



铂类抗肿瘤药物的设计开发进展

陈宏^{①②}, 普绍平^{②*}, 丛艳伟^②, 彭娟^②, 栾春芳^②

① 昆明贵金属研究所稀贵金属综合利用新技术国家重点实验室, 昆明 650106

② 云南省铂族金属抗肿瘤药物工程技术研究中心, 昆明贵研药业有限公司, 昆明 650106

*通讯作者, E-mail: pushaoping@163.com

收稿日期: 2015-03-10; 接受日期: 2015-04-08; 网络版发表日期: 2015-06-18

doi: 10.1360/N032015-00036

摘要 铂类抗肿瘤药物是临床上使用广泛的化疗药物, 具有近 40 年的研究和历史. 本文对临床上使用和处于临床研究中的铂类药物进行了简单介绍, 总结了进入临床研究阶段被淘汰的铂类药物, 针对目前铂类药物所处形势重点介绍了新一代铂类药物的设计开发方法. 新一代铂类药物包括修饰和改进的经典构型的 Pt(II)配合物、反式 Pt(II)配合物、药物前体 Pt(IV)配合物、单功能铂配合物、配位饱和的铂配合物和多核铂配合物等. 通过列举最新研究成果, 分析药物作用机制, 提出铂类药物的设计开发方法, 让读者了解铂类抗肿瘤药物的发展历程和未来的发展趋势.

关键词

铂配合物
抗肿瘤药物
新一代铂类药物
设计方法

1 引言

随着经济的发展, 生活方式的改变, 癌症患病率越来越高, 严重威胁着人类的生命和健康. 最新的统计结果显示^[1-5], 肺癌、结直肠癌、支气管癌、胃癌、乳腺癌等已成为发病率和死亡率较高的癌种, 其分布随区域的不同而有所区别(表 1).

治疗肿瘤的手段主要包括手术切除、放疗、化疗, 以及现代生物靶向技术等. 对于恶性肿瘤, 即癌症, 化疗是主要的治疗措施. 从获批新药的治疗领域来看, 2013 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 27 种新药中, 抗肿瘤药物有 8 种, 依然是一枝独秀, 这说明抗肿瘤药物仍然是新药研发的重点^[6]. 临床使用的化疗药物中, 铂族金属抗肿瘤药物占据着举足轻重的地位, 虽然具有一些不可避免的毒副作用, 但这类药物的高治疗效率依然能促进市场对它的需求^[7].

顺铂(Cisplatin)是临床使用的第一代铂类抗肿瘤药物^[8,9], 1978 年 FDA 的批准临床应用促进了铂类抗肿瘤药物的研究与开发. 1989 年 FDA 批准第二代铂类

抗癌药物卡铂(Carboplatin)上市^[10], 2002 年第三代铂类抗癌药物奥沙利铂^[11](Oxaliplatin)获得 FDA 批准. 目前总共有 8 个铂类抗肿瘤药物在全球或部分地区上市(1~8, 图 1), 还有约 5 个处于临床研究中^[12-17](9~12, 图 1).

自顺铂成功上市近 40 年来, 数以千计的铂类配合物被合成出来, 但只有约 30 个进入临床研究^[18], 并且其中约 20 个由于抗癌效果不显著, 或者毒副作用大等因素而被放弃(13~27, 图 2). 但是, 铂类抗肿瘤药物具有独特的 DNA 损伤机制, 具有多种配位数、几何构型和氧化态, 使得其具有广阔的开发设计空间和很大的利用价值^[19]. 目前已合成的铂类抗肿瘤药物都具有一些抗肿瘤活性, 但是疗效优于顺铂的药物鲜有发现, 说明在铂类抗肿瘤药物的研究与开发上还面临着许多问题, 需要在传统的思路上进行创新和突破.

2 对经典构型 Pt(II)配合物的改进

对顺铂等经典构型的 Pt(II)配合物研究发现, Pt(II)

表 1 全球及部分国家癌症发病率和死亡率统计

Area	Morbidity top5		Mortality top5	
	Male	Female	Male	Female
Developed country	prostate, lung, bronchus, colon & rectum, urinary bladder	breast, colon & rectum, lung, bronchus, corpus uteri	lung, bronchus, colon & rectum, prostate, stomach	breast, lung, bronchus, colon & rectum, pancreas
Developing country	lung, bronchus, stomach, liver, colon & rectum	breast, cervix uteri, lung, stomach, liver	lung, bronchus, liver, stomach, prostate	breast, cervix uteri, lung, bronchus, stomach
America	prostate, lung, bronchus, colon & rectum, urinary bladder	breast, lung, bronchus, colon & rectum, corpus uteri	lung, bronchus, prostate, colon & rectum, pancreas	lung, bronchus, breast, colon & rectum, pancreas
China	lung, stomach, liver, esophagus, colon & rectum	breast, lung, colon & rectum, stomach, liver	lung, liver, stomach, esophagus, colon & rectum	lung, stomach, liver, colon & rectum, breast

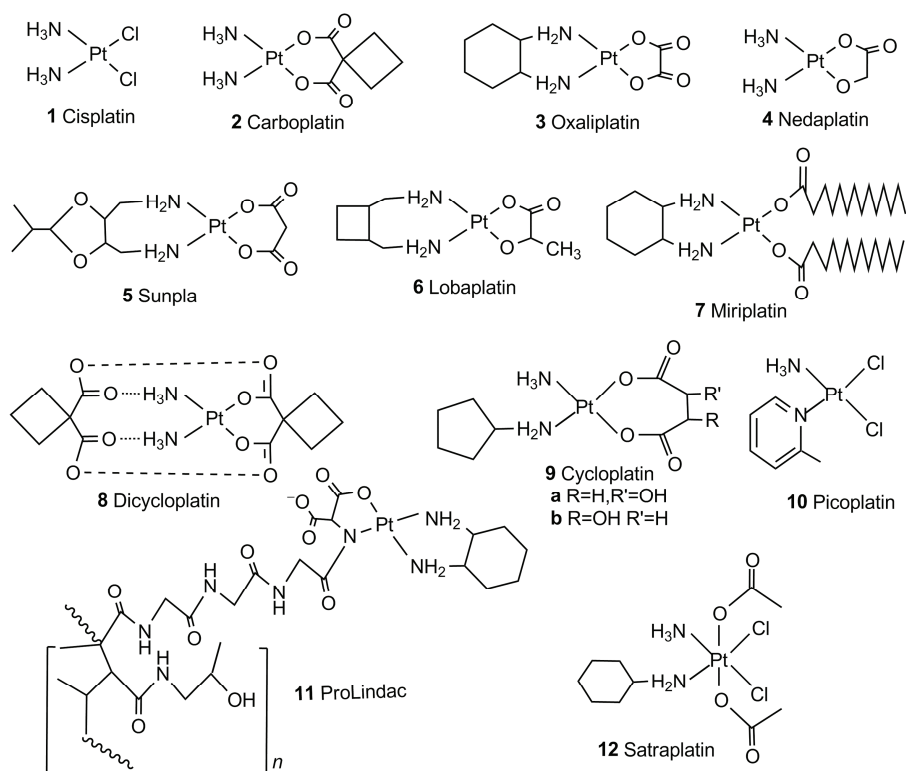


图 1 临床上使用和处于临床试验中的铂类抗肿瘤药物

配合物具有形如 $cis-[PtL_2X_2]$ 的通式结构, 其中 L 是氨或者含氮的载体基团, X 是离去基团, 如卤离子、羧酸盐或硫酸根等. 大部分具有这种结构的顺铂类似物都会与顺铂产生一定程度的交叉耐药性, 这可能是其具有相同生物作用机理引起的^[20], 顺铂耐药性的产生极大地限制了此类药物的开发与应用.

