



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114539320 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 27

(21) 申请号 202011337782.X

(22) 申请日 2020.11.25

(71) 申请人 北京大学

地址 100871 北京市海淀区颐和园路5号

(72) 发明人 刘志博 郭子建 傅群峰

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 张文辉 金明钟

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

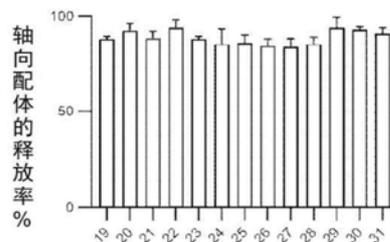
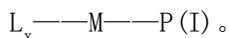
权利要求书1页 说明书15页 附图4页

(54) 发明名称

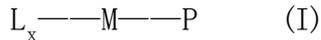
辐射激活的四价铂配合物及其用途

(57) 摘要

本公开提供一种通式(I)的配合物,其中M是四价铂;L每次出现时各自独立地为中性配体或者阴离子配体;x为1-5的整数;P为前体配体,所述前体配体是指四价铂离子的配体,其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子D以实现医药、荧光检测或者功能材料等功能。



1. 一种通式(I)的金属配合物,



其中M是四价铂;L每次出现时各自独立地为中性配体或者阴离子配体;x为1-5的整数;P为前体配体,所述前体配体是指四价铂离子的配体,其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子D。

2. 根据权利要求1所述的金属配合物,其中所述功能分子D选自药物分子、荧光分子、功能材料分子。

3. 根据权利要求2所述的金属配合物,其中所述功能分子D是抗癌药物分子。

4. 根据权利要求3所述的金属配合物,其中至少一个L具有靶向肿瘤细胞的基团。

5. 根据权利要求4所述的金属配合物,其中所述具有靶向肿瘤细胞的基团的L包含糖转运蛋白靶向基团、谷氨酰胺受体靶向基团、磷酸酯受体靶向基团、表皮生长因子受体靶向基团、整合素靶向基团、能量代谢酶靶向基团、线粒体靶向基团、血清白蛋白靶向基团、炎症因子靶向基团、DNA靶向基团、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)靶向基团、P53基因激活剂基团、微管蛋白抑制剂基团、周期蛋白依赖性激酶抑制剂基团、或者吲哚胺2,3-双加氧酶抑制剂基团。

6. 根据权利要求2-5中任一项所述的金属配合物,其中所述功能分子D选自一甲基澳瑞他汀E、一甲基澳瑞他汀F、依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、阿霉素、丝裂霉素-C、丝裂霉素-A、柔红霉素、氨基蝶呤、放线菌素、博来霉素、9-氨基喜树碱、N8-乙酰基亚精胺、1-(2-氯乙基)-1,2-二甲烷磺酰基酰肼、云南霉素、吉西他滨、阿糖胞苷、多拉司他汀、达卡巴嗪、5-氟尿嘧啶;紫杉醇、多西他赛(Docetaxel)、吉西他滨、阿糖胞苷;6-巯基嘌呤。

7. 根据权利要求6所述的金属配合物,其中所述功能分子D为一甲基澳瑞他汀E、一甲基澳瑞他汀F、或者5-氟尿嘧啶。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的金属配合物,其中至少一种配体L选自: NH_3 、乙二胺、 F^- 、 Cl^- 、乙二酸根、丙二酸根、1,2-二氨基环己烷、1,2-二氨基苯、2-氨基丙烷、氨基环己烷、1,1-二甲酸根环丁烷、羟基乙酸根、乳酸根、氨基环己烷、2-异丙基-4,5-二(氨甲基)-1,3-二氧杂环戊烷、5-三苯基磷-戊酸根、丁二酸根、N-甲酸根戊基-丁烯二酰亚胺、吡啶、乙酸根、丙酸根。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的金属配合物,其中一个配体L为轴向配体,其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子,该功能分子可与功能分子D相同或不同。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的金属配合物,其中P为轴向配体。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的金属配合物,其中P为 $\text{O}=\text{C}(\text{X})-\text{Y}$,式中X为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$,R为任选取代的 C_{1-10} 烷基,HXY构成功能分子D;或者

X为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CRH}-$ 、或 $-\text{CR}_2-$,R每次出现时各自独立为任选取代的 C_{1-10} 烷基,或者两个R与它们相连的碳原子一起形成5元或6元环, HOOCXY 构成功能分子D。

辐射激活的四价铂配合物及其用途

技术领域

[0001] 本公开涉及辐射化学领域,具体涉及一种辐射激活的四价铂配合物及其用途。

背景技术

[0002] 癌症是威胁人们健康的第二大杀手。目前临床上治疗癌症以化疗为主,而铂类药物具有高效广谱的抗癌活性,已成为临床上重要的一线化疗药物,被广泛用于肺癌、膀胱癌、卵巢癌、宫颈癌、食管癌、胃癌、结直肠癌和头颈部肿瘤等常见恶性肿瘤的治疗。第一代铂类抗癌药物以顺铂为代表,第二代铂类抗癌药物以卡铂、奈达铂、环铂为代表,第三代铂类抗癌药物以奥沙利铂和洛铂为代表。这些铂类抗癌药物主要是二价铂的配合物。四价铂化合物自身对癌细胞的杀伤能力较低,可通过在生理条件下还原并释放出二价铂发挥抗癌活性,既保留了传统二价铂类药物的广谱高效抗癌优点,又因四价铂不同于与二价铂的配位结构而带来独特的其它优势。四价铂具有 d^2sp^3 六配位结构,稳定性强于二价铂,因此血液稳定性较高。四价铂配合物的轴向拥有两个额外的配体,为铂类药物的设计提供了更多的选择。四价铂不但可在横向配体上还可在轴向配体上进行结构修饰,例如在轴向配体中引入脂水调谐、酶靶向、DNA靶向、血清白蛋白靶向等功能基团。

[0003] 目前已经对铂类化合物进行了较多的研究,铂类药物的毒副作用强、吸收率低、靶向性差、耐药性严重等缺陷已凸现出来。因此,仍然需要开发一种新型的铂类化合物。然而,目前尚未发现将辐射响应分子引入四价铂类化合物的配体中的报道。

[0004] 另外,也未发现采用辐射使四价铂类化合物的配体中释放出功能分子实现医药、荧光检测和功能材料等功能的报道。

发明内容

[0005] 本公开的一个方面提供一种通式(I)的金属配合物,

[0006] $L_x-M-P(I)$

[0007] 其中M是四价铂;L每次出现时各自独立地为中性配体或者阴离子配体;x为1-5的整数;P为前体配体,所述前体配体是指四价铂离子的配体,其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子D。

[0008] 在一些实施方案中,所述功能分子D选自药物分子、荧光分子、功能材料分子。在一些优选实施方案中,所述功能分子D是抗癌药物分子。在一些更优选实施方案中,所述功能分子D是抗癌药物分子,并且至少一个L具有靶向肿瘤细胞的基团。例如,所述具有靶向肿瘤细胞的基团的L包含糖转运蛋白靶向基团、谷氨酰胺受体靶向基团、磷酸酯受体靶向基团、表皮生长因子受体靶向基团、整合素靶向基团、能量代谢酶靶向基团、线粒体靶向基团、血清白蛋白靶向基团、炎症因子靶向基团、DNA靶向基团、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)靶向基团、P53基因激活剂基团、微管蛋白抑制剂基团、周期蛋白依赖性激酶抑制剂基团、或者吡啶胺2,3-双加氧酶抑制剂基团。

[0009] 在一些实施方案中,所述功能分子D选自一甲基澳瑞他汀E、一甲基澳瑞他汀F、依

鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、阿霉素、丝裂霉素-C、丝裂霉素-A、柔红霉素、氨基蝶呤、放线菌素、博来霉素、9-氨基喜树碱、N8-乙酰基亚精胺、1-(2-氯乙基)-1,2-二甲烷磺酰基酰肼、云南霉素、吉西他滨、阿糖胞苷、多拉司他汀、达卡巴嗪、5-氟尿嘧啶；紫杉醇、多西他赛(Docetaxel)、吉西他滨、阿糖胞苷；6-巯基嘌呤。在一些优选实施方案中，所述功能分子D为一甲基澳瑞他汀E、一甲基澳瑞他汀F、或者5-氟尿嘧啶。

[0010] 在一些实施方案中，至少一种配体L选自： NH_3 、乙二胺、 F^- 、 Cl^- 、乙二酸根、丙二酸根、1,2-二氨基环己烷、1,2-二氨基苯、2-氨基丙烷、氨基环己烷、1,1-二甲酸根环丁烷、羧基乙酸根、乳酸根、氨基环己烷、2-异丙基-4,5-二(氨甲基)-1,3-二氧杂环戊烷、5-三苯基磷-戊酸根、丁二酸根、N-甲酸根戊基-丁烯二酰亚胺、卟啉、乙酸根、丙酸根。

