

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 1 月 31 日 (31.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/019265 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/196* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 31/603* (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01) *A61K 47/55* (2017.01)
A61K 31/555 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/100356

(22) 国际申请日: 2017 年 9 月 4 日 (04.09.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710623558.9 2017 年 7 月 27 日 (27.07.2017) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。

(72) 发明人: 姜虎林 (JIANG, Hulin); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。 邢磊 (XING, Lei); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。 杨晨曦 (YANG, Chenxi); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。

(74) 代理人: 南京纵横知识产权代理有限公司 (NANJING ZONGHENG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国江苏省南京市浦口高新区高新路 9 号自主创新广场 3 楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(54) Title: AMPHIPATHIC NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY PLATINUM NANOPARTICLE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒及其制备方法

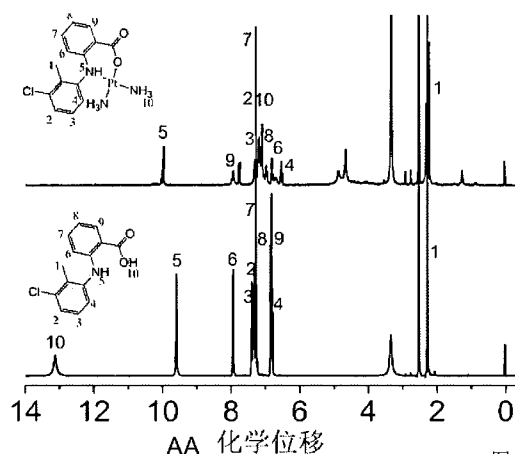


图 1

AA Chemical shift

(57) Abstract: An amphipathic nonsteroidal anti-inflammatory platinum nanoparticle and preparation method therefor. The amphipathic nonsteroidal anti-inflammatory platinum nanoparticle comprises an amphiphilic coordination complex formed by coordinating a nonsteroidal anti-inflammatory drug and a platinum anti-tumor drug. The amphipathic nonsteroidal anti-inflammatory platinum can self-assemble to form nanoparticles in an aqueous solution. An application of the amphipathic nonsteroidal anti-inflammatory platinum nanoparticle in preparation of an anti-tumor drug.

(57) 摘要: 一种两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒及其制备方法。两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒包括由非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物配位而形成的两亲性配合物。该两亲性非甾体抗炎合铂在水溶液中可自组装形成纳米粒。该两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒在制备抗肿瘤的药物中的应用。

[见续页]



WO 2019/019265 A1

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种用于治疗肿瘤的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒及其制备方法和应用，属于生物医药技术领域。

背景技术

恶性肿瘤是造成人类死亡的主要原因之一，它的治疗仍是当今世界最大的挑战之一。目前临床对于肿瘤的治疗仍主要依赖于手术介入、放疗、化疗和免疫治疗。其中化疗仍是临床肿瘤治疗最常用的方法之一。而铂类抗肿瘤药物是一类临床常用的化疗药物之一，尤其是顺铂，奥沙利铂和卡铂是目前临床上广泛用于治疗恶性肿瘤（卵巢癌、睾丸癌、肺癌、膀胱癌、淋巴瘤、骨髓癌、黑色素瘤、结直肠癌、头颈部癌和前列腺癌等）的一线化疗药物。然而，目前临床上使用的铂类抗肿瘤药物都存在着如下问题：稳定性差、对正常组织毒副作用（肾毒性、神经毒性和骨髓抑制等）、血液清除快和耐药性等，上述这些问题推动了各种新型改良的铂类抗肿瘤药物和采用纳米技术用于铂类药物的靶向和协同递送，已达到增强抗肿瘤降低毒副作用的目的。如：中国上市的洛铂、韩国销售的庚铂和日本许可的奈达铂都保持了铂类较好的治疗效果，同时也降低了相应的毒性；另外还借助纳米递送载体如脂质体、胶束、囊泡、聚合物、无机材料等改变铂类抗肿瘤药物在体内的分布，实现铂类药物在肿瘤组织的靶向递送，以期提高药物在病灶部位的浓度并减少其在正常组织的蓄积，降低毒副作用。但是基于这些纳米载体将铂类药物递送至肿瘤细胞后，有些载体材料可能会带来不必要的毒副作用，且铂类自身的毒性作用改善并不明显，另外，该纳米递送系统的重现性较差，且不能规模化生产。因此，构建高效低毒的铂类药物递送系统是目前铂类药物研究的重要方向之一。

目前有研究表明炎症在肿瘤的发生、发展与转移等各个过程中都有一定的促进作用。环氧化酶（COX）是炎症因子产生过程中的关键限速酶。细胞受到刺激后，细胞膜遭到破坏，磷脂经磷脂酶作用氧化成花生四烯酸，而环氧化酶能催化花生四烯酸转化成前列腺素、血栓素、前列环素从而诱导炎症反应的发生。近年来，COX-2已成为肿瘤防治的研究新靶点，临床研究发现长期使用非甾体抗炎药（nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAID），即COX抑制剂能使结肠癌的发病率降低 40 - 60 %。COX-2在肿瘤发生发展中具有重要的作用，主要与以下几点有关：1、COX-2在卵巢癌、胃癌、结肠癌、肺癌、

乳腺癌等肿瘤组织中呈过表达状态，且表达强度与肿瘤组织类型和分化程度相关；2、肿瘤细胞内COX-2通常与VEGF同步表达；当COX-2表达上调时，VEGF表达也会上调，促进恶性肿瘤的形成与转移；3、COX-2的过表达也会造成抗凋亡因子BCL-2的表达上调，抑制肿瘤细胞凋亡；4、COX-2在肿瘤细胞内过表达造成癌细胞对药物和射线敏感性降低。上述众多证据表明，COX-2与肿瘤有高度的相关性。并有文献报道COX-2抑制剂能通过抑制肿瘤细胞周期进程，诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤新生血管生成等多个方面的作用起到协同抗肿瘤的效果。传统的单药抗癌药物联用以达到治疗肿瘤的效果，但这种给药方式存在着诸多弊端，如两种药物很难同时递送至有效靶点；两种药物在体内有独立的药物动力学参数及生物分布等参数，为体内药物含量测定及药效评价带来不便。因此，一种联合化疗的新策略应运而生——构建两种具有抗肿瘤效果的药物配合物前药，使之递送至体内药物靶点后解离出原药，以发挥各自的药效。

因此，本发明着眼于提高铂类抗肿瘤药物的细胞摄取量，下调抗凋亡因子 BCL-2 的表达，缩短受损 DNA 修复时间来达到协同抗癌的作用。有文献报道 COX-2 抑制剂在有效的减少 BCL-2 表达同时减少 DNA 受损细胞的自身修复时间。而诸多 COX-2 抑制剂都具有可配位的基团，可以与铂类抗肿瘤药物进行配位形成两亲性非甾体抗炎合铂配合物，并且不影响铂的配位价态，还可以在水溶液中自组装形成纳米粒，因此可通过肿瘤组织的高通透性和滞留效应增加了药物摄取量，内吞进入肿瘤细胞后，释放出两类药物，从而发挥协同抗肿瘤的作用。

发明内容

目的：为了克服现有技术中存在的不足，本发明提供一种两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，以解决目前铂类抗肿瘤药物递送系统中载体带来的毒性作用，铂类药物自身毒性，纳米粒重现性差等技术性问题。

技术方案：为解决上述技术问题，本发明采用的技术方案为：

一种两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，其特征在于：所述两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒包括非甾体抗炎药和铂类抗肿瘤药物；非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物配位反应，且在水溶液中自组装形成纳米粒；所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒经内吞进入肿瘤细胞后，经水解释放出非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物。

作为优选方案，所述两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的平均粒径小于 200 nm，更优选的，两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的平均粒径为 157 nm。

作为优选方案,所述非甾体抗炎药为美洛昔康、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟灭酸、氟尼辛、氯尼辛、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸、氯诺昔康、替诺昔康、尼美舒利、氟尼酸、安吡昔康、氟灭酸、氨芬酸、溴芬酸、醋氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、舒林酸、邻乙酰水杨酸、舒洛芬、氟比洛芬、依托度酸、酮基布洛芬、 萘普生、芬布芬、酮咯酸、扎托布洛芬、奥沙普秦、阿西美辛、依托考昔、卡洛芬、普拉洛芬、洛索洛芬、双水杨酸酯、吴茱萸次碱、美沙拉嗪、二氟尼柳、柳氮磺吡啶、龙胆酸、奥沙拉秦、芬度柳、巴柳氮、水杨酸、甲氯灭酸、氟尼酸、罗美昔布、托芬那酸中的一种或几种。

作为优选方案,所述铂类抗肿瘤药物为顺铂、环己二胺二硝基合铂、顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂、顺式-二氯-1,4-环己二胺合铂、顺式-二碘二氨合铂、吡铂、顺式-二氯-反式-氨(环己胺)合铂、顺式-二氯(环丙胺)合铂、顺式-二氯(环戊胺)合铂、顺式-二碘二氨合铂、氯铂酸中的一种或几种。

本发明还提供所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法,包括以下步骤:

- (1) 非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物进行配位反应,得到两亲性非甾体抗炎合铂;
- (2) 两亲性非甾体抗炎合铂溶解于有机溶剂中,滴入搅拌中的水溶液中,透析除去有机溶剂,即得到两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒溶液。

具体的,所述步骤(1)配位反应选自如下两种方法中的一种:

方法一:将铂类抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、硝酸银和碱分散于有机溶剂中,避光搅拌反应后,离心除去 AgCl 沉淀,得到上清液,经浓缩加入有机溶剂,再用弱碱水和水洗涤,收集有机溶剂层,浓缩,过柱纯化即得两亲性非甾体抗炎合铂;

方法二:将铂类抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、硝酸银和碱分散于水中,避光搅拌反应后,离心除去 AgCl 沉淀,得到上清浊液,经冻干,过柱纯化即得两亲性非甾体抗炎合铂。

作为优选方案,所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法,其特征在于:配位反应中铂类抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、硝酸银的摩尔比为 1:(0.5~1.05):(0~2.05)。其中的硝酸银在实际配位反应中是可以没有的。

作为优选方案,所述的有机溶剂为 N, N'-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、甲醇、乙腈、丙酮和四氢呋喃中的一种或几种;所述的碱为碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠,氢氧化钾,三乙胺中的一种或几种。

作为优选方案,所述的水溶液为水、5%葡萄糖、磷酸盐缓冲液中的一种或几种。

本发明还提供所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒在制备治疗抗肿瘤或耐药肿瘤

的药物中的应用。两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒可通过口服方式、肺部吸入方式或注射方式给药。