对经典构型的 $Pt(II)$ 配合物进行改进是获得新一代铂族金属抗肿瘤药物的基本方法, 此方法不仅可以改善铂类配合物的生物活性, 还可以指导其他类型铂配合物的研究与开发. 这些方法包括: (1) 简单的化学修饰; (2) 将配合物与有机小分子相连; (3) 引

入手性基团; (4) 将配合物与大分子聚合物相连; (5) 将配合物与癌细胞特有的受体配基相连; (6) 将配合物与其他抗癌药物相连; (7) 将配合物与具有特殊功能的基团如光敏性化合物相连等. 运用这些方法, 不仅可以获得具有显著抗肿瘤活性的新配合物, 还可以改善配合物的部分理化性质, 如水溶性、脂溶性和靶向性等(图 3).

以邻苯二甲酸作为离去基团, 以环己二胺作为载体基团的配合物 **28** 的亲脂性和水溶性均优于奥沙利铂, 且表现出更高的体外抗肿瘤活性^[21]. 尤其是化合物 **28c**, 水溶性高达 16 mg/mL, 与奥沙利铂相比,

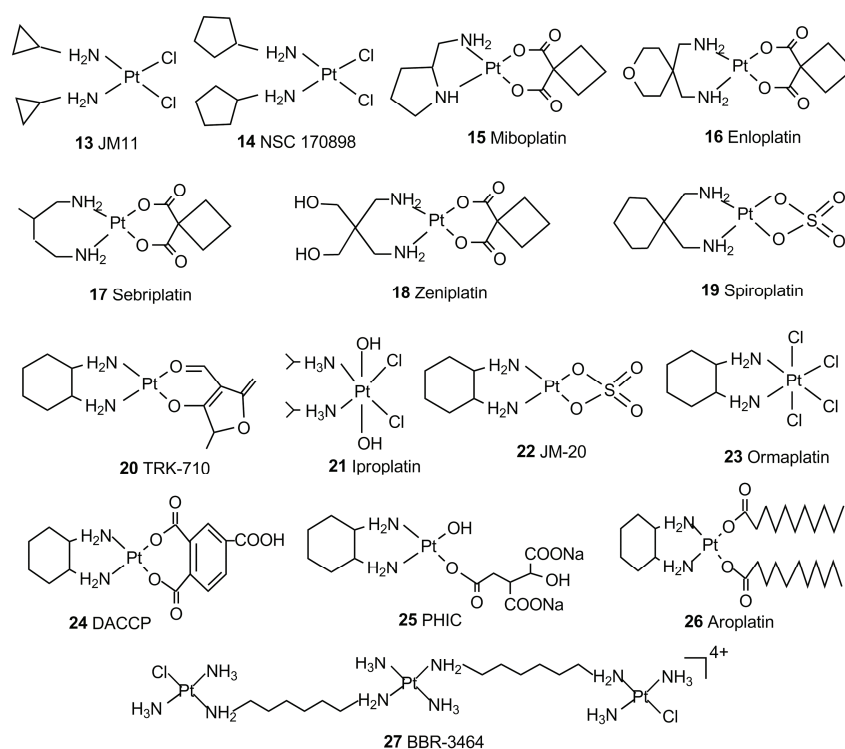


图 2 临床试验中被淘汰的铂类配合物

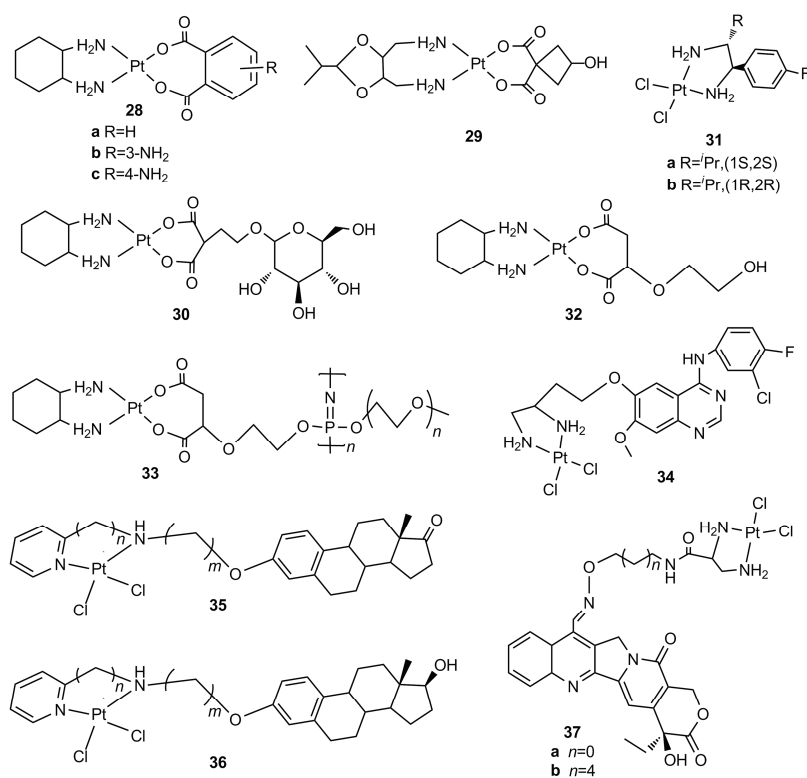


图 3 修饰和改进的 Pt(II)配合物

其对结直肠癌细胞株具有显著的生物活性, 以及更小的毒副作用。水溶性的增加, 可以加快药物的排泄, 降低肾毒性等多种毒副作用。配合物 **29** 是在舒铂结构基础上修饰改进获得, 其水溶性达 25.7 mg/mL, 且肾毒性、肝毒性和骨髓抑制明显小于舒铂^[22]。生物活性实验显示, 其对 A549/ATCC、SGC-7901 等细胞株的体外细胞毒性与舒铂相当, 动物模型的体内抗肿瘤活性显著高于舒铂^[23]。将葡萄糖分子的 1-位活泼的羟基与丙二酸环己二胺合铂相连得到了含糖分子的铂类抗肿瘤药物 **30**, 其水溶性大于 600 mg/mL, 在小鼠腹膜内接种的 L1210 动物模型抗肿瘤活性实验中疗效和安全性均优于顺铂和卡铂^[24]。

配合物 **31** 是在载体基团乙二胺的基础上继续修饰获得的, 是一个具有手性基团的配合物, 含有两个手性碳原子^[25]。对化合物 **31** 的两种构型(1*R*, 2*R*)和(1*S*, 2*S*)进行体外抗肿瘤活性实验研究发现, 这两个化合物对多种细胞株的细胞毒性均强于顺铂和奥沙利铂, 但是构型为(1*R*, 2*S*)化合物的抗肿瘤活性不明显, (1*S*, 2*S*)构型的化合物诱导细胞死亡的作用机制可能不同于顺铂和奥沙利铂。

将铂配合物与大分子聚合物链接也可能改善铂类药物的生物活性和靶向性等性质, 如临床研究中的 ProLindac. Avaji 等^[26]为了提高奥沙利铂的靶向性, 在以环己二胺为载体基团的基础上重新优化离去基团制备了化合物 **32**, 此化合物容易与聚乙二醇修饰的聚磷脂结合形成大分子铂类配合物 **33**, 它能够通过自组装形成直径约 130 nm 的微粒, 平均分子质量约 550。这个大分子配合物能够通过肿瘤组织透过性增强及滞留效应(EPR)以被动运输的方式稳定地到达肿瘤组织, 其与奥沙利铂相比具有更高的血药浓度和更长的半衰期。体外抗肿瘤活性实验结果显示, 化合物 **32** 和 **33** 对种细胞株表现出优于或与奥沙利铂相当的细胞毒性。化合物 **33** 对裸鼠异种移植瘤的抗肿瘤活性明显优于奥沙利铂, 具有靶向肿瘤组织的选择性作用, 在肾脏中具有较低的累积量, 意味着其毒副作用可能比奥沙利铂还小^[26]。