[0011] 在一些实施方案中，一个配体L为轴向配体，其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子，该功能分子可与功能分子D相同或不同。

[0012] 在一些实施方案中，P为轴向配体。

[0013] 在一些实施方案中，P为 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}-\text{Y}$ ，式中

[0014] X为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$ ，R为任选取代的 C_{1-10} 烷基，HXY构成功能分子D；或者

[0015] X为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CRH}-$ 、或 $-\text{CR}_2-$ ，R每次出现时各自独立为任选取代的 C_{1-10} 烷基，或者两个R与它们相连的碳原子一起形成5元或6元环， HOOCXY 构成功能分子D。

[0016] 本公开的另一个方面还提供上述通式(I)的金属配合物在医药、检测或功能材料等领域中的应用，通式(I)的金属配合物在辐照之后从配体中释放出功能分子以实现医药、荧光检测或功能材料等功能。

附图说明

[0017] 为了更清楚地说明本公开实施例的技术方案，下面将对实施例的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅涉及本公开的一些实施例，而非对本发明的限制。

[0018] 图1示出了 $10\mu\text{M}$ 的四价铂配合物19-31在接受60Gy的X射线照射后的配体释放比例。

[0019] 图2示出了筛选在体内稳定的四价铂化合物32、33和34的反应示意图、荧光变化图、UPLC变化图。

[0020] 图3示出了奥沙利铂为母体的四价铂化合物35在活体内的激活实验结果。

[0021] 图4示出了铂作为连接子的辐射响应抗体偶联药物的激活实验结果。

具体实施方式

[0022] 为使本公开实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本公开实施例的附图，对本公开实施例的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例是本公开的一部分实施例，而不是全部的实施例。基于所描述的本公开的实施例，本领域普通技术人员在无需创造性劳动的前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0023] 本发明可在不偏离本发明基本属性的情况下以其它具体形式来实施。应该理解的是，在不冲突的前提下，本发明的任一和所有实施方案都可与任一其它实施方案或多个其它实施方案中的技术特征进行组合以得到另外的实施方案。本发明包括这样的组合得到另外的实施方案。

[0024] 本公开中提及的所有出版物和专利在此通过引用以它们的全部内容纳入本公开。如通过引用纳入的任何出版物和专利中使用的用途或术语与本公开中使用的用途或术语冲突,以本公开的用途和术语为准。

[0025] 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的,而不应被解释为对所述主题的限制。

[0026] 除非另有规定,本文使用的所有技术术语和科学术语具有要求保护主题所属领域的通常含义。倘若对于某术语存在多个定义,则以本文定义为准。

[0027] 除非另有说明,当公开或要求保护任何类型的范围(例如配体个数)时,意图单独公开或要求保护该范围可有理由涵盖的各可能的数值,包括涵盖在其中的任何子范围。例如在本文中配体L的数值范围如1至5表明该范围内的整数,其中1-5应理解包括1、2、3、4、5,也包括1-4和1-3的范围。

[0028] 本公开的说明书应该被解释为与化学键的法则和原理一致。在一些情况下,可能为了在给定的位置适应取代基而除去氢原子。

[0029] 本公开中使用的“包括”、“含有”或者“包含”等类似的词语意指出现该词前面的要素涵盖出现在该词后面列举的要素及其等同,而不排除未记载的要素。本文所用的术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之,所述术语也包括“基本上由…组成”、或“由…组成”。

[0030] 本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

[0031] 应该理解,在本公开中使用的单数形式(如“一种”)可包括复数指代,除非另有规定。

[0032] 除非另有指明,本公开采用分析化学、有机合成化学和配位化学的标准命名及标准实验室步骤和技术。除非另有说明,本公开采用质谱、元素分析的传统方法,各步骤和条件可参照本领域常规的操作步骤和条件。

[0033] 本公开所用试剂和原料是市售可得的或者可通过常规化学合成方法制得的。

[0034] 本文使用术语“任选”来描述某一情形是指该情形可发生也可不发生。例如,任选地与某环稠合表示其与某环稠合或者不与某环稠合。例如,本文使用的术语“任选取代的”是指为未取代的或者具有至少一个不破坏由未取代的类似物所拥有的目的性能的非氢取代基。

[0035] 本公开中,如无特殊说明,所述的“取代”的个数可为一个或多个;当为多个时,可为2个、3个或4个。并且,当所述的“取代”的个数为多个时,所述的“取代”可相同或不同。

[0036] 本公开中,“取代”的位置,如未做特别说明,位置可为任意。

[0037] 本文使用的术语“轴向配体”是指四价铂的 d^2sp^3 六配位结构中的两个轴向配体,其在配合物辐照还原之后从配合物中脱离。

[0038] 本文使用的术语“横向配体”是指四价铂的 d^2sp^3 六配位结构中的四个横向配体,其在配合物辐照还原之后可以仍然与二价铂离子配位,也可以从配合物中脱离。

[0039] 本文使用的术语“中性配体”或者“阴离子配体”是指能够与铂配位的配体,该配体整体不带电荷或者带负电荷,然而其局部可以具有阳离子例如三苯基磷或铵基。

[0040] 本文使用的术语“ C_1-C_{10} 烷基”是指含有1-10个碳原子的直链或支链烷烃链。例如,

C₁-C₆烷基的代表性实例包括但不限于甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊烷基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁烷基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)等。术语“低级烷基”是指具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。“经取代的烷基”指在任何可用连接点处经一个或多个取代基优选1至4个取代基取代的烷基。术语“卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基的烷基,其包括但不限于如-CH₂Br、-CH₂I、-CH₂Cl、-CH₂F、-CHF₂及-CF₃那样的基团。

[0041] 本文使用的术语“亚烷基”是指如以上就“烷基”所述但具有两个连接点的二价烷基。例如,亚甲基为-CH₂-基团,亚乙基为-CH₂-CH₂-基团。

[0042] 本文使用的术语“烷氧基”及“烷基硫基”指分别经由氧键(-O-)或硫键(-S-)连接的如上所述的烷基。术语“经取代的烷氧基”及“经取代的烷基硫基”指分别经由氧键或硫键连接的经取代的烷基。“低级烷氧基”为基团OR,其中R为低级烷基(含有1至4个碳原子的烷基)。

[0043] 本文使用的术语“卤素”是指氟、氯、碘或溴。

[0044] 本公开的辐射源可以是放射性核素衰变所产生的α、β、γ射线。外部辐射源产生的X射线,γ射线,高能电子,质子,重离子,以及硼中子俘获治疗(BNCT)产生的α粒子及其他可能的内源或内源辐射也可适用于本公开。

[0045] 放疗中使用的高能射线具有高时空分辨率、高组织穿透能力,同时具有高度临床相关性。利用放疗使用的高能射线在活体内激活前体分子、进行化学反应具有基础研究价值和临床应用的价值。

[0046] 高能射线激活的化学反应涉及到射线使水辐解产生大量的活性物质,这些活性物质再与目标底物发生反应。其中水辐解的产物中,产额最高的化合物为羟基自由基以及水合电子。

[0047] 生物体内一般处于还原性环境,有大量的物质如谷胱甘肽,维生素C等会淬灭羟基自由基,并且提高水合电子的产额。那么利用水合电子进行化学反应将是活体化学中一个大的突破。

[0048] 高能射线(如X射线及γ射线)可用作外部刺激使具有前体配体的配合物发生化学反应,释放出功能分子。由于射线的高穿透能力,以及射线的高时空分辨率,前体配体可以通过放疗设备非常有效的激活。例如,X射线辐照作为激活前体配体的外部触发器,由于在空间和时间上可以控制辐射引发的化学反应,可精确控制此类前体配体转化为其活性形式的面积、时间和剂量。

[0049] 本公开提供了一种通式(I)的金属配合物,

[0050] $L_x - M - P$ (I)

[0051] 其中M是四价铂;L每次出现时各自独立地为中性配体或者阴离子配体;x为1-5的整数;P为前体配体,所述前体配体是指四价铂离子的配体,其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子D。

[0052] L可以是四价铂配合物中的轴向配体和/或横向配体。配体L为能够与四价铂或者二价铂配位的配体。在一种优选实施方案中,所述配体L为能够与四价铂或者二价铂配位形成稳定的配合物的配体。在一种更优选实施方案中,作为横向配体的配体L在辐照之后仍然保持与铂离子形成稳定的配合物。

[0053] x的选择使得所有的L和P满足总共六配位的要求。当x为2-5时,配合物中的x个L可以相同或不同。在一些实施方案中,L和P都是具有一个配位的配体,x为5。在一些实施方案中,L是具有一个配位的配体,P是具有2个配位的配体,x为4。

[0054] 在一些实施方案中,所述功能分子D包括但不限于药物分子、荧光分子、或者功能材料分子。本公开的四价铂离子配合物独特之处在于其至少一个轴向配体在辐照之后从配合物中脱离形成功能分子。在一种实施方案中,两个轴向配体在辐照之后都从配合物中脱离。

