

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07F 7/22 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810140391.1

[43] 公开日 2009 年 4 月 8 日

[11] 公开号 CN 101402650A

[22] 申请日 2008.10.17

[21] 申请号 200810140391.1

[71] 申请人 聊城大学

地址 252059 山东省聊城市湖南路 1 号

[72] 发明人 尹汉东 魏新庭 李林蔚

[74] 专利代理机构 济南圣达专利商标事务所有限公司

代理人 张勇

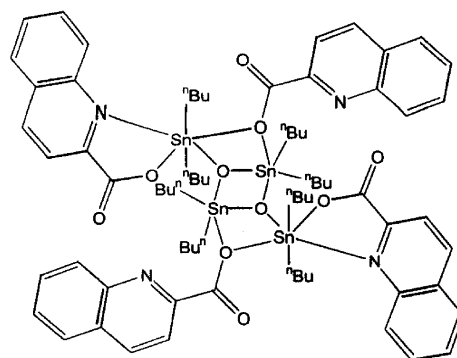
权利要求书 1 页 说明书 3 页

## [54] 发明名称

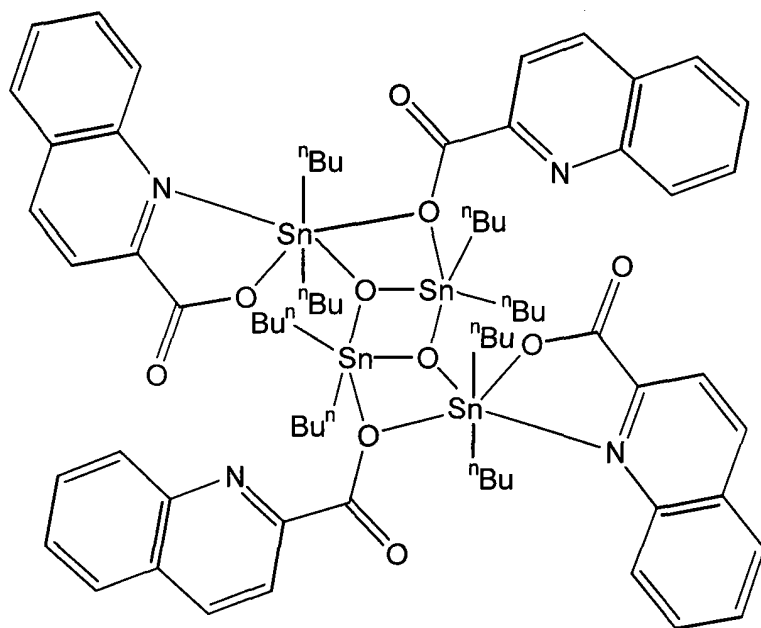
一种有机锡配位化合物及其制备方法与应用

## [57] 摘要

本发明公开了一种有机锡配位化合物，结构式如右，该化合物的制备方法为：向烧瓶中加入 1mmol 的二丁基氧化锡、1 ~ 1.5mmol 的 2-喹啉甲酸、30 ~ 50ml 的苯，在 45 ~ 50℃ 的温度下，搅拌回流 5 ~ 7 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 1 : 1 ~ 2 : 1。该化合物可用于制备治疗胃癌、鼻咽癌、人肝癌或白血病的药物，具有抗癌活性较高、脂溶性好、成本低、制备方法简单等特点。



1. 一种有机锡配位化合物，结构式如下：



其中，<sup>n</sup>Bu 表示正丁基。

2. 权利要求 1 所述的一种有机锡配位化合物的制备方法，其特征在于：向烧瓶中加入 1 mmol 的二丁基氧化锡、1~1.5mmol 的 2-喹啉甲酸、30~50ml 的苯，在 45~50℃ 的温度下搅拌回流 5~7 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 1：1~2：1。
3. 权利要求 1 所述的一种有机锡配位化合物在制备治疗胃癌、鼻咽癌、人肝癌或白血病的药物中应用。