随着对疾病治疗体验要求的提升, 个体化治疗和毒副作用的降低成为越来越重要的研究内容, 提高铂类药物的靶向性成为当前亟待解决的问题。靶向药物可以选择性地浓集于病变部位, 降低正常组织中的药物浓度, 这不仅可以提高药物对疾病的治疗效果, 增加药物使用率, 减少用药量, 节约医疗成

本, 还能降低药物对正常组织或器官的伤害, 减少毒副作用。现代生物技术和生物工程的进步给医药研究领域带来了极大的生机, 基因工程和蛋白质工程的深入研究为靶向抗肿瘤药物的研发开辟了新思路, 随着越来越多的肿瘤细胞特有的受体被发现, 利用受体-配体具有的选择对应关系开发出的药物逐渐显现出了优势。将铂配合物与表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸蛋白激酶(TPK)抑制剂相连制得的化合物 **34** 能同时靶向作用于 DNA 和 EGFR, 对 A549 细胞株具有显著抗肿瘤活性, 尤其是有表皮生长因子(EGF)存在时活性更高^[27]。

甾族类化合物可以通过类固醇激素受体系统介导药物分子进入大部分肿瘤细胞中, 尤其是乳腺癌等激素依赖性癌症, 其中雌激素酮和雌二醇在大部分乳腺癌的发展中占据着举足轻重的作用。将雌激素酮和雌二醇与铂类配合物相连合成的铂类药物 **35** 和 **36** 对于多种细胞株具有优于或者相当于顺铂的体外抗肿瘤活性, 而且部分结构显著减小了毒副作用^[28]。

喜树碱(CTPs)是一种从植物中提取的活性物质, 喜树碱及其多种衍生物对肠胃道和头颈部等多种癌症具有良好的治疗效果。GTPs 是通过与拓扑异构酶 I (ToPo I)结合, 形成 GTPs-ToPo I-DNA 三元复合物, 稳定了可裂解复合物, 从而在 DNA 复制过程中阻碍 DNA 复制叉的移动, 导致细胞凋亡^[29]。将喜树碱进行化学修饰后与铂配合物相连制得化合物 **37**, 此类化合物的抗肿瘤活性与连接链的长短有关, 其中化合物 **37a** 和 **37b** 的生物活性显著, 尤其是 **37b** 对多种细胞株的抗肿瘤活性优于顺铂和 CTPs, 这可能是由于此类化合物同时具备了 CTPs 和铂类药物的作用机制, 而且将两种药物分子连接后可以发挥出意想不到的效果。将铂配合物与 CTPs 连接后, 不仅可以改善铂类药物的靶向性, 而且还能同时发挥出两者的效果, 产生加和作用, 甚至可以产生期望的协同效应^[30]。

此外, 对经典构型的 Pt(II)配合物进行改进除了上述列举的例子外, 利用配合物独特的光化学性质和磁学特性等性质设计合成具有定点激活或者靶向给药的铂类药物也开始崭露头角, 是对传统铂类药物设计开发的突破。

3 反式 Pt(II)配合物

20 世纪 60 年代, 当发现顺铂的同分异构体反铂

trans-[Pt(NH₃)₂Cl₂] 没有抗癌活性后, 对反式 Pt(II)配合物的研究逐渐减少, 这导致在经典的构效活性关系方面, 人们普遍认为具有抗癌活性的 Pt(II)配合物具有典型的两个动力学稳定的 Pt–N 键和两个相对不稳定的 Pt–X 键(X 代表氯离子或者羧酸基团), 并且呈顺式构象^[7]. 然而, 经过替换一系列的含氨基配体后得到的反式 Pt(II)配合物 *trans*-[PtL(L')X₂] (L 为氨基或者含氨基配体, L' 为能提供配位 N 或者 S 原子的化合物, X 为氯离子或者羧酸根)同样具有一定的生物活性. 有趣的是, 这些反式结构的 Pt(II)配合物对应的顺式同分异构体却没有活性^[31].

继 1989 年 Farrell 等^[32]报道了第一个具有抗肿瘤活性的反式铂配合物之后, 越来越多的具有抗肿瘤活性的反式结构铂配合物被发现(图 4). 反式结构的铂配合物与 DNA 的接合方式与顺铂不同, 后者主要与 DNA 形成 1,2-链内交联, 此外还会在邻近的 CG/GC 碱基对中的鸟嘌呤之间形成 5%~10% 的链间交联, 尽管链间交联所占比例很少, 但这种链间交联同样被认为是顺铂产生细胞毒性的重要因素, 而前者主要与 DNA 形成 1,3-链内交联以及链间交联, 通过阻碍 DNA 复制发挥抗肿瘤活性^[20]. 不同的 DNA 作用方式可以躲避顺铂耐药细胞的 DNA 损伤修复机制, 避免与顺铂产生交叉耐药性. 反式结构的铂配合物更容易与 DNA 形成类似于顺铂的链间交联加合物, 而大部分没有抗癌活性的反铂形成加合物的结合位点是相邻 GC/CG 中的 G 与 C 残基^[33].

Pérez 等^[34]以磺胺类药物分子提供配位 N 原子, 以二甲基亚砜(DMSO)提供配位 S 原子合成了一系列反式结构的铂配合物 **38**~**40**. 由于磺胺类药物具有抗

菌等多种药理作用, 而且是碳酸酐酶等多种生物活性分子的抑制剂, 期望通过与铂配合物链接获得抗肿瘤效果显著的候选药物^[35]. 这几个配合物对多种肿瘤细胞株的体外抗肿瘤活性优于或相当于顺铂, 而且可以克服部分细胞株的顺铂耐药性, 当肿瘤细胞缺乏 *p53* 肿瘤抑制因子的时候, 这些药物同样有效^[34].

噁二唑类反式铂配合物 **41** 对多种细胞株的细胞毒性比卡铂高出 2~20 倍, 此类化合物对卡铂耐受的 PEO1 细胞株的细胞毒性强于顺铂, 后者通过阻断 G₂M 期诱导细胞凋亡, 而前者诱导细胞凋亡主要发生在 G₁S 期, 这意味着此类化合物的抗肿瘤机制可能不同于顺铂^[36]. 配合物 **42** 与顺铂敏感和耐药的 A2780 细胞株中 DNA 的结合能力比顺铂强, 但是其比顺铂的细胞毒性小, 这意味着此类药物的体外细胞毒性大小除了与和 DNA 形成加合物的能力有关, 可能还受其他因素的影响^[37]. *N*-杂环卡宾类反式混氨/胺铂配合物 **43**, 体外抗肿瘤活性实验研究结果显示, 这些化合物对多种细胞株的抗肿瘤活性明显高于顺铂和奥沙利铂, 可以克服顺铂耐药性^[38]. 反式甲基吡啶/氨铂配合物 **44** 与相应的顺式结构相比, 细胞的摄取和累积量较低, 但与 DNA 的结合效率较高, 其细胞毒性可能受细胞对铂配合物的传递运输能力影响^[39].

具有反式结构的 Pt(II)配合物越来越受到研发人员的亲睐, 不少具有显著生物学活性的此类配合物也被合成出来, 但目前还没有此类配合物进入临床试验研究, 而且合成出来的大量反式结构的 Pt(II)配合物由于缺乏生物活性面临着被放弃的危机^[40~42], 说明对此类配合物的认识和研究依旧任重道远.

