

文章编号: 0529-6579 (2000) S2-0096-05

铂类抗肿瘤药物的研究进展 (I)*

戚穗坚, 陈 琪, 彭文烈, 徐安龙

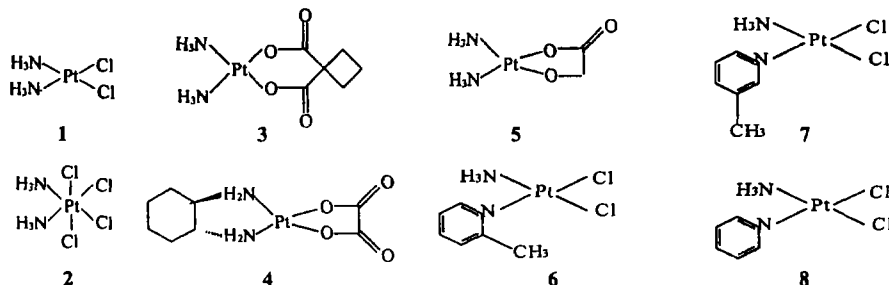
(中山大学生命科学学院, 广州 510275)

摘 要: 铂类化合物是当今用于临床治疗癌症的主要药物, 其中顺铂是世界上三大广泛用于治疗癌症的药物之一. 综述近 10 年来铂类化合物的合成设计的研究进展.

关键词: 抗肿瘤; 顺铂; 反铂

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

20 世纪 60 年代, 随着 Rosenberg 偶然发现铂配合物能抑制细胞分裂, 铂类抗肿瘤药物就引起人们的兴趣. 1978 年, 顺铂 (1) 被批准用于睾丸癌和卵巢癌的治疗. 现在, 顺铂是世上三大治疗癌症的药物之一, 每年销售额约 5 亿美元. 顺铂治疗睾丸癌和卵巢癌的效果很好, 且有助于治疗支气管癌, 淋巴瘤, 骨肉瘤, 黑色素瘤, 膀胱癌等. 但顺铂的肾毒性、神经毒性等限制了其用药剂量. 另外, 顺铂在水溶液中溶解度不大并实施静脉注射.



顺铂出现后, 合成并评价了数千个铂类化合物. 超过 28 个已进入临床, 但只有卡铂 (3) 获得世界认可并用于常规临床. 卡铂比顺铂毒性小, 使用剂量可比顺铂高很多. 但它同样要实施静脉注射. 近几年, 草酸铂 (II) (oxaliplatin 或 L-OHP) (4) 已在法国和一些欧洲国家被批准成为转移性结肠癌的第二治疗. 顺-二氨·(羟基乙酸-O, O') 铂 (II) (nedaplatin 或 254-S) (5) 已在日本获批准使用.

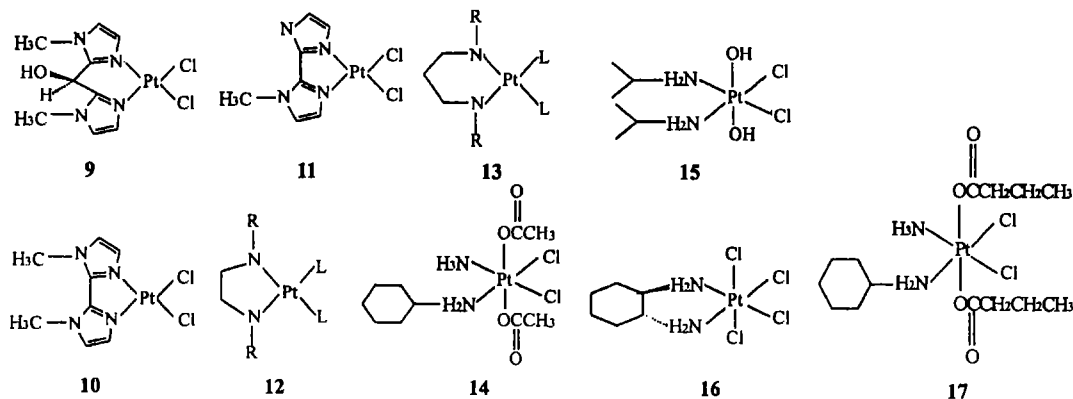
在作过活性评估的数千种铂化合物中, 大部分遵从 Cleare 等在 1973 年总结的结构与活性关系: 顺式几何构型, 通式为 $cis-[PtX_2(Am)_2]$ 或 $cis-[PtX_2Y_2(Am)_2]$, X 代表离去基团; Am 代表至少含一个 N-H 的惰性胺. X 是阴离子, 具有对铂的中等结合强度和弱反位影响. 配合物若含不稳定离去基团, 如 ClO_4^- 或 NO_3^- , 就具有很强的毒性, 而含有惰

