

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102863472 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 09

(21) 申请号 201210388825. 6

(22) 申请日 2012. 10. 15

(71) 申请人 中国海洋大学

地址 266100 山东省青岛市市南区鱼山路 5 号

(72) 发明人 王鹏 李静 韩福国 戚欣 李明

(74) 专利代理机构 青岛联智专利商标事务有限公司 37101

代理人 崔滨生

(51) Int. Cl.

C07F 9/653(2006. 01)

A61K 31/675(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

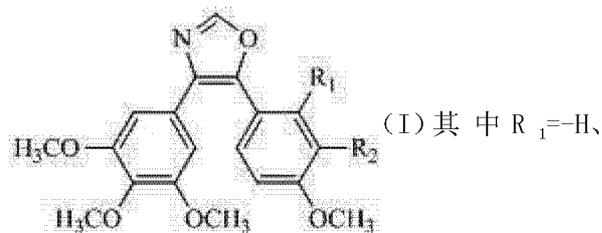
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 6 页

(54) 发明名称

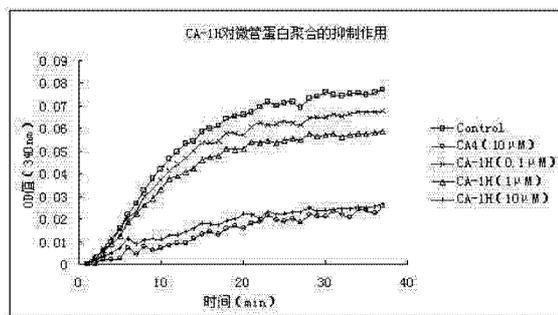
考布他汀 A-4 类似物及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用

(57) 摘要

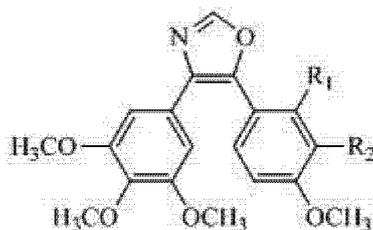
本发明提供了一种考布他汀 A-4 类似物, 其结构如通式(I) 所示:



OH 或金属磷酸盐取代基, R₂=-OH 或金属磷酸盐取代基, 所述金属磷酸盐取代基为 -OP(O)(ONa)₂、-OP(O)(OK)₂、-OP(O)(OLi)₂、-OP(O)O₂Zn 或 -OP(O)O₂Ca。本发明经药理学实验证明, 所述化合物能够抑制内皮细胞微管蛋白聚合, 破坏管腔形成并导致肿瘤组织中心坏死, 可在抗实体肿瘤药物中应用或作为肿瘤血管破坏剂中应用, 应用前景广阔。



1. 一种考布他汀 A-4 类似物,其特征在於:其结构如通式(I)所示:



(I)

其中 $R_1 = -H, OH$ 或金属磷酸盐取代基, $R_2 = -OH$ 或金属磷酸盐取代基,所述金属磷酸盐取代基为 $-OP(O)(ONa)_2, -OP(O)(OK)_2, -OP(O)(OLi)_2, -OP(O)O_2Zn$ 或 $-OP(O)O_2Ca$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的考布他汀 A-4 类似物,其特征在於:所述 R_1 和 R_2 中至少有一个为金属磷酸盐取代基。

3. 包含权利要求 1 所述的考布他汀 A-4 类似物的药物组合物。

4. 含有有效剂量的权利要求 3 所述的考布他汀 A-4 类似物和可药用赋形剂的药物组合物。

5. 根据权利要求 1 所述的考布他汀 A-4 类似物的制备方法,其特征在於包括以下步骤:

将 4-(3', 4', 5' -三甲氧基苯基)-5-(2'', 3'' -二羟基-4'' -甲氧基苯基)-噁唑溶于 N,N-二甲基甲酰胺与乙腈的混合溶剂中,在惰性气体保护、低温条件下,依次添加四氯化碳、二甲氨基吡啶以及亚磷酸二苄酯反应制备噁唑类化合物的磷酸衍生物,所述的 4-(3', 4', 5' -三甲氧基苯基)-5-(2'', 3'' -二羟基-4'' -甲氧基苯基)-噁唑、四氯化碳、二甲氨基吡啶、亚磷酸二苄酯的摩尔比分别是 1:5-15:0.1-0.5:2-8;

然后利用三甲基溴硅烷脱除苄基,再与甲醇钠、氢氧化钾、氢氧化锂、醋酸锌和氢氧化钙中一种或多种反应得到噁唑类化合物的磷酸盐粗品,所述的噁唑类化合物的磷酸衍生物与三甲基溴硅烷的摩尔比是 1:4-8;所述的噁唑类化合物的磷酸衍生物与甲醇钠、氢氧化钾、氢氧化锂的摩尔比为 1:1-5;所述的噁唑类化合物的磷酸衍生物与醋酸锌、氢氧化钙的摩尔比为 1:1-3;

将所述磷酸盐粗品在水/丙酮中沉出,再在水与乙醇中结晶即得噁唑类化合物的磷酸盐。

6. 根据权利要求 5 所述的考布他汀 A-4 类似物的制备方法,其特征在於:将所述粗品溶于水,加入丙酮沉出 3 次,所需丙酮与水的体积比为 3-5:1,所得粗品在水与乙醇中结晶,水与乙醇的体积比为 1:3-6。

7. 根据权利要求 1 所述的考布他汀 A-4 类似物在制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物中的用途。

8. 权利要求 3 所述的药物组合物在制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物中的用途。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物中的用途,其特征在於:所述肿瘤是实体肿瘤,所述实体肿瘤是肺癌、肾癌、乳腺癌、胃癌、卡波氏肉瘤、结肠癌、肝癌、前列腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、卵巢癌或头颈部鳞癌、鼻咽癌。

10. 根据权利要求 7 或 8 所述的制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物中的用途,其特征在於:其中抗肿瘤的机理是抑制内皮细胞微管蛋白聚合,或通过破坏肿瘤既成血管进行作

用。

考布他汀 A-4 类似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] 本发明属于药物领域,尤其涉及了考布他汀 A-4 类似物及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

[0002] 目前靶向肿瘤血管系统的药物主要分为两种:一种是通过抑制肿瘤的新生血管生成而有效阻止肿瘤生长和转移的药物,称为肿瘤新生血管生成抑制剂(tumor angiogenesis inhibitor, TAI),另一种是通过破坏肿瘤内部血管而导致肿瘤坏死的药物,称为血管破坏剂(Vascular Disrupting Agent, VDA)。