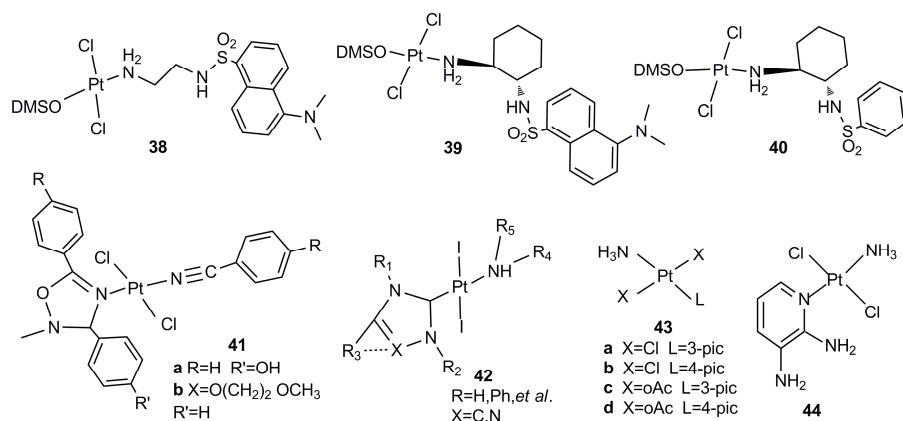


图 4 反式构型的 Pt(II)配合物

4 药物前体 Pt(IV)配合物

顺铂耐药性的获得是多因素的,可能由遗传因素决定,也可能是通过暴露于低量浓度的顺铂而后天获得,其中一个主要因素是细胞通过自调节增加胞内谷胱甘肽(GSH)或者金属硫蛋白(MT)的浓度而产生的解毒机制^[43,44]。

平面结构的 Pt(II)配合物不仅能与 DNA 发生反应,而且与其他生物大分子也能发生很强的反应而产生毒副作用。相反地,研究发现,具有八面体结构的 Pt(IV)配合物基本不与其他生物大分子发生反应,并且已经作为前体药物正在开发,希望能凭借它们较稳定的结构而产生较小的毒副作用。Pt(IV)配合物自身并不具备抗肿瘤活性,进入体内后需要被还原为 Pt(II)配合物,然后水解成活性基团而发挥抗肿瘤作用^[45]。目前处于临床研究中的赛特铂就是一个很有潜质的前体药物,它不仅具有较好的抗肿瘤疗效,而且可以通过胃肠道给药,开辟了铂类药物口服给药的新方式。

大部分 Pt(II)配合物可以用 H_2O_2 、 Br_2 和 Cl_2 等氧化剂氧化成 Pt(IV)配合物^[46~49],获得的 Pt(IV)前体药物可能会具有许多 Pt(II)配合物不具备的优越特性(图 5)^[50]。配合物 **45** 对顺铂敏感和耐受的 A2780 细胞株的抗肿瘤活性分别是其 Pt(II)配合物的 2 和 7 倍,对 41M 细胞株和顺铂耐受的 41M、CH1 等细胞株同样表现出较强的细胞毒性,而且体内抗肿瘤活性显著^[51,52]。

甲脒铂的 Pt(IV)中间体 **46** 及其 5 种衍生物 **47a~47e** 具有八面体结构,两个含羧基配体位于 N-Pt-Cl 平面的轴向,进一步增加了甲脒铂的空间位阻效应。化合物 **47d** 和 **47e** 水溶性很低,需要寻找合

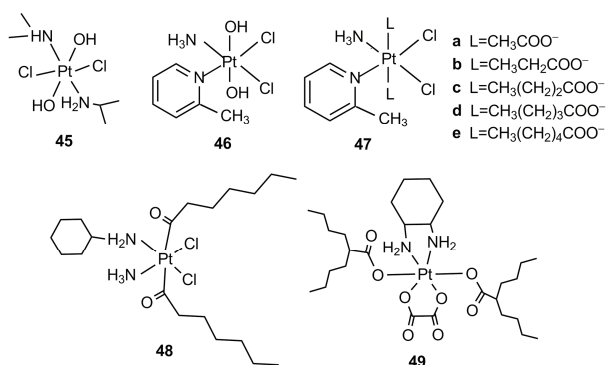


图 5 药物前体 Pt(IV)配合物

适的溶剂进行溶解。对化合物 **47a~47c** 进行的生物活性试验发现,随着碳链的增长,化合物的细胞毒性和选择性也增强。化合物 **47c** 对顺铂敏感的卵巢癌 A2780 细胞系的细胞毒性明显高于顺铂。这三个化合物对恶性胸膜间皮瘤细胞系(MPM)均表现出一定的抗肿瘤活性,尤其是对于高表达谷胱甘肽的肿瘤细胞^[53]。

亲脂性配合物 **48**,油水分配系数 $\log P_{o/w}$ 为 4.10,其对非小细胞肺癌 H596 和 A549 等肿瘤细胞株的抗癌活性优于顺铂,而且疗效指标相比于顺铂有所改善。该配合物可以在维生素 C 的作用下被还原为 Pt(II)活性基团,以相似于顺铂的作用机理来发挥抗肿瘤活性。此外,该配合物容易包埋到纳米载体中,可以提高药物的靶向性^[54]。

Novohradsky 等^[55]以组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)丙戊酸钠(VAP)作为配体制备了奥沙利铂的 Pt(IV)前体药物 **49**。由于 VAP 可以靶向作用于脱乙酰化酶,导致组蛋白和 DNA 的复合物的高度乙酰化,使得 DNA 更容易从染色质中暴露出来,因此该配合物不仅可以提高铂配合物在肿瘤细胞中的累积量,即具有靶向作用,还可以同时作用于脱乙酰化酶和 DNA,而且由于高度乙酰化使得 DNA 从染色质中暴露,铂配合物更容易与 DNA 形成加合物而发挥抗肿瘤作用。

5 单功能铂配合物

为了获得作用机制不同的铂类药物,研究人员设计合成了单功能铂类配合物(图 6),它们与 DNA 形成单功能加合物,只存在一个共价结合位点,其他部分可以通过嵌入等方式与 DNA 作用,形成不同于经典构型的 Pt-DNA 加合物,这种不同的与 DNA 作用方式可能会带来意想不到的效果,产生不同的抗癌谱或者不同的生物活性^[56,57]。此外,研究发现,在铂配合物中引入芳香基团可以优化配合物的分子结构,对反式构型或者单功能铂配合物的抗肿瘤活性具有显著改善作用^[58]。

经典的铂类药物是通过损伤 DNA 来诱导细胞凋亡的,即 I 型程序性细胞死亡,但近期研究人员发现了单功能铂配合物不同于顺铂的作用机理,即 II 型程序性细胞死亡,又称为自噬性细胞死亡,它是一种独立的、不同于凋亡的程序性细胞死亡。Guo 等^[57]在

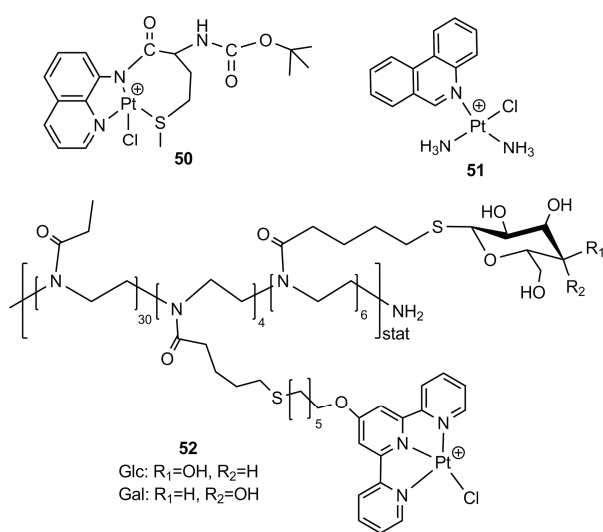


图 6 单功能铂配合物

研究一个名为 Mono-Pt 的单功能铂配合物 **50** 对卵巢癌细胞株的作用机理时, 观察不到核裂片、染色质浓缩以及凋亡小体等凋亡现象, 但是此配合物的抗肿瘤活性会被自噬性抑制剂所抑制。多种结果显示, Mono-Pt 对卵巢癌细胞, 尤其是在凋亡途径缺乏或者凋亡途径中产生耐受性的细胞株具有显著的抗肿瘤活性, 它可以通过自噬途径克服顺铂耐受性, 而且其引起的自噬作用不同于顺铂引起的自噬作用。研究还发现, 单功能铂配合物具有更好的脂溶性, 更容易进入细胞发挥抗肿瘤作用。