[0055] 在一些实施方案中,所述功能分子D是抗癌药物分子。在一些优选实施方案中,所述功能分子D是抗癌药物分子,并且至少一个L具有靶向肿瘤细胞的基团。例如,所述具有靶向肿瘤细胞的基团的L包含糖转运蛋白靶向基团、谷氨酰胺受体靶向基团、磷酸酯受体靶向基团、表皮生长因子受体靶向基团、整合素靶向基团、能量代谢酶靶向基团、线粒体靶向基团、血清白蛋白靶向基团、炎症因子靶向基团、DNA靶向基团、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)靶向基团、P53基因激活剂基团、微管蛋白抑制剂基团、周期蛋白依赖性激酶抑制剂基团、或者吡啶胺2,3-双加氧酶抑制剂基团。

[0056] 在一些实施方案中,所述功能分子D选自一甲基澳瑞他汀E、一甲基澳瑞他汀F、依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、阿霉素、丝裂霉素-C、丝裂霉素-A、柔红霉素、氨基蝶呤、放线菌素、博来霉素、9-氨基喜树碱、N8-乙酰基亚精胺、1-(2-氯乙基)-1,2-二甲烷磺酰基酰肼、云南霉素、吉西他滨、阿糖胞苷、多拉司他汀、达卡巴嗪、5-氟尿嘧啶;紫杉醇、多西他赛(Docetaxel)、吉西他滨、阿糖胞苷;6-巯基嘌呤。在一些优选实施方案中,所述功能分子D为一甲基澳瑞他汀E、一甲基澳瑞他汀F、或者5-氟尿嘧啶。

[0057] 在一些实施方案中,至少一种配体L选自: NH_3 、乙二胺、 F^- 、 Cl^- 、乙二酸根、丙二酸根、1,2-二氨基环己烷、1,2-二氨基苯、2-氨基丙烷、氨基环己烷、1,1-二甲酸根环丁烷、羟基乙酸根、乳酸根、氨基环己烷、2-异丙基-4,5-二(氨甲基)-1,3-二氧杂环戊烷、5-三苯基磷-戊酸根、丁二酸根、N-甲酸根戊基-丁烯二酰亚胺、吡啶、乙酸根、丙酸根。

[0058] 在一些实施方案中,一个配体L为轴向配体,其在辐照之后能够从配合物中释放出并转化为功能分子,该功能分子可与功能分子D相同或不同。

[0059] 在一些实施方案中,P为轴向配体。

[0060] 在一些实施方案中,P为 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}-\text{Y}$,式中

[0061] X为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{S}-$,R为任选取代的 C_{1-10} 烷基,HXY构成功能分子D;或者

[0062] X为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CRH}-$ 、或 $-\text{CR}_2-$,R每次出现时各自独立为任选取代的 C_{1-10} 烷基,或者两个R与它们相连的碳原子一起形成5元或6元环, HOOCXY 构成功能分子D。

[0063] 在一种实施方式中,任选取代的 C_{1-10} 烷基为 C_{1-10} 烷基或者被一个或多个取代基取代的 C_{1-10} 烷基,所述取代基包括但不限于卤素、 $-\text{R}_1$ 、 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}_1$ 、 $-\text{SR}_1$ 、 $-\text{NHCOR}_1$ 、 $-\text{O}-\text{COR}_1$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}_1$ 和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$,其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_6-C_{20} 芳基或者具有5-20个环原子的杂芳基,针对所述取代基描述的烷基、烯基、环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHCOR}_1$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷

基、C₆-C₂₀芳基、或者具有5-20个环原子的杂芳基取代。

[0064] 本公开的另一个方面还提供上述通式(I)的金属配合物在医药、检测或功能材料等领域中的应用,通式(I)的金属配合物在辐照之后从配体中释放出功能分子以实现医药、荧光检测或功能材料等功能。

[0065] 在一些实施方案中,本公开的四价铂配合物一方面作为二价铂药物的前体,经辐照产生的水合电子还原得到二价铂产物,该二价铂产物具有药物活性例如抗癌活性;另一方面四价铂配合物中的一个或两个轴向配体分子经辐照发生化学反应释放出一种或两种功能分子,其与二价铂产物协同地发挥药物活性,从而可降低四价铂配合物的有效用量,因此减少药物的毒副作用。

[0066] 在一些实施方案中,本公开的四价铂配合物可以在轴向配体或横向配体中引入靶向基团,从而提高铂化合物的靶向性。例如,可在四价铂配合物的轴向配体或横向配体中引入糖转运蛋白靶向、谷氨酰胺受体靶向、磷酸酯受体靶向、表皮生长因子受体靶向、整合素靶向、能量代谢酶靶向、线粒体靶向、血清白蛋白靶向、炎症因子靶向、DNA 靶向、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)靶向、P53基因激活剂、微管蛋白抑制剂、周期蛋白依赖性激酶抑制剂、吡啶胺2,3-双加氧酶抑制剂等基团以提高靶向性,具体参见《化学进展》2018年30(6)期第831-846页,该文献全部内容引入本文作为本公开的一部分。

[0067] 在一种实施方案中,在四价铂的横向配体或轴向配体中引入抗体分子或多肽。在配体中引入抗体分子或多肽例如可参考Green Chem., 2020, 22, 2203-2212。

[0068] 在一种实施方案中,在四价铂配合物的轴向配体或横向配体中引入赫赛汀。在一种优选的实施方案中,在四价铂配合物的轴向配体中引入赫赛汀。

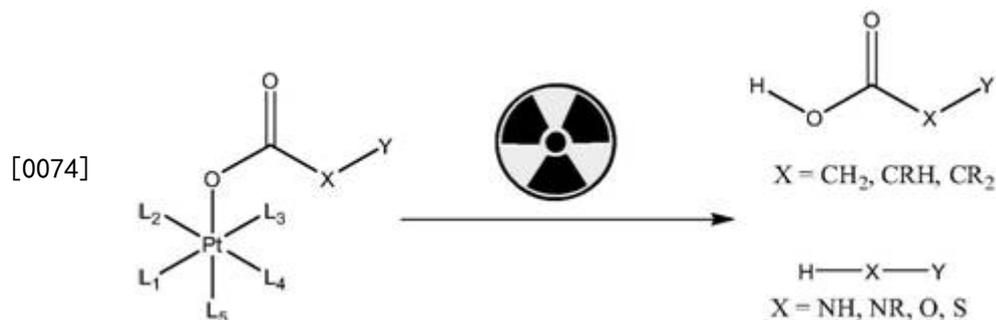
[0069] 在一种实施方案中,起靶向作用的配体可以包含马来酰亚胺基团,其中马来酰亚胺基团与抗体或多肽巯基相连接。

[0070] 在一种实施方案中,起靶向作用的配体可以包含琥珀酰亚胺基团,其中琥珀酰亚胺基团与抗体或多肽氨基相连接。

[0071] 在一种实施方案中,起靶向作用的配体可以是具有靶向作用的多肽分子,如前列腺特异性膜抗原(PSMA)、精氨酸(R)-甘氨酸(G)天冬氨酸(D)三肽、趋化因子受体(CXCR4)等等。

[0072] 在一种实施方案中,起靶向作用的配体是横向配体或轴向配体。在一种优选的实施方案中,起靶向作用的配体是轴向配体。

[0073] 在一些实施方案中,通式(I)的金属配合物为如下所示的四价铂配合物,

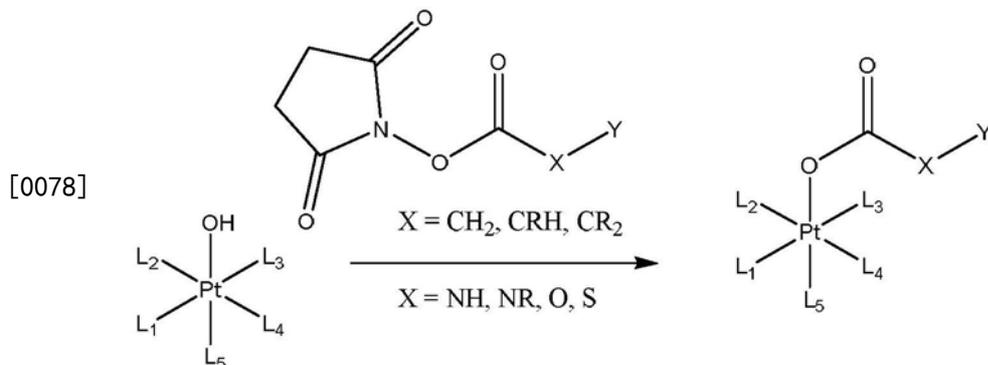


[0075] 其中H-OC(O)-X-Y或H-X-Y为功能分子。

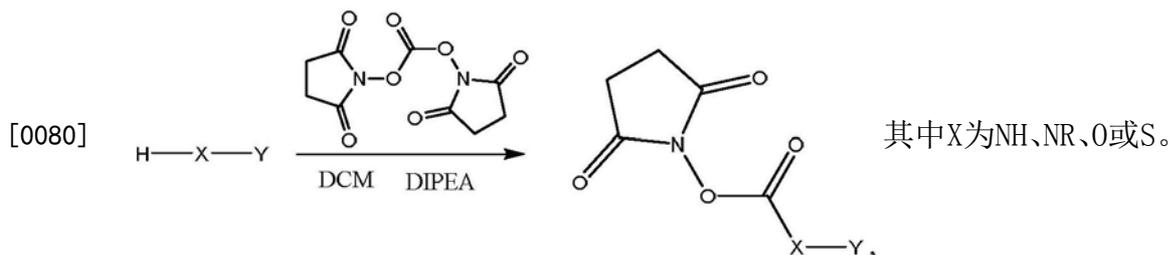
[0076] 轴向配体L₅同样为可离去基团,其可以分为三类:1. 无功能的封端剂,如乙酸等不