[0003] 血管破坏剂是基于实体瘤血管网络混乱、分级不明显、血管内皮细胞形状不规则,相互之间联系松散等特点而开发的一类抗肿瘤药物,它可以快速、选择性的破坏既存的肿瘤血管网络,从而引发肿瘤的坏死。在作用机理上,血管破坏剂是通过抑制实体瘤血管内皮细胞微管蛋白聚合,改变细胞骨架结构,从而引起肿瘤血管内皮细胞变形,导致肿瘤内部血栓形成,阻断肿瘤内部氧气和营养的供应以及细胞代谢废物的排出,进而引起实体瘤内部肿瘤细胞的大面积坏死。目前,在欧美进入临床研究的众多血管破坏剂中,考布他汀 A-4 的磷酸钠盐(CA4P)和考布他汀 A-1 的磷酸钠盐(CA1P)显示出非常好的开发前景。CA4P 具有优良的抗血管活性,对甲状腺癌、肝癌、肺癌等多种实体肿瘤具有显著疗效,已被美国 FDA 批准为治疗低分化甲状腺癌的孤儿药物;CA1P 是其进一步改构的化合物,已进入临床研究阶段。因此开发新型的、相比 CA4P 更高效的肿瘤血管破坏剂仍然具有十分重要的意义。

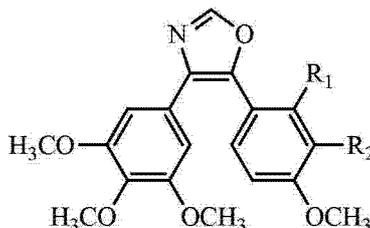
发明内容

[0004] 针对现有技术中抗肿瘤药物存在的不足和缺陷,本发明提供了考布他汀 A-4 类似物及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用,本发明依据考布他汀类血管破坏剂的结构特点,提供 CA4 的结构类似物,并将其制备成磷酸盐,该系列磷酸盐衍生物的水溶性好,生物利用度高,能够作为抑制微管蛋白聚合、靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物。

[0005] 为实现上述发明目的,本发明采用下述技术方案予以实现:

[0006] 一种考布他汀 A-4 类似物,其结构如通式(I)所示:

[0007]



(I)

[0008] 其中 $R_1 = -H, -OH$ 或金属磷酸盐取代基, $R_2 = -OH$ 或金属磷酸盐取代基,所述金属磷酸

盐取代基为 $-\text{OP}(\text{O})(\text{ONa})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OK})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OLi})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{Zn}$ 或 $-\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{Ca}$ 。

[0009] 对上述技术方案的进一步改进：所述 R_1 和 R_2 中至少有一个为金属磷酸盐取代基。

[0010] 本发明还提供了包含所述的考布他汀 A-4 类似物的药物组合物。

[0011] 本发明还提供了含有有效剂量的所述的考布他汀 A-4 类似物和可药用赋形剂的药物组合物。

[0012] 本发明还提供了所述的考布他汀 A-4 类似物的制备方法，它包括以下步骤：

[0013] 将 4-(3', 4', 5' -三甲氧基苯基)-5-(2'', 3'' -二羟基-4'' -甲氧基苯基)-噁唑溶于 N, N-二甲基甲酰胺与乙腈的混合溶剂中，在惰性气体保护、低温条件下，依次添加四氯化碳、二甲氨基吡啶以及亚磷酸二苄酯反应制备噁唑类化合物的磷酸衍生物，所述的 4-(3', 4', 5' -三甲氧基苯基)-5-(2'', 3'' -二羟基-4'' -甲氧基苯基)-噁唑、四氯化碳、二甲氨基吡啶、亚磷酸二苄酯的摩尔比分别是 1 : 5-15 : 0.1-0.5 : 2-8；

[0014] 然后利用三甲基溴硅烷脱除苄基，再与甲醇钠、氢氧化钾、氢氧化锂、醋酸锌和氢氧化钙中一种或多种反应得到噁唑类化合物的磷酸盐粗品，所述的噁唑类化合物的磷酸衍生物与三甲基溴硅烷的摩尔比是 1 : 4-8；所述的噁唑类化合物的磷酸衍生物与甲醇钠、氢氧化钾、氢氧化锂的摩尔比为 1 : 1-5；所述的噁唑类化合物的磷酸衍生物与醋酸锌、氢氧化钙的摩尔比为 1 : 1-3；

[0015] 将所述磷酸盐粗品在水 / 丙酮中沉出，再在水与乙醇中结晶即得噁唑类化合物的磷酸盐。

[0016] 对上述技术方案的进一步改进：将所述粗品溶于水中，加入丙酮沉出 3 次，所需丙酮与水的体积比为 3-5 : 1，所得粗品在水与乙醇中结晶，水与乙醇的体积比为 1 : 3-6。

[0017] 本发明还提供了所述的考布他汀 A-4 类似物在制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物中的用途。

[0018] 本发明还提供了所述的药物组合物在制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物中的用途。

[0019] 对上述技术方案的进一步改进：所述肿瘤是实体肿瘤，所述实体肿瘤是肺癌、肾癌、乳腺癌、胃癌、卡波氏肉瘤、结肠癌、肝癌、前列腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、卵巢癌或头颈部鳞癌、鼻咽癌。

[0020] 对上述技术方案的进一步改进：其中抗肿瘤的机理是抑制内皮细胞微管蛋白聚合，或通过破坏肿瘤既成血管进行作用。

[0021] 与现有技术相比，本发明的优点和积极效果是：

[0022] 本发明提供了考布他汀 A-4 类似物，它通过 4-(3', 4', 5' -三甲氧基苯基)-5-(2'', 3'' -二羟基-4'' -甲氧基苯基)-噁唑与亚磷酸二苄酯反应制备得到。该系列磷酸盐衍生物的水溶性好，生物利用度高，能够作为抑制微管蛋白聚合、靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物。

[0023] 本发明将药物分子与磷酸基团相连形成磷酸盐衍生物，有助于药物分子向细胞内转运，并且在进入药物靶点前具有很好的稳定性和较长的半衰期；磷酸盐前药在体内可被内源性的磷酸酯酶水解为母药释放出来，而癌细胞表面磷酸酯酶含量较高使水解具有选择性。通过磷酸盐前药给药可以提高药物分子的水溶性、选择性以及降低药物的毒副作用和不良反应。