单功能配合物 **51**, 具有优于顺铂和奥沙利铂的抗肿瘤活性, 而且具有不同的抗癌谱。其具有较强的疏水性, 容易被细胞摄取, 更容易与 DNA 的 5'端结合, 能减小与体内含 S 原子等“清道夫”作用, 避免机体的解毒机制, 是一个很有潜质的铂类药物^[59]。采用三联吡啶和糖分子偶联制备的高分子单功能铂配合物 **52**, 尽管对 L929、HEK293 等细胞株的体外抗肿瘤活性较顺铂差, 但是其较好的水溶性有望利用 EPR 效应提高其体内生物活性, 而且癌细胞中过度表达的糖分子受体可以提高此类糖分子偶联配合物的靶向性和生物活性^[60]。

6 配位饱和的铂配合物

前面提到的铂类配合物在发挥抗肿瘤活性时, 失去离去基团的活性铂配合物可以与 DNA 发生配位

作用, 阻碍 DNA 复制或者转录从而诱导细胞凋亡。配位作用的产生可以使 DNA 的构象发生改变, 导致 DNA 损伤, 这类 DNA 局部构象的改变可能是启动核酸剪切修复等 DNA 修复机制的主要因素^[61,62]。铂损伤区域如果没有引起明显的构象改变有可能会产生不同的机制, 但是这种损伤能否产生持续的细胞毒性还有待研究^[7]。

研究配位饱和的铂配合物(图 7)时发现, 此类配合物没有多余的空轨道与生物大分子配位, 主要通过嵌入的形式与 DNA 发生作用。这些表明, 非配位作用也可能产生理想的体外或者体内抗肿瘤效果, 而且由于非配位作用的可逆性, 其与体内其他生物大分子的作用可能会减弱, 减轻毒副作用或者避免部分解毒机制。

以邻二氮杂菲为配基的化合物 **53** 是一个以非配位的嵌入方式与 DNA 作用的配合物, 其对 PC3 前列腺癌、L1210MCF-7 等细胞株的细胞毒性是顺铂的 4~85 倍。大多数铂类药物血浆保留时间短限制了药物的有效运用, Apps 等^[63]打算利用蒙脱土(MMT)作为 **53** 的传递载体以减缓药物的释放, 但是没有获得期望的效果。

端粒是位于染色体末端的一小段脱氧核苷酸高度重复的 DNA-蛋白质复合物, 能稳定 DNA 防止其降解。正常机体中, DNA 的每次分裂复制, 端粒会逐渐变短, 如产生冈崎片段, 当短到一定程度后 DNA 无法正常复制导致细胞的衰老和淘汰, 与细胞老化有关, 是机体维持生命力的机制之一。癌变的细胞会产生大量端粒酶, 它是一种逆转录酶, 可以延长端粒, 使得端粒不会因为分裂而产生损耗, 使细胞不断繁殖, 长生不老。G-四联体是快速分裂的细胞如癌细胞中常见的位于端粒中的一段富含鸟苷酸的四螺旋核酸序列, 通过抑制 G-四联体可以阻止细胞的分裂, 达到治疗癌症的效果^[64]。化合物 **54** 与端粒上 G-四联体的亲和力强于小牛胸腺 DNA (ct-DNA), 其中对位

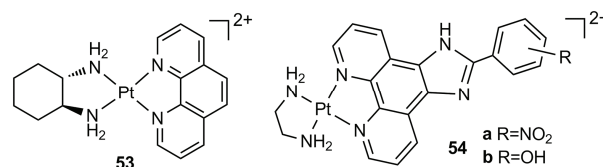


图 7 配位饱和的铂配合物

结构 **54a** 可以诱导线性的 G-四联体改变为稳定的反向结构, 这种强亲和力可能是由该配合物具有较大的芳香环引起的. 邻位结构的 **54b** 通过嵌入方式与 DNA 作用, 由于其结构对嵌入方式的阻碍作用较小, 它与 G-四联体的亲和力强于间位和对位结构的配合物, 这种强亲和力也直接表现在了体外相对较高的抗肿瘤活性^[65]. 这些配合物对多种癌细胞的体外抗肿瘤活性强于顺铂, 通过阻断 G1 期引起细胞凋亡, 而且表现出很小的毒副作用.

7 多核铂配合物

早在 20 世纪 90 年代, Farrell 等^[66,67]已经提出了一个解决交叉耐药性问题的有效方法, 即采用能与 DNA 产生多种不同交联作用的多核铂配合物. 这类多核铂配合物是由 2 个或者 2 个以上的铂原子配位中心通过像脂肪胺或者精胺一类的链接分子连接起来形成的(图 8)^[68], 临床上淘汰的 BBR-3464 就是一个典型的多核胺桥配合物. 多核铂配合物与 DNA 产生交联作用

时, 有传统的配合结合和非配位两种方式, 前者铂原子与鸟嘌呤的 N7 通过配位作用形成阻碍 DNA 复制或转录的发卡结构, 从而诱导细胞凋亡^[7,69].

Brown 等^[70]结合 BBR3464 和甲脒铂的结构特点合成了一系列不同链长的双核铂配合物 **55**, 当碳链长度 $n=4$ 时, 配合物对 A2780 的细胞毒性最强, 高于顺铂和甲脒铂, 但较 BBR3464 弱. 吡啶环上的 R 基团是 H 的配合物细胞毒性强于 R 基团是甲基的配合物, 抗癌效果与甲脒铂空间位阻效应相悖. 但是, 这一系列配合物以及 BBR3464 都无法克服大部分癌细胞包括 A2780 的顺铂耐药性.

配位饱和的多核铂配合物与多种生物大分子反应时不会产生配位作用, 此外, 一些多核胺桥联铂配合物常带正电或者具有静电作用(非配位的), 在发生配位作用之前就与带相反电荷的生物分子如 DNA 优先结合. 这表明在抗癌机制中包含这种非配位作用也可能会有有效地提高抗癌效果. 配位饱和的三核 Pt(II) 配合物 **56** 具有较多电荷数, 细胞对它的摄取比顺铂更加有效, 而且随着整体正电荷的增加而增