## 一种有机锡配位化合物及其制备方法与应用

## 技术领域

本发明涉及一种有机锡配位化合物，及其制备方法，以及该化合物在制备抗癌药物中的应用。

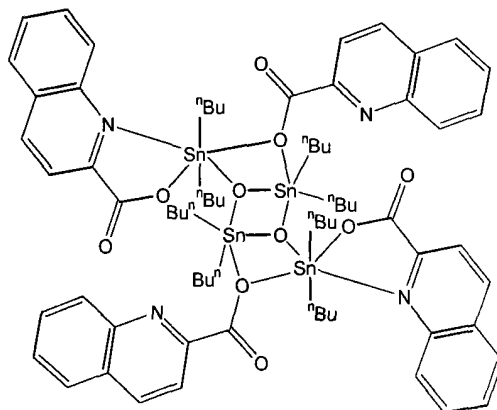
## 背景技术

有机锡化合物的研究最早可追溯到十九世纪四十年代，但有机锡化学的真正繁荣始于 20 世纪 80 年代，当时人们在对金属抗癌药物的研究和筛选过程中，发现一些二烷基锡化合物具有比顺铂更高的抗肿瘤活性 (Crowe, A. J.; Smith, P. J.; Atassi, G., Chem. Biol. Interact., 1980, 32, 171)。此后，随着人们对有机锡化合物的研究不断深入，有机锡化学的研究领域和应用范围也随之不断扩大。

## 发明内容

针对上述现有技术，本发明提供了一种新的有机锡配位化合物，并提供了该化合物的制备方法及其应用。

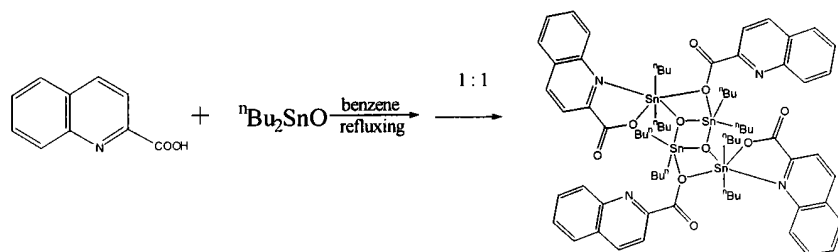
一种有机锡配位化合物，结构式如下：



其中，<sup>n</sup>Bu 表示正丁基。

一种有机锡配位化合物的制备方法：向烧瓶中加入 1 mmol 的二丁基氧化锡、1~1.5mmol 的 2-喹啉甲酸、30~50ml 的苯，在 45~50℃ 的温度下，搅拌回流 5~7 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 1：1~2：1。

反应式为：



所述有机锡配位化合物在制备治疗胃癌、鼻咽癌、人肝癌或白血病的药物中的应用。

本发明的有机锡配位化合物分子式为  $C_{72}H_{96}N_4O_{10}Sn_4$ ；分子量为 1652.29，具有较高的抗癌活性，可以其为原料制备治疗胃癌、鼻咽癌、人肝癌或白血病的药物。与目前普遍使用的铂类抗癌相比，本发明的有机锡配位化合物具有抗癌活性较高、脂溶性好、成本低、制备方法简单等特点，为开发抗癌药物提供了新途径。

#### 具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的说明：

实施例 1：制备有机锡配位化合物：向烧瓶中加入 1.0mmol 的二丁基氧化锡、1.0mmol 的 2-喹啉甲酸、30ml 的苯，在 45℃ 的温度下，搅拌回流 6 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 1：1。产率 85%，熔点 192~194℃。

经红外光谱分析和核磁共振分析，结果如下：

红外光谱(KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu_{as}(C=O)$  1589,  $\nu_s(C-O)$  1381,  $\nu_{as}(Sn-C)$  588,  $\nu_s(Sn-C)$  533,  $\nu(Sn-O)$  460,  $\nu(Sn-N)$  451,  $\nu(Sn-Cl)$  263,  $\nu(Sn-O-Sn)$  621。