有益效果：本发明提供的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，两亲性非甾体抗炎合铂在水溶液中可自组装形成纳米粒，无需任何辅料或添加剂，该非甾体抗炎合铂自身即可实现药物的递送，通过肿瘤组织的渗透性增强与滞留效应，该配合物纳米粒可更有效地进入肿瘤组织和肿瘤细胞，减少对正常组织细胞的毒副作用；在配合物纳米粒进入肿瘤细胞后，经水解作用释放出铂类药物和非甾体抗炎药，达到增强抗肿瘤的作用。通过肿瘤组织的高通透性和滞留效应增加了药物摄取量，内吞进入肿瘤细胞后，释放出两类药物，从而发挥协同抗肿瘤的作用。

附图说明

图 1 为实施例 1 和实施例 2 合成的两亲性非甾体抗炎合铂的 ^1H NMR 谱图；

图 2 为实施例 1 和实施例 2 合成的两亲性非甾体抗炎合铂的紫外图谱；

图 3 为实施例 1 和实施例 2 制备的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的动态光散射图；

图 4 为实施例 1 制备的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒对 MCF-7 肿瘤细胞生长抑制作用结果图；

图 5 为实施例 1 制备的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒对 4T1 肿瘤细胞生长抑制作用结果；

图 6 为实施例 1 制备的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒对 A549 肿瘤细胞生长抑制作用结果；

图 7 为实施例 1 制备的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒对 A549/DDP 肿瘤细胞生长抑制作用结果。

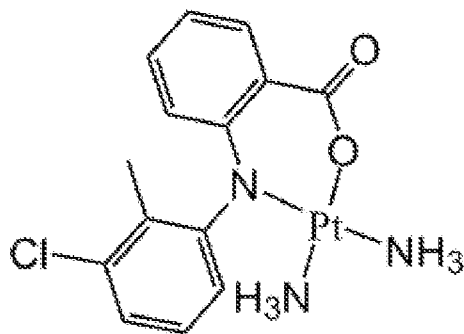
具体实施方式

下面结合附图和具体实施例对本发明作更进一步的说明。具体实施例均以本发明的技术方案为前提进行实施，包括详细的实施方式和具体的操作过程，但本发明的保护范围不限于下述实施例。

实施例 1

将顺铂（150 mg）、 AgNO_3 （170 mg）、托芬那酸（131 mg）和 Na_2CO_3 （35.3 mg）加入圆底烧瓶中，然后再加入 10 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：氯仿=1:9 的洗脱液，经硅

胶柱色谱分离得到顺铂-托芬那酸配合物，产率 60 %，结构式如式 1 所示。



式 1

本实施例合成的配合物的化学结构如式 1 所示。本实施例制得的配合物的 ^1H NMR 谱图如图 1 所示，测试溶剂为 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ，分别对各吸收峰进行了归属。

将上述合成的两亲性非甾体抗炎合铂溶解于 DMF 中，于紫外分光光度计上进行 200-450 nm 的范围内紫外扫描，本实施例所制备的基于顺铂-托芬那酸的配合物的紫外图谱如图 2 所示，顺铂--托芬那酸的紫外最大吸收波长为 292 nm，且在 340 nm 左右存在肩峰。

将上述合成的两亲性非甾体抗炎合铂溶解于 DMF 中，在室温下将其滴入水溶液中，透析除去 DMF，得到的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒溶液。本实施例所制备的基于顺铂-托芬那酸的配合物的抗肿瘤纳米粒的动态光散射结果如图 3 所示，纳米粒的平均粒径在 157 nm。

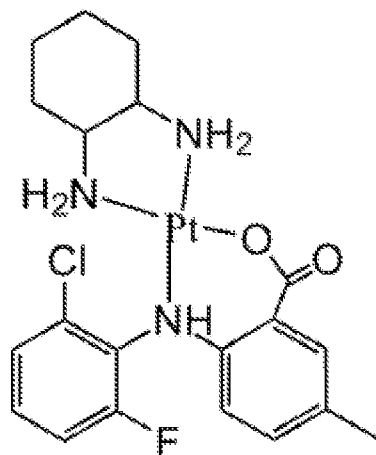
实施例 2

将 CDDP (150 mg)、 AgNO_3 (113 mg)、托芬那酸 (131 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中，然后再加入 10 ml 水，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀，滤液真空干燥，粗品用甲醇：氯仿=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到顺铂-托芬那酸配合物，产率 53 %。本实施例合成的配合物的化学结构如式 1 所示。本实施例制得的配合物的 ^1H NMR 谱图如图 1 所示，本实施例所制备的基于顺铂--托芬那酸的配合物的紫外图谱如图 2 所示，本实施例所制备的基于顺铂--托芬那酸的配合物的抗肿瘤纳米粒的动态光散射结果如图 3 所示，纳米粒的平均粒径在 157 nm。

实施例 3

将环己二胺二硝基合铂 (216.6 mg)、罗美昔布 (146.9 mg) 和 NaHCO_3 (42 mg) 加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次，水洗 3 次，收

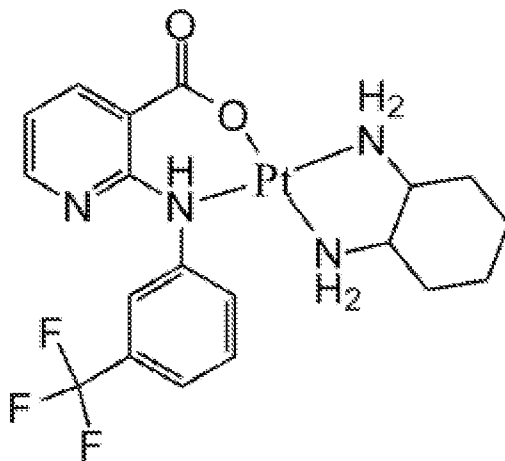
集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：二氯甲烷=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到罗美昔布-环己二胺合铂配合物，产率 63 %，结构式如式 2 所示。



式 2

实施例 4

将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氟尼酸 (141 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：乙酸乙酯=0.8:9.2 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到氟尼酸-环己二胺合铂配合物，产率 56 %，结构式如式 3 所示。

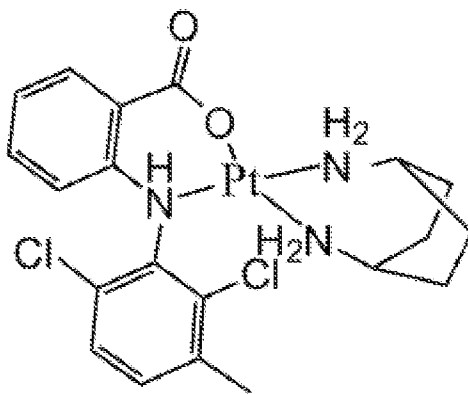


式 3

实施例 5

将顺式-二氯-1,4-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氟尼酸 (141 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。

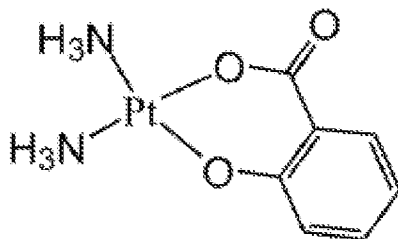
离心弃去沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：二氯甲烷=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到氟尼酸-1, 4-环己二胺合铂配合物，产率 56 %，结构式如式 4 所示。



式 4

实施例 6

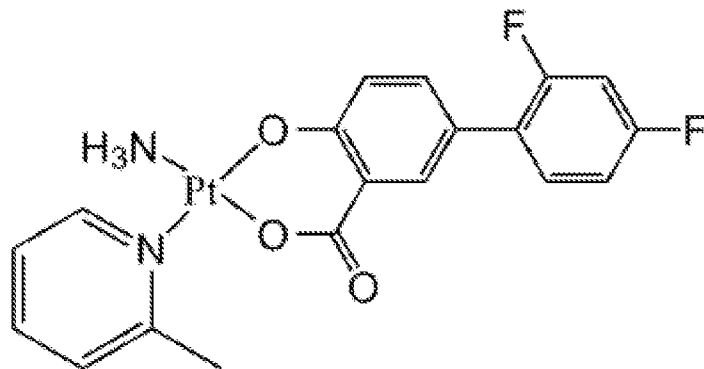
将顺式-二碘二氨合铂 (241.5 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、水杨酸 (69 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：二氯甲烷=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到水杨酸-顺铂配合物，产率 56 %，结构式如式 5 所示。



式 5

实施例 7

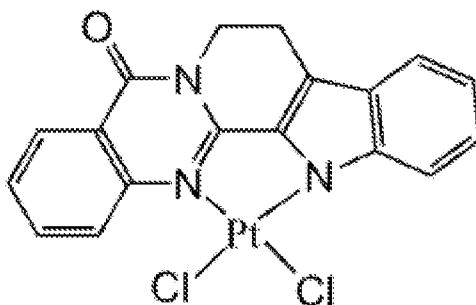
将吡铂 (188 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、二氟尼柳 (125 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：二氯甲烷=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到二氟尼柳-吡铂配合物，产率 53 %，结构式如式 6 所示。



式 6

实施例 8

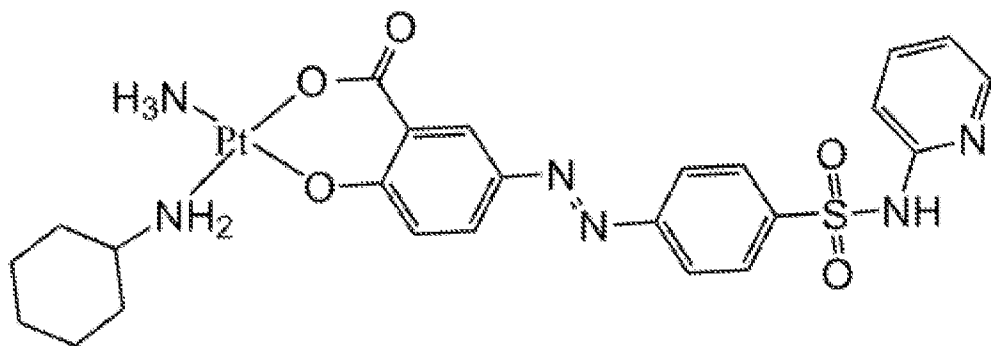
将氯铂酸 (204.9 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、吴茱萸次碱 (143.7mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到吴茱萸次碱合铂配合物, 产率 73 %, 结构式如式 7 所示。



式 7

实施例 9

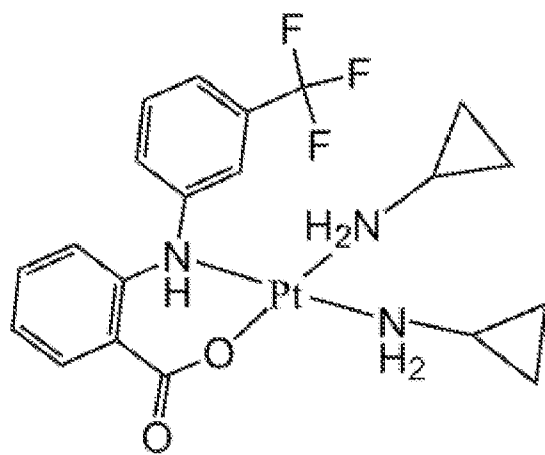
将顺式-二氯-反式-氨(环己胺)合铂 (191 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、柳氮磺吡啶 (199.2mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到柳氮磺吡啶-氨(环己胺)合铂配合物, 产率 55 %, 结构式如式 8 所示。