[0024] 本发明通过实验表明结构类似考布他汀 A4 的化合物能用于制备抑制微管蛋白聚合或抗肿瘤药物,应用前景广阔。

[0025] 结合附图阅读本发明的具体实施方式后,本发明的其他特点和优点将变得更加清楚。

附图说明

[0026] 图 1 为本发明中 CA-1H 对微管蛋白聚合的抑制作用。

[0027] 图 2 为本发明中 CA-1H 对 HUVEC 细胞形态的影响。

[0028] 图 3 为本发明中免疫荧光检测药物对 HUVEC 微管的影响图,其中上左为空白对照,上右为溶剂对照,下左为 CA4,下右为 CA-1H。

[0029] 图 4 为本发明中免疫荧光检测药物对 HUVEC 微丝的影响图,其中上左为空白对照,上右为溶剂对照,下左为 CA4,下右为 CA-1H。

[0030] 图 5 为本发明中 CA-1H 对 HUVEC 既成管腔的破坏图。

[0031] 图 6 为本发明中 CA-1H 对 HUVEC 既成管腔在各个时间点的破坏率统计图。

[0032] 图 7 为本发明中 Western blotting 检测 CA-1HP 对 HUVEC 内微管蛋白聚合的影响图。

[0033] 图 8 为本发明中 CA-1HP 引发 NCI-H1975 裸小鼠移植瘤组织内部坏死图。

[0034] 图 9 为本发明中 CA-1HP 引发 NCI-H1975 裸小鼠移植瘤组织内部坏死统计图。

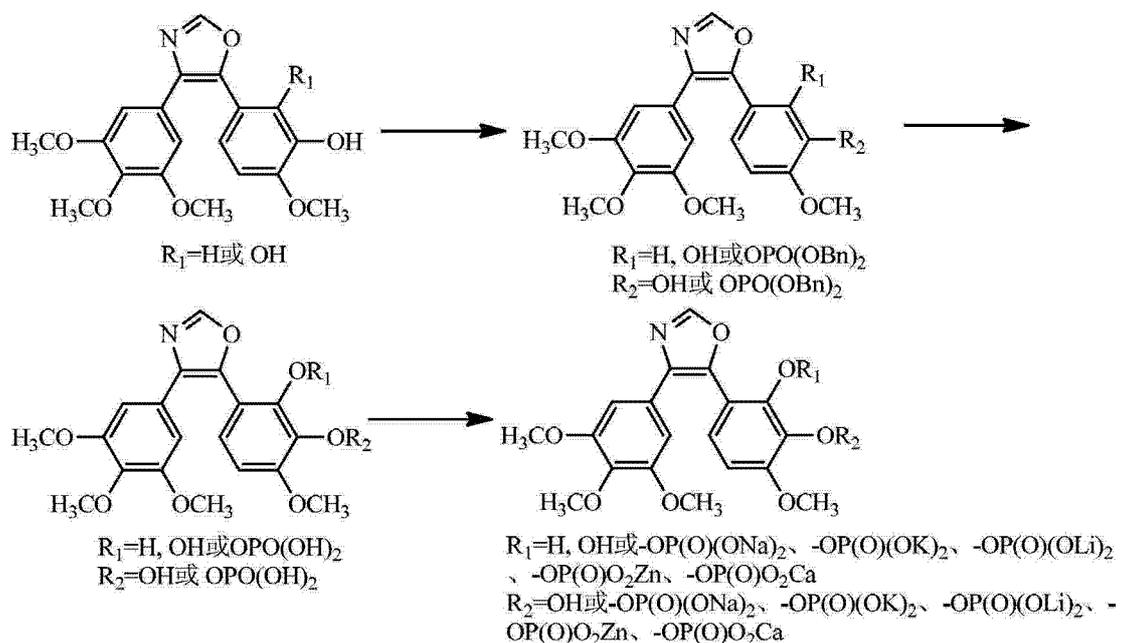
具体实施方式

[0035] 下面结合附图和具体实施方式对本发明的技术方案作进一步详细的说明。

[0036] 实施例 1

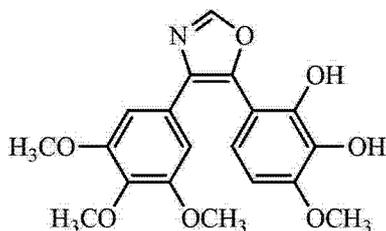
[0037] 本发明的结构类似考布他汀 A4 的化合物通过 4-(3', 4', 5' - 三甲氧基苯基)-5-(2'', 3'' - 二羟基 -4'' - 甲氧基苯基)-噁唑与亚磷酸二苄酯反应进行制备,具体步骤如下:

[0038]



[0039] 本发明中式(I)中当 R_1 、 R_2 为 $-OH$ 时,名称为4-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-5-(2'',3''-二羟基-4''-甲氧基苯基)-噁唑,简称为CA-1H,分子式为 $C_{19}H_{19}NO_7$,分子量为373.36,为淡黄色固体;其结构式如(II)所示:

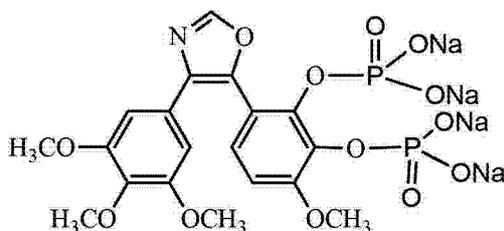
[0040]



(II)

[0041] 式(I)中当 R_1 、 R_2 为 $-OPO_3Na_2$ 时,名称为4-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-5-(4''-甲氧基苯基)-噁唑-2'',3''-O,0-二磷酸四钠盐,简称为CA-1HP,分子式为 $C_{19}H_{17}NO_{13}Na_4P_2$,分子量为621.24,为灰白色固体;其结构式如(III)所示:

[0042]



[0043]

(III)

[0044] 一、本发明磷酸钠衍生物的制备

[0045] 将0.7mmol的4-(3',4',5'-三甲氧基苯基)-5-(2'',3''-二羟基-4''-甲氧基苯基)-噁唑溶于6mL N,N-二甲基甲酰胺与6mL乙腈的混合溶剂中,在氩气保护下置于 $-10^{\circ}C$ 的低温反应装置中,滴加7mmol的四氯化碳,搅拌10分钟后,加入0.15mmol二甲氨基吡啶,在搅拌5分钟后缓慢滴加4.2mmol亚磷酸二苄酯反应,继续反应2小时,并于 $-5^{\circ}C$ 再反应2小时,加入10mL磷酸二氢钾溶液(0.5mol/L)终止反应,反应液用乙酸乙酯萃取(3 \times 50mL),萃取液用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得0.5mmol的白色固体二磷酸四苄酯衍生物。 $R_f = 0.2$ (石油醚/乙酸乙酯=2/1); 1H NMR($CDCl_3$, 600MHz) δ 7.93(s, 1H, H-2), 7.19-7.28(m, 17H, Ph-H), 7.04-7.06(m, 4H, Ph-H), 6.90(d, J=8.8Hz, 1H, Ph-H), 6.88(s, 2H, Ph-H), 5.14-5.19(m, 4H, Ph-CH₂), 4.78-4.81(m, 2H, Ph-CH₂), 4.69-4.72(m, 2H, Ph-CH₂), 3.86(s, 3H, OCH₃), 3.76(s, 3H, OCH₃), 3.69(s, 6H, OCH₃ \times 2); ^{13}C NMR(D_2O , 150MHz) δ 153.8(C-3'), 153.2(C-5'), 150.2(C-2), 141.2, 137.7, 136.2, 135.7, 135.7, 135.3, 135.2, 128.4, 128.4, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 116.2, 109.6(C-1''), 103.8(C-2', C-6'), 69.8(Ph-CH₂), 60.8(OCH₃-4'), 56.5(OCH₃-4''), 56.0(OCH₃-3', OCH₃-5')。