起治疗或靶向作用的分子;2.起靶向作用的分子,可以是含马来酰亚胺分子,用于和抗体或多肽巯基相连接;可以是含琥珀酰亚胺的分子,用于和抗体或多肽氨基相连接;可以是具有靶向作用的多肽分子直接连接,如PSMA,RGD,CXCR4等等;3.起治疗作用的分子,与另一轴向配体相同,或与另一配体不同,可以起协调作用的两个药物。

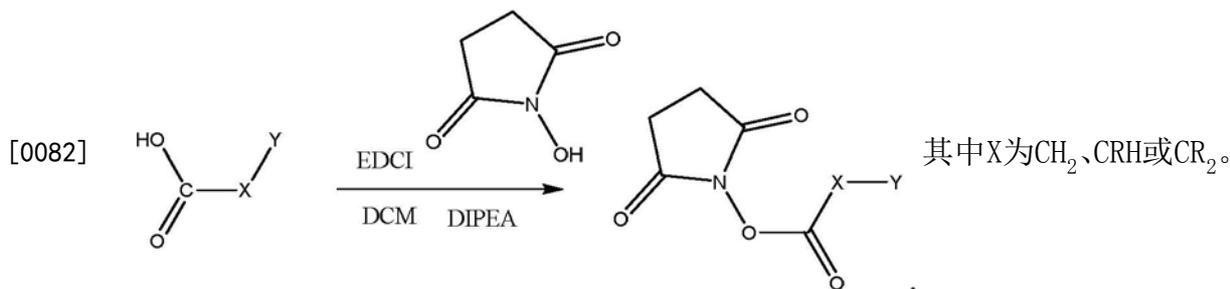
[0077] 在一种实施方案中,配合物中的配体P通过如下所示的反应得到。



[0079] 羟基化的四价铂与等当量的活性酯在二甲基亚砷中常温例如室温下搅拌例如24小时,即可得到目标产物,溶剂冻干,再以依次以有机溶剂例如乙醚、乙醇洗涤固体,即可以纯化得到目标产品。活性酯可以商购或者通过常规有机化学合成方法制备。例如可通过以下方法制备活性酯。



[0081] 将Y-XH溶于二氯甲烷中,加入等当量的二丁二酰亚胺碳酸酯,再加入等当量的二异丙基乙胺(DIPEA),反应12小时,通过硅胶柱纯化即可以得到活性酯。



[0083] 将羧酸Y-X-COOH溶于二氯甲烷中,加入二当量的二异丙基乙胺,加入等当量的缩合剂1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI),再加入N-羟基丁二酰亚胺,反应12小时,通过硅胶柱纯化即可以得到活性酯。

[0084] 在一种实施方式中,本公开使用含伯胺或仲胺的药物作为功能分子。在一种优选实施方式中,本公开使用含伯胺或仲胺的抗癌药作为功能分子。含伯胺或仲胺的药物例如包括依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、阿霉素、丝裂霉素-C、丝裂霉素-A、柔红霉素、氨基蝶呤、放线菌素、博来霉素、9-氨基喜树碱、N8-乙酰基亚精胺、1-(2-氯乙基)-1,2-二甲烷磺酰基酰肼、云南霉素、吉西他滨、阿糖胞苷、多拉司他汀、达卡巴嗪、5-氟尿嘧啶以及它们的

衍生物。含伯胺或仲胺的药物还包括天然不包含氨基的药物的氨基衍生物。换言之,可以通过化学修饰使本来不包含氨基的药物具有氨基,进而通过伯胺或仲胺制备活性酯然后与羟基化的四价铂反应得到 $\text{O}(\text{O})\text{C-X-Y}$ 配体配位的四价铂。

[0085] 在一种优选的实施方式中,所述功能分子为一甲基澳瑞他汀E。

[0086] 在一种实施方式中,本公开使用含羟基的药物作为功能分子。在一种优选实施方式中,本公开使用含羟基的抗癌药作为功能分子。含羟基的功能分子例如包括紫杉醇、多西他赛(Docetaxel)、吉西他滨、阿糖胞苷等。含羟基的功能分子还包括天然不包含羟基的药物的羟基衍生物。换言之,可通过化学修饰使本来不含羟基的药物具有羟基,进而通过羟基制备活性酯然后与羟基化的四价铂反应得到 $\text{O}(\text{O})\text{C-X-Y}$ 配体配位的四价铂。

[0087] 在一种实施方式中,本公开使用含巯基的药物作为功能分子。在一种优选实施方式中,本公开使用含巯基的抗癌药作为功能分子。含巯基的功能分子例如包括6-巯基嘌呤等。含巯基的功能分子还包括天然不包含巯基的药物的巯基衍生物。换言之,可以通过化学修饰使本来不包含巯基的药物具有巯基,进而通过巯基制备活性酯然后与羟基化的四价铂反应得到 $\text{O}(\text{O})\text{C-X-Y}$ 配体配位的四价铂。

[0088] 与药物分子类似,其它功能分子也能制备活性酯,然后与羟基化的四价铂反应得到 $\text{O}(\text{O})\text{C-X-Y}$ 配体配位的四价铂。

[0089] 实施例

[0090] 实施例的起始材料是市售可得的和/或可以以有机合成领域技术人员熟知的多种方法进行制备。有机合成领域的技术人员会在下述合成方法的中适当地选择反应条件(包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理)。有机合成领域的技术人员会理解,存在于分子各部分上的官能团应当与所提出的试剂和反应相容。NMR使用Bruker AVANCE 400MHz光谱仪记录。高分辨质谱使用Bruker Fourier Transform Ion Cyclotron 共振质谱仪进行测量。所使用的液相色谱-质谱联用是Waters e2695仪,装备有Waters 2995PDA和Waters Acquity QDA质谱仪。

[0091] 金属离子价态的变化会涉及到电子的转移,先对大量的金属离子及金属配合物进行了高能射线驱动的化学反应研究。

[0092] 对以下金属盐及金属配合物进行筛选:

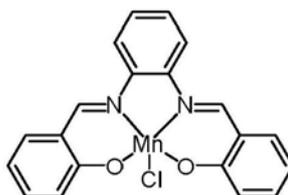
NaCl	KCl	K ₂ HPO ₄	MgCl ₂	FeCl ₃	[Fe(phen) ₃]Cl ₃	K ₃ [Fe(SCN) ₆]
1	2	3	4	5	6	7
KMnO ₄	K ₂ Cr ₂ O ₇	NiCl ₂	Mn(8-HQ) ₃	Co(8-HQ) ₃	CuSO ₄	AgNO ₃
8	9	10	11	12	13	14

[0093] Vitamin B12

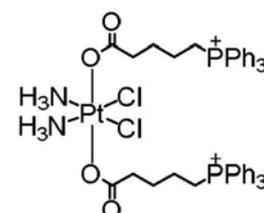
15

Ironporphyrin

16



17



18

[0094] 实验操作步骤:将化合物溶解于超纯水中制备得到100 μM 的金属化合物溶液,同时通过鼓氮气15分钟除去溶液中的氧气。将脱氧的金属溶液接受放疗仪器(RAD·SOURCE,型

号RS 2000-225,照射参数4Gy/min)的X射线照射,接受0~1000Gy剂量的X射线。最后测定原料剩余的量,计算出反应物消失的浓度,并计算辐射产额(辐射产额=反应物消失的浓度/辐射剂量)。