式 8

实施例 10

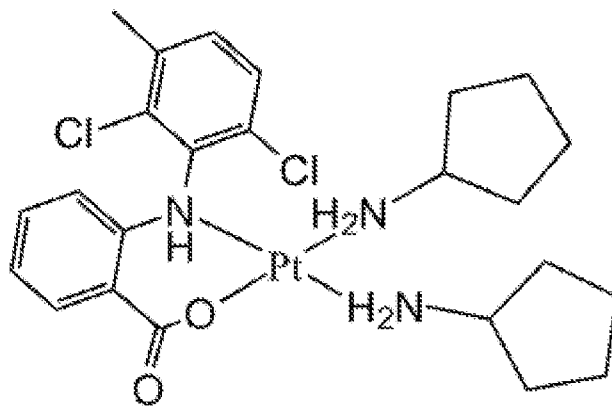
将顺式-二氯-环丙胺合铂 (161.5mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氟芬那酸 (140.6 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到氟芬那酸-环丙胺合铂配合物, 产率 58 %, 结构式如式 9 所示。



式 9

实施例 11

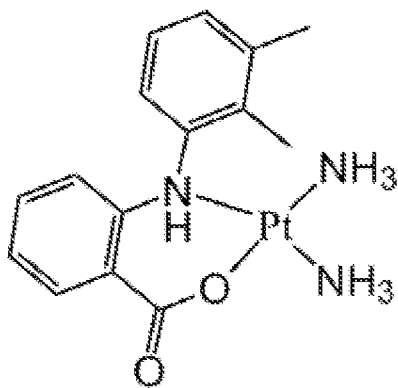
将顺式-二氯-环戊胺合铂 (175.6 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、甲氯芬那酸 (148 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到甲氯芬那酸-环戊胺合铂配合物, 产率 58 %, 结构式如式 10 所示。



式 10

实施例 12

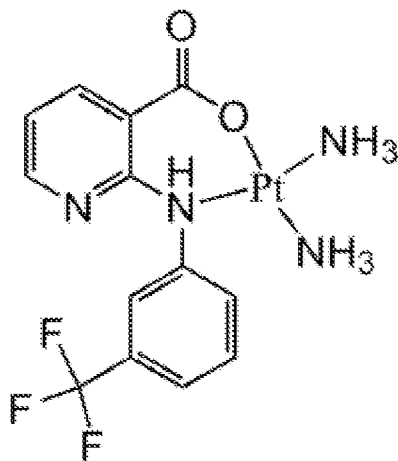
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、甲芬那酸 (120.6 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-甲芬那酸配合物, 产率 67%, 结构式如式 11 所示。



式 11

实施例 13

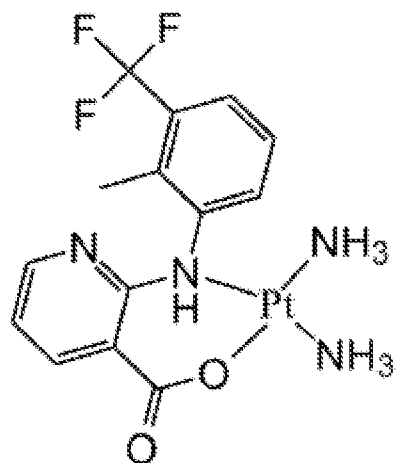
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、尼氟灭酸 (141 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-甲芬那酸配合物, 产率 68%, 结构式如式 12 所示。



式 12

实施例 14

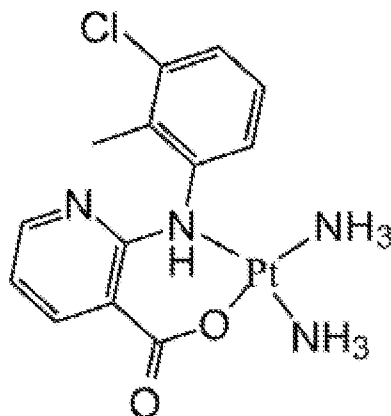
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氟尼辛 (148 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-氟尼辛配合物, 产率 60%, 结构式如式 13 所示。



式 13

实施例 15

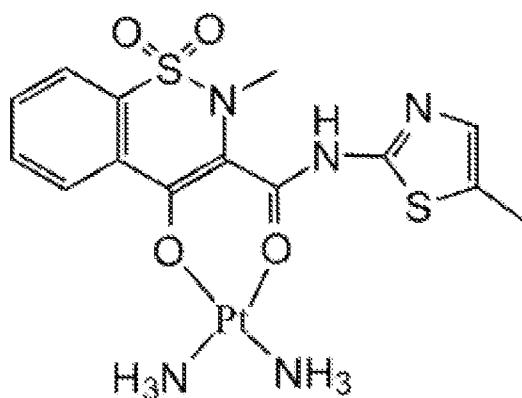
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氯尼辛 (131.4 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-氯尼辛配合物, 产率 62%, 结构式如式 14 所示。



式 14

实施例 16

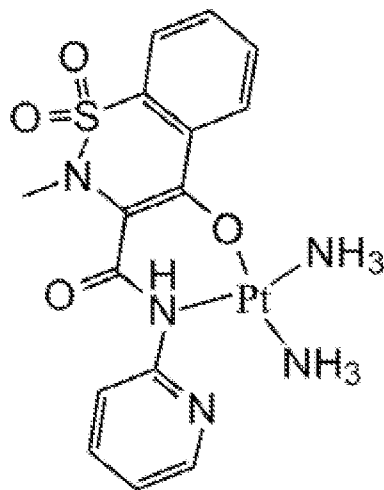
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、美洛昔康 (175.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-美洛昔康配合物, 产率 60 %, 结构式如式 15 所示。



式 15

实施例 17

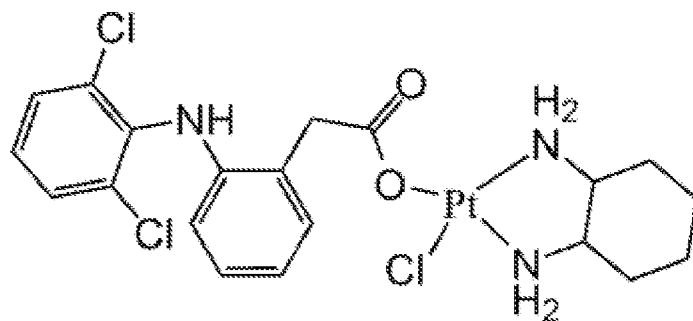
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、吡罗昔康 (165.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-吡罗昔康配合物, 产率 58 %, 结构式如式 16 所示。



式 16

实施例 18

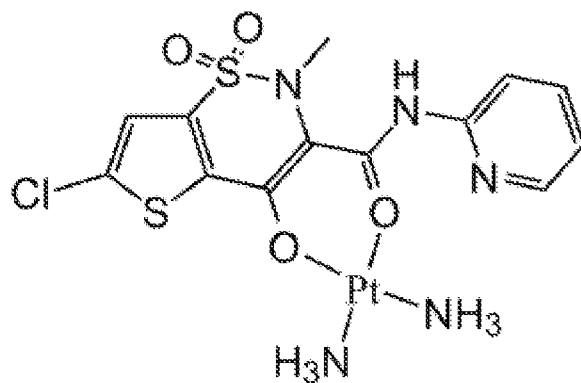
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、双氯芬酸 (148 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到双氯芬酸-环己二胺合铂配合物, 产率 50 %, 结构式如式 17 所示。



式 17

实施例 19

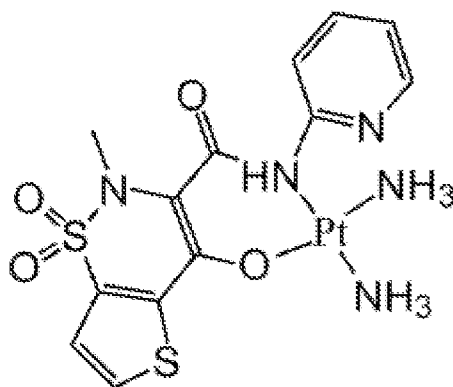
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氯诺昔康 (185.6 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-氯诺昔康配合物, 产率 63 %, 结构式如式 18 所示。



式 18

实施例 20

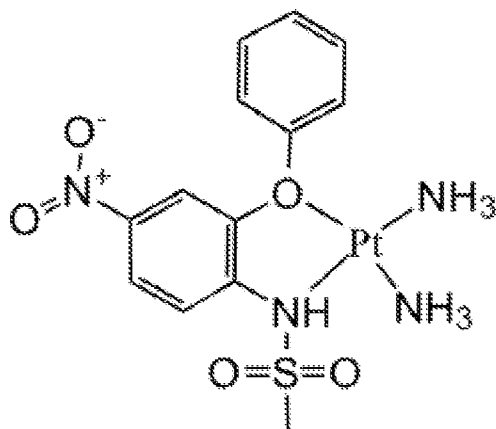
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、替诺昔康 (168.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-替诺昔康配合物, 产率 67%, 结构式如式 19 所示。



式 19

实施例 21

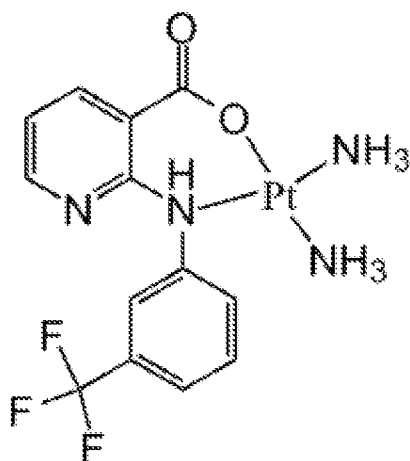
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、尼美舒利 (168.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-尼美舒利配合物, 产率 67%, 结构式如式 20 所示。



式 20

实施例 22

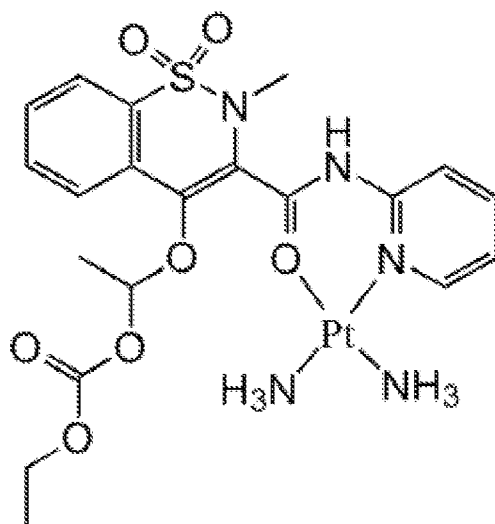
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氟尼酸 (141mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-氟尼酸配合物, 产率 69 %, 结构式如式 21 所示。