[0046] 将0.5mmol的所述二磷酸四苄酯衍生物溶于10mL二氯甲烷中,冰浴下滴加3.0mmol的三甲基溴硅烷,反应45分钟,减压蒸馏的白色固体用石油醚(3 \times 30mL)洗涤,将白色固体溶于10mL无水乙醇,加入2mL新鲜制备的甲醇钠(1mol/L),减压浓缩,将所得的固体溶于10mL水,加入40mL丙酮,析出固体物质过滤,将所得物再用水-乙醇(体积比为1:

3-6)结晶得到本发明的磷酸钠衍生物(CA-1HP)。¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) δ 8.24(s, 1H, H-2), 6.91(s, 1H, Ph-H), 6.83(d, J=8.8Hz, 1H, Ph-H), 6.78(s, 1H, Ph-H), 6.73(t, J=8.8Hz, 1H, Ph-H), 3.86(s, 3H, OCH₃), 3.72(s, 3H, OCH₃), 3.71(s, 3H, OCH₃), 3.66(d, J = 5.5Hz, 3H, OCH₃)。

[0047] 二、本发明磷酸钠衍生物的药理实验

[0048] 1、CA-1H 体外抑制微管蛋白聚合活性实验

[0049] 微管蛋白溶液在 0-4℃ 是无色透明液体, 在 37℃ 时可以聚合成微管, 其溶液在 340nm 的吸光度(OD 值)随时间升高, 并在一定时间内达到坪值。干扰微管聚合的药物可以影响微管溶液 OD 值的变化。

[0050] 本发明实验中采用的微管蛋白提取于猪脑。聚合体系为:微管蛋白用甘油-MES 溶液(0.1mM MES, 1mM EGTA, 0.5mM MgCl₂, 1mM GTP 现加, 4M 甘油)稀释成浓度 12 μM, 化合物的终浓度为 10 μM, 1 μM, 0.1 μM, 同时做溶剂对照和阳性对照。设置酶标仪的温度为 37℃, 检测波长为 340nm, 每分钟混匀读取一次, 连续读取 30min。实验结果如图 1 所示, 表明 CA-1H 对微管蛋白聚合具有明显的抑制作用。

[0051] 2、CA-1H 对 HUVEC 形态的影响

[0052] 消化 HUVEC, 以 2000 个细胞 / 孔种于 96 孔板; 24 小时细胞贴壁后加药, 药物浓度为 1 μM, 设正常组、溶剂对照组(DMSO 0.1%)、CA4 阳性药对照组; 加药 0.5 小时、1 小时、2 小时后开始在显微镜下观察细胞形态并拍照。结果见图 2。

[0053] 从图 2 中可以看出正常组细胞呈铺路石状伸展, 给药 0.5 小时后细胞开始收缩变圆, 1 小时后、2 小时后细胞收缩更明显, 表明所述 CA-1H 能够明显影响 HUVEC 的细胞形态。

[0054] 3、CA-1H 对内皮细胞骨架的影响

[0055] 铺玻片到 24 孔板, 以血清在 37℃ 包被 30min; 消化 HUVEC, 以 2×10⁴/孔种到玻片上; 细胞贴壁后加入药物, 药物浓度为 1 μM, 设空白对照、溶剂对照和阳性药 CA4 对照。药物作用 30min 后, 吸去培养基, 用 PBS 洗 3 次; 4% 多聚甲醛固定 30min, 吸去多聚甲醛, PBS 洗 3 次; 0.1% Triton-100 打孔 10min, 吸去, PBS 洗 3 次; 加入 1%BSA 封闭 30min, 吸去, PBS 洗 3 次; 加入 Tubulin 抗体(Sigma 公司产品, 1:500 稀释), 4℃ 过夜; 加入 actin 抗体(Sigma 公司产品, 1:500 稀释)和 Tubulin 二抗 CY3(Sigma 公司产品, 1:1000 稀释), 室温放置 30min, 用激光共聚焦显微镜观察拍照。结果见图 3、图 4。

[0056] 图 3 为药物对细胞微管的影响, 图 4 为药物对细胞微丝的影响。从图 3 中可以看出, 正常细胞中微管成丝状结构, 药物作用 30min 后细胞的微管网络结构遭到不同程度的破坏, 呈现弥散、点状分布, 荧光强度也减弱。从图 4 中可以看出, 正常细胞中微丝分布均匀, 少量微丝横跨整个细胞, 在细胞周边有聚集。加入药物后, 微丝的分布显著不同, 大量微丝形成应力纤维聚集在细胞周边, 使这一部位的荧光明显增强。表明 CA-1H 可以破坏内皮细胞的骨架结构。

[0057] 4、CA-1H 对 HUVEC 既成管腔的破坏实验

[0058] HUVEC 能够在 Matrigel 上形成管腔, 用以模拟肿瘤组织的血管。将内皮细胞加入到含有 Matrigel (BD Biosciences 公司产品)的 96 孔板孔中, 每孔 1.8×10⁵ 个细胞, 37℃ 培养 12 小时形成完整管腔, 加入药物浓度为 1 μM 作用后, 在每一时间点选取统一视野拍照, 统计管腔数, 管腔形成的抑制率以下列公式计算:

