



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102503987 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 20

(21) 申请号 201110371889. 0

A61K 31/28 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 11. 21

A61P 35/00 (2006. 01)

(71) 申请人 广西师范学院

地址 530001 广西壮族自治区南宁市明秀东
路 175 号

(72) 发明人 苏炜 李培源 周泉

(74) 专利代理机构 广西南宁公平专利事务所有
限责任公司 45104

代理人 王素娥

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006. 01)

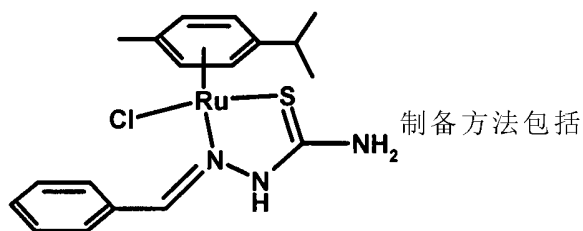
权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种具有抗肿瘤活性的配合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了一种具有抗肿瘤活性的配合物及其制备方法和用途。配合物是金属钌配合物的化学名称是一氯一苯甲醛缩氨基硫脲一甲基异丙基苯合钌(II)，结构式：

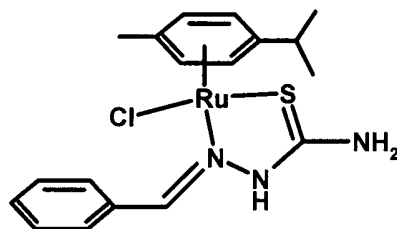


如下步骤：1) 制取产物 A；2) 制取苯甲醛缩氨基硫脲；3) 将苯甲醛缩氨基硫脲和产物 A 溶于丙酮，加热，搅拌回流，析出橙红色固体，即为苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物产物。本发明的苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物经体外抗肿瘤实验表明，具有强的抗肿瘤活性。

1. 一种具有抗肿瘤活性的配合物,其特征在于:

(1) 该配合物的化学名称是一氯一苯甲醛缩氨基硫脲一甲基异丙基苯合钌(II);

(2) 结构式:



分子式: $(\eta\text{-p-MeC}_6\text{H}_4\text{Pr}^i)\text{RuCl}[\text{PhCH}=\text{NNHC}(=\text{S})\text{NH}_2\text{-N}^3, \text{S}]$

相对分子量: 450.03

(3) 理化性质: 为橙红色晶体, 易溶于水和有机溶剂, 其核磁共振氢谱数据为 ^1H NMR in CDCl_3 : δ 9.08 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 7.71 (m, 5H), 8.1 (m, 2H, NH_2), 5.47 (d, 1H), 4.9 (t, 2H), 4.7 (d, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 6H)。

2. 根据权利要求1所述的一种具有抗肿瘤活性的配合物的制备方法, 其特征在于, 该方法包括如下步骤:

1) 将 0.366g 纯度 37% 的 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 和 3ml 纯度 95% 的 γ -松油烯溶于 10ml 乙醇, 加热回流搅拌 6 小时, 静置析出得到产物 A;

2) 称取 0.091g 氨基硫脲和 0.12ml 苯甲醛共同溶于 10ml 50% 的乙醇溶液, 加热到 80°C , 4 小时后, 静置析出得到苯甲醛缩氨基硫脲;

3) 将 0.036g 苯甲醛缩氨基硫脲和 63mg 产物 A 溶于 10ml 丙酮, 加热 50°C , 搅拌回流 12hours, 析出橙红色固体, 即为产物-苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物;

产物用核磁共振检测, 其核磁共振氢谱数据为 ^1H NMR in CDCl_3 : δ 9.08 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 7.71 (m, 5H), 8.1 (m, 2H, NH_2), 5.47 (d, 1H), 4.9 (t, 2H), 4.7 (d, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 6H)。

3. 根据权利要求1所述的一种具有抗肿瘤活性的配合物的用途, 其特征在于, 具有抗肿瘤活性的配合物是苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物, 用该配合物经体外抗肿瘤实验表明, 该配合物具有强的抗肿瘤活性, 在制备抗肿瘤药物中应用。

一种具有抗肿瘤活性的配合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,特别涉及抗肿瘤药物技术领域,具体是一种具有抗肿瘤活性的配合物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 目前,顺铂已成为世界上用于治疗癌症最为广泛的 3 种药物之一,在美国的年销售额达到近 5 亿美元。但顺铂的使用也存在有一定的不足,它对某些肿瘤没有抑制作用,且易与其他铂制剂产生交叉耐药性。此外,顺铂有多种副作用,如肾毒性、外周神经毒性、骨髓毒性、血液学毒性以及催吐性等。因此,寻找高效、低毒且无交叉耐药性的新型抗肿瘤药物一直是科研工作者的研究热点。

[0003] 其中一个重要的研究思路是,用其他金属元素代替铂作为配合物的中心金属,降低金属配合物的毒性。由于钌与铂在周期表中同属 VIII 族,化学性质比较相似,所以科研工作者对钌配合物的抗肿瘤性质研究也较为活跃。研究表明,金属钌能够模仿铁元素来与血清蛋白等生物大分子结合,这使得钌配合物相对于铂类药物,其毒性显著降低。钌配合物也因此被认为是最有前途的抗肿瘤药物之一。