式 21

实施例 23

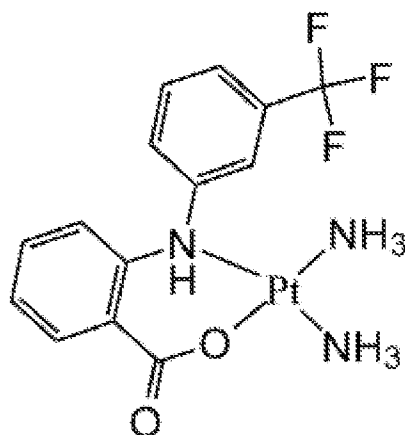
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、安吡昔康 (223.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-安吡昔康配合物, 产率 65 %, 结构式如式 22 所示。



式 22

实施例 24

将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、氟灭酸 (140.6mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-氟灭酸配合物, 产率 68 %, 结构式如式 23 所示。

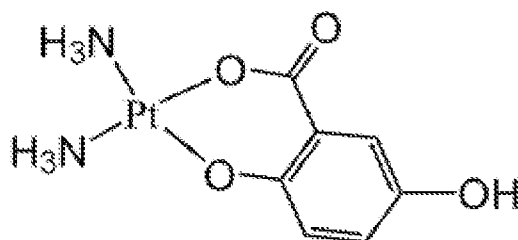


式 23

实施例 25

将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、龙胆酸 (77 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶

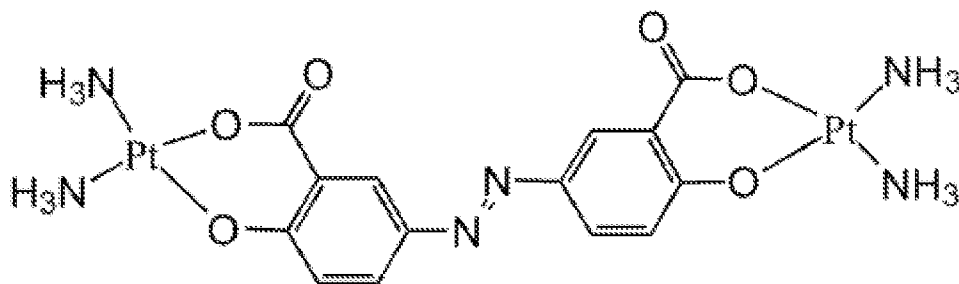
柱色谱分离得到顺铂-龙胆酸配合物，产率 53 %，结构式如式 24 所示。



式 24

实施例 26

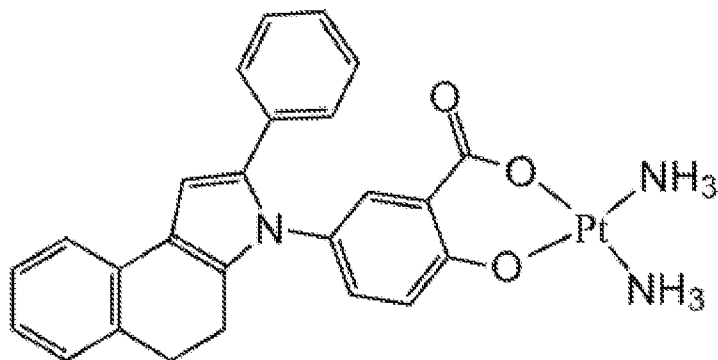
将顺铂（150 mg）、AgNO₃（170 mg）、奥沙拉秦（75.6 mg）和 Na₂CO₃（70.6 mg）加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na₂CO₃ 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：二氯甲烷=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到顺铂-奥沙拉秦配合物，产率 49 %，结构式如式 25 所示。



式 25

实施例 27

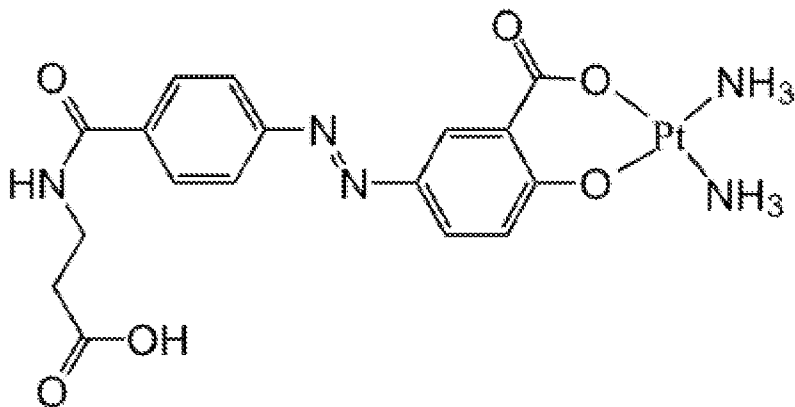
将顺铂（150 mg）、AgNO₃（170 mg）、芬度柳（190.7 mg）和 Na₂CO₃（35.3 mg）加入圆底烧瓶中，然后再加入 15 ml DMF，室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀，滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯，然后用 50 ml 0.1 M Na₂CO₃ 洗涤 3 次，水洗 3 次，收集乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥过夜。过滤，滤液用甲醇：二氯甲烷=1:9 的洗脱液，经硅胶柱色谱分离得到顺铂-芬度柳配合物，产率 53 %，结构式如式 26 所示。



式 26

实施例 28

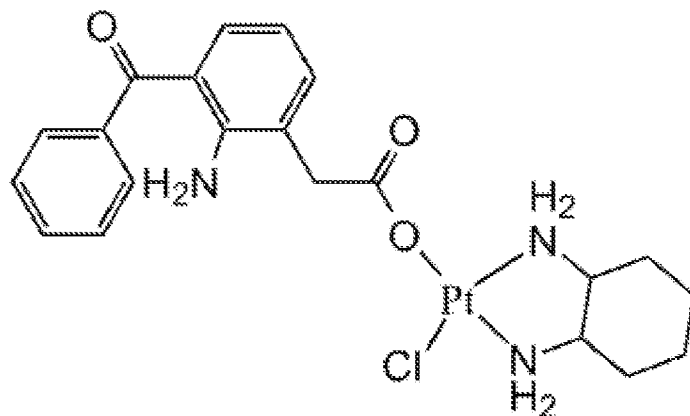
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、巴柳氮 (178.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-巴柳氮配合物, 产率 52 %, 结构式如式 27 所示。



式 27

实施例 29

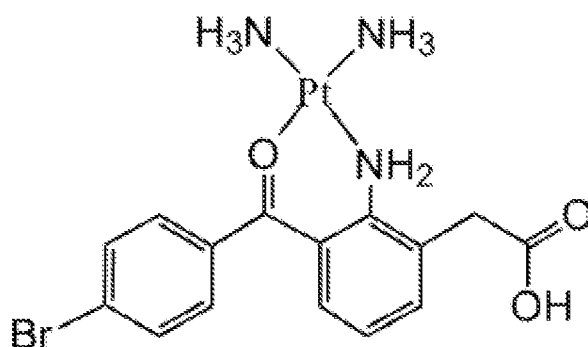
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、氨芬酸 (136.6 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到氨芬酸-环己二胺合铂配合物, 产率 49 %, 结构式如式 28 所示。



式 28

实施例 30

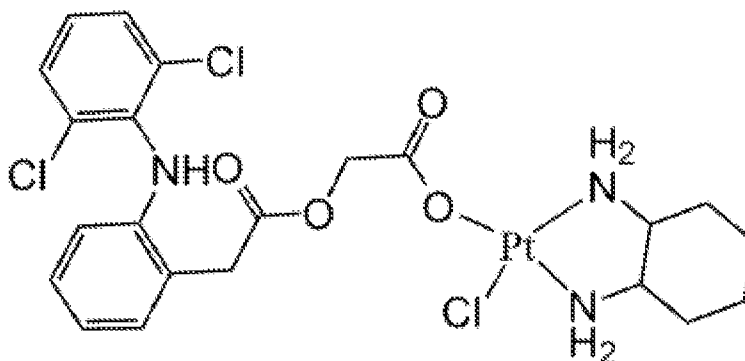
将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、溴芬酸 (167 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 15 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 二氯甲烷=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-溴芬酸配合物, 产率 50 %, 结构式如式 29 所示。



式 29

实施例 31

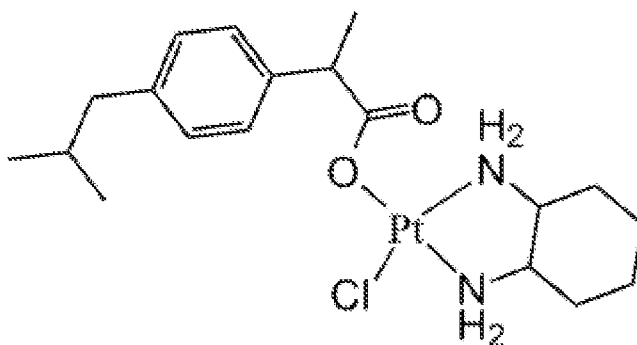
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、醋氯芬酸 (177 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到醋氯芬酸-环己二胺合铂配合物, 产率 50 %, 结构式如式 30 所示。



式 30

实施例 32

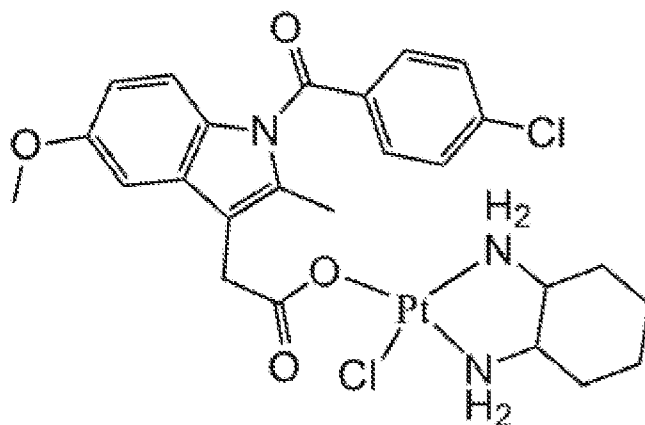
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、AgNO₃ (43 mg)、布洛芬 (103 mg) 和 Na₂CO₃ (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na₂CO₃ 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到布洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 50 %, 结构式如式 31 所示。