[0095] 表1.金属化合物在辐照下还原的产额

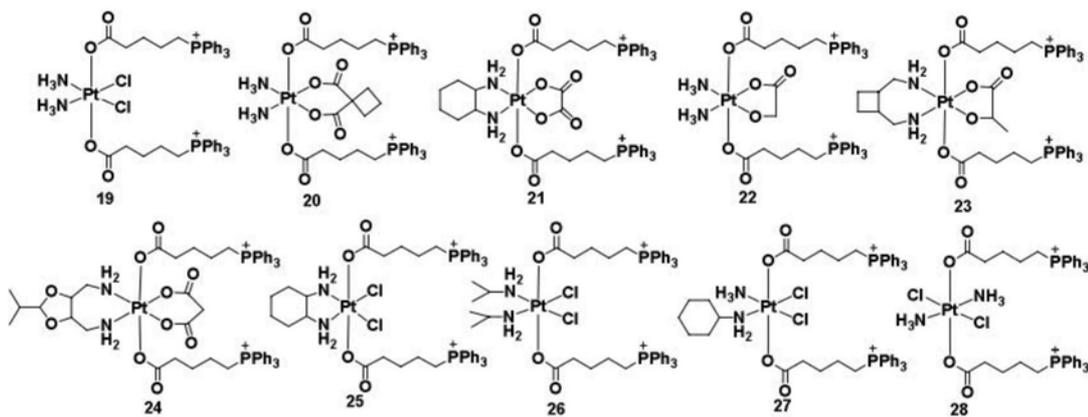
样品代号及样品名	产额 (nM/Gy)
1(氯化钠)	- (无金属阳离子还原反应发生)
2(氯化钾)	- (无金属阳离子还原反应发生)
3(磷酸氢二钾)	- (无金属阳离子还原反应发生)
4(氯化镁)	- (无金属阳离子还原反应发生)
5(三氯化铁)	578
6	566
7	572
8(高锰酸钾)	64
9(重铬酸钾)	87
10(氯化镍)	347
11	655
12	478
13(硫酸铜)	209
14(硝酸银)	576
15(维生素B12)	553
16(铁卟啉)	598
17	575
18	427

[0097] 对上述结果进行归纳总结发现:在水溶液中具有两个及以上稳定价态的化合物均可以被还原。同时在实验中发现,对于金属配合物,伴随着金属离子的还原,通常会有配合物结构的改变,甚至释放配体化合物。

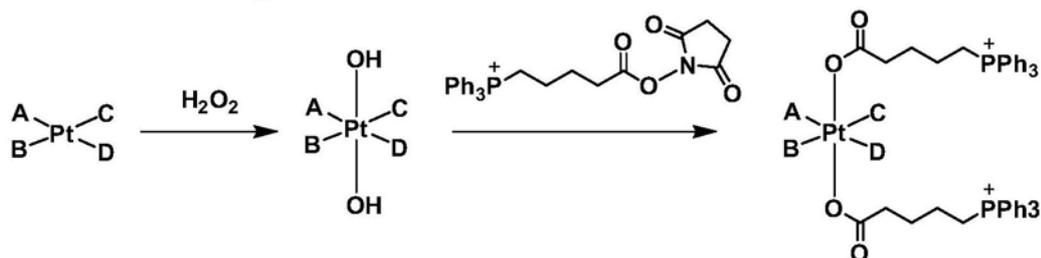
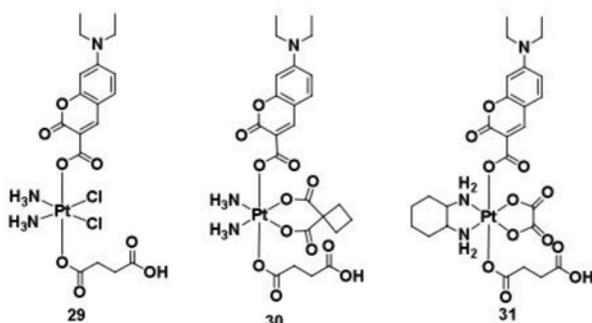
[0098] 分子合成路线:

[0099] 分子1~17均为商业可得化合物。

[0100] 分子19~28通用合成路线:



[0101]



[0102] 将商业可得的二价铂(1mmol)与3mL过氧化氢反应3小时,过滤可得二羟基化的四价铂。将四价铂与三苯基磷的活性酯(2.2mmol)反应即可目标化合物。

[0103] 化合物19质谱检测:511.62(带两个正电荷)

[0104] 化合物20质谱检测:547.66(带两个正电荷)

[0105] 化合物21质谱检测:560.67(带两个正电荷)

[0106] 化合物22质谱检测:513.65(带两个正电荷)

[0107] 化合物23质谱检测:560.69(带两个正电荷)

[0108] 化合物24质谱检测:597.69(带两个正电荷)

[0109] 化合物25质谱检测:551.65(带两个正电荷)

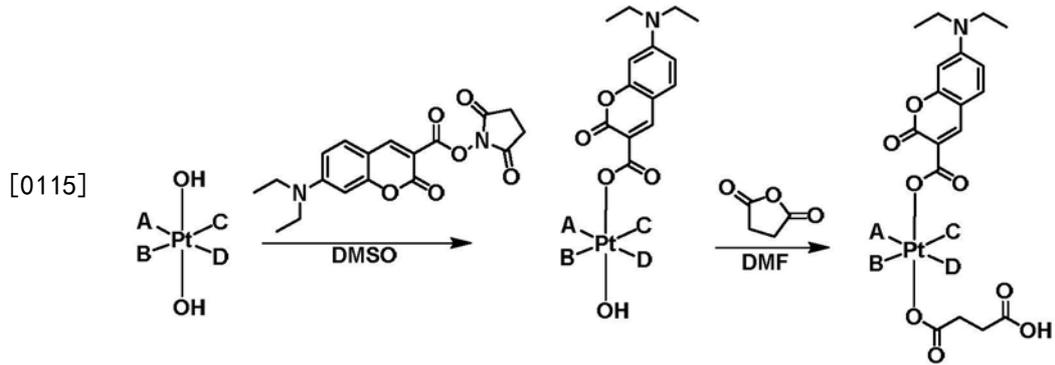
[0110] 化合物26质谱检测:553.67(带两个正电荷)

[0111] 化合物27质谱检测:553.16(带两个正电荷)

[0112] 化合物28质谱检测:511.62(带两个正电荷)

[0113] 分子29~31通用合成路线:

[0114] 羟基化的四价铂与等当量的活性酯反应后加入二当量的丁二酸酐即可得到目标产品 29-31。

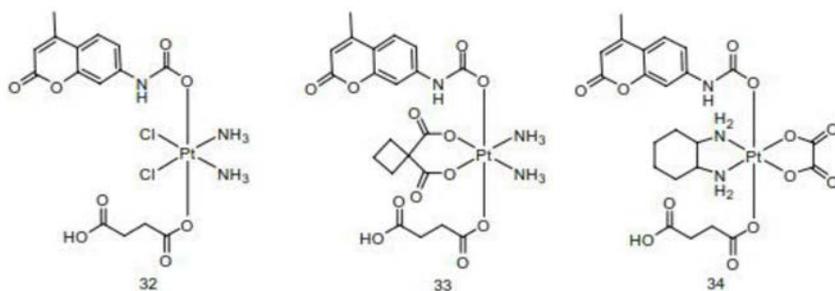


[0116] 化合物29质谱检测:675.06 (带一个负电荷)

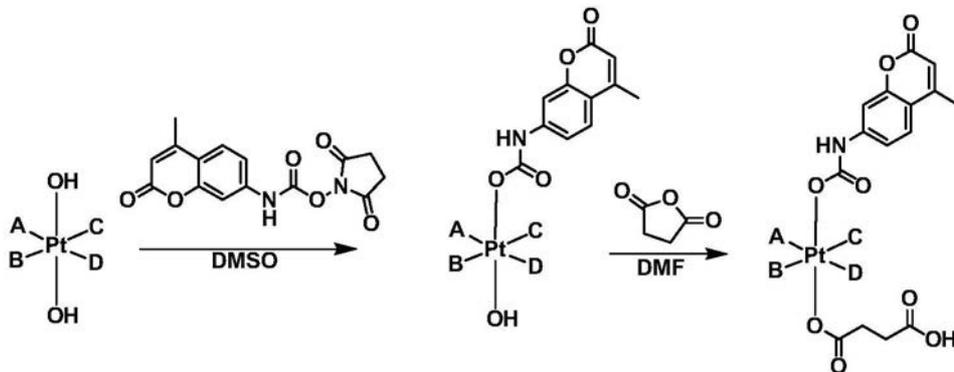
[0117] 化合物30质谱检测:747.16 (带一个负电荷)

[0118] 化合物31质谱检测:773.17 (带一个负电荷)

[0119] 分子32~34通用合成路线:



[0120]



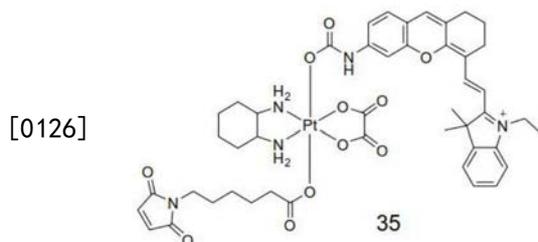
[0121] 羟基化的四价铂与等当量的活性氨基甲酸酯反应后加入二当量的丁二酸酐即可得到目标产品32-34。