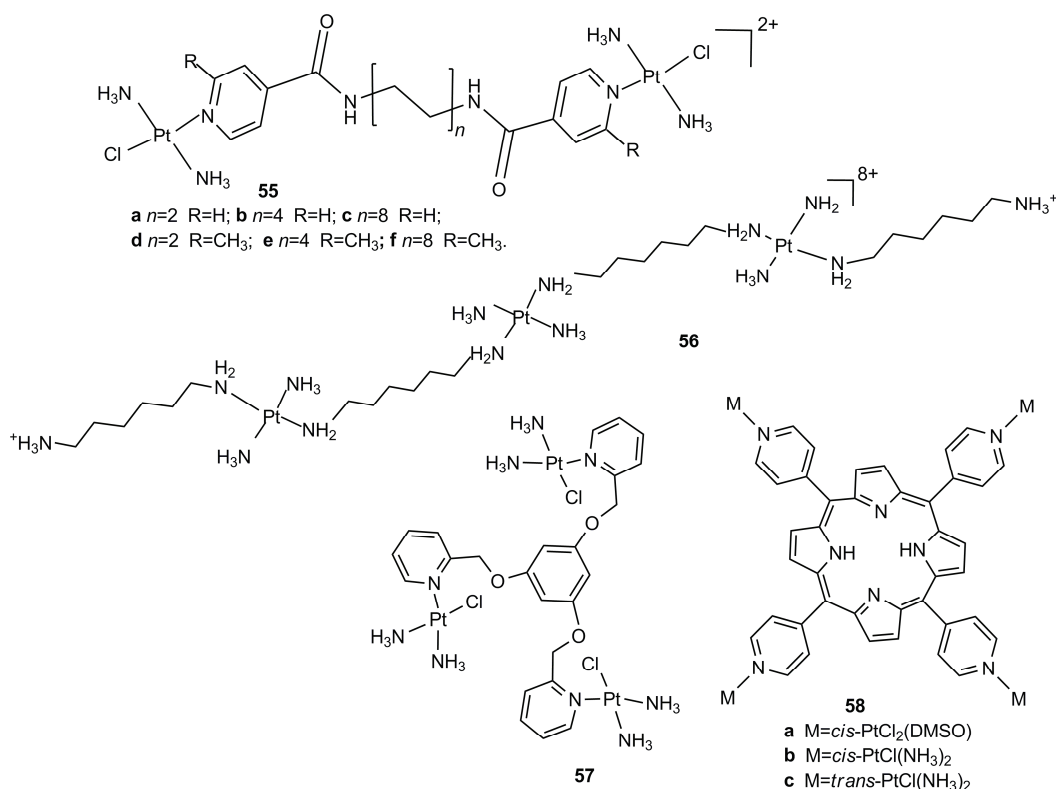


图 8 多核铂配合物

强, 对异种移植的卵巢癌具有体内抗肿瘤活性. 此配合物与 DNA 通过“磷酸钳”非配位结合, 其中平面正方形结构的铂胺配合物基团与磷酸根上的氧原子形成双齿复合物^[7,71]. 优先与 DNA 结合可能在决定药效尤其是减轻毒副作用以及交联作用方式具有关键作用.

单功能三核铂配合物 **57** 作用于 ct-DNA 时能产生不同于顺铂 1,2-链内交联的 1,4-链内交联. 而且, 由于此配合物具有空间位阻, 它与谷胱甘肽的反应速率小于顺铂, 其对多种细胞株的抗肿瘤活性优于或相当于顺铂, 而且主要是通过阻断 G2 或者 M 期来诱导细胞凋亡^[72].

Naik 等^[73]受光动力疗法(PDT)的启发, 将铂配合物与具有光敏性质的卟啉类化合物 **58** 相连合成了亲脂性阳离子化合物, 它们可以通过被动运输在细胞内选择性地累积. 无紫外或可见光激发时, 这些化合物基本不具有细胞毒性, 受光激发后, 它们的体外抗肿瘤活性得到显著提升. 对于 HeLa、A2780 和 CP70 细胞株, 受光激发时, 这些化合物的细胞毒性是未受光激发时的 600~1200 倍, 是顺铂的 100~300 倍. 对化合物 **58c** 的研究表明, 它可以通过配位和嵌入的方式与 DNA 结合, 能够引起双螺旋结构 DNA 的剪切.

8 结论与展望

铂类药物的设计开发是一项需要充分结合运用有机化学、无机化学、生物化学和配位化学等多门学科的综合应用型技术, 对经典构型的 Pt(II)配合物进行改进的方法可以运用于其他类型的铂配合物, 多个方法可以同时应用于配合物的设计和改进. 从经典结构的 Pt(II)配合物, 反式构型配合物, 到 Pt(IV)前体药物以及单功能铂配合物、配位饱和的铂配合物、多核铂配合物, 铂类药物的设计开发已是欣欣向荣, 其中混氨类配合物在临床实验中所占地位越来越重, 值得重点研究和探索. 在新结构铂配合物设计开发的同时, 研究药物载体对铂类药物传递运输的影响越来越受到重视, 优秀的载体, 如环糊精、脂质体和新型纳米材料等, 不仅可以改善已有药物的疗效, 减小毒副作用等, 还可能使一些铂配合物在生物活性方面发生质的改变. 随着现代生物技术的发展, 生物药物越来越体现出其优越性, 给传统用于化疗的铂类药物带来了巨大的挑战, 尽管铂类药物的高治疗效率依旧能促进市场对它的需求, 但是想要发掘出疗效好、毒副作用小、患者治疗体验高的铂类药物以应对生物药物的挑战仍需继续努力.

致谢 本工作得到云南省科技厅重点新产品开发计划(2013BC010)资助, 特此致谢.

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69–90
- 2 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9–29
- 3 Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, Brooks DD, Rivers BM, Underwood W, 3rd, Salner AL, Zelefsky MJ, Aragon-Ching JB, Slovin SF, Wittmann DA, Hoyt MA, Sinibaldi VJ, Chodak G, Pratt-Chapman ML, Cowens-Alvarado RL. American cancer society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 225–249
- 4 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 104–117
- 5 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡. *中国肿瘤*, 2014, 1: 1–10
- 6 张华吉, 郭述金, 孙玲, 温庆辉, 程保. 2013 年美国 FDA 批准新药简析. *中国新药杂志*, 2014, 6: 619–622, 630
- 7 Komeda S, Casini A. Next-generation anticancer metallodrugs. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12: 219–235
- 8 Rosenberg BH, Cavalieri LF. Template deoxyribonucleic acid and the control of replication. *Nature*, 1965, 206: 999–1001
- 9 Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*, 1969, 222: 385–386
- 10 Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, Heel RC. Carboplatin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs*, 1989, 37: 162–190
- 11 Sharma H, Thatcher N, Baer J, Zaki A, Smith A, McAuliffe CA, Crowther D, Owens S, Fox BW. Blood clearance of radioactively labelled *cis*-diammine 1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) (CBDCA) in cancer patients. *Cancer Chemoth Pharm*, 1983, 11: 5–7
- 12 Vaishampayan UN, Fontana J, Heilbrun LK, Smith D, Heath E, Dickow B, Figg WD. Phase II trial of bevacizumab and satraplatin in

