤的效果。这均使得人们不断在金属配合物里寻找合适的抗肿瘤药物。

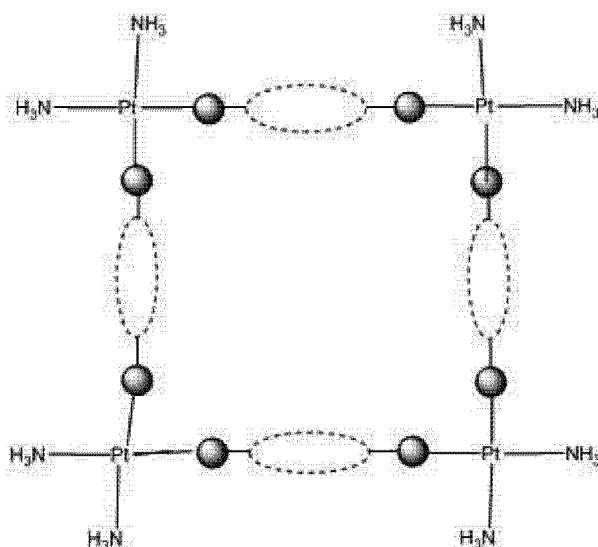
[0003] 铂类配合物作为抗肿瘤药物的研究开始于二十世纪六十年代,在顺铂基础上铂类似物的设计合成与抗肿瘤活性筛选一直是抗肿瘤药物研究领域的热点。结构不同的各种铂类配合物其抗肿瘤活性也有高低之分,造成这种活性的差异与配合物结构的亲脂性有重要关系。而动力学惰性的 Pt(II) 配位构型为正方形,为我们下一步的自组装提供了一个模板。

[0004] 桥联配体是一系列含氮的杂环,可以通过改变桥联配体的尺寸进而达到对整个 Pt 配合物尺寸调控的目的。


[0005] 本发明通过超分子自组装有机杂化四核铂配合物,使其具有高的抗癌活性以及靶向性。

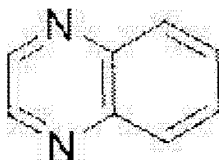
发明内容

[0006] 本发明的目的在于针对现有技术的不足,提供一种具有抗癌活性的有机杂化四核铂配合物,其结构通式如式(I)所示:

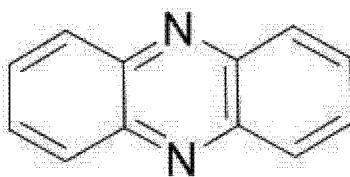


式(I)

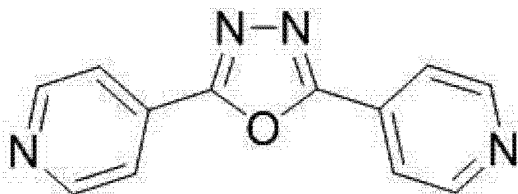
式(I)中,  表示同一种桥联配体,该桥联配体为式(II)、式(III)、式(IV)中的一种;



式(II)



式(III)



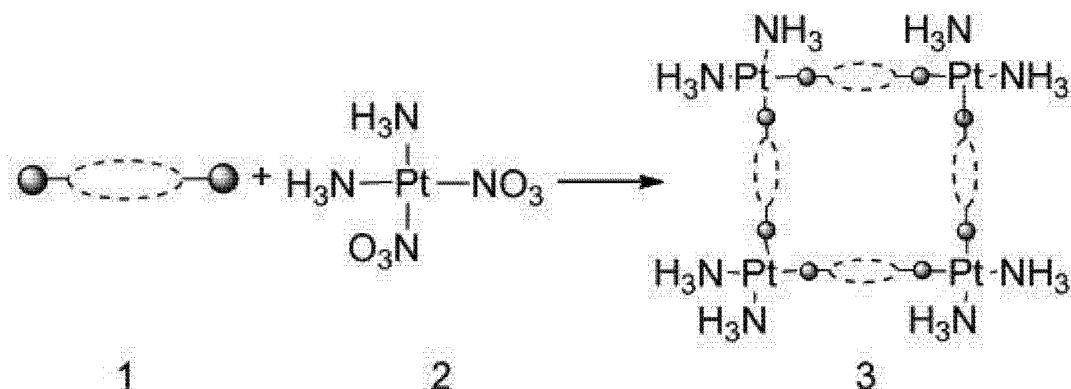
式(IV)

