

超分子化学药物研究

周成合^{①*}, 张飞飞^①, 甘淋玲^②, 张奕奕^①, 耿蓉霞^①

① 西南大学化学化工学院, 重庆 400715;

② 西南大学药学院, 重庆 400715

* 通讯作者, E-mail: zhouch@swu.edu.cn

收稿日期: 2008-12-08; 接受日期: 2008-12-28

摘要 超分子药物化学是超分子化学在药学领域的新发展. 该领域研究活跃, 发展迅速, 是一个充满活力的新兴交叉学科领域, 并正在逐渐变成一个相对独立的研究领域. 迄今已有许多两个或两个以上分子通过非共价键力形成的超分子化学药物应用于临床. 超分子化学药物可具有良好的安全性、低毒性、不良反应少、高生物利用度、药物靶向性强、多药耐药性小、生物相容性好、高疗效以及其开发成本低、周期短、成功可能性大等诸多优点而备受关注, 显示出超分子化学药物具有很大的发展潜力. 本文首次给出了超分子药物的定义. 结合自己的工作, 参考国内外文献综述了超分子化学药物在抗肿瘤、抗炎镇痛、抗疟、抗菌、抗真菌、抗结核、抗病毒、抗癫痫、作为心血管和磁共振成像药物等医药领域的研究与开发状况, 并展望其发展趋势与应用前景.

关键词

超分子化学
环糊精
卟啉
抗癌
抗炎
抗菌
抗结核
抗病毒
抗疟
磁共振成像药物
超分子药物

超分子化学的诞生使化学的发展进入了革命性的新时代^[1,2], 其发展十分迅速. 无数的研究工作致力于该领域, 并取得了众多优秀的成果^[2~13]. 超分子(supermolecule或supramolecule)一般是指两个或两个以上分子通过非共价键力形成的集合体. 依据超分子的概念, 在一定程度上可将无机络合物和有机络合物统归为“超分子”. 络合物或称复合物, 其英文单词常使用“complex”. 无论是无机络合物还是有机络合物, 一般认为主要是通过非共价键作用力形成的集合体. 无机(金属)络合物常常主要是通过配位键等作用力形成的集合体, 而有机络合物大多主要是通过氢键、离子键和/或范德华力等等作用力形成的集合体. 由无机化合物与无机化合物和/或有机化合物形成的络合物(集合体)可称为无机物超分子或无机超分子. 如抗癌药顺铂(cisplatin)一般认为是由 1 个无机

化合物 PtCl_2 分子与 2 个 NH_3 分子通过配位键形成的无机金属络合物, 该络合物是由 3 个分子通过非共价键(这里人们一般认为是配位键)形成的集合体, 故顺铂则可称为无机(物)超分子. 由有机化合物与有机化合物形成的络合物(集合体)可称为有机物超分子或有机超分子. 如 1 个 β -环糊精有机分子与 1 个抗癌药阿霉素(doxorubicin)有机分子在水溶液中形成主-客体 1:1 的络合物, 一般认为阿霉素进入大环化合物环糊精的空腔, 因而有的称之为(有机)包结络合物, 该络合物是由 1 分子 β -环糊精和 1 分子阿霉素主要通过疏水相互作用、范德华力相互作用等非共价键力形成的集合体, 故可称此络合物为有机(物)超分子. 以非共价键弱相互作用力为基础, 通过自加工(self-process)、自组装(self-assembly)、自组织(self-organization)形成的超分子或多分子聚集体(polymolecular assembly),

表现出与原组成分子不同的化学、物理和生物学性质. 这些超分子体系所体现出的特异功能如作为导体、磁性材料、传感器等等, 在化学、物理、材料科学、信息科学、环境科学等众多领域具有广阔的应用前景, 特别是在材料领域得到空前发展, 开拓了创造新物质与新材料的崭新的无限的发展空间.

超分子化学的起源在一定程度上来自生物体系. 通过非共价键相互作用形成的超分子体系存在于众多的生命活动过程中, 如植物进行光合作用的叶绿素是卟啉环的镁络合物超分子、血红蛋白吸收和运载氧的血红素是卟啉环的铁络合物超分子等. 在生物体内, 超分子的主体是各种酶、受体、基因、免疫系统的抗体和离子载体的接受位点等, 客体是底物、抑制剂、抗原或者药物等, 主-客的共同协作在生物体内发挥着重要作用, 因此在一定程度上可以说生命体系是一个巨大的生物超分子体系^[14,15]. 值得一提的是维生素B₁₂, 它是大环类钴络合物超分子, 其发现者获得了 1964 年的诺贝尔化学奖^[4]. 生物体正是利用这一生物活性物质的组织形式——生物超分子体系——与细胞内各种物质的协同作用, 高效而且可控地完成生物体内的生命活动. 利用非共价键相互作用和分子识别, 调控、模拟生物过程中的酶催化、DNA 结合、膜传递、细胞-细胞识别、药物相互作用等已成为超分子化学在生命科学十分活跃的研究领域^[2-4,9,10,16-32], 这为新药的研究开发提供了一条新的途径. 该领域的多学科交叉研究, 已被认为是新概念和高技术的重要源头之一. 利用这种生物超分子体系内的非共价键力相互作用可开发产生超分子药物, 然而对于‘超分子药物’一词直到近来才提到^[33].

随着超分子化学研究工作的深入以及对超分子概念的进一步理解, 超分子化学在药学领域的延伸成为必然. 超分子药物可定义为两个或两个以上分子通过非共价键形成的药物. 随着超分子化学的发展, 探讨超分子体系作为药物在医药领域的应用引起人们的极大兴趣. 自从发现铂的无机化合物顺铂具有抗肿瘤活性后, 无机金属络合物超分子在医药领域的研究备受重视^[34,35]. 无机化合物PtCl₂和NH₃均不是抗癌药, 但它们通过非共价键形成的顺铂络合物超分子则是在临床广泛使用的抗癌药物, 在一定程度上说是开辟了药物开发的新时代. 致使无数工

作致力于无机金属化合物与无机化合物(如NH₃等)和/或有机化合物(如二胺类、卟啉类等)形成的无机络合物超分子作为药物的研究. 尤其有机大环化合物环糊精及其衍生物等作为主体与客体药物形成的有机络合物超分子^[36,37], 不仅可改变原药物的水溶性、控制药物在体内的释放速度、定点靶向给药甚至消除异味, 而且能有效改善药物的药代动力学性质, 提高生物利用度和疗效等, 这鼓舞和吸引着无数工作者从事超分子药物的研究与开发. 目前该领域研究活跃, 发展迅速, 是超分子化学领域一个充满活力的新兴交叉学科领域. 迄今为止已有多种超分子作为化学药物用于临床, 更多的超分子体系正在作为候选药物进行临床研究开发. 超分子化学药物可具有良好的稳定性、安全性、低毒性、消除药物异味、克服多药耐药、高生物利用度、不良反应少、靶向性给药、生物相容性好、高疗效以及开发成本低、周期短、成功可能性大等诸多优点而备受关注, 显示出超分子化学药物具有很大的发展潜力. 迄今为止国内外尚无超分子化学药物在整个医药领域的研发概况报道, 鉴于此, 本文结合我们组的研究工作, 参考国内外文献综述了超分子在抗癌、消炎止痛、抗疟、抗菌、抗真菌、抗结核、抗病毒、抗癫痫、作为心血管疾病治疗药物和磁共振成像(MRI)药物等方面的研究与开发状况.