* 收稿日期: 2000-08-02; 作者简介: 戚穗坚 (1977~), 女, 硕士研究生.

性离去基团则通常是不活泼的. 该结构与活性关系主导了铂药物设计 20 多年. 而现在研究者已采取不同方式设计了不遵从该关系但仍显示抗肿瘤活性的化合物.

1 空间位阻的铂配合物

顺-二氯·氨·(2-甲基吡啶)铂(II)(ZD0473(6))能避免抗药性. 它是通过在空间上阻碍谷胱甘肽和其它细胞巯基的胞内解毒作用, 但仍能与 DNA 结合造成细胞损伤来达到目的. (6) 及其类似物顺-二氯·氨·(3-甲基吡啶)铂(II)(7)的晶体结构与 PtN_2Cl_2 平面正方形比, (6) 中的吡啶环倾斜了 102.7° , (7) 的只倾斜 48.9° . 102.7° 的倾斜使 2-甲基被置于铂的平面正方形之上, 对从轴向接近金属铂产生空间位阻, 这会降低取代反应的速率. (6) 对硫脲, 吡啶, 甲硫氨酸和鸟苷酸的反应力也比顺铂和顺-二氯·氨·吡啶合铂(II)(8)低. 与裸露 DNA 反应, (6) 也比顺铂慢. Reedijk 等报导了另一个有细胞毒性的铂配合物, 它在铂中心附近有位阻. $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{bmic})\text{Cl}_2]$ (9) 对 L1210 白血病小鼠有强烈细胞毒性, 而 $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{bmi})\text{Cl}_2]$ (10) 在其金属原子附近空间位阻较少, 不表现活性. (9) 的 X 射线结构表明穿过两个咪唑环的最小平面二面角为 30.6° , 而 (10) 及 $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{mimim})\text{Cl}_2]$ (11) 的分别为 3.1° 和 2.6° . (9) 的铂原子附近较大的位阻使它不如 (10) 活泼, 也使它被细胞巯基灭活的可能性降低.



Deacon 等报导了含有机胺配体的顺-双吡啶铂(II)配合物(12, 13)的抗肿瘤活性. 活性是由于有机胺配体较大的空间效应. 用氯取代有机胺配体就降低了化合物的细胞毒性. 不同的有机胺并没有引起活性很大的差异. 而带 2-甲基吡啶配体的配合物比带吡啶或 4-甲基吡啶配体的相似配合物活性低. 可能是由于 2-甲基在 Pt-DNA 加合物形成过程中的位阻效应. 值得注意的是(12, 13) ($\text{R} = p\text{-C}_6\text{F}_4$, C_6F_5 , $p\text{-ClC}_6\text{F}_4$, $p\text{-BrC}_6\text{F}_4$, $p\text{-IC}_6\text{F}_4$, 2, 3, 5- $\text{F}_3\text{C}_6\text{H}_2$, $p\text{-C}_6\text{F}_5\text{C}_6\text{F}_4$, $\text{L} =$ 吡啶, 4-甲基吡啶, 2-甲基吡啶, 2, 4-二甲基吡啶, 2, 5-二甲基吡啶)和(9)都不遵从经典构效关系, 它们都不含 N-H 却表现细胞毒性.