$^1H$  核磁( $CDCl_3$ , ppm):  $^1H$  核磁( $CDCl_3$ , ppm):  $\delta$  8.85 (d, 1H, H-3), 8.32 (d, 1H, H-4), 8.26 (d, 1H, H-9), 8.11 (d, 1H, H-6), 7.80 (dd, 1H, H-8), 7.74 (dd, 1H, H-7), 0.88-1.81 (m, 12H, Sn- $C_4H_9$ )。  $^{13}C$  核磁( $CDCl_3$ , ppm):  $\delta$  172.3, 156.9, 145.5, 133.7, 139.1, 132.4, 129.6, 127.6, 126.1, ( $C_9H_6NO_2$ ); 22.8, 31.7, 45.3 ( $-CH_2-$ ), 14.3 ( $-CH_3$ );  $\delta$  168.1 (COO)。

元素分析：计算值  $C_{72}H_{96}N_4O_{10}Sn_4$ : C, 52.33; H, 5.86; N, 3.39; 实测值：C, 52.27; H, 5.95; N, 3.47%。

实施例 2：制备有机锡配位化合物：向烧瓶中加入 1.0mmol 的二丁基氧化锡、1.5mmol 的 2-喹啉甲酸、50ml 的苯，在 45℃ 的温度下搅拌回流 7 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 1：1。产率 80%，熔点 192~194℃。

实施例 3：制备有机锡配位化合物：向烧瓶中加入 1.0mmol 的二丁基氧化锡、1.0mmol 的

2-喹啉甲酸、50ml 的苯，在 50℃ 的温度下，搅拌回流 6 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 2:1。产率 82%，熔点 192~194℃。

实施例 4：制备有机锡配位化合物：向烧瓶中加入 1.0mmol 的二丁基氧化锡、1.3mmol 的 2-喹啉甲酸、40ml 的苯，在 48℃ 的温度下，搅拌回流 5 小时，冷却到室温，旋转蒸发，得到白色固体；用乙醚-石油醚重结晶，得到无色透明晶体，即为有机锡配位化合物；其中，乙醚与石油醚的体积比为 2:1。产率 82%，熔点 192~194℃。

试验例：本发明的有机锡配位化合物，其体外抗癌活性测定是通过 MTT 与 SRB 两种实验方法实现的，其原理为：

MTT 分析法：以代谢还原 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide 为基础，活细胞线粒体中存在与 NADP 相关的脱氢酶，可将黄色 MTT 还原成不溶性蓝紫色的 Formazan，死细胞无此酶，MTT 不被还原，用 DMSO 溶解 Formazan 后，可用酶标仪测定特征波长的光密度，进行有关数据处理，得出结论。

SRB 分析法：Sulforhodamine B 是一种粉红色蛋白质结合染料，可溶于水，可与生物大分子中的碱性氨基酸结合，其在 515nm 的 OD 读数与细胞数呈良好的线性关系，可定量计算出药物加量与有关细胞数目的数据。

以 SRB 分析法对人肝癌 Bel-7402 细胞株、人胃癌 BGC-823 细胞株、人鼻咽癌 KB 细胞株进行分析，以 MTT 分析法对人白血病 HL-60 细胞株进行分析，测定其 IC<sub>50</sub> 值，结果见表 1，结论为：根据表中数据可知，本发明的抗癌药物，对人肝癌的抗癌活性较高，对于人胃癌、白血病的体外活性 IC<sub>50</sub> 值均大于顺铂的 IC<sub>50</sub> 值，可作为抗癌药物的候选化合物。

表 1 有机锡配位化合物抗癌药物体外活性测试数据

	人肝癌	人胃癌	人鼻咽癌	人白血病
样品编号	08-31	08-31	08-31	08-31
样品 IC <sub>50</sub> (μM)	5.0	6.6	10.821	5.8
顺铂 IC <sub>50</sub> (μM)	7.7	6.8	3.2	6.0
方法	SRB	SRB	SRB	MTT
细胞株	Bel-7402	BGC-823	KB	HL-60