1 抗癌类超分子

癌症是当前严重威胁人类健康的重要疾病之一, 其治疗和预防引起广泛重视. 多年来研究者在寻找治疗癌症的药物和方法方面取得了许多成果, 涌现出了如细胞凋亡诱导剂、信号传导阻滞剂、血管生成抑制剂、化疗与放疗保护剂等抗癌药物. 近些年来, 随着超分子化学在药学领域的迅猛发展, 超分子作为抗癌药物也成为研究的热点, 特别在以环糊精包结络合物、脂质体、纳米微粒和金属络合物如铂类络合物为代表的超分子化学药物对癌症的治疗发挥着巨大作用.

1.1 环糊精类抗癌超分子

环糊精(cyclodextrin, CD), 是一类由 D-吡喃葡萄糖单元通过 α -1,4-糖苷键首尾相连而成的大环化合

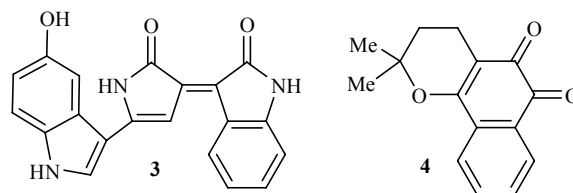
物, 具有“内疏水外亲水”的特殊分子结构, 其适宜的疏水空腔, 能将疏水药物包结形成超分子从而改善药物分子的水溶性、稳定性、生物利用度、控制药物的释放、甚至消除药物的异味等, 在口服给药制剂中具有良好的应用前景^[2,36-38]. CD由于其易得、生物相容性好、几乎无副作用、化学性质稳定和与客体药物分子包合简单等特点, 成为现代制药中的一种重要辅料.

具有不同溶解性能的 CD 衍生物可以达到药物不同释放速率的要求, 目前多采用 β -CD, 特别是结构修饰后的 CD 衍生物如羟丙基- β -CD(HP- β -CD)、羟乙基- β -CD(HE- β -CD)以及三甲基- β -CD(TM- β -CD)等. β -CD 以其适宜的空腔大小而与疏水性的芳香族类分子可较好地结合, 且其价格低廉而得到广泛研究与应用. 如抗癌药阿霉素与 β -CD 在水溶液中形成主-客体 1:1 的包结络合物 **1**, 此包结络合物超分子增大了阿霉素的水溶性, 从而提高了其药效. 反式铂类络合物二氯二吡啶铂(DDP)与 β -CD 的包结络合物是一种新型的水溶性抗癌超分子(**2**), 该超分子的抗癌活性显著优于顺铂, 对结肠癌细胞株 CT26 和黑素瘤细胞株 B16F10 的生长抑制分别比顺铂高 4.6 和 6.1 倍^[39].

紫色杆菌素(violacein, **3**)是一种从青紫色素杆菌分离出的色素, 在体外具有抗肿瘤作用, 但由于其在水中溶解度小, 导致体内生物活性低. 紫色杆菌素与 β -CD 形成包结络合物后, 增强了紫色杆菌素的稳定性和溶解度, 且形成的包结络合物超分子能够持续释放紫色杆菌素, 可有效杀伤前髓细胞性白血病细胞系 HL60^[40].

β -拉帕醌(β -lap, **4**)是一种新型抗癌超分子, 对肺癌、前列腺癌和乳腺癌有特别的疗效. β -lap 的作用机理比较独特, 但其水溶性差和生物利用度低限制了其临床应用. 将其与 CD 衍生物包合形成超分子可提高其水溶性, 且可有效调节其释放速度. 如采用 HP- β -CD 包合时 β -lap 的溶解性显著增大, 且释放速度较快, 但持续时间不长. 而采用 γ -CD 或者 α -CD 包

结而成的超分子则可起到缓释的作用. 此类具有缓释性能的超分子与聚D,L-丙交酯-乙交酯形成的制剂有望实现瘤内给药^[41].

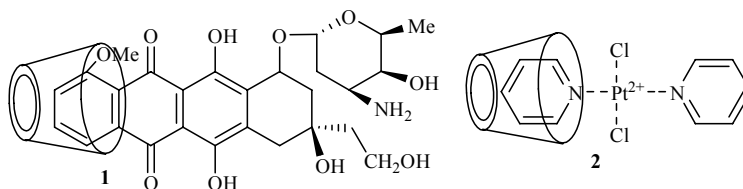


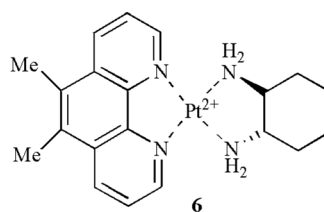
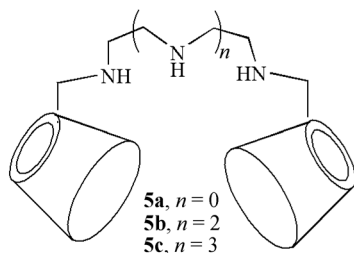
近来, 对CD进行各种修饰以提高其对药物的运载能力已成为此领域的研究热点. 许多工作为增强 β -CD 的水溶性和包裹能力, 而对其进行了甲基化、羟甲基化、磺酰化、硫烷基化等多种结构修饰, 从而不同程度地增强了CD的包合能力与水溶性. β -CD 的二聚体^[42]和线性聚合物^[33]等均可选择性地作为多种药物分子如抗癌药白消安(busulfan)等的有效载体, 进而改善药物的理化性质. 刘育等^[43]也采用双 β -CD(**5**)与抗癌药紫杉醇形成包结络合物超分子, 期望提高紫杉醇的水溶性和抗肿瘤活性. 其中 **5a** 的包结络合物明显增强了其水溶性和热稳定性, 其对人白血病 K562 细胞株的细胞毒性的 IC_{50} 值为 $0.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 强于单体紫杉醇(IC_{50} 为 $0.98 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的抗肿瘤活性. 桥链的CD通过两个临近的疏水空腔与一个药物分子作用, 也可以大幅度提高包合能力^[44].

羧基修饰的 β -CD(carboxylated- β -cyclodextrin, c- β -CD)衍生物和对甲苯磺酰基修饰的杯[4]芳烃(s-CX[4])分别与铂络合物 **6** 形成 1:1 和 2:2 的包结络合物超分子, 两者均可显著降低铂络合物的降解, 从而有效保留对 LoVo 结肠直肠癌细胞株毒性, 可作为潜在的药物载体. 且 c- β -CD 包结络合物的水溶性比 s-CX[4] 包结络合物的大, 更适合于作为药物载体^[45].