[0059] 抑制率(%) = (管腔数对照孔 - 管腔数给药孔) / 管腔数对照孔 × 100%, 此对照为

相应时间点的对照组管腔数。

[0060] 结果见图 5、图 6。表明 CA-1H 能够破坏 HUVEC 形成的管腔,作用 9 小时破坏率达 83.59%。

[0061] 5、CA-1HP 对 HUVEC 内微管蛋白聚合的影响

[0062] 取对数生长期的 HUVEC,接种于 6 孔板中,细胞贴壁过夜后,分别加入浓度为 10 μ M、1 μ M、0.1 μ M 的 CA-1HP,设空白对照、CA4P 阳性对照。2 小时后,每孔加入 100 μ L 裂解液(1mM EGTA,1mM MgSO₄,30% 甘油,5%DMSO,5mM GTP,1% NP-40,0.1M PIPES pH 6.9),用细胞刮刀收集至离心管中,37 $^{\circ}$ C 180,000g 离心 1h,聚合的微管蛋白被沉淀下来。将上清转移至对应离心管中,每管加入 30 μ L 4 \times SDS 上样缓冲液(200mM Tris pH 6.8,40mM DTT,8% SDS,0.4% 溴酚蓝,40% 甘油),沉淀中加入 130 μ L 1 \times SDS 上样缓冲液,混匀后沸水浴中加热 10min。将上清和沉淀裂解液分别取等量进行 Western blot 检测 tubulin 聚合情况。结果见图 7,P 代表沉淀中的聚合的微管蛋白,S 代表上清液中的解聚的微管蛋白。

[0063] 如图 7 所示,与空白对照组相比,CA-1HP 能使 P 型微管明显减少,S 型微管增多,表明 CA-1HP 可以剂量依赖性地引起细胞内聚合形式的微管蛋白解聚成游离形式的微管蛋白。

[0064] 6、CA-1HP 引发肿瘤组织内部坏死

[0065] 非小细胞肺癌易瑞沙耐药细胞株 NCI-H1975 接种于裸小鼠右腋下,待肿瘤体积生长至约 100mm³时,随机分组给药,并设置生理盐水空白对照组、CA4P 阳性药组,给药后 24 小时后脱颈处死小鼠,取出 NCI-H1975 瘤组织;将瘤组织以 OCT 包埋,-20 $^{\circ}$ C 冰冻切片,HE 染色(苏木素为 国药集团化学试剂公司产品,曙红 Y 为 上海三爱思试剂有限公司产品)。显微镜下观察并拍照。结果见图 8、图 9。

[0066] 如图所示,随着 CA-1H 给药剂量的增加肿瘤组织坏死面积增加,给药浓度为 100mg/kg 时,肿瘤组织坏死面积占比为 80.5%,细胞核碎裂、溶解,与 CA4P 相比,CA-1HP 更能够杀死肿瘤组织的边缘细胞。N=“坏死”,V=“存活”。

[0067] 本发明式(I)化合物可以为结晶或定形物形式。式(I)化合物的某些结晶形式可以包括在本发明范围内的多晶型物形式存在。本发明还涉及含有有效剂量的本发明化合物和可药用赋形剂例如载体或稀释剂的药物组合物。

[0068] 本发明化合物的相应制剂可用于治疗多种疾病和病症,包括微管蛋白聚合和各种肿瘤,尤其用于治疗各种实体肿瘤和抑制内皮细胞微管蛋白聚合。所述实体肿瘤是指肺癌、肾癌、乳腺癌、胃癌、卡波氏肉瘤、结肠癌、肝癌、前列腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、卵巢癌及头颈部鳞癌、鼻咽癌,包括但不限于实体肿瘤。

[0069] 总之,本发明提供了结构类似考布他汀 A4 的化合物,并将其制备成二磷酸盐,该系列磷酸盐衍生物的水溶性好,生物利用度高,能够作为抑制微管蛋白聚合、靶向肿瘤血管的抗肿瘤药物。

[0070] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其进行限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的普通技术人员来说,依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明所要求保护的技术方案的精神和范围。