- docetaxel-pretreated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*, 2014, 32: 25–33
- 13 Eckardt JR, Bentsion DL, Lipatov ON, Polyakov IS, Mackintosh FR, Karlin DA, Baker GS, Breitz HB. Phase II study of picoplatin as second-line therapy for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 2046–2051
- 14 Bagrova SG. results of phase II clinical trial of cycloplatam in refractory solid tumors. *Voprosy Onkologii*, 2001, 47: 752–756
- 15 Campone M, Rademaker-Lakhai JM, Bennouna J, Howell SB, Nowotnik DP, Beijnen JH, Schellens JH. Phase I and pharmacokinetic trial of AP5346, a DACH-platinum-polymer conjugate, administered weekly for three out of every 4 weeks to advanced solid tumor patients. *Cancer Chem Pharm*, 2007, 60: 523–533
- 16 Ceresa C, Bravin A, Cavaletti G, Pellei M, Santini C. The combined therapeutical effect of metal-based drugs and radiation therapy: the present status of research. *Curr Med Chem*, 2014, 21: 2237–2265
- 17 Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Pitiakoudis M, Kouklakis G, Tsoutsou P, Abatzoglou I, Panteliadou M, Sismanidou K, Sivridis E, Boulikas T. Concurrent liposomal cisplatin (lipoplatin), 5-fluorouracil and radiotherapy for the treatment of locally advanced gastric cancer: a phase I/II study. *J Radiat Oncol*, 2010, 78: 150–155
- 18 Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans*, 2010, 39: 8113–8127
- 19 王晓勇, 郭子建. 金属抗癌药物设计的新策略和新趋势. 化学进展, 2009, 2: 845–855
- 20 Pinato O, Musetti C, Farrell NP, Sissi C. Platinum-based drugs and proteins: reactivity and relevance to DNA adduct formation. *J Inorg Biochem*, 2013, 122: 27–37
- 21 Sharma R, Rawal RK, Malhotra M, Gaba T, Sharma AK, Bhardwaj TR. Design, synthesis and *in-vitro* cytotoxicity of novel platinum(II) complexes with phthalate as the leaving group. *Lett Drug Des Discov*, 2013: 872–878
- 22 姜婧, 楼丽广, 湛喜珠, 徐永平, 叶青松, 刘伟平. 两种新型水溶性庚铂衍生物的合成和抗癌活性研究. 无机化学学报, 2014, 2: 317–322
- 23 Liu W, Chen X, Ye Q, Xu Y, Xie C, Xie M, Chang Q, Lou L. A novel water-soluble heptaplatin analogue with improved antitumor activity and reduced toxicity. *Inorg Chem*, 2011, 50: 5324–5326
- 24 张启飞, 鲁彦会, 刘朋兴, 王松青, 高清志. 高水溶性铂类抗肿瘤药物的设计与合成. 中国医药导报, 2012, 28: 120–122
- 25 Berger G, Leclercqz H, Derenne A, Gelbcke M, Goormaghtigh E, Nève J, Mathieu V, Dufrasne F. Synthesis and *in vitro* characterization of platinum(II) anticancer coordinates using ftir spectroscopy and nci compare: a fast method for new compound discovery. *Med Chem*, 2014, 22: 3527–3536
- 26 Avaji PG, Joo HI, Park JH, Park KS, Jun YJ, Lee HJ, Sohn YS. Synthesis and properties of a new micellar polyphosphazene-platinum(II) conjugate drug. *J Inorg Biochem*, 2014: 45–52
- 27 Zhang Y, Zheng W, Zhao Y, Luo Q, Wang F. Synthesis and biological activity of multi-targeting platinum(II) anticancer complexes. In: *The 8th National Conference on Chemical and Biology*. ShangHai, 2013
- 28 Kvasnica M, Rarova L, Oklestkova J, Budesinsky M, Kohout L. Synthesis and cytotoxic activities of estrone and estradiol *cis*-dichloroplatinum(II) complexes. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 6969–6978
- 29 郭晓鹏, 冯思良, 王金辉, 俞腾飞. 拓扑异构酶 1 及其喜树碱类抑制剂的临床研究进展. 国际药学研究杂志, 2013: 405–414
- 30 Cincinelli R, Musso L, Dallavalle S, Artali R, Tinelli S, Colangelo D, Zunino F, De Cesare M, Beretta GL, Zaffaroni N. Design, modeling, synthesis and biological activity evaluation of camptothecin-linked platinum anticancer agents. *Eur J Med Chem*, 2013, 63: 387–400
- 31 Farrell N. Current status of structure-activity relationships of platinum anticancer drugs: activation of the trans geometry. *Met Ions Biol Syst*, 1996, 32: 603–639
- 32 Farrell N, Ha TT, Souchard JP, Wimmer FL, Cros S, Johnson NP. Cytostatic *trans*-platinum(II) complexes. *J Med Chem*, 1989, 32: 2240–2241
- 33 Aris SM, Farrell NP. Towards antitumor active *trans*-platinum compounds. *Eur J Inorg Chem*, 2009, 2009: 1293
- 34 Pérez C, Diaz-Garcia CV, Agudo-Lopez A, Del Solar V, Cabrera S, Agullo-Ortuno MT, Navarro-Ranninger C, Aleman J, Lopez-Martin JA. Evaluation of novel *trans*-sulfonamide platinum complexes against tumor cell lines. *Eur J Med Chem*, 2014, 76: 360–368
- 35 Del Solar V, Quinones-Lombrana A, Cabrera S, Padron JM, Rios-Luci C, Alvarez-Valdes A, Navarro-Ranninger C, Aleman J. Expanding the synthesis of new *trans*-sulfonamide platinum complexes: cytotoxicity, sar, fluorescent cell assays and stability studies. *J Inorg Biochem*, 2013, 127: 128–140
- 36 Coley HM, Sarju J, Wagner G. Synthesis and characterization of platinum(II) oxadiazoline complexes and their *in vitro* antitumor activity in platinum-sensitive and -resistant cancer cell lines. *J Med Chem*, 2008, 51: 135–141
- 37 Deqnah N, Yu JQ, Beale P, Huq F. Studies on the activity of two *trans*-planaramine platinum(II) complexes coded as DH4 and DH5 in

- human ovarian tumour models. *Anticancer Res*, 2012, 32: 5331–5336
- 38 Skander M, Retailleau P, Bourrie B, Schio L, Mailliet P, Marinetti A. *N*-heterocyclic carbene-amine Pt(II) complexes, a new chemical space for the development of platinum-based anticancer drugs. *J Med Chem*, 2010, 53: 2146–2154
- 39 Quiroga AG, Pérez JM, Alonso C, Navarro-Ranninger C, Farrell N. Novel transplatinum(II) complexes with [N₂O₂] donor sets. Cellular pharmacology and apoptosis induction in Pam 212-ras cells. *J Med Chem*, 2005, 49: 224–231
- 40 Icsel C, Yilmaz VT, Ari F, Ulukaya E, Harrison WT. Trans-dichloridopalladium(II) and platinum(II) complexes with 2-(hydroxymethyl)pyridine and 2-(2-hydroxyethyl)pyridine: synthesis, structural characterization, DNA binding and *in vitro* cytotoxicity studies. *Eur J Med Chem*, 2013, 60: 386–394
- 41 Patterson AE, Miller JJ, Miles BA, Stewart EL, Melanson J, Vogels CM, Cockshutt AM, Decken A, Westcott SA. Synthesis, characterization and anticancer properties of (salicylaldiminato)platinum(II) complexes. *Inorg Chim Acta*, 2014: 88–94
- 42 Serebryanskaya TV, Yung T, Bogdanov AA, Shchebet A, Johnsen SA, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Ibrahimava ZA, Garbuzenco TS, Kolesnikova TS, Melnova NI, Gaponik PN, Ivashkevich OA. Synthesis, characterization, and biological evaluation of new tetrazole-based platinum(II) and palladium(II) chlorido complexes—potent cisplatin analogues and their trans isomers. *J Inorg Biochem*, 2013, 120: 44–53
- 43 Meijer C, Mulder NH, Hospers GA, Uges DR, de Vries EG. The role of glutathione in resistance to cisplatin in a human small cell lung cancer cell line. *Brit J Cancer*, 1990, 62: 72–77
- 44 Andrews PA, Murphy MP, Howell SB. Metallothionein-mediated cisplatin resistance in human ovarian carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharm*, 1987, 19: 149–154
- 45 Wexselblatt E, Yavin E, Gibson D. Platinum(IV) prodrugs with haloacetato ligands in the axial positions can undergo hydrolysis under biologically relevant conditions. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52: 6059–6062
- 46 Zhao Y, Woods JA, Farrer NJ, Robinson KS, Pracharova J, Kasparkova J, Novakova O, Li H, Salassa L, Pizarro AM, Clarkson GJ, Song L, Brabec V, Sadler PJ. Diazido mixed-amine platinum(IV) anticancer complexes activatable by visible-light form novel DNA adducts. *Chemistry*, 2013, 19: 9578–9591
- 47 Khlebnikov V, Heckenroth M, Muller-Bunz H, Albrecht M. Platinum(II) and platinum(IV) complexes stabilized by abnormal/mesoionic C4-bound dicarbenes. *Dalton Trans*, 2013, 42: 4197–4207
- 48 Lorenzo J, Delgado A, Montana AM, Mesas JM, Alegre MT, Rodriguez Mdel C, Aviles FX. Synthesis, biological evaluation and SAR studies of novel bicyclic antitumor platinum(IV) complexes. *Eur J Med Chem*, 2014, 83: 374–388
- 49 Varbanov HP, Goschl S, Heffeter P, Theiner S, Roller A, Jensen F, Jakupec MA, Berger W, Galanski M, Keppler BK. A novel class of bis- and tris-chelate diam(m)inebis(dicarboxylato)platinum(IV) complexes as potential anticancer prodrugs. *J Med Chem*, 2014, 57: 6751–6764
- 50 Zhang JZ, Bonnitcha P, Wexselblatt E, Klein AV, Najajreh Y, Gibson D, Hambley TW. Facile preparation of mono-, di- and mixed-carboxylato platinum(IV) complexes for versatile anticancer prodrug design. *Chemistry*, 2013, 19: 1672–1676
- 51 Perez JM, Montero EI, Gonzalez AM, Alvarez-Valdes A, Alonso C, Navarro-Ranninger C. Apoptosis induction and inhibition of H-ras overexpression by novel *trans*-[PtCl₂(isopropylamine)(amine)] complexes. *J Inorg Biochem*, 1999, 77: 37–42
- 52 Perez JM, Kelland LR, Montero EI, Boxall FE, Fuertes MA, Alonso C, Navarro-Ranninger C. Antitumor and cellular pharmacological properties of a novel platinum(IV) complex: *trans*-[PtCl₂(OH)₂(dimethylamine)(isopropylamine)]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63: 933–944
- 53 Ravera M, Gabano E, Zanellato I, Bonarrigo I, Escribano E, Moreno V, Font-Bardia M, Calvet T, Osella D. Synthesis, characterization and antiproliferative activity on mesothelioma cell lines of bis(carboxylato)platinum(IV) complexes based on picoplatin. *Dalton Trans*, 2012, 41: 3313–3320
- 54 Shi Y, Koneru B, Redfearn W, Miller ML, Myers L, Di Pasqua AJ. Platinum(IV) cisplatin derivative *trans*, *cis*, *cis*-bis(heptanoato)amine(cyclohexylamine)dichloridoplatinum(IV) has an enhanced therapeutic index compared to cisplatin for the treatment of non-small cell lung cancer. *Inorg Chim Acta*, 2014, 423: 215–219
- 55 Novohradsky V, Zerzankova L, Stepankova J, Vrana O, Raveendran R, Gibson D, Kasparkova J, Brabec V. Antitumor platinum(IV) derivatives of oxaliplatin with axial valproato ligands. *J Inorg Biochem*, 2014, 140: 72–79
- 56 Johnstone TC, Wilson JJ, Lippard SJ. Monofunctional and higher-valent platinum anticancer agents. *Inorg Chem*, 2013, 52: 12234–12249
- 57 Guo WJ, Zhang YM, Zhang L, Huang B, Tao FF, Chen W, Guo ZJ, Xu Q, Sun Y. Novel monofunctional platinum(II) complex mono-Pt induces apoptosis-independent autophagic cell death in human ovarian carcinoma cells, distinct from cisplatin. *Autophagy*, 2013, 9: 996–1008
- 58 Ramachandran S, Temple BR, Chaney SG, Dokholyan NV. Structural basis for the sequence-dependent effects of platinum-DNA adducts. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: 2434–2448
- 59 Park GY, Wilson JJ, Song Y, Lippard SJ. Phenanthriplatin, a monofunctional DNA-binding platinum anticancer drug candidate with