1.2 卟啉类抗癌超分子

卟啉环具有多齿配位及其大环结构特征, 在卟啉环上改变取代基, 可调节 4 个氮原子的给电子能力,





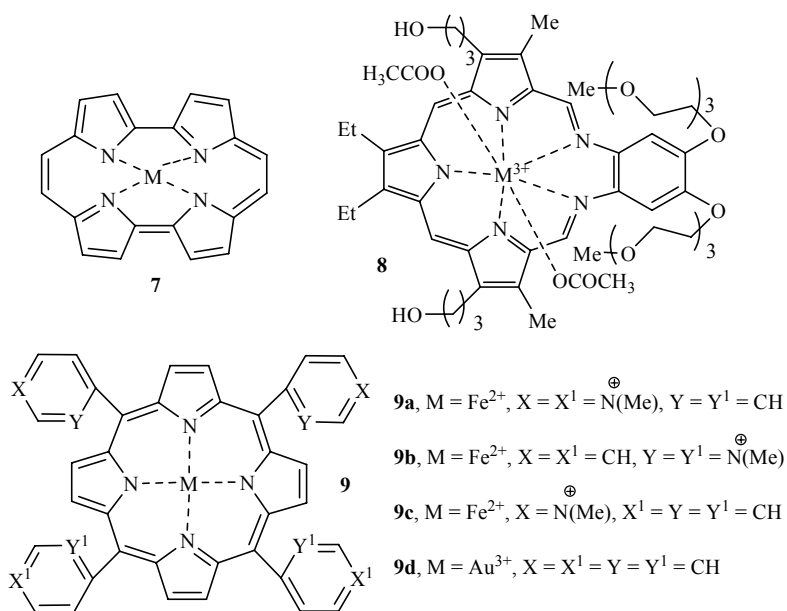
引入不同的中心金属离子, 或者改变不同亲和性的轴向配体, 就会使卟啉和金属卟啉具有许多独特的理化性质和功能. 近来, 光动力疗法(PDT)成为继手术、放疗和化疗之后的第四种全新、成熟的癌症治疗方法^[46,47]. 卟啉类抗癌药物主要是作为PDT光敏剂, 其在适当波长光的激发下发生光动力反应, 产生高活性的单线态氧, 从而破坏靶细胞. 现临床上广泛使用的为第一代光敏剂血卟啉衍生物, 但其光毒性及暗毒性等副作用较大. 近几年来, 开发单态氧产率高、在红光区或近红光区有强吸收、靶向性强的“智能载体”光敏剂成为研究的热点^[48].

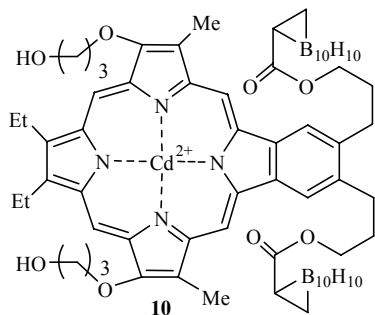
扩展型卟啉由于环的扩展使之很容易和抗磁性金属离子形成络合物. 其络合物主要的骨架结构为 **7** 和 **8**, 其中 **7** 为金属卟啉的异构体, 其最大吸收波长为 630 nm; 而 **8** 是当今研究较多的结构^[49], 与镧系元素的三价阳离子形成稳定的 1:1 络合物. 当 **7** 中的 M 为镧时, 形成的镧扩展卟啉超分子最大吸收波长为

732 nm, 能有效产生单线态氧, 快速地被肿瘤细胞吸收且从组织中消除, 具有很小的皮肤光敏性, 已被批准上市治疗颈部、前列腺和脑部肿瘤, 目前正处于对复发性乳腺癌的 II 期临床试验阶段^[50]. 镧扩展卟啉的成功使此类扩展卟啉研究更受重视, 近来对其羟基与侧链的修饰取得显著成果.

PDT中肿瘤光敏细胞毒性的功效很大程度上取决于光敏剂的吸收波长, 但现在的光敏剂还不能杀死组织内部的肿瘤细胞. 水溶性阳离子铁卟啉 (**9a~9b**) 可作为超氧化物歧化酶(SOD)模板, 显示了对癌细胞的强细胞毒性, 且没有光毒效应. 其中, 铁卟啉 **9c** 的细胞毒性比顺铂强^[52]. SOD作为靶酶, 在 **9c** 的诱发下即可引起细胞死亡, 主要用于抑制乳腺和肺腺癌等治疗.

而Au(III)卟啉(**9d**)是一种对人类癌细胞具有选择性抗癌作用的金络合物超分子^[53,54]. 它的细胞毒性作用不是由于其光敏性, 而是与配体卟啉及中心





金原子有关. 研究发现 **9d** 以非共价键与 DNA 结合, 这与顺铂不同. 在相同条件下, **9d** 的细胞毒性强于顺铂, **9d** 与顺铂的 IC_{50} 分别为 1.3 和 $38.0 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$.

硼中子捕获治疗是在肿瘤位置辐射进行癌治疗的有效方法. 其原理是非辐射的 ^{10}B 核与低能量的中子作用, 产生细胞毒性的 ^4He 和 ^7Li , 其用量很少. 硼烷与卟啉类络合物键连后的超分子(**10**)在癌细胞上富集, 大大减少了放射治疗的毒副作用.

基于卟啉及喹啉类化合物的结构特点及抗癌活性^[48,55~63], 我们研究组近来也设计合成了几种新型不对称卟啉类化合物, 再与临床药物替加氟和具有放射增敏作用的药效团硝基咪唑类化合物^[63]反应分别得到了替加氟和硝基咪唑类卟啉^[58]. 替加氟修饰的卟啉化合物对肝癌细胞 SMCC-7721、结肠癌 Volo 细胞的体外抑瘤有较好活性. 与相同摩尔浓度的抗癌药物替加氟比较, 替加氟卟啉金属络合物超分子(**11**, **12**)与替加氟一样对 SMCC 肝癌细胞有一定的抑制作用, 但抑瘤活性却得到明显提高, 说明金属卟啉结构的引入, 极大地改善了抗癌药物替加氟的抑瘤活性. 体内抗肿瘤活性结果表明, 给予替加氟治疗的裸鼠, 肿瘤抑制率达 36.6%, 而给予目标物 **11b** 治疗

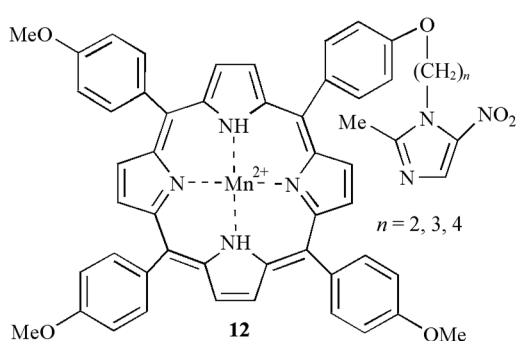
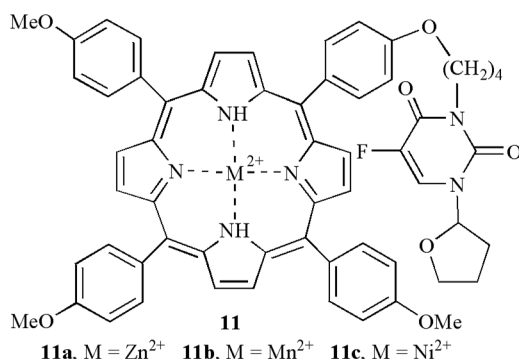
的裸鼠, 肿瘤抑制率高达 70.0%. 络合物超分子 **11b** 的体内肿瘤抑制率明显高于替加氟, 进一步证实金属卟啉的引入极大地提高了替加氟的抗肿瘤活性. 硝基咪唑类修饰的卟啉络合物对人宫颈癌细胞 Helo 的放射增敏有很好的效果, 尤为显著的是金属络合物超分子 **12**. 与相同摩尔浓度的 4-硝基咪唑或 2-甲基-5-硝基咪唑相比, 部分金属络合物超分子对人宫颈癌细胞 Helo 的抑制率达到 95% 左右, 效果增强 6 倍.