[0004] 氨基硫脲由于其配位点众多,易于与金属以多种配位模式形成配合物。近来,由于多种氨基硫脲配合物被发现具有广谱药理学活性——如抗肿瘤、抗疟疾、抗真菌等特性而引人注目。以氨基硫脲为主配体制备得到钌(II)配合物,由于金属钌与氨基硫脲配体的协同作用,能够增强其抗肿瘤活性,目前未见相关报导。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种具有抗肿瘤活性的金属钌配合物及其制备方法和用途。

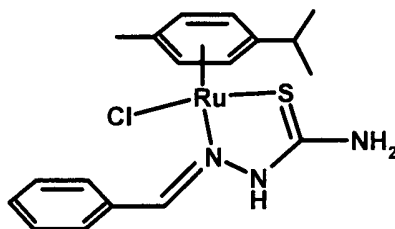
[0006] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:

[0007] 1. 一种具有抗肿瘤活性的配合物

[0008] (1) 该配合物的化学名称是一氯一苯甲醛缩氨基硫脲一甲基异丙基苯合钌(II);

[0009] (2) 结构式:

[0010]



[0011] 分子式: $(\eta\text{-p-MeC}_6\text{H}_4\text{Pr}^i)\text{RuCl}[\text{PhCH}=\text{NNHC}(=\text{S})\text{NH}_2\text{-N}^3, \text{S}]$

[0012] 相对分子量: 450.03

[0013] (3) 理化性质: 为橙红色晶体, 易溶于水和有机溶剂, 其核磁共振氢谱数据为 ^1H NMR in CDCl_3 : δ 9.08(s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 7.71(m, 5H), 8.1(m, 2H, NH_2), 5.47(d, 1H), 4.9(t,

2H), 4.7 (d, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 6H)。

[0014] 2. 上述的一种具有抗肿瘤活性的配合物的制备方法, 该方法包括如下步骤:

[0015] 1) 将 0.366g 纯度 37% 的 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 和 3ml 纯度 95% 的 γ -松油烯溶于 10ml 乙醇, 加热回流搅拌 6 小时, 静置析出得到产物 A;

[0016] 2) 称取 0.091g 氨基硫脲和 0.12ml 苯甲醛共同溶于 10ml 50% 的乙醇溶液, 加热到 80℃, 4 小时后, 静置析出得到苯甲醛缩氨基硫脲;

[0017] 3) 将 0.036g 苯甲醛缩氨基硫脲和 63mg 产物 A 溶于 10ml 丙酮, 加热 50℃, 搅拌回流 12hours, 析出橙红色固体, 即为产物 - 苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物;

[0018] 产物用核磁共振检测, 其核磁共振氢谱数据为 ^1H NMR in CDCl_3 : δ 9.08 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 7.71 (m, 5H), 8.1 (m, 2H, NH_2), 5.47 (d, 1H), 4.9 (t, 2H), 4.7 (d, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 6H)。

[0019] 3. 上述的一种具有抗肿瘤活性的配合物的用途, 该配合物是苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物, 用该配合物经体外抗肿瘤实验表明, 该配合物具有强的抗肿瘤活性, 在制备抗肿瘤药物中应用。

[0020] 本发明的有益效果为:

[0021] 1. 本发明的苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物可用于制备治疗癌症的药物, 可制成注射剂、片剂、丸剂、胶囊剂、悬浮剂或乳剂的形式使用;

[0022] 2. 本发明苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物的制备方法简单, 原料易得, 具有成本低的优势。

具体实施方式

[0023] 下面结合实施例对本发明作进一步描述。

[0024] 实施例 1

[0025] 苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物的制备

[0026] 苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物的制备, 其具体步骤如下:

[0027] 将 0.366g 纯度 37% 的 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 和 3ml 纯度 95% 的 γ -松油烯溶于 10ml 乙醇, 加热回流搅拌 6 小时。静置析出得到产物 A。称取 0.091g 氨基硫脲和 0.12ml 苯甲醛共同溶于 10ml 50% 的乙醇溶液, 加热到 80℃, 4 小时后, 静置析出得到苯甲醛缩氨基硫脲。将 0.036g 苯甲醛缩氨基硫脲和 63mg 产物 A 溶于 10ml 丙酮, 加热 50℃, 搅拌回流 12hours, 析出橙红色固体, 橙红色固体用核磁共振检测, 其核磁共振氢谱数据为 ^1H NMR in CDCl_3 : δ 9.08 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 7.71 (m, 5H), 8.1 (m, 2H, NH_2), 5.47 (d, 1H), 4.9 (t, 2H), 4.7 (d, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 6H), 即为产物 - 苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物。

[0028] 实施例 2

[0029] 体外抗肿瘤活性实验

[0030] 采用 MTT 方法, 进行体外细胞毒性测定。将实施例 1 得到的苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物与宫颈癌 heLa 细胞株分别作用时间 72 小时, 结果如表 2 所示。

[0031] 表 2 苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物对肿瘤细胞株的半数有效浓度 (IC_{50})

[0032]

细胞株	HeLa
IC ₅₀ (ug/mL)	47

[0033] 从实施例 2 的结果可以看出,本发明的苯甲醛缩氨基硫脲钌配合物经体外抗肿瘤实验表明,该钌配合物具有强的抗肿瘤活性。本发明为研究开发新的抗肿瘤药物提供了新的思路。