式 31

实施例 33

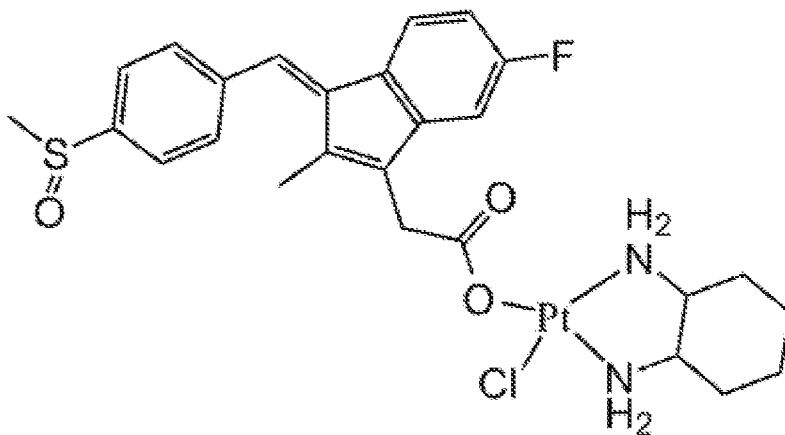
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、AgNO₃ (43 mg)、吲哚美辛 (178.9 mg) 和 Na₂CO₃ (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na₂CO₃ 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到吲哚美辛-环己二胺合铂配合物, 产率 50 %, 结构式如式 32 所示。



式 32

实施例 34

将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、舒林酸 (178.2 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到舒林酸-环己二胺合铂配合物, 产率 50 %, 结构式如式 33 所示。

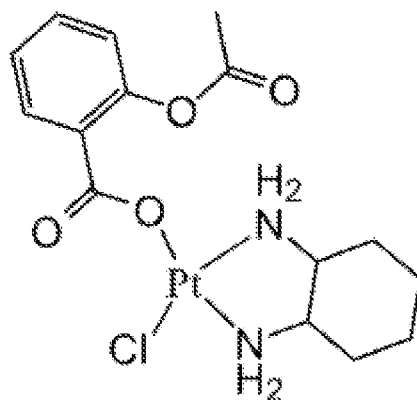


式 33

实施例 35

将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、邻乙酰水杨酸 (90 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到邻乙酰水杨酸-环己二胺合铂配合物, 产率 56 %, 产率 56 %。

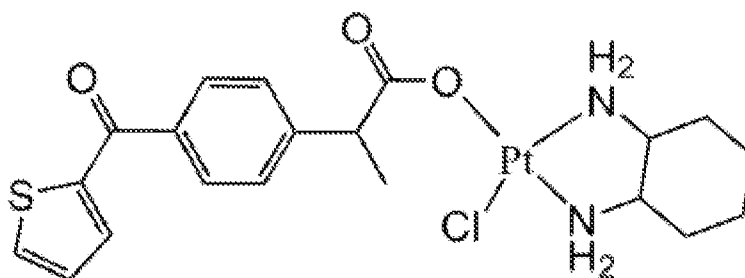
结构式如式 34 所示。



式 34

实施例 36

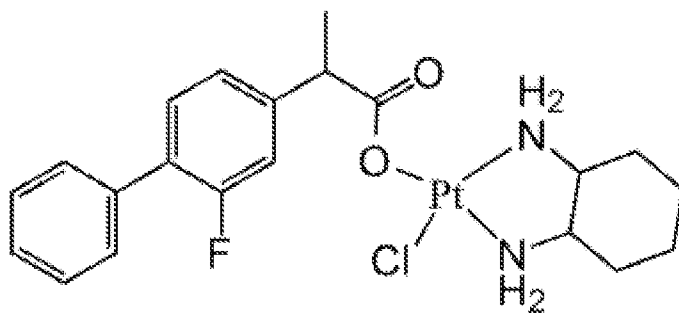
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、舒洛芬 (130 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到舒洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 55 %, 结构式如式 35 示。



式 35

实施例 37

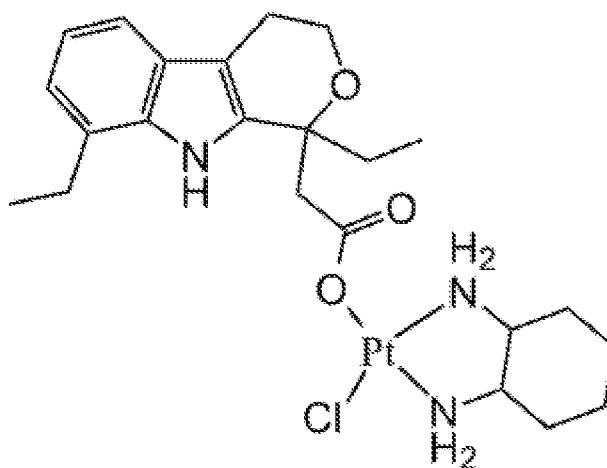
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、氟比洛芬 (122 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到氟比洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 56 %, 结构式如式 36 示。



式 36

实施例 38

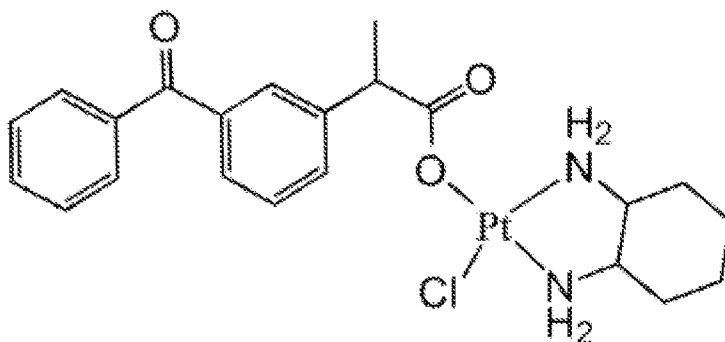
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、依托度酸 (143.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到依托度酸-环己二胺合铂配合物, 产率 52 %, 结构式如式 37 示。



式 37

实施例 39

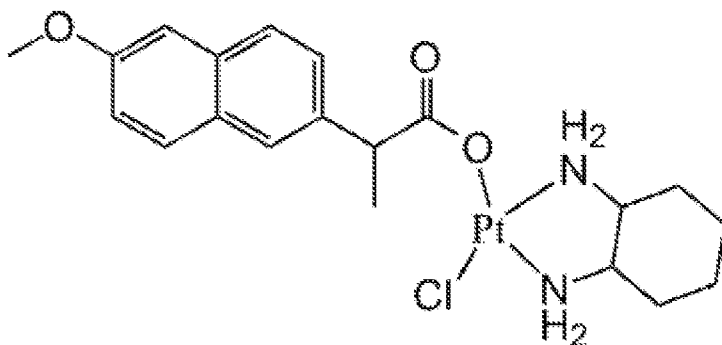
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、酮基布洛芬 (127 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到酮基布洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 52 %, 结构式如式 38 示。



式 38

实施例 40

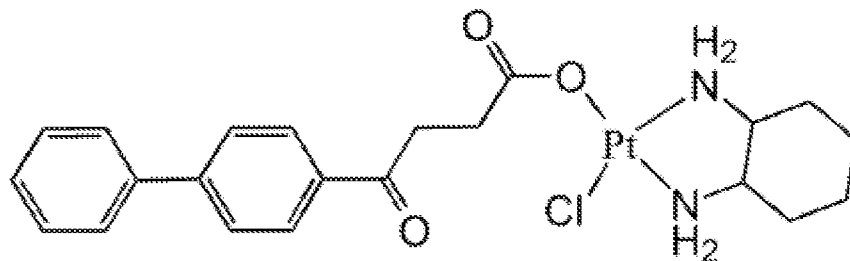
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、萘普生 (115 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到萘普生-环己二胺合铂配合物, 产率 56 %, 结构式如式 39 示。



式 39

实施例 41

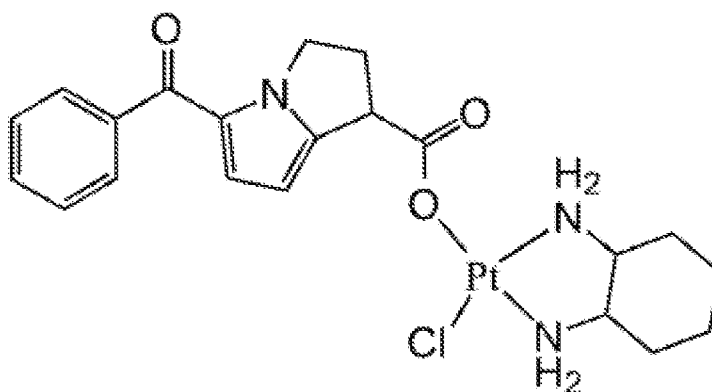
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、芬布芬 (127 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到芬布芬-环己二胺合铂配合物, 产率 56 %, 结构式如式 40 示。



式 40

实施例 42

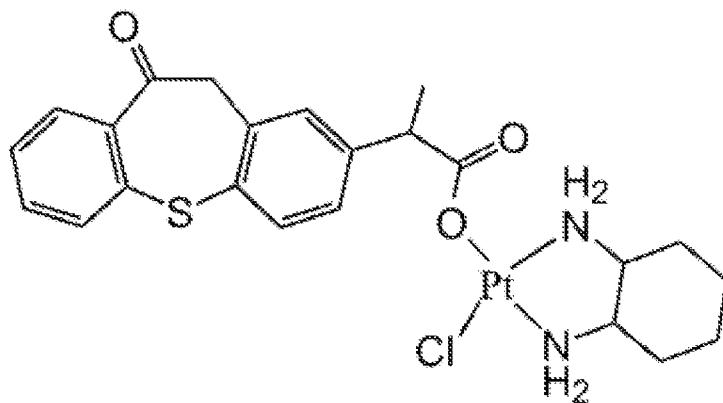
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、AgNO₃ (43 mg)、酮咯酸 (127.6 mg) 和 Na₂CO₃ (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na₂CO₃ 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到酮咯酸-环己二胺合铂配合物, 产率 55 %, 结构式如式 41 所示。



式 41

实施例 43

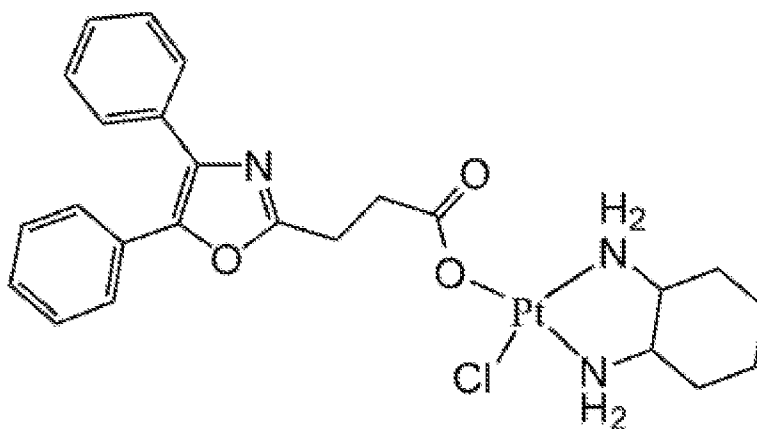
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、AgNO₃ (43 mg)、扎托布洛芬 (149 mg) 和 Na₂CO₃ (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na₂CO₃ 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到扎托布洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 52 %, 结构式如式 42 所示。