发明同时提供了该有机杂化四核铂配合物的制备方法,是利用超分子自组装将辅基配体与桥联配体组装成四核结构,得到所述的有机杂化四核铂配合物。所述的辅基配体是氯离子被硝酸根取代的顺铂;所述的桥联配体是式(II)、(III)、(IV)中的一种。

[0007] 具体来说反应步骤为:将顺铂进行脱氯,加入所述桥联配体,于 50-100 度避光反应 4-7 天获得所述有机杂化四核铂配合物。顺铂脱氯过程,是将顺铂溶于适量的水中再加入相当于顺铂两倍摩尔量的硝酸银,在氮气保护下避光反应 15 小时,用低温离心机离心,弃去沉淀,保留清液。接着在所述清液中加入所述桥联配体,顺铂与桥联配体的摩尔比为 1:1~1.1:1,反应结束后往反应器中加入无水乙醇得到沉淀,离心去上清,然后再用无水乙醇洗涤 2-3 次,离心得到浅色固体物质,即有机杂化四核铂配合物。

[0008] 这个反应过程可以由以下反应式表示：

反应式 I



本发明所提供的有机杂化四核铂配合物 可用于制备抗肿瘤药物。更具体的来说是用 于制备治疗顺铂耐药性肿瘤药物。这些药物还可含有药学上可接受的辅助剂。

[0009] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果：

本发明以来源丰富易得的顺铂为辅基配体与相应的桥联接体,通过超分子自组装的 方法合成和表征了一系列具有正方形构型的四核 Pt(II) 配合物。通过对人宫颈癌细胞 (HeLa)、人肝癌细胞 (HepG2)、人乳腺癌细胞 (MCF-7)、人肺癌细胞 (A549) 以及耐顺铂肺 癌细胞 (A549/cisR) 的 MTT 筛选,得到的数据表明该类化合物均具有优异的抗肿瘤活性, 特别是人肺癌细胞 A549/cisR 的 MTT 实验数据表明该类化合物的抗肿瘤活性为顺铂的 10 倍。

[0010]

附图说明

[0011] 图 1. 四核配合物 I 和顺铂在对耐顺铂肺癌细胞 (A549/cisR) 的 MTT 筛选。

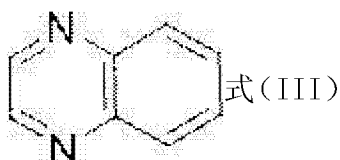
[0012]

具体实施方式

[0013] 以下通过具体的实施例进一步说明本发明的技术方案。

[0014] 实施例 1

以顺铂为辅助配体且桥联接体为式 (III) 的有机杂化四核铂配合物的合成：

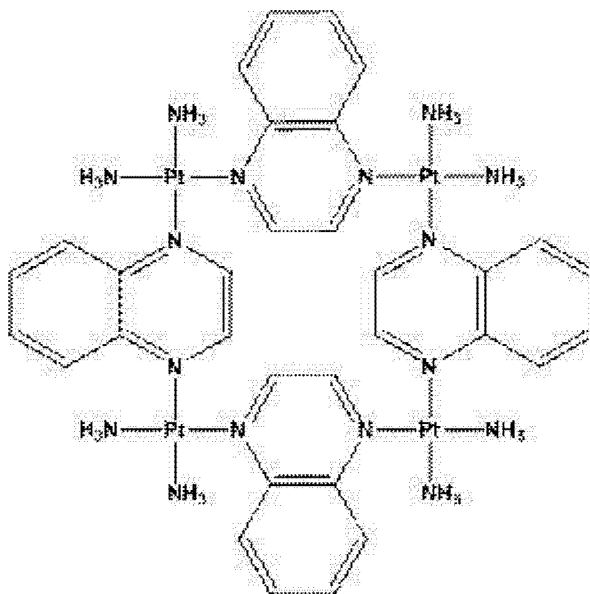


将 0.3 毫摩尔量的顺铂溶于 6 毫升水中,在氮气保护下于暗处加入 0.6 毫摩尔量的硝 酸银,40℃ 搅拌 15 小时,反应完毕后,离心弃去沉淀,保留清液;往上述的清液中加入 0.3 毫 摩尔的桥联接体 (L¹),整个反应在氮气保护下于 60 度避光反应 5 天,反应结束后,往反应液 中加入大量无水乙醇,析出浅黄色固体,离心得浅黄色固体,产物真空干燥。产率:63%。元 素分析 (%),

理论值: C₃₂H₄₈N₂₄O₂₄Pt₄·5H₂O (2021.24): C, 19.00; H, 2.89; N, 16.61. 实验值:

C, 19.36; H, 3.08; N, 16.53. ^{195}Pt NMR (D_2O , δ/ppm): -878, and K_2PtCl_4 被用作内标物 ($\delta=0$).