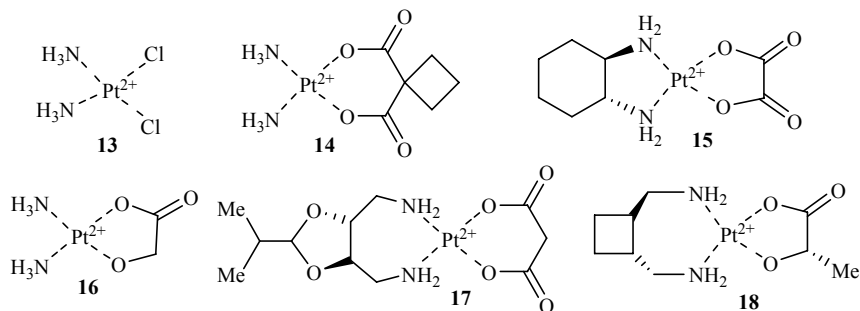
1.3 铂类抗癌超分子

金属抗癌络合物是一个方兴未艾的研究领域. 目前, 临床在广泛使用的金属抗癌络合物是铂类络合物, 非铂类的金属络合物除钨、钛、镓类已进行临床 I 期、II 期研究外, 其他还未见有进入临床试验的报道^[34,35].

众所周知, 继 1969 年发现铂的无机络合物顺铂具有抗肿瘤活性后, 人们开始对铂类的一系列络合物进行研究^[64,65]. 顺铂(**13**)于 1978 年在美国首次上市, 广泛用于治疗睾丸癌、卵巢癌、头颈肿瘤和膀胱癌等. 铂类络合物由于其抗癌机制独特, 作用谱广, 毒性谱与许多天然和有机合成药物不同而成为抗癌药研究的热点之一. 随后, 其他铂类络合物如卡铂(carboplatin, **14**)、奈达铂(nedaplatin, **15**)、奥沙利铂(oxaliplatin, **16**)、舒铂(sunpla, **17**)和洛铂(lobaplatin, **18**)等络合物超分子也相继作为临床抗癌药物^[66].

虽然顺铂和卡铂是当今首选的抗癌药物, 但其具有肾毒性和神经毒性等毒副作用, 且靶向性不强. 因此许多研究以顺铂、卡铂的结构为基础, 按照经典的构效关系设计合成新的铂类络合物, 期望降低毒





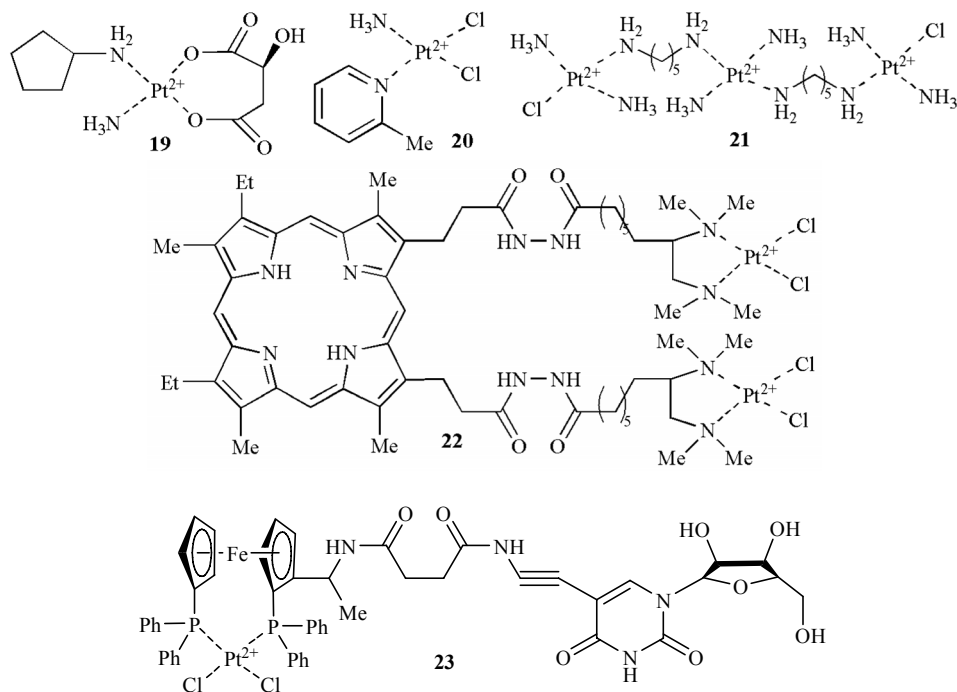
副作用. 络合物 **19** 抑制小鼠实体瘤生长的效果优于顺铂和卡铂, 能延长患白血病和肝细胞癌动物的寿命, 未观察到肾毒性, 目前正处于 II 期临床研究中^[67]. 具有空间位阻的甲啶铂 ZDO473(**20**)对异种移植(heteroplastic)的人体卵巢癌具有抑制活性. 现将 **20** 与阿霉素联合使用来治疗对紫杉醇和铂类药物严重耐药的卵巢癌, 正处于 III 期临床试验中^[68]. 反式-三核铂络合物 **21** 是一类全新结构的铂抗癌超分子, 可与癌细胞的 DNA 发生多点键合, 结合能力较强, 显示出很强的抗癌活性. 它与顺铂无交叉耐药性^[69], 与 DNA 的交联程度高于顺铂, 现正进行非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer)、胃癌、卵巢癌的 II 期临床试验. 众所周知, 卟啉类化合物对增殖异常的肿瘤细胞有较强的亲和力, 近年来将卟啉与抗癌药物分子

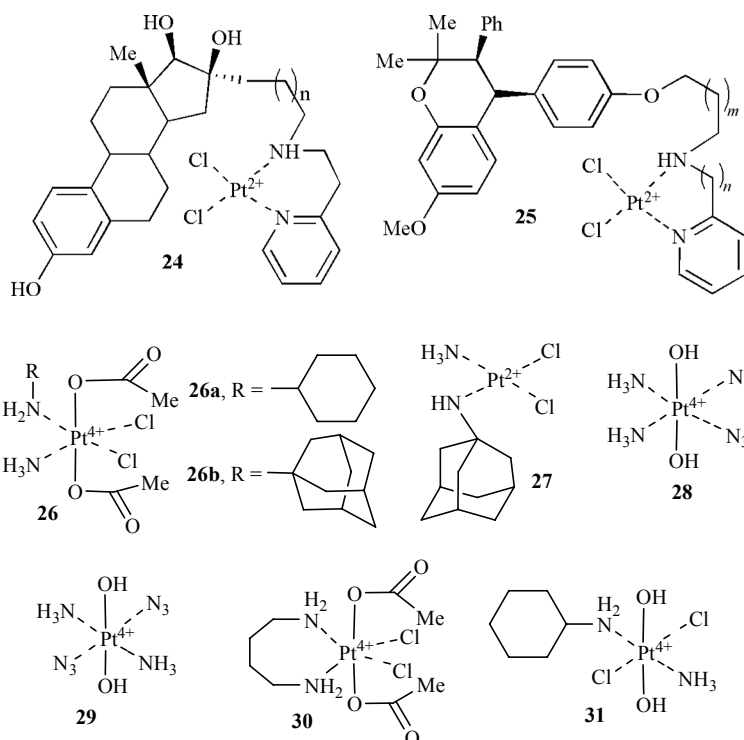
键连成为一个分子, 是抗癌药物研发的一种新趋势之一^[70]. 卟啉与铂络合物键连的超分子 **22** 对肿瘤有杀伤作用, 对正常细胞则无副作用.

将含二茂铁的顺铂类络合物与核苷键连得到新衍生物 **23**, 可显著改善该类络合物的理化性质^[71]. 与顺铂相比, 络合物 **23** 水溶性更大, 更易于与 DNA 作用, 且半衰期增长.