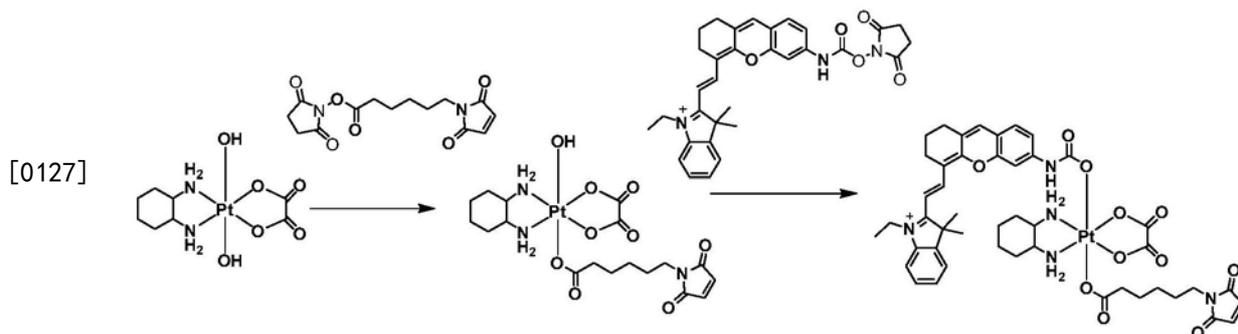
[0122] 化合物32质谱检测:633.01 (带一个负电荷)

[0123] 化合物33质谱检测:705.10 (带一个负电荷)

[0124] 化合物34质谱检测:731.11 (带一个负电荷)

[0125] 分子35的合成步骤

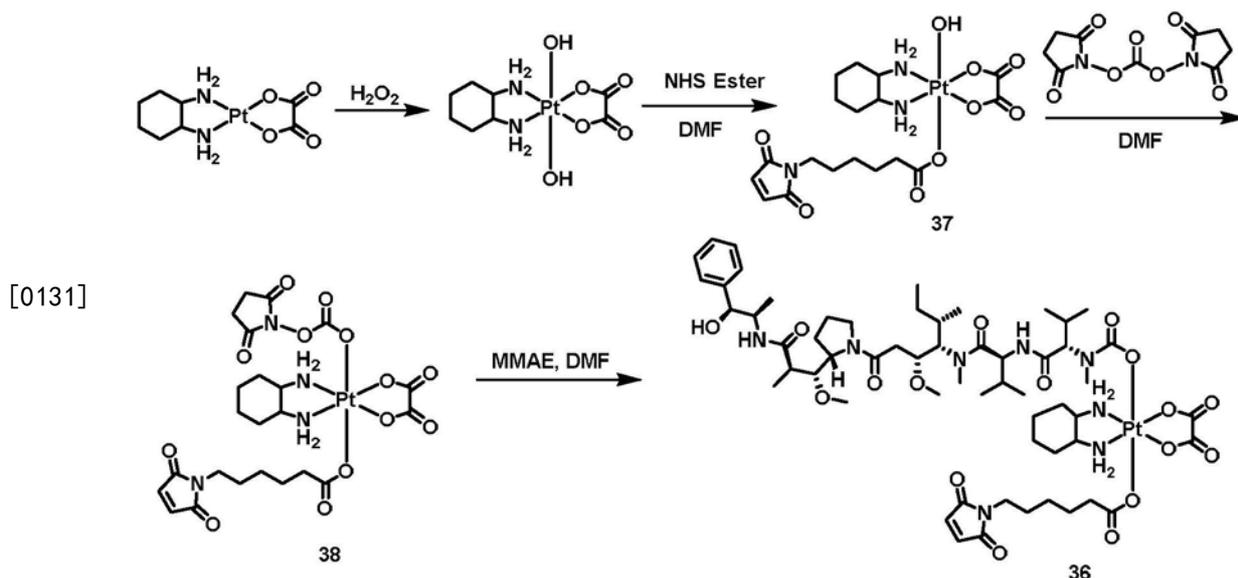




[0128] 将奥沙利铂氧化制得四价铂与等当量活性酯反应后,再与等当量活性氨基甲酸酯反应,即可得到产品35。

[0129] 分子35质谱检测:1047.35 (带一个正电荷)

[0130] 分子36-38的合成



[0132] 将商业可得的奥沙利铂(10mmol)与30mL过氧化氢反应3小时,过滤可得二羟基化的四价铂。

[0133] 将四价铂与马来酰亚胺的活性酯(12mmol)在10mL DMF中反应12小时可以得到化合物37,通过硅胶柱层析法,以DCM:MeOH=9:1作为洗脱剂进行纯化分离。

[0134] 将化合物37溶于DMF中,加入琥珀酰亚胺碳酸酯(24mmol),反应6小时,可以得到化合物38,通过硅胶柱层析法,以DCM:MeOH=20:1作为洗脱剂进行纯化分离。

[0135] 将化合物38溶于DMF中,加入MMAE(10mmol),反应24小时,可以得到化合物36,通过硅胶柱层析法,以DCM:MeOH=20:1作为洗脱剂进行纯化分离。

[0136] 分子37质谱检测:625.14 (加一个氢的正离子峰)

[0137] 分子38质谱检测:766.15 (加一个氢的正离子峰)

[0138] 分子36质谱检测:1368.62 (加一个氢的正离子峰)

[0139] 我们以铂类配合物进行研究,确定该辐射激活手段在活体内的可行性。先以四价铂配合物进行高能射线照射,证明对于铂药来说,该反应具有广谱性,其结果如图1所示。

[0140] 实验操作步骤:将四价铂配合物溶解于超纯水中制备得到10 μ M的溶液,同时通氮气除去溶液中的氧气。将脱氧的四价铂配合物溶液接受放疗仪器的X射线照射(RAD •

SOURCE,型号RS 2000-225,照射参数4Gy/min),接受0~60Gy剂量的X射线。通过超高效液相色谱检测新生成的轴向配体峰的峰面积,并以纯的配体在高效液相色谱中的峰面积-浓度图的标准曲线确定辐照中轴向配体的释放量。

[0141] 10 μ M的四价铂配合物19-31在接受60Gy的X射线照射后的配体释放比例(反应后轴向配体实际释放的量/轴向配体理论上完全释放的量)的实验结果如图1所示。经过对分子19至分子31的辐射激活检测,确定利用高能射线还原四价铂金属配合物并且释放轴向配体具有广泛性。

[0142] 欲将该辐射激活的化学反应应用于活体内,必须解决一个问题,该配合物在体内还原性环境中保持稳定。已经被FDA获批的铂药有顺铂、卡铂和奥沙利铂三种,在以这三种铂药为母体的四价铂前体中,是否有在体内特别使肿瘤内还原环境稳定的四价铂药?同时,是否该方式是否只能释放羧基配体?由于存在大量药物含有氨基,所以以化合物 32、33及34进行稳定性筛选。结果如图2所示。

[0143] 实验步骤:将化合物32、33、34分别溶于纯水中制备得到10 μ M的溶液,同时通氮气除去溶液中的氧气。将脱氧的四价铂配合物溶液接受放疗仪器的X射线照射(RAD·SOURCE,型号RS 2000-225,照射参数4Gy/min),接受0~60Gy剂量的X射线。通过超高效液相色谱检测轴向配体的释放量。由此得到化合物对高能射线响应的结果。

[0144] 将32、33、34分别溶于纯水中制备得到10 μ M的溶液,同时除去溶液中的氧气,再加入内源还原性物质维生素C,使维生素C的浓度为2mM,共孵育时间至24h,检测不同时间段轴向配体的释放量。由此确定化合物对还原环境的稳定性。

[0145] 奥沙利铂为母体的四价铂配合物配置得到10 μ M的溶液,同时除去溶液中的氧气,再加入不同浓度的各种类型的内源还原性物质(半胱氨酸,谷胱甘肽,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)。由此确定化合物在细胞环境或者活体环境对于内源性还原性物质的稳定性。

[0146] 图2为筛选在体内稳定的四价铂化合物32、33和34的实验结果。在图2中,(A)示出了研究使用的三个铂类化合物的结构;(B)、(G)、(I)为这三个四价铂类化合物的反应示意图;(C)为分子34与Vc共同孵育后的荧光变化图,可以看出分子34在Vc存在下较稳定,未发生还原反应;(D)为分子34接受辐照后的荧光变化图,可以看出相对荧光强度与辐照剂量成线性相关;(E)为分子34与Vc共同孵育后的UPLC变化图,可见分子34与Vc共孵育后并没有新的香豆素峰生成;(F)分子34接受辐照后的UPLC变化图在辐照过程中,轴向配体香豆素随着辐照剂量增大逐渐释放;(H)为分子32与Vc共同孵育后的荧光变化图;(J)为分子33与Vc共同孵育后的荧光变化图。