所合成的有机杂化四核铂配合物结构式如下所示:



实施例 2

实施例 1 所制的化合物的抗肿瘤活性试验和结果。

[0015] 细胞系以及培养条件: HepG2 (人肝癌细胞株)、HeLa (人宫颈癌细胞株)、MCF-7 (人乳腺癌细胞株)、A549 (人肺癌细胞)、A549/cisR (耐顺铂肺癌细胞) 由中山大学实验与动物中心提供。细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养, 其中含有每毫升 100 单位青霉素和 100 微克链霉素, 细胞接种于直径为 10 厘米 的培养皿后, 37 度、5% CO_2 环境中培养, 细胞长满时用胰蛋白酶消化法进行传代。

[0016] 细胞毒性测试: 细胞毒性采用 MTT 法测定。将细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化成单细胞悬液, 采用血球计算版进行活细胞数, 调整活细胞浓度为 5×10^4 每毫升接种于 96 孔培养板, 每孔 160 微升, 培养 24 小时之后, 再分别加入不同浓度的四核铂配合物(浓度分别如图 1 所示), 置 37 度, 在含 5% CO_2 的培养箱中孵育 48 小时, 于结束前 4 小时加入 MTT 20 微升每孔, 4 小时后弃上清液, 加入 DMSO 100 微升每孔, 振荡 10 分钟左右, 置酶标仪测定 OD 值, 波长设置为 570 纳米和 607 纳米双波长。按下列公式计算存活率, 同时作图并求得半数杀伤浓度 (IC_{50}), 评价药物的细胞毒性。

[0017] 存活率 % = 加药孔平均 OD 值 / 对照孔平均 OD 值 $\times 100\%$

MTT 法得到的 IC_{50} 值

| 化合物 | IC_{50} (μ M) | | | | |
|---------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | HeLa | HepG2 | MCF-7 | A549 | A549/cisR |
| 实施例 1 的配合物 | 5.9 ± 1.4 | 7.1 ± 0.9 | 6.3 ± 0.5 | 9.1 ± 1.2 | 6.5 ± 0.7 |
| 顺铂 | 10.7 ± 3.6 | 14.1 ± 2.5 | 25.1 ± 3.4 | 12.5 ± 1.6 | 64.6 ± 5.9 |

$^aIC_{50}$ 值：与空白样对照，当细胞的存活率只有 50% 时的配合物浓度。总共做了 3 次平行试验所取得的平均值。

[0018] 由结果可知，所合成的有机杂化四核铂配合物 (I) 表现出很优异的抗肿瘤活性， IC_{50} 值比顺铂都要低。值得注意的是，该配合物对耐顺铂的人肺癌细胞的抗肿瘤活性比顺铂提高了 10 倍。

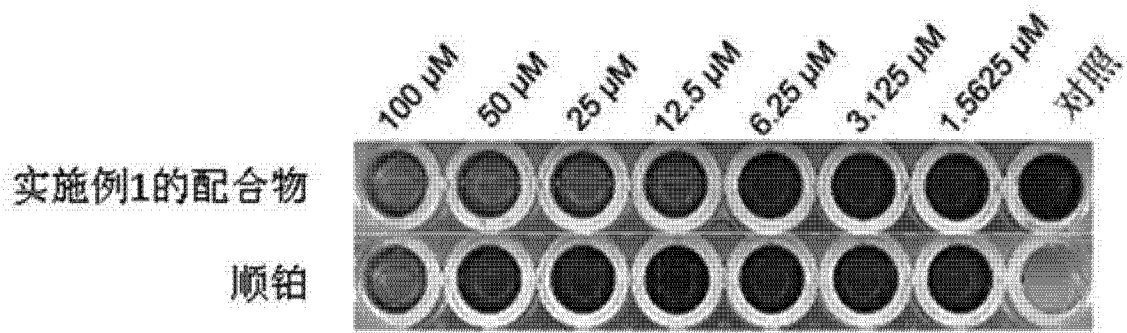


图 1