雌甾类铂络合物 **24** 通过氢键与 DNA 相互作用, 可用于治疗依赖激素的癌症^[72]. 用于治疗乳腺癌时并未发现明显的副作用^[73~76]. 当 n 为 4 时, 其对多种癌症均比顺铂更有效^[77]. 超分子 **25** 对依赖和非依赖雌激素受体的癌细胞表现出显著的细胞毒性, 具有显著的化疗潜力.

铂(IV)络合物为八面体构型, 比 Pt(II)可多引入





两个配体, 亲脂性增强, 具有克服Pt(II)类药物许多缺点的潜在优势^[78]。

沙铂(JM216)(**26a**)是一种口服的亲脂性超分子, 它是唯一一个正处于临床试验的Pt(IV)类络合物^[79]。与其他铂类药物相比, 尚未发现 **26a**具有肾毒性、神经毒性和耳毒性, 该超分子现已进入III期临床阶段。高亲脂性络合物 **26b**是 **26a**中环己烷被金刚烷所取代的产物, 表现出与 **26a**相似的活性, 且在体外与顺铂没有交叉耐药性。研究表明, 超分子 **26b**在敏感性和抗癌性方面比Pt(II)络合物 **27**强。

近来, Sadler等^[80,81]设计合成了Pt(IV)的络合物 **28**和**29**, 这类络合物利用了叠氮基的光化学性质, 黑暗中无毒、无活性的二羟基铂(IV)在紫外光照射下对膀胱癌细胞株显示出良好的细胞毒性。络合物 **29**虽与顺铂的细胞毒性相当, 但与耐顺铂的细胞株没有交叉耐药性。这类络合物超分子在体外照射下可以立即与小牛胸腺DNA配位, 造成DNA损坏。此外, 络合物 **28**和**29**的光激活与光动力学疗法不同, 它们不依靠氧, 因此可用于治疗微环境下低氧的肿瘤^[82]。

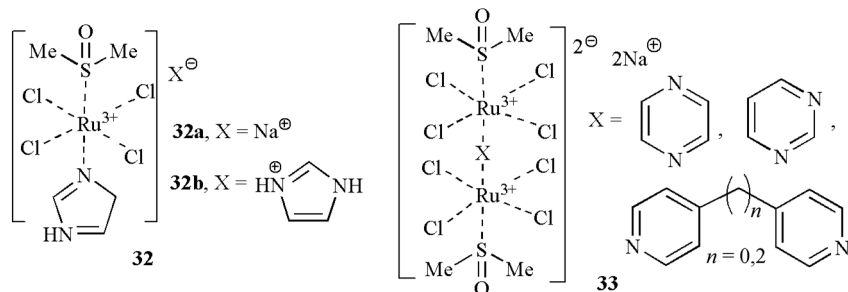
络合物 **30**和**31**也是Pt(IV)络合物超分子, 体内外研究表明, 超分子 **30**及其氟醋酸盐类似物对结肠

直肠癌和乳腺癌有较好的疗效^[83]。小鼠实验表明, **30**的毒性比顺铂小, 其对结肠直肠癌的活性是顺铂的两倍。铂络合物 **31**对一系列耐顺铂癌细胞株呈现很好的活性。

1.4 钌类抗癌超分子

铂类超分子抗癌药物的成功开发和广泛使用, 引起了人们开发其他过渡金属超分子抗癌药物的广泛兴趣。钌由于其络合物的低毒性、易被肿瘤组织吸收而成为具有前途的抗癌药物之一。目前合成的主要是单核络合物, 包括氨(亚胺)类、多吡啶类、乙二胺四乙酸类和二甲亚砷类等。其中络合物 **32a**^[84]为1999年第一个进入临床实验的抗肿瘤转移的Ru(III)络合物, 也即第一代钌抗肿瘤络合物超分子, 目前正进行II期临床试验。它易溶于水, 可静脉注射, 对肺癌、乳腺癌等的转移表现出特别的活性, 但在杀死原发性肿瘤细胞方面的能力较差, 在体外也不表现出活性。作为第二代的双核钌(III)二甲亚砷络合物 **33**, 其活性是第一代的3.5倍^[85]。

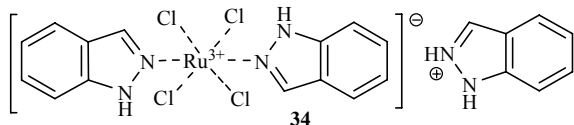
一般情况下, 钌类络合物的细胞毒性与DNA的结合有关。其抗癌机理是它进入细胞核后优先与



DNA结合(鸟嘌呤残基的N7 位共价键合), 形成链间交联, 使DNA复制功能受阻^[86]. 但也有例外, 如络合物 **32b**不是与DNA结合, 而是降低肿瘤细胞的扩散^[87].

超分子 **32b**为八面体络合物结构, 可以很好的抑制实体瘤转移, 但是对原发性癌细胞的减少没有显著效果^[88]. 络合物 **32b**在变异的人体上皮细胞 ECV304 中可引起脱噬作用^[89].

吡啶络合物 **34** 也为八面体结构. 它能抑制癌细胞生长, 可以有效的吸收进入细胞中, 通过内在线粒体诱发脱噬作用, 引起 DNA 损伤, 且与血清白蛋白和转铁蛋白结合较好, 对酸也很稳定, I 期临床显示出良好的应用前景. 可用于抑制实体瘤, 在结肠癌方面显示高活性. 络合物 **34**与**32b**一样, 在 I 期临床研究中副作用较小.

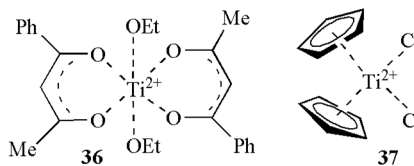
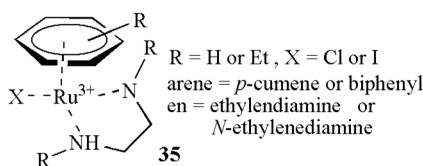


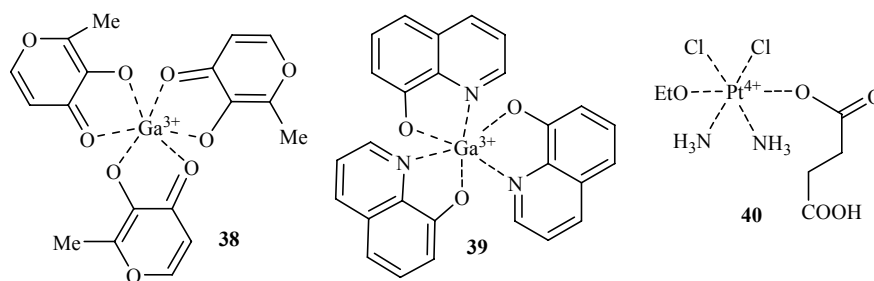
早期发现[Ru(η^6 -C₆H₆)(DMSO)Cl₂]可抑制拓扑异构酶 II 活性, 分别以 3-氨基吡啶、*p*-氨基苯甲酸和氨基胍取代二甲基亚砷得到三类衍生物可增强对拓扑异构酶 II 的抑制, 提高了对乳腺癌、结肠癌的活性^[90]. 钌的其他芳香络合物[Ru(II)(η^6 -arene)(en)X](**35**)也对卵巢癌细胞表现了较好的活性, 活性基本与卡铂相

当, 且与顺铂无交叉耐药性^[91].