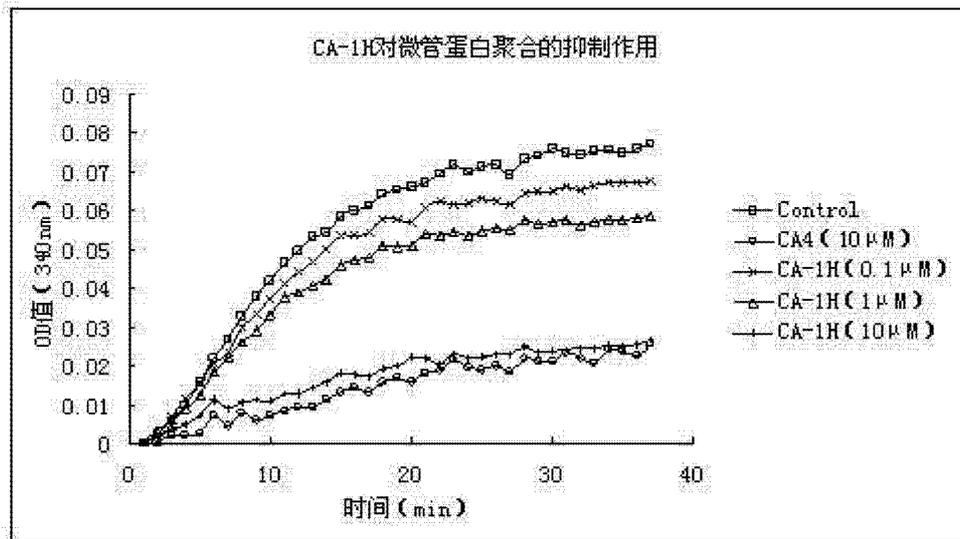


图 1

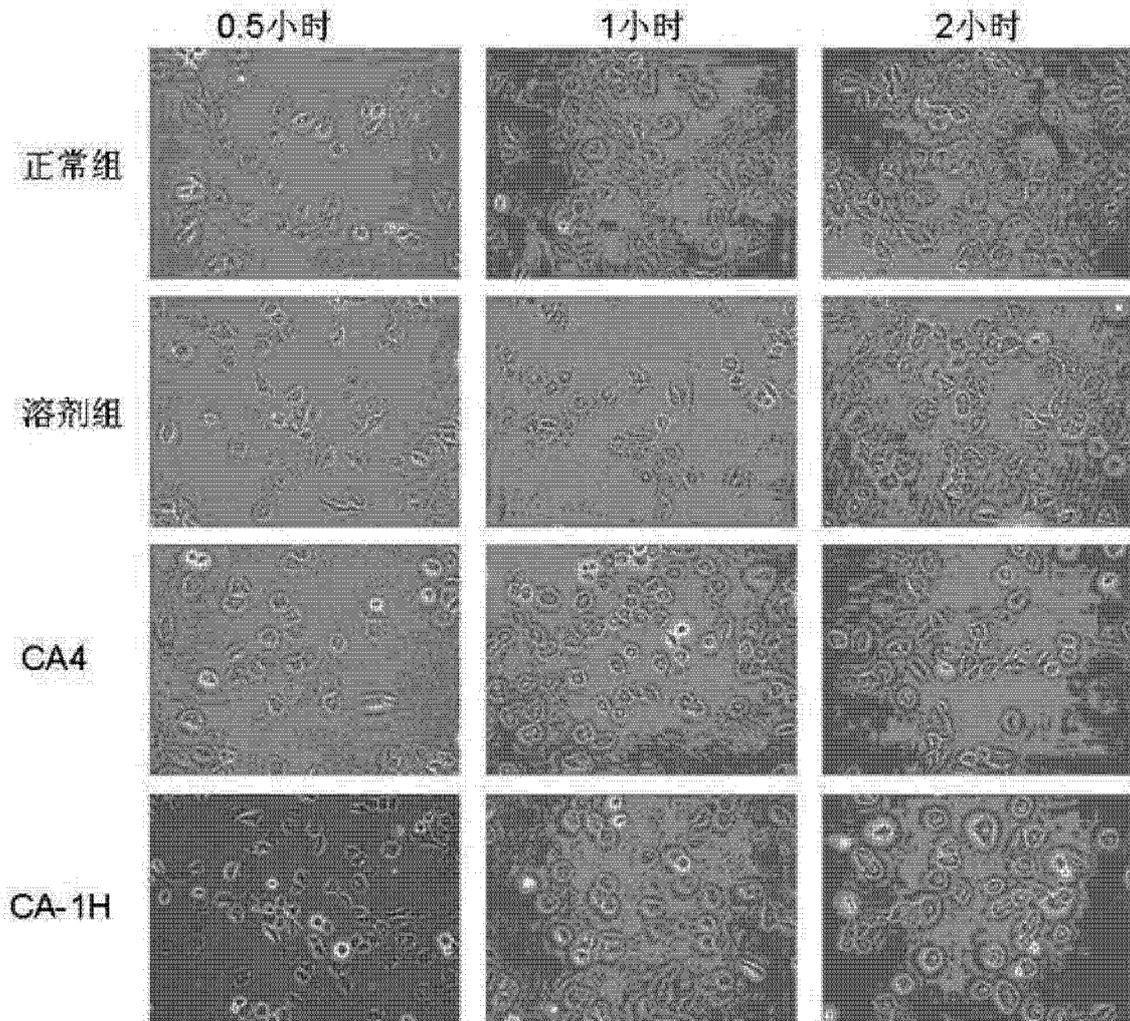


图 2

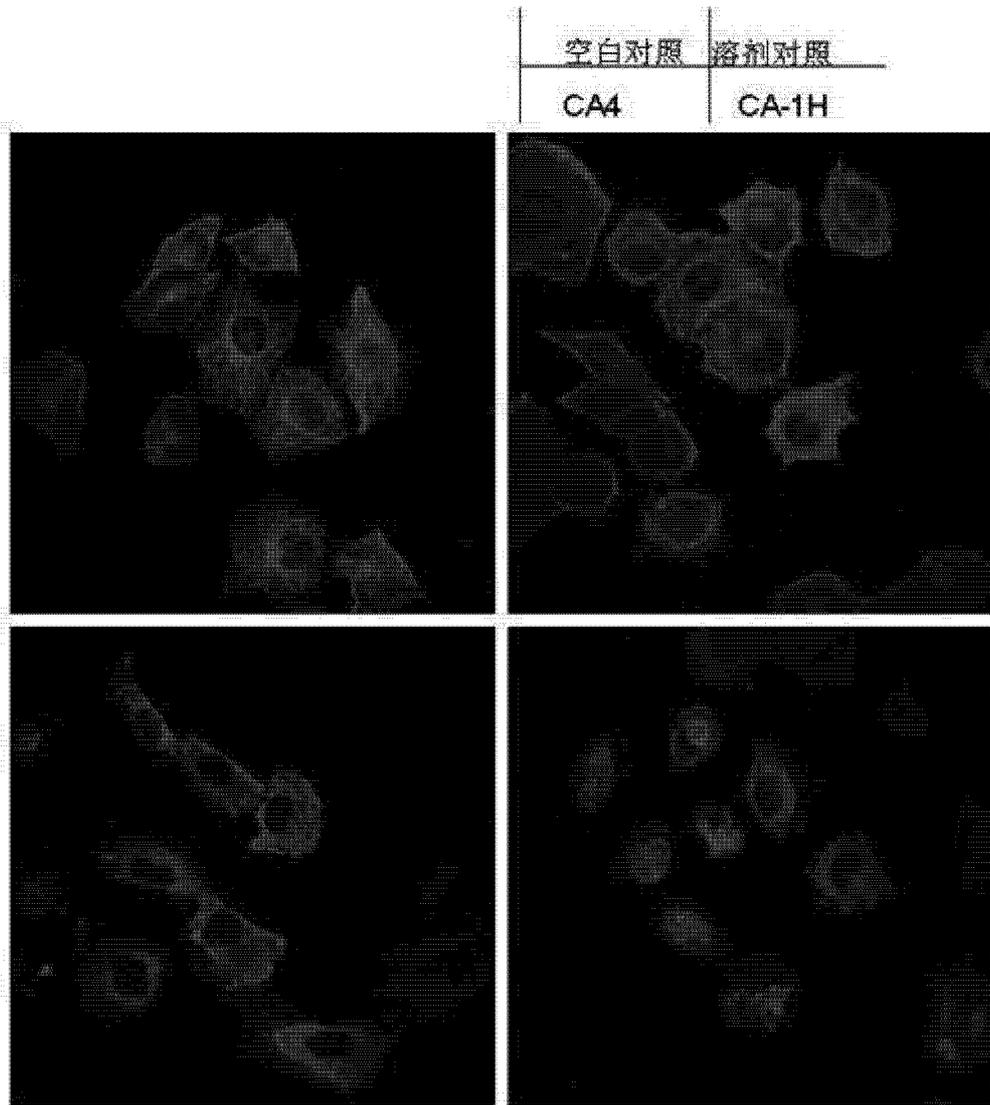


图 3