2 铂(IV)配合物

一些铂(IV)配合物对顺铂无交叉抗药性. JM216(14)有良好的临床前景. 另外两种铂(IV)配合物, iproplatin(15)和 ormaplatin(tetraplatin, 16))已进行了临床试验, 但因为(16)有强的神经毒性, (15)缺乏较好效果而未获批准. 铂(IV)配合物比起铂(II)来说, 不容易发生配体替代反应. 在与 DNA 发生反应以前, Pt(IV)配合物被胞

内和胞外的物质还原为 Pt(II). (15) 和 (16) 的研究也显示这一点.

已了解到八面体的铂(IV)配合物中的轴向配位键的动力学稳定性对于配合物的活性及还原反应有很大影响. 配合物的轴和载体配位体对体内氧化还原作用和总的生物活性有重要影响. Hambley 等报导了一系列带有氯, 羟基, 乙酰基的轴向配位体的铂(IV)的 1, 2-乙二胺配合物 ($[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2\text{Y}_2]$) 的电化学还原和 DNA 结合反应. 四氟配合物比带有乙酰基和羟基的配合物更易被还原. 配合物与 DNA 的结合能力与还原能力有关. 较易被还原的配合物更容易与 DNA 结合. 还原速率依赖于电子移走能力以及轴和载体配位体的空间位阻. 比较对顺铂敏感的 L1210 细胞株的细胞毒性和还原速率发现含 1, 2-乙二胺配位体的四种铂(IV)配合物的活性与还原速率有关. 比较含有相同的轴配位体但带不同载体配位体的配合物发现有较快的还原速率的配合物, 细胞毒性也较高. 这些结果表明轴和载体配位体对铂(IV)配合物的还原性和细胞毒性有重要影响.

(14) 是为口服设计的铂(IV)配合物. 其合成路线很长, 用三氯·氨合铂酸钾为原料分四步合成, 而原料本身从顺铂制得. 这么长的合成过程得在大型设备中进行, 还要有从制备过程中回收废铂的装置. 三氯·氨合铂酸钾的有限来源, 使得对带有混合氨配体的铂化合物如 (14) 和前面提过的 (6) 的研究受到限制.

二氯·氨·二乙酰基的铂(IV)配合物的优点是它们能在 3 个位置上进行化学修饰, 包括两个轴向的乙酰基配体和水平的氨配体. 这些带有脂肪族或脂环氨以及脂肪族或芳香羧酸盐配体的配合物分别作用于对顺铂, (16) 和卡铂有获得性抗药性的 L1210 白血病细胞株, 所有这些配合物都克服了抗药性. 增加轴向的脂肪族羧酸盐配体上的碳原子数, L1210 细胞株的细胞毒性增加. 不考虑水平的氨配体, 细胞毒性最大的化合物含有轴向芳香羧酸盐配体. 对于含有轴向丁酸基配体和不同的脂环氨的铂配合物, 细胞毒性最大的是含环己胺的 (17). 这些配合物不仅比顺铂和卡铂有更大的细胞毒性, 并比二氯·氨·环己胺铂(II) (JM118 (18)) 和顺二氯·反二羟·顺氨·环己胺铂(IV) (JM149 (19)) 活性更强. 可能是由于铂(IV)配合物不容易受损而降活. 而 (19) 在活性上的差异可能是由于带轴向羧酸盐和羟基配位体的配合物在还原性上有差异. 用有天然和获得顺铂抗性的细胞株检测 (14) 和 (17), 结果表明亲脂性较大避免了因铂积累减少而产生的抗药性.

3 反式铂配合物

经典构效关系认为反式铂配合物不具有活性. 然而, 研究表明有些反式化合物在体内外都有活性. 顺铂和反铂的区别是反铂在动力学上比顺铂反应更快, 且更易灭活. 用一种空间位阻配体会降低反式配合物的动力学反应力. 由于反式异构体形成不同于顺铂类似物的 Pt-DNA 加合物, 所以反式配合物有希望能克服某些肿瘤的顺铂抗药性.