此外, 钛和镓类化合物超分子也已引起重视, 一些络合物已进入临床试验阶段. 如布多替钛(budotitan, **36**)是由Keppler在1982年首次发现的, 现已完成 II 期临床研究, 对腹水癌和实体瘤有较好的活性, 在治疗结肠癌方面强于 5-氟尿嘧啶. 二氯二茂钛(**37**)现已进入 II 期临床研究, 对膀胱癌、腺癌和非小细胞肺癌表现了一定的活性, 但具有一定的肾毒性^[92]. 此外, 二氯二茂钛聚集在细胞核染色质周围, 与DNA结合, 可以抑制DNA合成, 从而诱导细胞凋亡. 二氯环戊二烯钛还能够抑制拓扑异构酶, 显示具有生物活性.

镓类抗肿瘤化合物的 I、II 期临床研究多为镓的无机盐, 如硝酸镓、氯化镓等, 这些化合物均具有良好的抗肿瘤活性, 但毒副作用也较强. 为降低毒性, 研究制备了许多有机镓类络合物超分子. 络合物 **38**和**39**均处于 I 期临床研究中. I 期临床试验显示超分子 **38**可抑制前列腺癌和多发性骨髓瘤^[93]. 络合物 **39**可抑制体内癌细胞增殖, 具有诱导细胞毒性及抗高钙血症恶性肿瘤的作用, 但其水溶性差, 只能以片剂形式口服^[94]. 在 I 期临床试验中分别有 1/4 和 2/4 的肾细胞癌患者病情得到好转, 表明 **39**对这种肿瘤有显著的抑制作用^[95]. 铂类络合物与 **39**键连后, 其在体外显示比无机镓盐更强的抗癌活性, 口服后效果强于氯化镓.





1.5 高分子类抗癌超分子

一些抗癌药物由于溶解性、稳定性、靶向性及安全性差等原因,严重影响药物的治疗结果.采用新型的给药系统有助于解决这一难题.在这些给药系统中最常用且研究最多的是以聚合物作为给药载体,将药物包裹或嵌入这些载体材料制成各种类型的超分子药物,如脂质体和纳米微粒^[96]等.脂质体和纳米微粒给药系统具有增加药物溶解度、延长药物在体内的滞留时间、增强药物的靶向性及降低毒性、克服抗肿瘤多药耐药等优点.目前已有许多此类药物用于临床,有效降低抗癌药物的副作用、预防癌症以及由癌症恶化和化疗所引起的疼痛^[97],使在现有药物的基础上采用新的、更好的化疗方法成为可能.

抗肿瘤脂质体药物一直是国内外开发成脂质体药物的重要研究领域之一,已有许多抗癌药物脂质体出现,如紫杉醇磁性脂质体、顺铂隐形脂质体SPI-077和奥沙利铂脂质体Lipoxal等铂类抗癌脂质体、阿霉素热敏质脂质体、阿霉素长循环脂质体DOXILR等.研究发现将阿霉素用聚乙烯乙二醇的脂质体包裹后,能提高阿霉素的安全有效性,降低其毒副作用.临床前研究表明,阿霉素脂质体能够缓解和治疗多种癌症,如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤、肉瘤和骨髓瘤等,其在辅助疗法上也有应用.此外还发现阿霉素脂质体可以透过血脑屏障发挥作用,从而抑制中枢神经系统肿瘤.抗肿瘤药长春新碱(vincristine)或曲妥单抗(trastuzumab)的脂质体具有协同效应及增效作用.脂质体能克服多药耐药,可能与增加药物在细胞内的浓度及脂质体药物与P-糖蛋白相互作用有关,脂质体药物对治疗多种癌症具有良好的应用前景^[98].因此发展脂质体作为长循环制剂,开发新的、在肿瘤局部高浓度聚集药物的各种脂质体制剂,将是改进抗肿

瘤药物的新趋向之一.

纳米微粒是一种亚微量聚合胶体颗粒^[99].近年来,纳米材料的临床价值日益明显,纳米微粒作为癌症治疗时的给药载体备受青睐^[100].纳米疗法提高了药物在肿瘤组织上的累积,减慢肿瘤生长.有部分抗癌药物的纳米微粒已被FDA批准用于临床.目前研究较多的是紫杉醇、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、阿霉素和铂类药物等纳米微粒,有的甚至采用纳米技术改进PDT治疗效果.研究发现采用纳米沉淀法制得的紫杉醇纳米微粒,与传统方法如加增溶剂、环糊精包合等活性相当,但释药速度更快且大大延长其作用时间^[101].活性测试发现其浓度为0.025 μg·mL⁻¹时可导致70%的NCI-H69小细胞肺癌失活^[102].

阿霉素是通过抑制癌细胞体内核苷酸的合成而达到抗癌的目的^[103],与纳米微粒结合的研究多与其将阿霉素定向传递给癌细胞组织以及降低阿霉素的副作用有关.葡聚糖-阿霉素嵌入壳聚糖纳米微粒中,静脉注射给药后,发现小鼠肿瘤体积减小,且效果明显优于葡聚糖-阿霉素^[104].又如,有些纳米微粒是由两亲的嵌段共聚物通过自组装形成的,它们具有单一的核-壳结构,疏水核可以作为疏水性药物的载体,而亲水壳则可以使微粒在水溶液中稳定存在^[105-107].这些纳米微粒可以增加药物的溶解性,延长作用时间,但不能对癌细胞位点产生高效靶向作用.因此,有研究发现了一种新型的二元靶向作用方法,可使肿瘤细胞的给药效率达到最大程度.如叶酸盐-聚乙二醇-聚己内酯(folate-PEG-PCL),包裹超顺磁性Fe₃O₄,作为阿霉素的载体递药给肿瘤细胞.这种二元靶向作用方法为在化疗中提高给药效率和肿瘤专一性提供了可能^[108].

铂类是目前在临床上应用最广泛的抗癌类药物之一,发展以纳米微粒作为肿瘤细胞的递药系统具

有重要意义^[109], 其不仅可以增强该类药物的稳定性, 防止其快速分解, 还能有效控制药物的释放, 增强络合物抗癌活性. 如顺铂与PDEA-PEG纳米微粒结合后, 对SKOV-3 细胞的细胞毒性强于顺铂单体. 对小鼠体内腹膜内卵巢肿瘤的研究表明, 顺铂/PDEA-PEG纳米微粒的诱发脱噬作用的能力约为顺铂的两倍. 铂(IV)络合物 **40** 本身对睾丸癌细胞无毒, 但附着在单层纳米层表面(SWNTs)后, 细胞毒性得到显著提高^[110]. 这主要是由于水溶性的纳米管通过细胞内吞作用嵌入Pt(IV)络合物中, 使局部浓度比未附着前提高了六倍, 然后在酸性条件下, 经过还原及轴配体的丢失, 最终释放其中心络合物顺铂, 表现细胞毒性.

2 抗炎镇痛类超分子

炎症是机体对有害刺激产生的一种防御反应, 保护机体免受异物或致病因素的侵袭, 临床主要表现为红、肿、热、痛及功能障碍. 镇痛抗炎药是一类具有解热镇痛、抗炎、抗风湿作用的药物, 由于其特殊的抗炎作用, 1974年在意大利米兰召开的国际会议上将本类药物又称为非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 阿司匹林即是这类药物的代表^[111].