[0147] 确定奥沙利铂为母体分子的化合物具有稳定性,同时在试管内可以被高能射线激活后,对该激活方式在活体的可行性展开了研究。设计分子35,其激活后释放配体可以发出近红外荧光,可以用于在活体水平无损确定轴向配体的释放。实验结果如图3所示。

[0148] 实验步骤:

[0149] 试管实验:将分子35溶于纯水中制备得到10 μ M的溶液,同时除去溶液中的氧气。将脱氧的四价铂配合物溶液接受放疗仪器的X射线照射(RAD·SOURCE,型号RS 2000-225,照射参数4Gy/min),接受0~60Gy剂量的X射线。然后以小动物成像仪检测溶液荧光信号的变化。

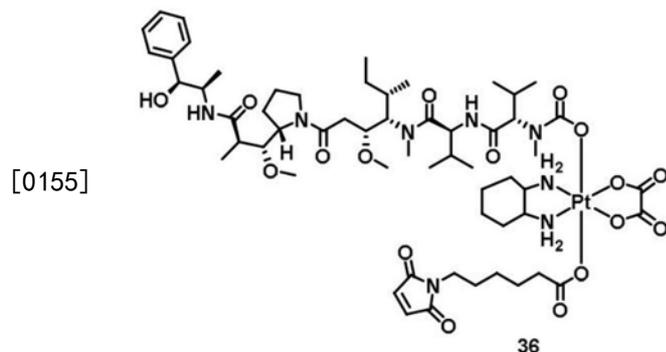
[0150] 细胞实验:将分子35溶于HBSS缓冲液中制备得到10 μ M的溶液,同时除去溶液中的氧气。然后将缓冲液与细胞共孵育,然后接受放疗仪器的X射线照射,接受0~16Gy剂量的X射线。以共聚焦显微镜检测细胞的荧光信号。

[0151] 活体实验:将分子35溶于DMSO制备得到20mM的母液,对小鼠肿瘤区域注射20 μ L的含1%DMSO的磷酸盐缓冲溶液(pH=7.4),其中35的浓度为200 μ M,再对肿瘤局部照射X射线,剂量分别为0、4、12Gy,然后以小动物成像仪对其肿瘤区域荧光型号进行检测。

[0152] 图3为奥沙利铂为母体的四价铂在在活体内的激活实验。在图3中,(A)分子35的结构及激活示意图;(B)分子35在试管内的释放轴向配体的示意图;(C)分子35在细胞环境下被激活的共聚焦图像;(D)分子35在小鼠肿瘤模型中被激活的小动物成像图像。

[0153] 实验结果表明:分子35在试管,细胞以及小鼠模型中均可以在活体内被高能射线还原释放,该释放策略在概念上得到了证明。

[0154] 利用放疗手段激活化疗药物符合精准医疗的目标,利用抗体偶联药物可以实现这一目标。将奥沙利铂母体作为连接子制备前体药物化合物36,将36与抗体Herceptin连接制备得到抗体偶联药物,对其进行小鼠治疗实验进行研究,结果如图4所示。



[0156] 实验步骤:

[0157] 抗体偶联药物(ADC)制备:在1.5mL离心管中加入200 μ L的磷酸缓冲盐溶液,再加入100 μ L 50mg/mL的Herceptin溶液,然后加入1mM的TECP 75 μ L反应1.5h用于打开二硫键。再往反应液中加入35 μ L 10mM的化合物36的DMSO溶液,反应1h。通过超滤离心除去未反应的小分子,得到抗体偶联药物复合物。

[0158] 抗体偶联药物体外释放实验:将制备得到的抗体偶联药物稀释至50nM,接受0~16 Gy的X射线照射(RAD·SOURCE,型号RS 2000-225,照射参数4Gy/min),通过质谱检测功能分子MMAE的质谱信号强度,再通过外标曲线即MMAE浓度-质谱信号强度曲线确定MMAE的释放量。

[0159] 细胞毒性实验:将不同浓度的抗体偶联药物与细胞共同孵育,处以不同剂量的X射线照射,确定不同条件下抗体偶联药物对癌细胞的半抑制浓度。

[0160] 动物治疗实验:将小鼠分为四组,第一组仅注射PBS溶液,第二组注射PBS后接受 X射线照射,第三组仅注射铂抗体偶联药物,第四组注射抗体偶联药物后接受X射线照射。测定肿瘤体积。

[0161] 图4为铂作为连接子的辐射响应抗体偶联药物。在图4中,(A)抗体偶联药物(ADC)激活释放MMAE示意图;(B)抗体偶联药物(50nM)在试管内释放实验;(C)抗体偶联药物细胞毒性实验;(D)小鼠体重变化曲线。(E)小鼠肿瘤生长曲线;(F)第24天肿瘤图片;(G)第24天

肿瘤质量图。

[0162] 该治疗方式可以显著的抑制肿瘤的生长,具有极高的临床应用价值。

[0163] 本公开的实施例在原理上说明了辐照四价铂配合物释放功能分子策略的可行性。进一步,本公开的实施例以MMAE功能分子作为模型说明了辐照四价铂配合物释放药物分子策略的可行性。本公开的实施例还说明从配合物中释放出的功能分子的浓度与剂量有良好的线性关系。