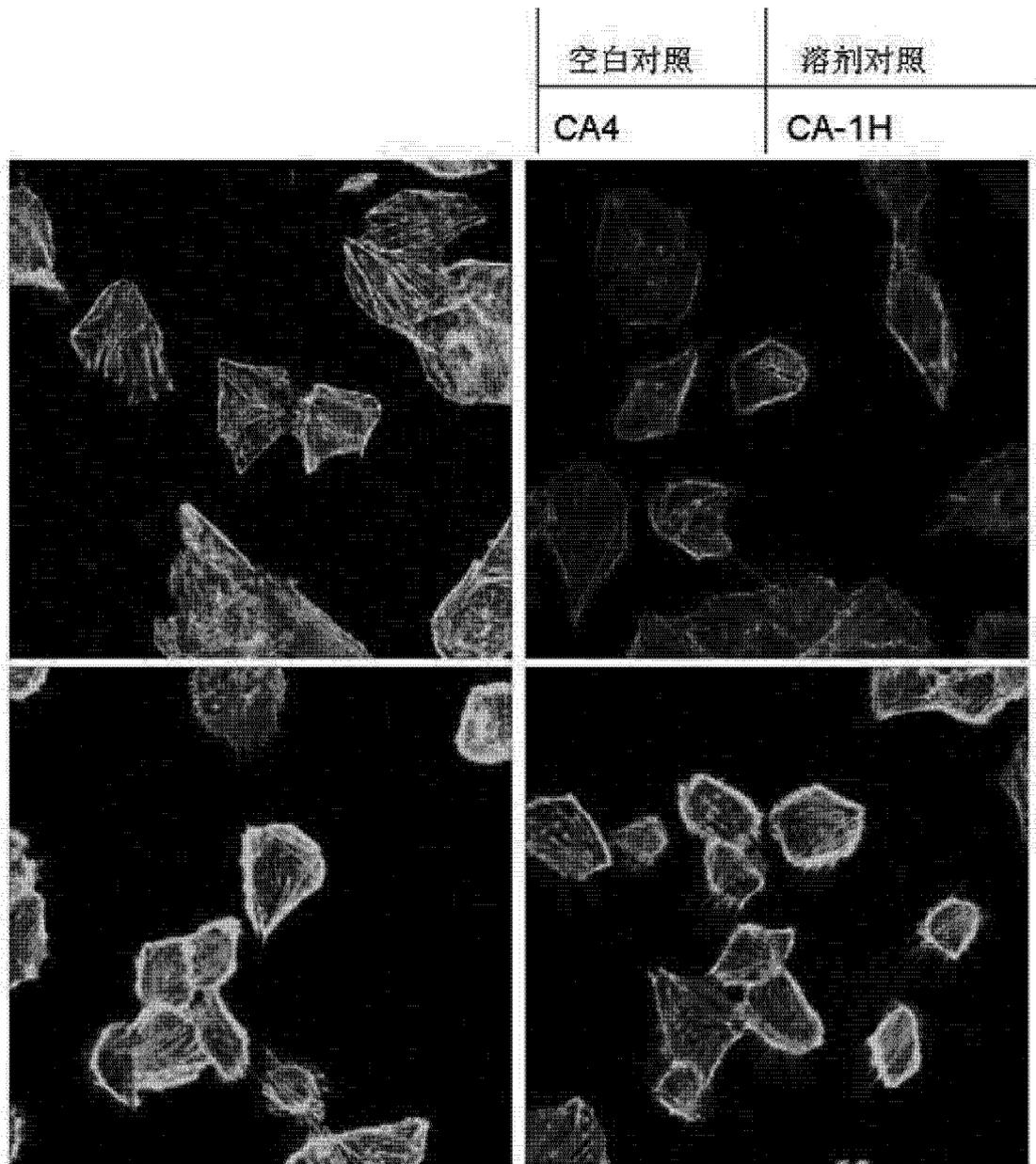


图 4

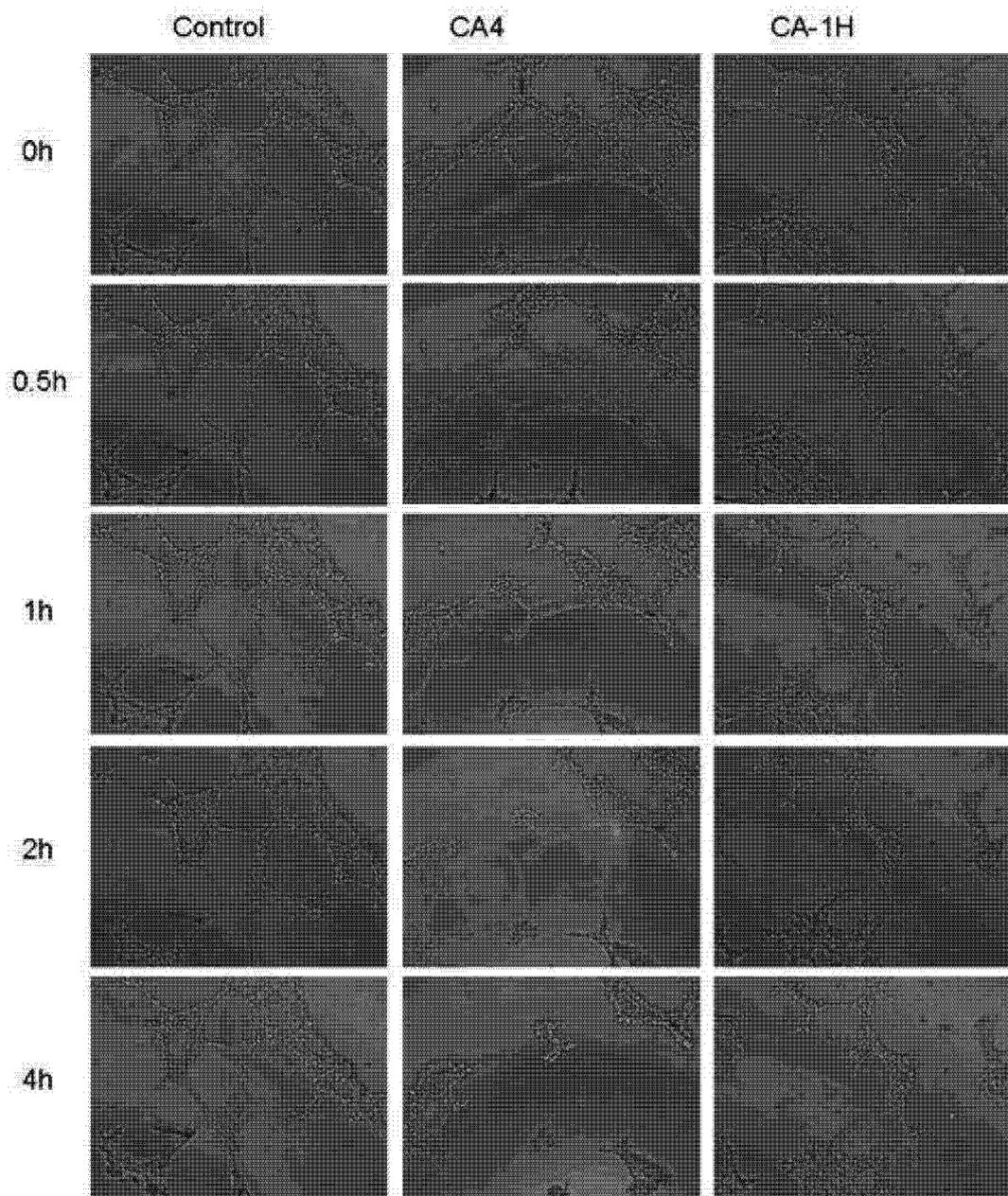


图 5

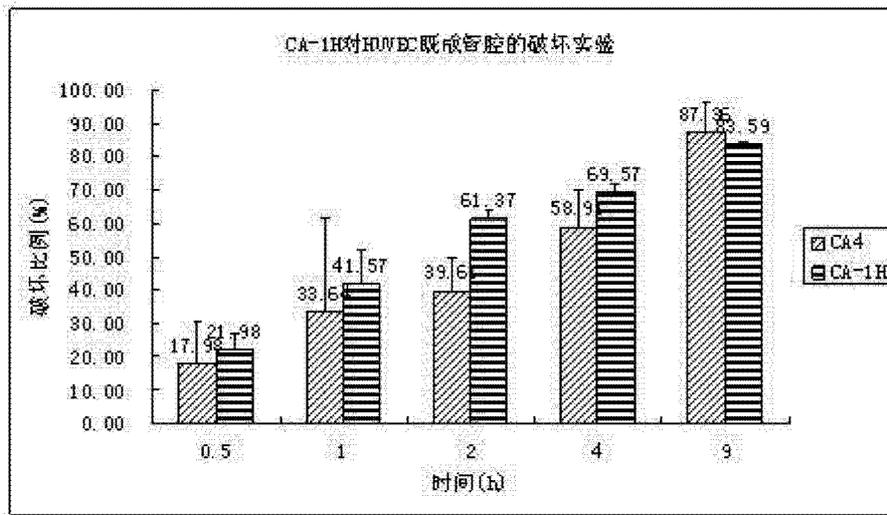


图 6