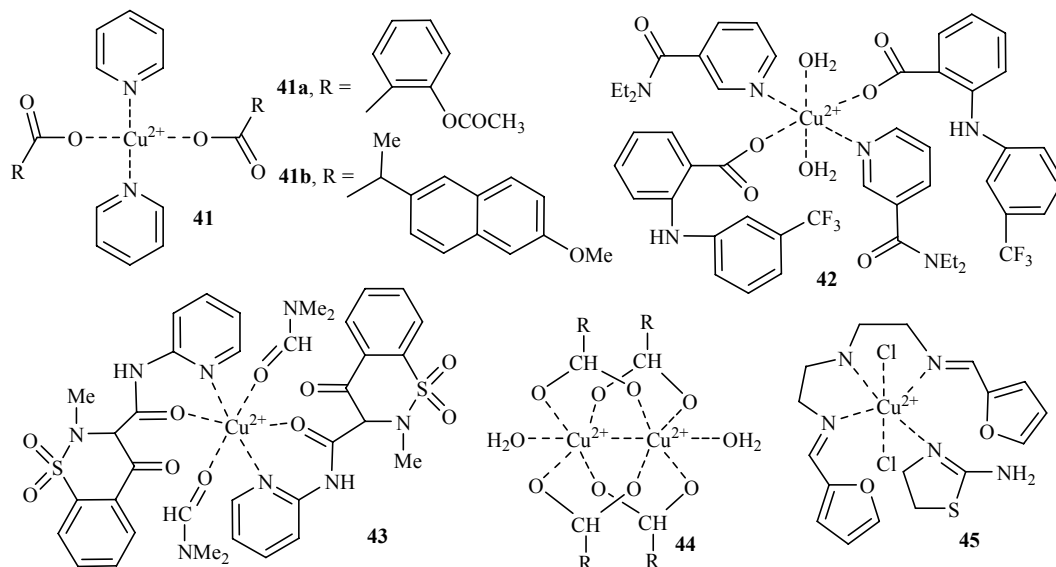
首个NSAIDs阿司匹林的问世, 标志着人类开始使用合成药物治疗炎症. 此后, NSAIDs 增至百余个

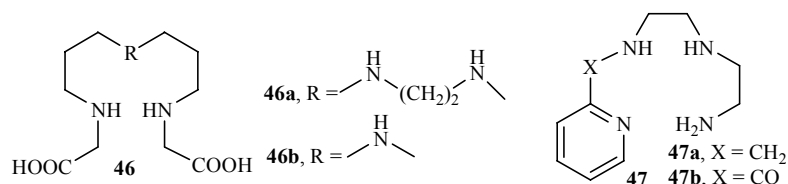
品种, 成为控制骨性关节炎和治疗类风湿性关节炎症状的首选药物. 然而, 严重的胃肠道不良反应限制了NSAIDs的应用. 将非甾体类抗炎药与金属离子络合后则可有效降低该类物质胃肠道副反应, 有的甚至提高了镇痛抗炎作用.

在众多NSAIDs金属络合物中研究最多最成熟的就是Cu-NSAIDs络合物^[112]. 较早NSAIDs铜络合物的研究始于1976年, Sorenson等发现铜与NSAIDs形成的络合物在动物体内的抗炎活性强于相应的母体药物, 如阿司匹林的Cu(II)络合物抗炎活性是阿司匹林的30倍. 迄今为止已经报道的具有抗炎活性的Cu(II)络合物有140多种, 大致可分为单核铜络合物和双核铜络合物, 如单核铜络合物**41~43**^[113]以及布洛芬、萘普生、托美丁、双氯芬酸和吲哚美辛的双铜络合物**44**^[114~116].

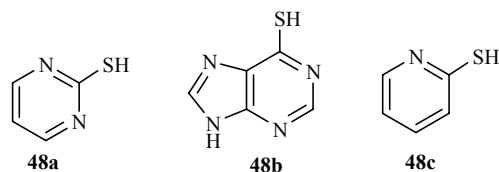
鉴于Cu-NSAIDs显著的抗炎活性, 在此基础上又开发了一些具抗炎活性的其他铜络合物超分子, 如铜络合物**45**, 其抗炎活性略低于吲哚美辛^[117]. Jackson研究组设计合成了多种不同氮类配体与铜的络合物, 其中配体**46**和**47**的Cu(II)络合物生物半衰期较长, 且生物利用度高, 有望成为临床抗关节炎药物^[118].

此外, 其他金属如Zn(II)、Pd(II)、Sn(IV)和Ru(II, III)等与非甾体类抗炎药物的络合物也可起到降低毒副作用和增强母体化合物活性的作用.





将阿司匹林、烟酰胺与锌离子形成的络合物超分子佛立沙(wuyisa)后, 不仅改善了阿司匹林的胃肠道刺激性, 还有效地提高了其镇痛抗炎作用. 吲哚美辛、阿司匹林等与锌制成络合物超分子对胃肠道的刺激比母体药物显著降低^[119,120]. 锌(II)-巴氯芬络合物超分子的止痛活性也强于其母体药物^[121]. 最近报道了一系列配体 **48a~c**与Pd(II)形成的络合物超分子^[122], 其抗炎活性比标准药物 Declofenac 强 10%~15%. 此外很多Sn(IV)/Ru(II, III)-NSAIDs类络合物也被合成并通过了结构确认^[123,124], 但对其活性的研究相对较少. 以 2-马来酰亚胺基乙酸为配体的有机Sn(IV)络合物止痛活性强于其母体, 而以酞酰亚胺基-4-甲基戊酸(PMPA)为配体的Sn(IV)络合物的止痛活性弱于其母体^[125,126].



NSAIDs除了可通过制备成有机金属络合物超分子降低毒副作用外, 还可将其与环糊精(CD)及其衍生物制成络合物超分子来改善其药效学和药代动力学性质. 吲哚美辛的CD包结络合物, 不引起溃疡副作用. 萘普生- β -CD包结络合物明显改善萘普生的溶解度, 提高溶出速率, 促进吸收, 降低胃肠道刺激性, 且萘普生经 β -CD包合后其光毒性明显降低^[127]. 此外布洛芬与 β -CD的包结络合物也能显著提高其在机体的溶解性、吸收速率和生物利用度. 溶解度呈pH值依赖型的CD衍生物形成的包结络合物可将药物送到作用部位. 如琥珀酸泼尼松龙(PDSuc)与 α -CD形成的包结络合物口服后的抗炎作用与泼尼松龙(PD)单独服用时相当, 而包结络合物的全身不良反应比单独口服PD时减少, 这可能与包结络合物在大肠内专一降解有关^[128].

超氧化物歧化酶(SOD)是一种重要的氧自由基

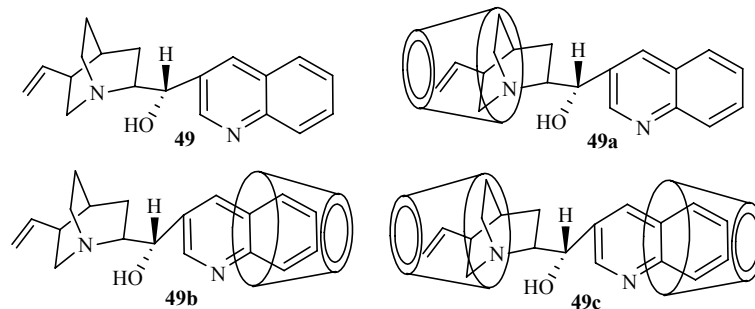
清除剂, 主要用于炎症病人的治疗, 是一种新型的抗炎制剂. 但SOD在应用方面存在以下缺陷: 半衰期短, 易受蛋白酶水解而失活, 分子量偏大和不易透过细胞膜等. 为解决以上问题, 人们尝试对SOD进行分子修饰, 国内外多用一些水溶性高分子物质如聚乙二醇(PEG)、右旋糖酐、淀粉等作为辅助材料^[129]. 近期首次报道了一种含有过氧化氢酶CAT和SOD的双酶型超分子体系, 该超分子体系的抗炎活性是SOD的 4.5 倍, 这种采用超分子体系修饰SOD的方法还处于初步研究阶段, 显示具有良好的发展前景^[130].