式 42

实施例 44

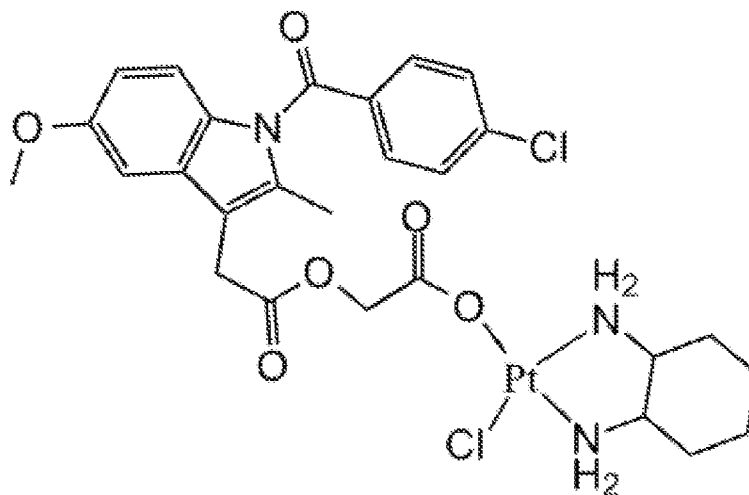
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、奥沙普秦 (146.7 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到奥沙普秦-环己二胺合铂配合物, 产率 55 %, 结构式如式 43 所示。



式 43

实施例 45

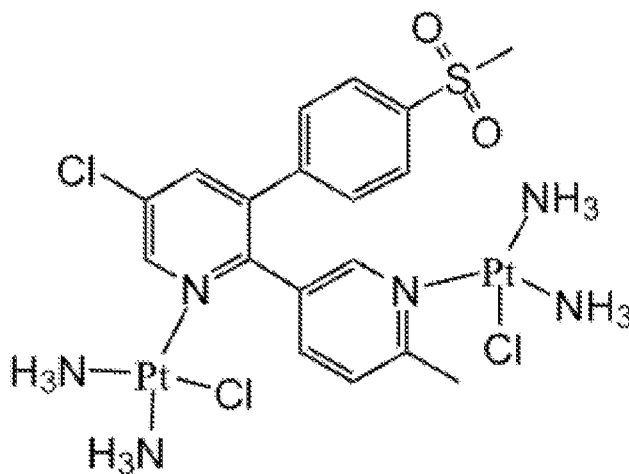
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、阿西美辛 (207.9 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到阿西美辛-环己二胺合铂配合物, 产率 53 %, 结构式如式 44 所示。



式 44

实施例 46

将顺铂 (300 mg)、 AgNO_3 (86 mg)、依托考昔 (177.9 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 饱和氯化钠洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到依托考昔-顺铂配合物, 产率 60%, 结构式如式 45 所示。

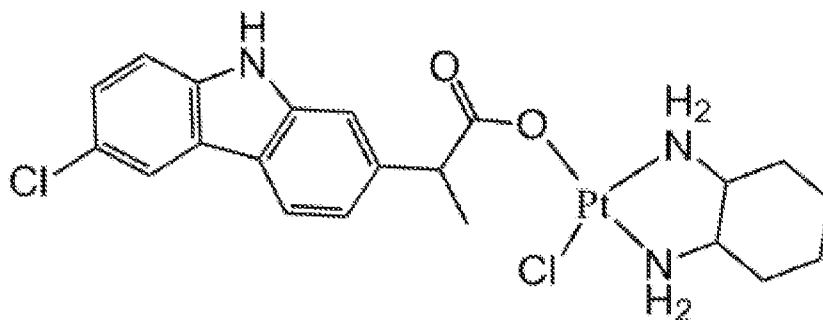


式 45

实施例 47

将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、卡洛芬 (136.8 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯

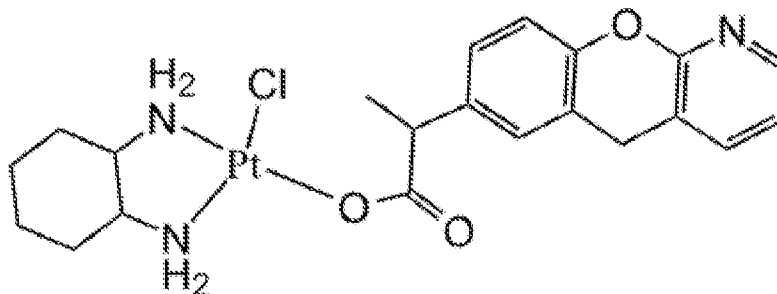
仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到卡洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 56 %, 结构式如式 46 所示。



式 46

实施例 48

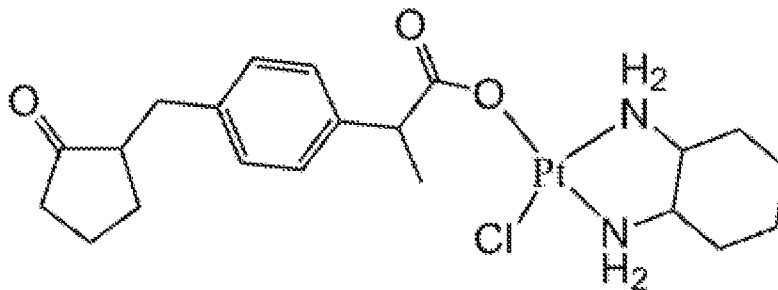
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、普拉洛芬 (127.6 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得普拉洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 52 %, 结构式如式 47 所示。



式 47

实施例 49

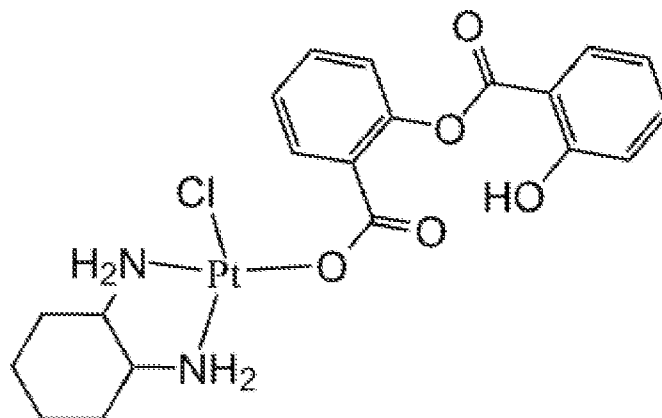
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、洛索洛芬 (123 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到洛索洛芬-环己二胺合铂配合物, 产率 53 %, 结构式如式 48 示。



式 48

实施例 50

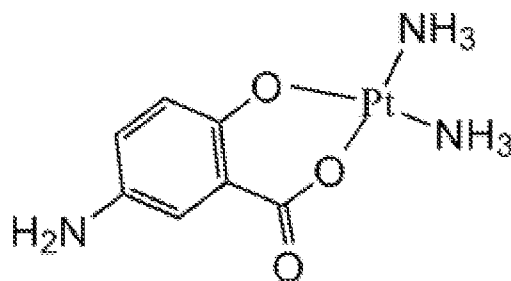
将顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂 (190 mg)、 AgNO_3 (43 mg)、双水杨酸酯 (129 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。离心弃去 AgCl 沉淀, 滤液浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到双水杨酸酯-环己二胺合铂配合物, 产率 52 %, 结构式如式 49 示。



式 49

实施例 51

将顺铂 (150 mg)、 AgNO_3 (170 mg)、美沙拉嗪 (76.6 mg) 和 Na_2CO_3 (35.3 mg) 加入圆底烧瓶中, 然后再加入 10 ml DMF, 室温下避光搅拌 24 h。过滤弃去 AgCl 沉淀, 离心浓缩后加入 50 ml 乙酸乙酯, 然后用 50 ml 0.1 M Na_2CO_3 洗涤 3 次, 水洗 3 次, 收集乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 滤液用甲醇: 氯仿=1:9 的洗脱液, 经硅胶柱色谱分离得到顺铂-美沙拉嗪配合物, 产率 60 %, 结构式如式 50 示。



式 50

本发明用于治疗肿瘤的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒对癌细胞的影响实验：

将实施例 1 中制备的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒分别用细胞培养基稀释成不同浓度的溶液，然后分别于 MCF-7（人源乳腺癌细胞），4T1（鼠源乳腺癌细胞），A549（人源非小细胞肺癌细胞）和 A549/DDP（耐顺铂的人源非小细胞肺癌细胞）培养 24 小时后，采用 MTT 法进行细胞活力测试，结果如图 4、图 5、图 6、图 7 所示。当两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的 IC_{50} 分别为 2.45，0.5，3.85 和 $1.923\mu M$ ，这些结果显示了顺铂--托芬那酸的配合物纳米粒具有很强的杀死癌细胞的能力。说明该两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒在治疗恶性肿瘤甚至耐药肿瘤中具有极大的潜力和应用前景。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出：对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，包括原料药成盐，结构修饰以及异构体等，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

- 1、一种两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，其特征在于：所述两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒包括非甾体抗炎药和铂类抗肿瘤药物；非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物配位反应，且在水溶液中自组装形成纳米粒；所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒经内吞进入肿瘤细胞后，经水解释放出非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物。
- 2、根据权利要求 1 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，其特征在于：所述两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的平均粒径小于 200 nm，和/或；两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的平均粒径为 157 nm。
- 3、根据权利要求 1 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，其特征在于：所述非甾体抗炎药为美洛昔康、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟灭酸、氟尼辛、氯尼辛、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸、氯诺昔康、替诺昔康、尼美舒利、氟尼酸、安吡昔康、氟灭酸、氨芬酸、溴芬酸、醋氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、舒林酸、邻乙酰水杨酸、舒洛芬、氟比洛芬、依托度酸、酮基布洛芬、 萘普生、芬布芬、酮咯酸、扎托布洛芬、奥沙普秦、阿西美辛、依托考昔、卡洛芬、普拉洛芬、洛索洛芬、双水杨酸酯、吴茱萸次碱、美沙拉嗪、二氟尼柳、柳氮磺吡啶、龙胆酸、奥沙拉秦、芬度柳、巴柳氮、水杨酸、甲氯灭酸、氟尼酸、罗美昔布、托芬那酸中的一种或几种。
- 4、根据权利要求 1 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒，其特征在于：所述铂类抗肿瘤药物为顺铂、环己二胺二硝基合铂、顺式-二氯-1,2-环己二胺合铂、顺式-二氯-1,4-环己二胺合铂、顺式-二碘二氨合铂、吡铂、顺式-二氯-反式-氨(环己胺)合铂、顺式-二氯(环丙胺)合铂、顺式-二氯(环戊胺)合铂、顺式-二碘二氨合铂、氯铂酸中的一种或几种。
- 5、根据权利要求 1-4 任一项所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法，包括以下步骤：
 - (1) 非甾体抗炎药与铂类抗肿瘤药物进行配位反应，得到两亲性非甾体抗炎合铂；
 - (2) 两亲性非甾体抗炎合铂溶解于有机溶剂中，滴入搅拌中的水溶液中，透析除去有机溶剂，即得到两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒溶液。
- 6、根据权利要求 5 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法，其特征在于：所述步骤(1)配位反应选自如下两种方法中的一种：