Farrell 等比较了三个系列的反式配合物的细胞毒性, 通式为 $[\text{PtCl}_2(\text{L})(\text{L}')]]$: ① $\text{L} = \text{L}'$, L 和 L' 是吡啶 (22), N-甲基咪唑 (23), 噻唑 (24); ② $\text{L} =$ 噻啉及 $\text{L}' = \text{RR}'\text{SO}$ (25), $\text{R} =$ 甲基及 $\text{R}' =$ 甲基, 苯基, 苯甲基; ③ $\text{L} =$ 噻啉及 $\text{L}' =$ 氨 (26). 在对顺铂敏感和抗性的细胞株中, 3 种系列的反式配合物显示出与顺铂相当的活性并比反铂活性强. 在 L1210 细胞株中, 反式异构体比相应的顺式异构体活性强, 并且对顺铂耐药株也有活性.

一种反式铂(IV)配合物, JM335 (27) 对人卵巢癌细胞株模型比反铂和它的顺式类似物 (19) 活性更强. 该配合物在几种卵巢癌异种移植模型中也有很好的活性. 在由于降

低铂积累导致抗药性的细胞株中观察不到交叉抗药性。用相似化合物如(14)和(17)观察到一致的结果。有报道称,与顺铂(IV)的氨/胺配合物相比,(27)对由于增加了修复和/或增加了对 Pt-DNA 加合物的耐受力产生抗药性的细胞株也没有交叉抗药性。这说明由反式配合物形成的非传统的 Pt-DNA 加合物可以使它克服肿瘤的顺铂抗药性。对于因提高了谷胱甘肽水平而引起顺铂抗药性的 A2780cisR 细胞株,(19)比(27)更有效。

带亚氨基醚配位体的铂(II)配合物也表明反式铂配合物的抗肿瘤活性。顺式和反式异构体与 DNA 反应都比顺铂和反铂慢。这是由于亚氨基醚配位体的引入造成较大位阻。在 P388 白血病小鼠中,反-EE 异构体(28)表现出比顺-EE(29)更强的抗肿瘤活性。当作用于一种有获得性顺铂抗性的 P388 细胞株时,反-EE 表现出体内活性而顺-EE 却没有。

4 多核铂配合物

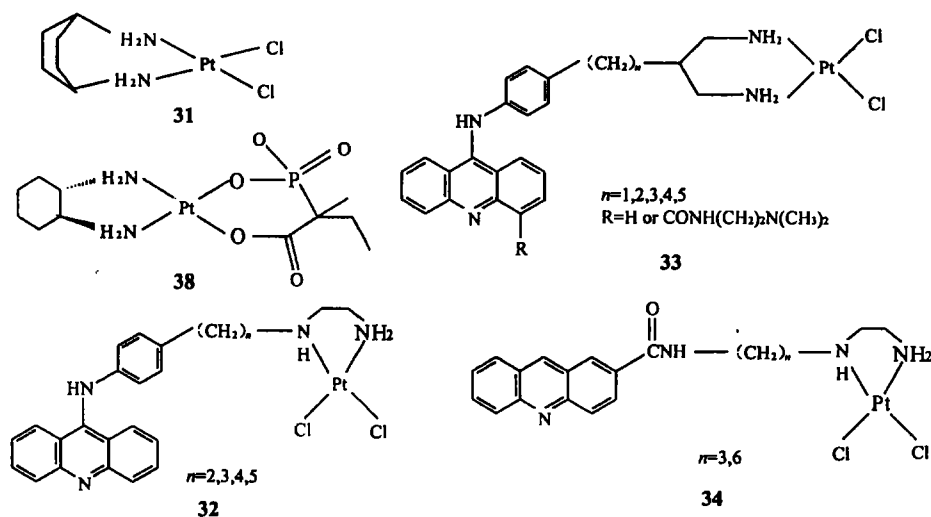
一种克服肿瘤对铂类药物抗性的方法是使之形成与现存的铂药物不同的 Pt-DNA 加合物。其中一个例子是利用大的配体活化反式异构体。另一例子是带有桥基的多核铂配合物。Farrell 等深入地研究了双核铂配合物,尤其是通式为 $[\{\text{PtCl}_m(\text{NH}_3)_{3-m}\} \mu\text{-H}_2\text{N-R-NH}_2\text{-}\{\text{PtCl}_n(\text{NH}_3)_{3-n}\}]^{[(2-m)+(2-n)]+}$ (m 或 $n = 0-3$; R 是一个线性的或取代的脂肪族接头)的,部分对顺铂敏感和抗性的细胞株显示活性。在带 2 个 $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{NH}_2\text{R}-)]$ 中心的配合物中,观察到链长和活性有关系。对含 2 个 $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2\text{R}-)]$ 中心的双核铂配合物,离去基团 Cl 的顺反位置对活性有影响。曾报道过双核铂配合物与 DNA 联结比顺铂快,并观察到形成的 Pt-DNA 加合物有完全不同的排列,是单核铂配合物不可能做到的。最近报道了一些带双功能硫脲,精胺,亚精胺和经修饰的四氨接头的双核铂配合物及三核和四核配合物。其中三核铂化合物 BBR3464(30)在临床前检测中显示出对顺铂抗性细胞株完全没有交叉抗药性,对于一种成骨细胞瘤细胞株比顺铂效果更显著。