[0164] 以上所述仅是本发明的示范性实施方式,而非用于限制本发明的保护范围,本发明的保护范围由所附的权利要求确定。

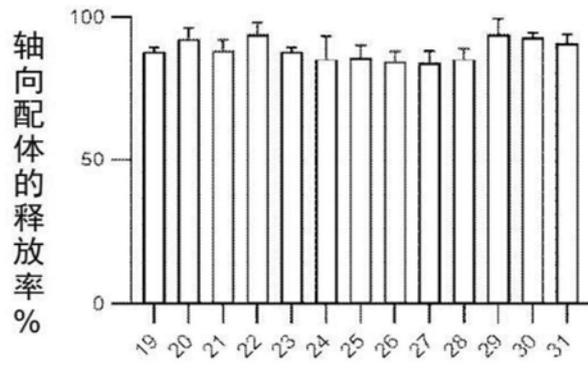


图1

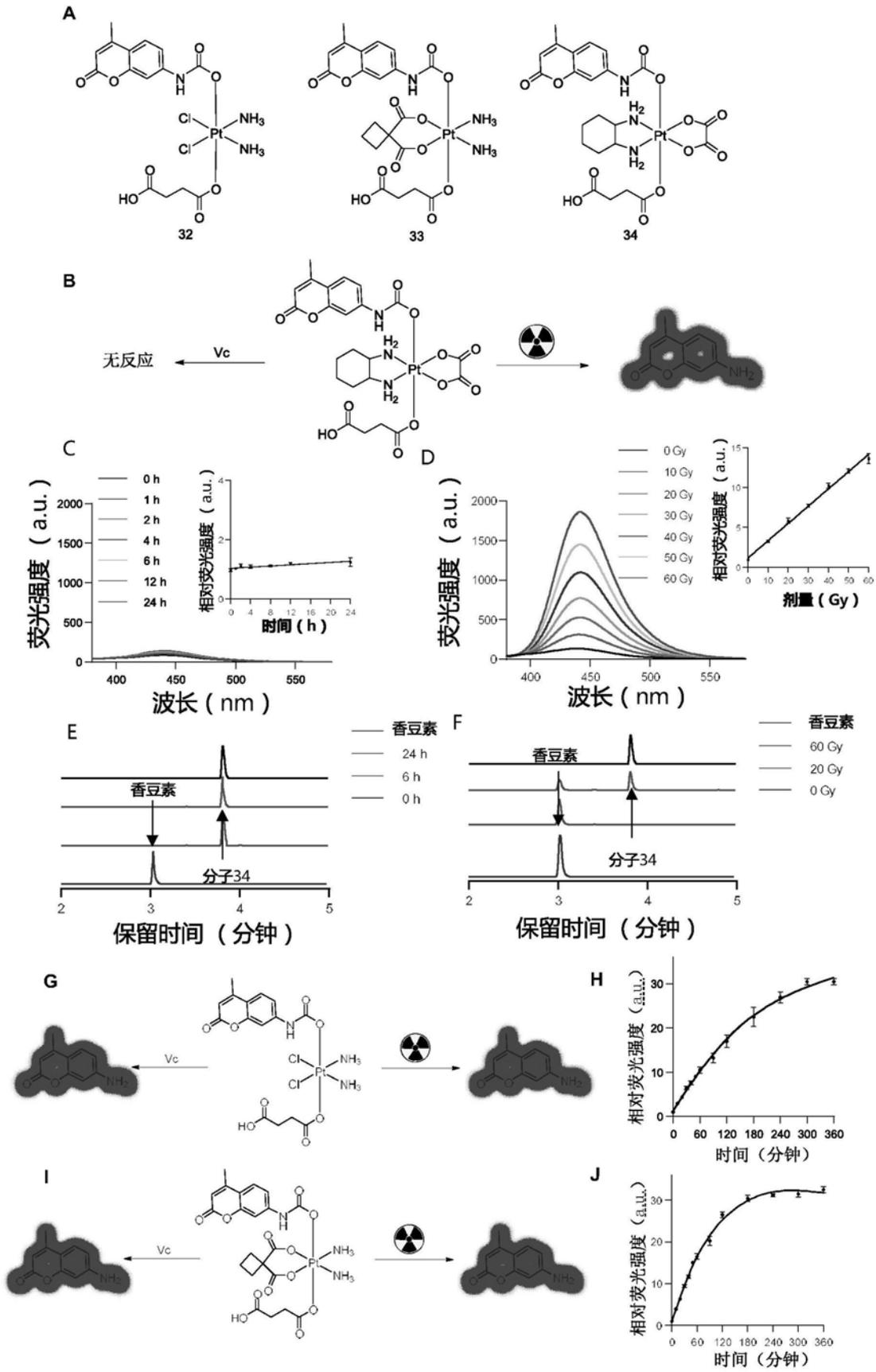


图2

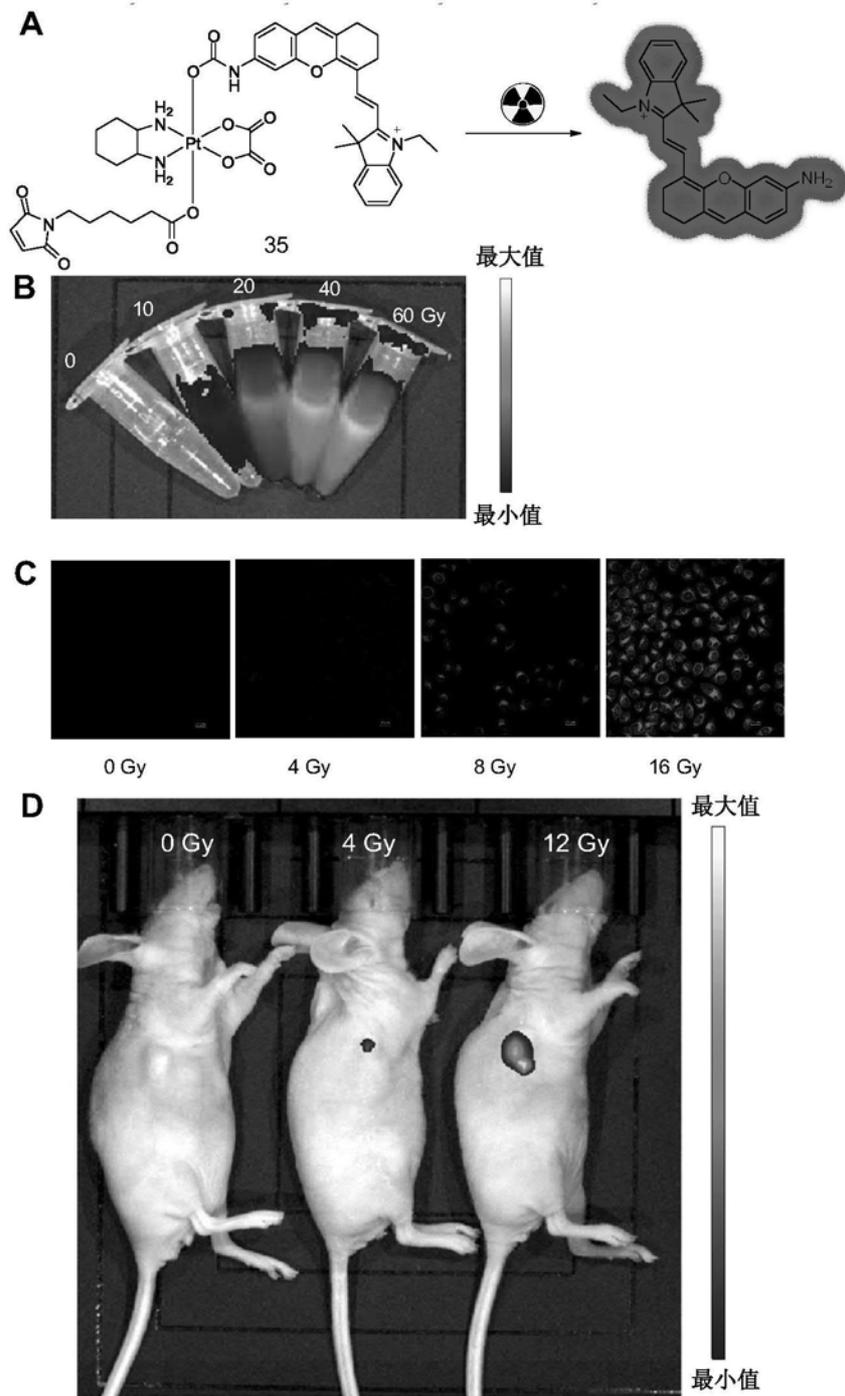


图3

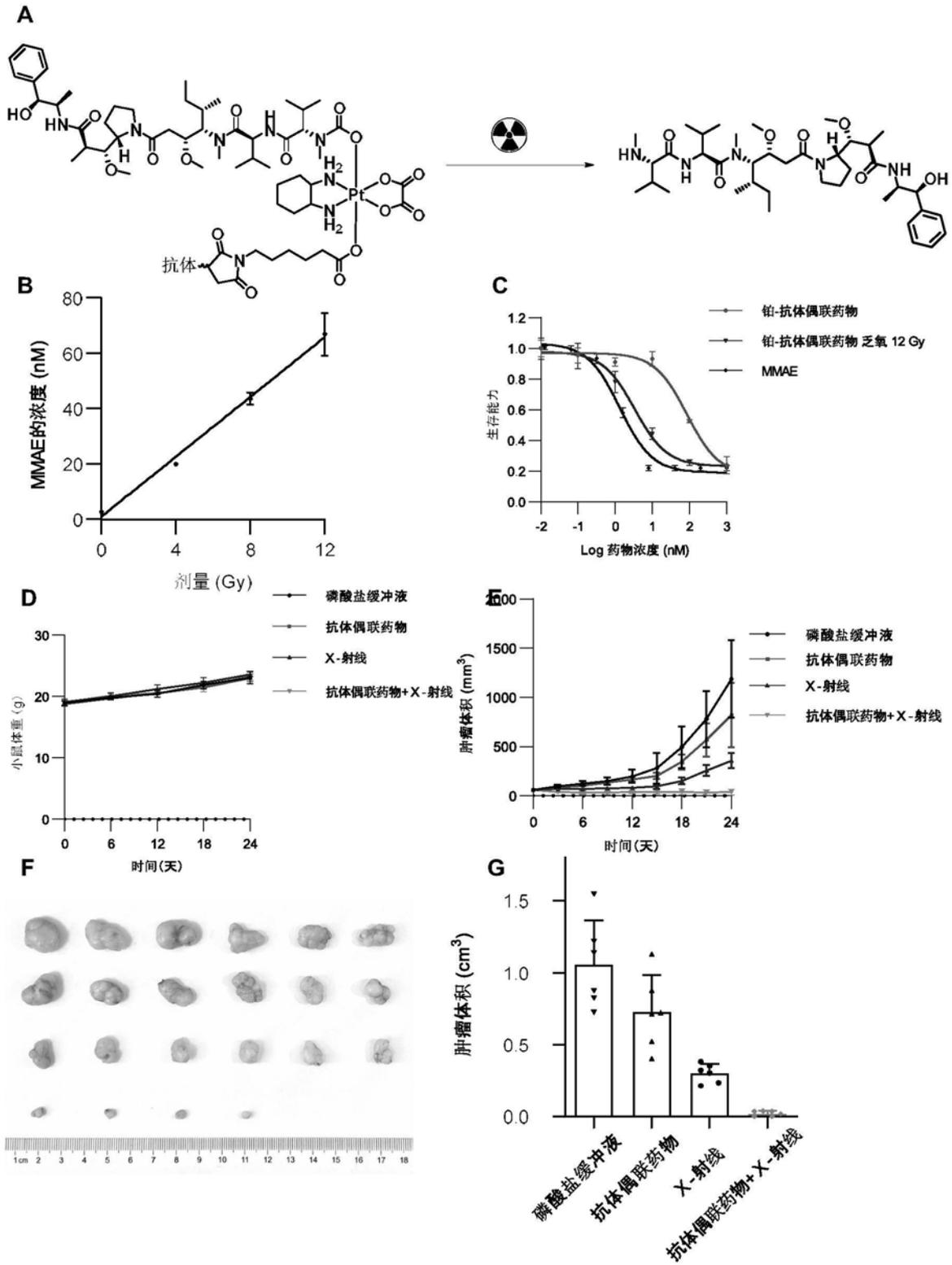


图4