方法一：将铂类抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、硝酸银和碱分散于有机溶剂中，避光搅拌反应后，离心除去 AgCl 沉淀，得到上清液，经浓缩加入有机溶剂，再用弱碱水和水洗

涤，收集有机溶剂层，浓缩，过柱纯化即得两亲性非甾体抗炎合铂；

方法二：将铂类抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、硝酸银和碱分散于水中，避光搅拌反应后，离心除去 AgCl 沉淀，得到上清浊液，经冻干，过柱纯化即得两亲性非甾体抗炎合铂。

7、根据权利要求 6 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法，其特征在于：配位反应中铂类抗肿瘤药物、非甾体抗炎药、硝酸银的摩尔比为 1: (0.5~1.05): (0~2.05)。

8、根据权利要求 6 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法，其特征在于：所述的有机溶剂为 N, N'-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、甲醇、乙腈、丙酮和四氢呋喃中的一种或几种；所述的碱为碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠，氢氧化钾，三乙胺中的一种或几种。

9、根据权利要求 5 所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒的制备方法，其特征在于：所述的水溶液为水、5 %葡萄糖、磷酸盐缓冲液中的一种或几种。

10、权利要求 1-4 任一项所述的两亲性非甾体抗炎合铂纳米粒在制备治疗抗肿瘤或耐药肿瘤的药物中的应用。

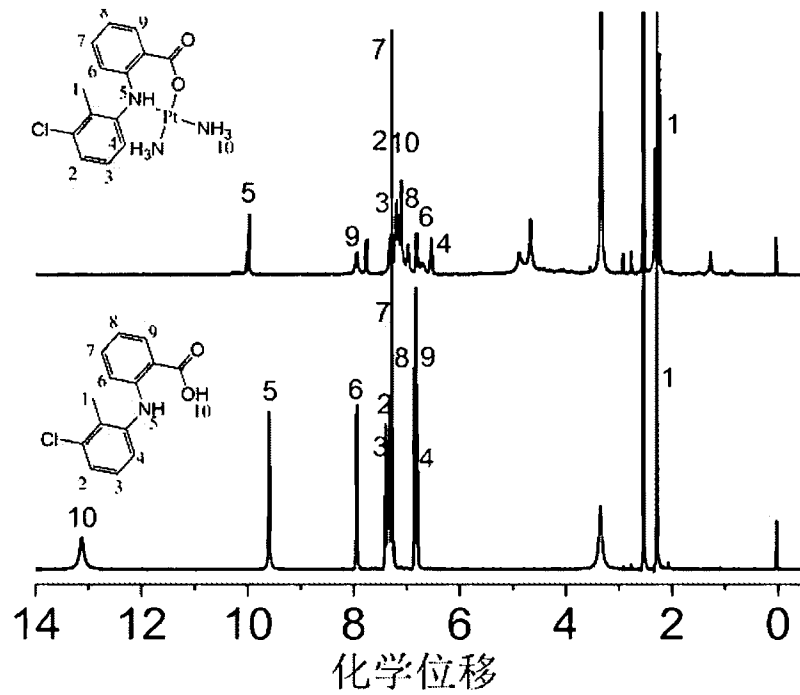


图 1

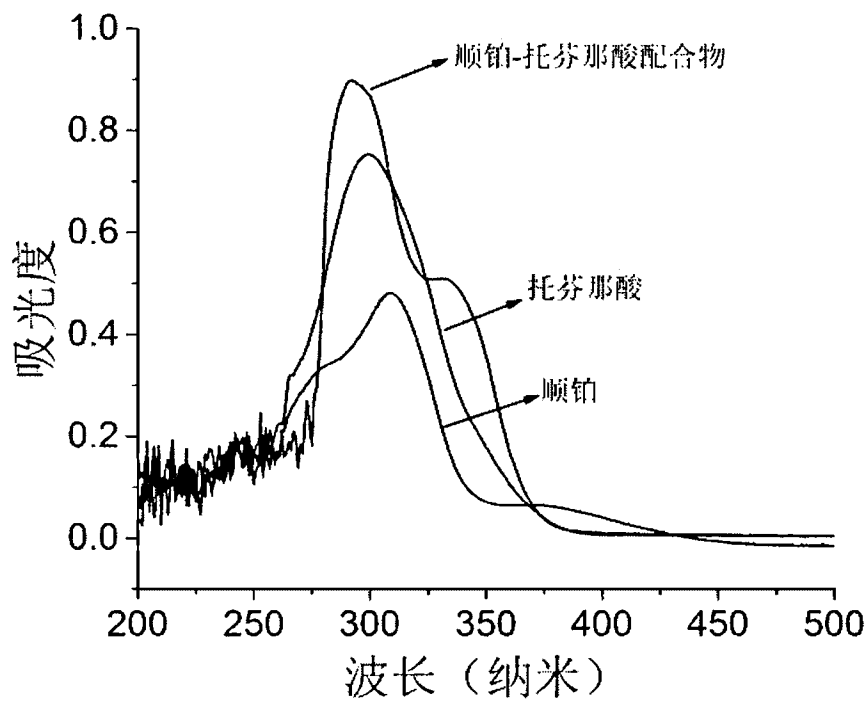


图 2

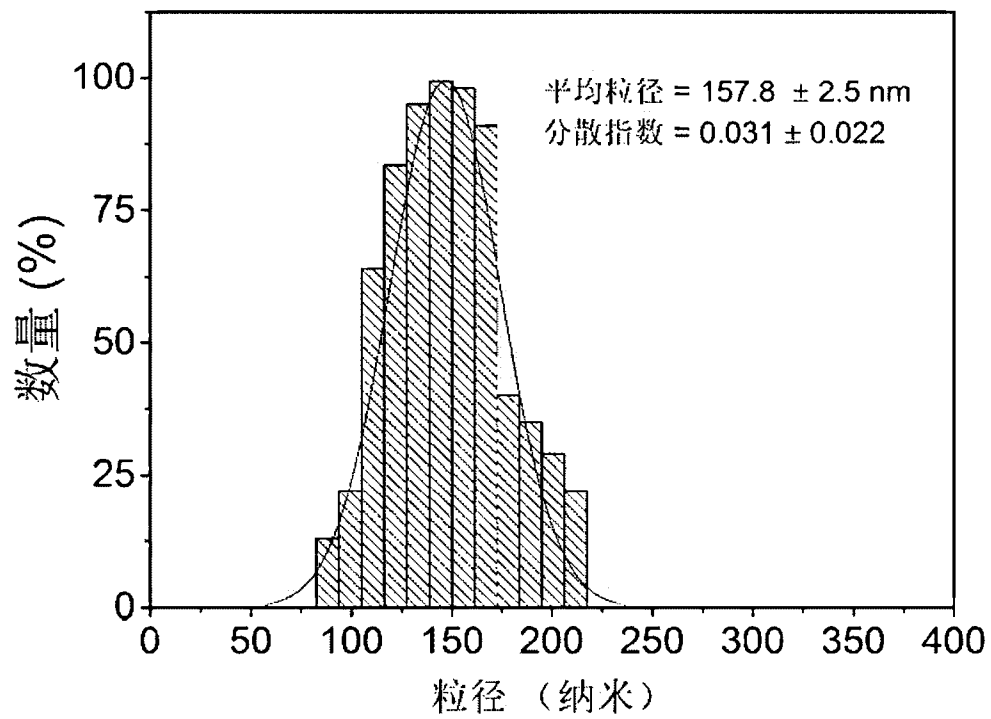


图 3

MCF-7 cell

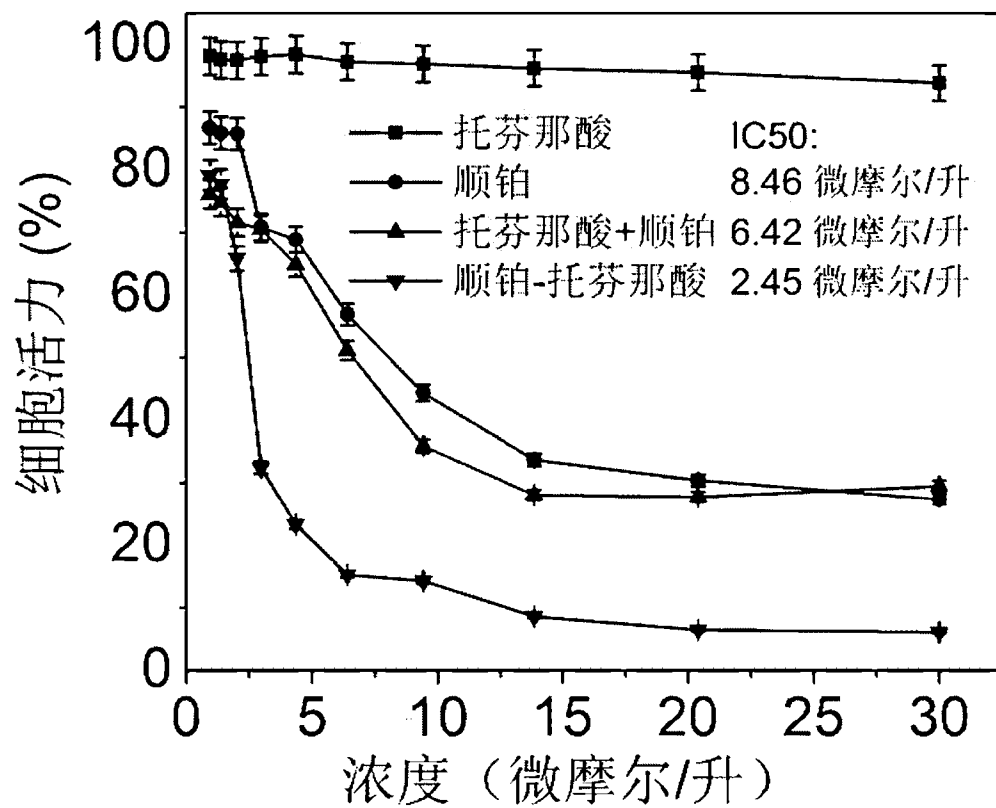


图 4

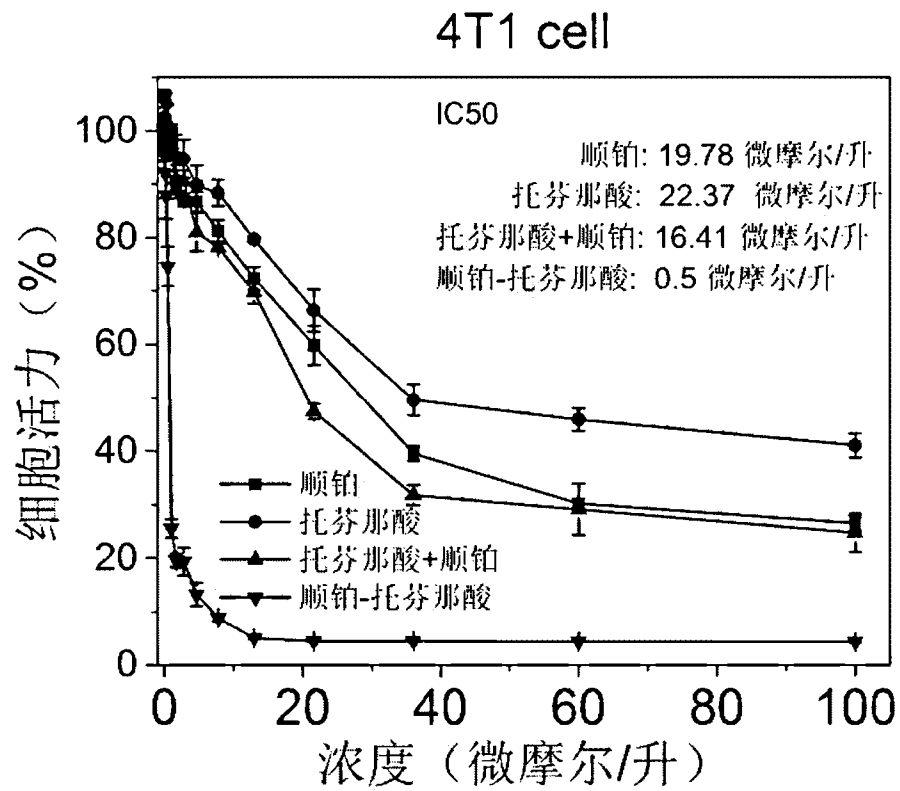


图 5

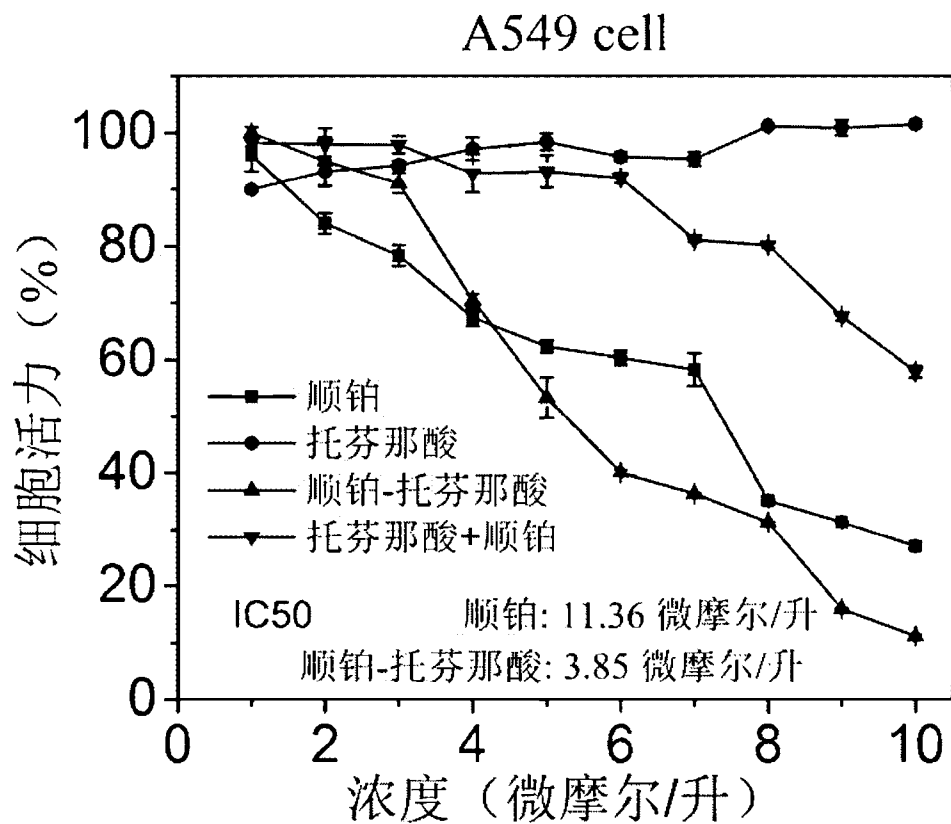


图 6

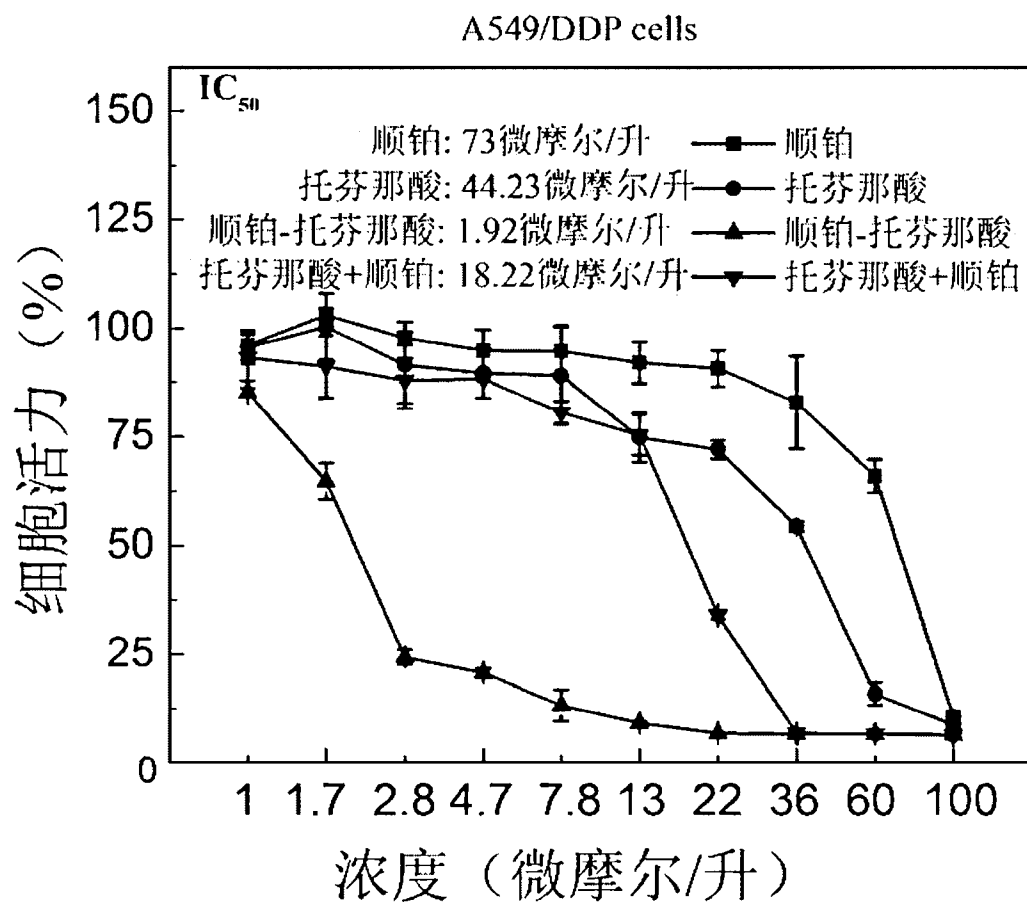


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/100356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/14 (2006.01) i; A61K 45/06 (2006.01) i; A61K 33/24 (2006.01) i; A61K 31/555 (2006.01) i; A61K 31/60 (2006.01) i; A61K 31/196 (2006.01) i; A61K 31/603 (2006.01) i; A61K 47/55 (2017.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, DWPI, SIPOABS, GOOGLE: 两亲性, 柏, 非甾体抗炎药, 纳米, amphipathy, amphiphilic, platinum, nonsteroid anti-inflammatory drugs, nano

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015089389 A1 (UNIV GEORGIA et al.), 18 June 2015 (18.06.2015), claims 1 and 8, description, paragraphs 56 and 100, and figures 1 and 5	1-10
A	CN 101469004 A (NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 July 2009 (01.07.2009), claims 1	1-10