- unusual potency and cellular activity profile. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11987–11992
- 60 Tauhardt L, Pretzel D, Bode S, Czaplowska JA, Kempe K, Gottschaldt M, Schubert US. Synthesis and *in vitro* activity of platinum containing 2-oxazoline-based glycopolymers. *J Polym Sci Pol Chem*, 2014, 52: 2703–2714
- 61 Eastman A, Schulte N. Enhanced DNA repair as a mechanism of resistance to *cis*-diamminedichloroplatinum(II). *Biochemistry*, 1988, 27: 4730–4734
- 62 Pil PM, Lippard SJ. Specific binding of chromosomal protein hmg1 to DNA damaged by the anticancer drug cisplatin. *Science*, 1992, 256: 234–237
- 63 Apps MG, Ammit AJ, Gu A, Wheate NJ. Analysis of montmorillonite clay as a vehicle in platinum anticancer drug delivery. *Inorg Chim Acta*, 2014, 421: 513–518
- 64 Ma DL, Che CM, Yan SC. Platinum(II) complexes with dipyrrophenazine ligands as human telomerase inhibitors and luminescent probes for G-quadruplex DNA. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 1835–1846
- 65 Luo XJ, Qin QP, Li YL, Liu TC, Chen ZF, Liang H. Three platinum(II) complexes of 2-(methoxy-phenyl)-imidazo-[4,5-f]-[1,10] phenanthroline: cell apoptosis induction by sub-G1 phase cell cycle arrest and G-quadruplex binding properties. *Inorg Chem Commun*, 2014: 176–179
- 66 Farrell N. Nonclassical platinum antitumor agents: perspectives for design and development of new drugs complementary to cisplatin. *Cancer Invest*, 1993, 11: 578–589
- 67 Farrell N, Qu Y, Feng L, van Houten B. Comparison of chemical reactivity, cytotoxicity, interstrand cross-linking and DNA sequence specificity of bis(platinum) complexes containing monodentate or bidentate coordination spheres with their monomeric analogues. *Biochemistry*, 1990, 29: 9522–9531
- 68 Xu G, Gou S, Gao C. Synthesis, cytotoxicity, and apoptosis induction study of antitumor dinuclear platinum(II) complexes. *Arch Pharm*, 2013, 346: 308–313
- 69 Malina J, Farrell NP, Brabec V. DNA condensing effects and sequence selectivity of DNA binding of antitumor noncovalent polynuclear platinum complexes. *Inorg Chem*, 2014, 53: 1662–1671
- 70 Brown SD, Trotter KD, Sutcliffe OB, Plumb JA, Waddell B, Briggs NE, Wheate NJ. Combining aspects of the platinum anticancer drugs picoplatin and BBR3464 to synthesize a new family of sterically hindered dinuclear complexes; their synthesis, binding kinetics and cytotoxicity. *Dalton Trans*, 2012, 41: 11330–11339
- 71 Harris AL, Yang X, Hegmans A, Povirk L, Ryan JJ, Kelland L, Farrell NP. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of a novel highly charged trinuclear platinum compound. Enhancement of cellular uptake with charge. *Inorg Chem*, 2005, 44: 9598–9600
- 72 Wu S, Wang X, He Y, Zhu Z, Zhu C, Guo Z. A monofunctional trinuclear platinum complex with steric hindrance demonstrates strong cytotoxicity against tumor cells. *J Inorg Biochem*, 2014, 139: 77–84
- 73 Naik A, Rubbiani R, Gasser G, Spingler B. Visible-light-induced annihilation of tumor cells with platinum-porphyrin conjugates. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53: 6938–6941

Design and development progress of platinum-based anticancer drugs

Hong Chen^{1,2}, Shaoping Pu^{2*}, Yanwei Cong², Juan Peng², Chunfang Luan²

1 State Key Laboratory of Advanced Technologies of Comprehensive Utilization of Platinum Metals, Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106, China

2 Yunnan Engineering and Technology Center of Platinum-based Anti-tumor Drug, Kunming Gui Yan Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming 650106, China

*Corresponding author (email: pushaoping@163.com)

Abstract: Platinum-based anticancer drugs which are widely used in clinic have nearly 40 years history of research and application. In this review, we make a brief introduction of platinum-based anticancer drugs which have been used in clinic or still during the clinical trails, and summarized the drugs which were failed in clinical trails. We introduce the design and development methods of new generation platinum-based anticancer drugs consisting of platinum(II) complexes such as modified and improved *trans*-platinum(II) complexes, platinum(IV) complexes, and mono-functional platinum complexes. Coordination-saturation platinum complexes and multinuclear platinum complexes are discussed emphatically. This review has put forward some design methods of platinum-based anticancer drugs through listing some of the latest research results, and let readers understand the development of platinum-based anticancer drugs and the future direction of development.

Keywords: platinum complex, anticancer drugs, new generation platinum-based anticancer drugs, design method