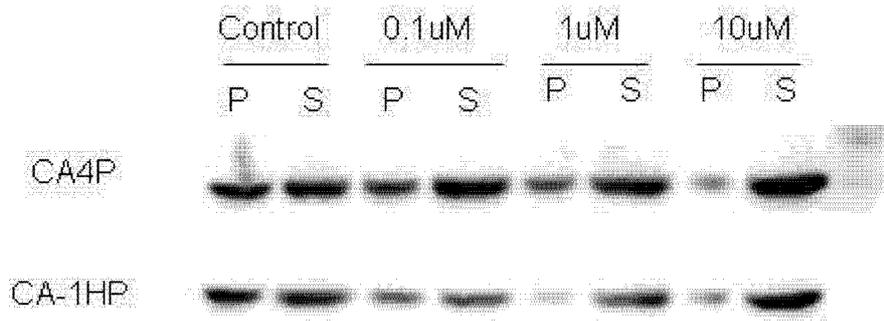


图 7

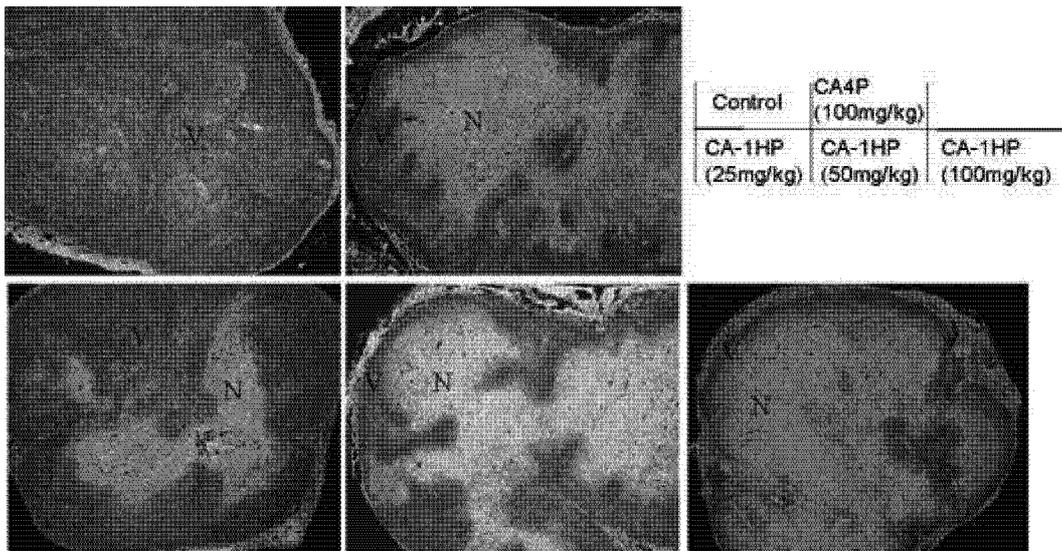


图 8

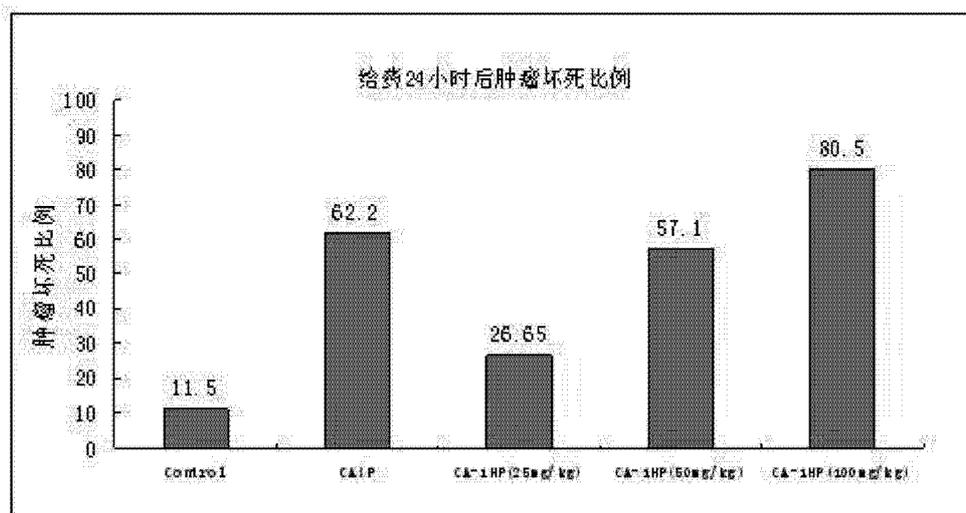


图 9