A	任伟芳 等, “沈阳药科大学学报”, 新型棕榈酰谷氨酸-顺铂纳米粒的制备及其体外药效研究, 33(12), 31 December 2016 (31.12.2016), abstract, (Ren, Weifang et al., Journal of Shenyang Pharmaceutical, The Investigation of the Preparation and <i>in Vitro</i> Pharmacodynamics of New Palmoyl Glutamic Acid-cisplatin Nanoparticles)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 March 2018	Date of mailing of the international search report 02 May 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YAO, Zhanghuan Telephone No. (86-10) 62089871

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/100356

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015089389 A1	18 June 2015	US 2017190726 A9	06 July 2017
		WO 2015089389 A8	27 August 2015
		EP 3080137 A1	19 October 2016
		JP 2017500315 A	05 January 2017
		US 2016326200 A1	10 November 2016
		CA 2931638 A1	18 June 2015
		EP 3080137 A4	19 July 2017
CN 101469004 A	01 July 2009	CN 101469004 B	28 November 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/100356

A. 主题的分类

A61K 9/14(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61K 33/24(2006.01)i; A61K 31/555(2006.01)i; A61K 31/60(2006.01)i; A61K 31/196(2006.01)i; A61K 31/603(2006.01)i; A61K 47/55(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNKI, DWPI, SIPOABS, GOOGLE: 两亲性, 铂, 非甾体抗炎药, 纳米, amphipathy, amphiphilic, platinum, nonsteroid anti-inflammatory drugs, nano

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2015089389 A1 (UNIV GEORGIA等) 2015年 6月 18日 (2015 - 06 - 18) 权利要求1, 8, 说明书第56, 100段, 附图1, 5	1-10
A	CN 101469004 A (南京圣和药业有限公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 权利要求1	1-10
A	任伟芳等. "沈阳药科大学学报" 新型棕榈酰谷氨酸-顺铂纳米粒的制备及其体外药效研究, 第33卷, 第12期, 2016年 12月 31日 (2016 - 12 - 31), 摘要	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 3月 22日

国际检索报告邮寄日期

2018年 5月 2日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

姚张欢

电话号码 (86-10)62089871

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/100356

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2015089389	A1	2015年 6月 18日	US	2017190726	A9	2017年 7月 6日
				WO	2015089389	A8	2015年 8月 27日
				EP	3080137	A1	2016年 10月 19日
				JP	2017500315	A	2017年 1月 5日
				US	2016326200	A1	2016年 11月 10日
				CA	2931638	A1	2015年 6月 18日
				EP	3080137	A4	2017年 7月 19日
CN	101469004	A	2009年 7月 1日	CN	101469004	B	2012年 11月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)