5 环己二胺(DACH)铂的配合物

在克服铂类药物抗性方面,早期的潮流之一是带 1,2-环己二胺(DACH)的配合物。12 个化合物进入过人体试验,现在仍有 3 种(4),L-NDDP 和 TRK-710。近几年,尝试合成(4)的带轴向羧酸盐配体的铂(IV)类似物及带二膦配体和硫脲配体的铂(II) DACH 配合物。DACH 的 1,4-异构体配合物,(31)对 Pt(1,2-dach)抗性的细胞株表现出强的体外活性。可能因为顺-1,4-环己二胺的铂配合物的结构与其 1,2-异构体差异很大。

6 带生物活性载体配位体的配合物

设计新的铂类药物的另一个方法是把铂配位部分粘到一个载体上,使其能与 DNA 联结。有人已尝试将 DNA 嵌入物粘到铂中。Denny 等通过黏附二氯·(1,2-二氨基乙烷)铂(II)和二氯·(1,3-二氨基丙烷)铂(II)到苯胺基吡啶(32,33)和乙酸氨吡啶(34)已制备了一系列配合物。与母体铂化合物相比,它们对顺铂抗性细胞株活性增强,但活性与载体无关。其它带有生物活性载体基团的例子有:将铂粘到 doxorubicin 上,或粘到雌激素类似物上。Lippard 等报道了带 9-氨基吡啶和氯喹,溴化 3,8-二氨基-5-乙基-6-苯基菲啶噻和吡啶橙的铂配合物。将铂与氨基酸、糖和抗锥虫体药物相粘的配合物也有报道。



7 水溶配合物

增加铂类化合物的溶解度是很多模拟项目的重要目标。遗憾的是,很多 $\text{Pt}(\text{II})$ 的二氯化物实际上都比顺铂难溶。最常用的提高溶解度的方法是用螯合羧酸盐(例如环丁烷二羧酸盐),氧化物,草酸盐代替氯化物配体。将 $\text{Pt}(\text{II})$ 氧化为它的 $\text{Pt}(\text{IV})$ 双羟基配合物通常会增加水溶性。另一种方法是制备铂化合物的稳定胶体溶液(水溶胶)。

参考文献:

- [1] WONG E. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem Rev*, 1999, 99: 2451 ~ 2466.
- [2] 李振. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗. 北京: 人民卫生出版社, 1989.
- [3] 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术. 上海: 上海科技教育出版社, 1997.

The Current Status on the Platinum-based Antitumor Drugs (I)

QI Sui-jian^{*}, CHEN Qi, PENG Wen-lie, XU An-long

Abstract: The article introduces the design and synthesis of the platinum-based antitumor drugs.

Keywords: antitumor; cisplatinum transplatinum

^{*} School of Life Sciences, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China