3 抗疟类超分子

疟疾为当今世界公共卫生的突出问题之一, 是世界上流行最广、危害最大的寄生虫病. 近些年, 对多种临床使用的抗疟药具有耐药性的恶性疟原虫迅速扩散, 严重削弱了抗疟药物的治疗效果, 临床上迫切需要具有不同于正在使用的抗疟药物的结构和作用机制的新药物. 研制并开发新型抗疟药对控制全球疟疾具有重大意义.

金鸡纳宁(cinchonine, **49**)是较早的抗疟药物. 为改善其水溶性, Liu等^[131]将其与环糊精制备成包结络合物, 可能形成 **49a**、**49b**和 **49c**三种超分子, 包合后显著地改善了金鸡纳宁的溶解性. 青蒿素是使用最广泛的抗疟类药物之一, 但其水溶性差, 难以口服的方式给药, 且半衰期短. 将其与环糊精制成络合物超分子, 水溶性得到了很大改善, 并提高了其口服生物利用度^[132].

有机金属络合物作为一种新型抗疟超分子, 备受关注. 二茂铁因其独特的夹心结构及电化学性质, 被广泛应用于生物学研究及药物设计中. 二茂铁啉(ferroquine, **50**)是较早使用的含二茂铁结构的抗疟类络合物, 其处理过的小鼠存活率远远高于现有药物处理过的对照组的存活率, 且可以长期稳定的在生物体内表现出抗疟活性. 二茂铁啉现已成为抗疟类

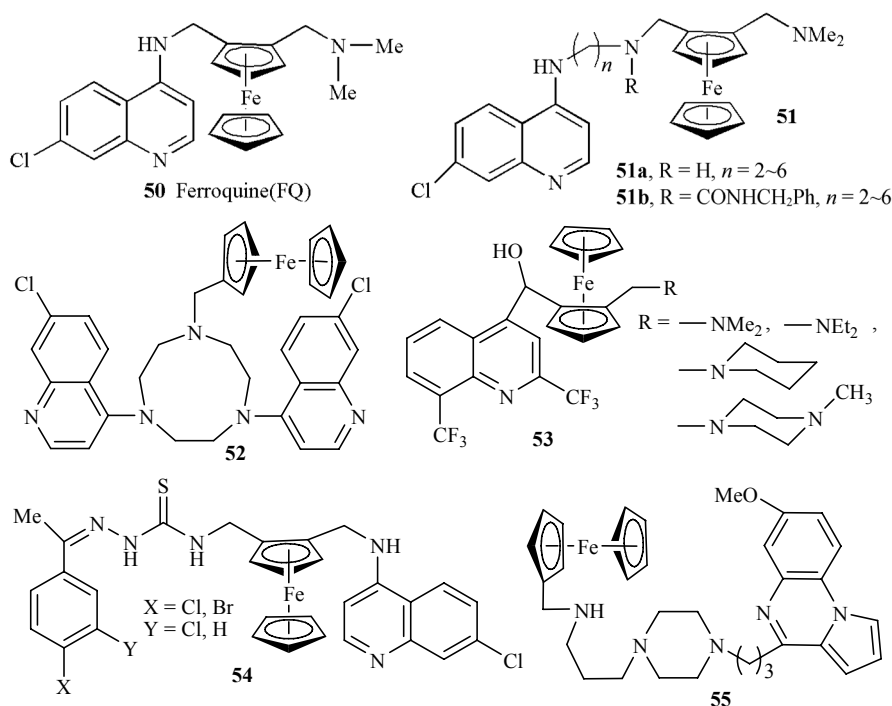


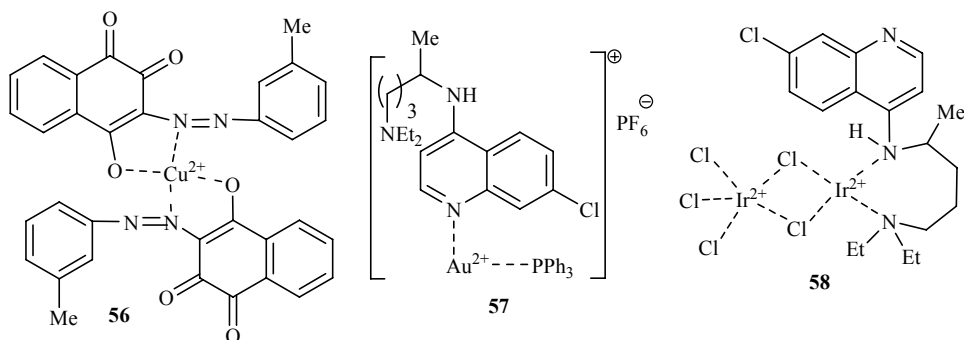
候选药物,也是唯一一个含有茂金属结构的候选药物,已完成 I 期临床,WHO 推荐二茂铁喹将以青蒿酯作为参照进行 II 期临床试验^[133].

基于 **50** 优良的抗疟活性,近几年合成了大量的二茂铁喹类衍生物. 络合物 **51** 就是一类二茂铁喹的衍生物,结果显示这类络合物超分子的活性大多优于参照药物氯喹,7 位取代的 4-氨基喹啉基团和亚甲基链的长度对其抗疟活性的强弱有着显著的影响^[134]. 二茂铁三氮环壬烷喹啉 **52**^[135]对耐氯喹镰状疟原虫 Dd2 菌株的 IC_{50} 值为 $(62 \pm 12) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 高于氯喹 ($IC_{50} = (94 \pm 8) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 但低于二茂铁喹 ($IC_{50} = (13 \pm 1) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 可见络合物 **52** 是一种有发展前景的抗疟超分子. 而二茂铁甲氟喹类似物 **53** 抗疟活性低于其

相应的母体化合物^[136]. 将缩氧硫脲类抗疟药 TSC 和二茂铁喹连接起来得到一种新型的二茂铁类络合物 **54**^[137], 其抗疟活性较好, 大多优于参照药物二茂铁喹和氯喹, 可能与该类络合物都含有氨基喹啉有关. 最近又报道了一类新型的二茂铁吡咯并[1,2-a]喹啉类衍生物, 其抗疟活性普遍强于氯喹, 特别是络合物 **55** 显示最有潜力成为抗疟候选药物, 但其毒性较大, 还有待进一步的结构修饰^[138].

铜(II)络合物也显示具有抗疟活性. 吡啶-2-羧基酰胺脒与 Cu(II) 络合后, 其抗疟活性得到了显著提高^[139], 此研究结果引起了人们对有机铜类络合物抗疟的极大兴趣. 铜(II)与布帕伐醌(buparvaquon)的络合物 $[\text{Cu}(\text{buparvaquone})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ 对镰状疟原虫的





抑制活性强于布帕伐醌与Ni(II)、Co(II)、Fe(II)和Mn(II)等金属的络合物^[140], 且[Cu(buparvaquone)₂(C₂H₅OH)₂]在体内外的抗疟活性都强于母体布帕伐醌。络合物超分子 **56** 抗镰状疟原虫的活性较好, 其ED₅₀值为 3.5 μg·mL⁻¹^[141]。

由此可见, 有机铜络合物也是一类很有发展前景的抗疟类超分子。随着进一步发展, 相信有机铜络合物可望成为仅次于二茂铁类络合物的抗疟药物。除了上述二茂铁及铜络合物超分子可应用于抗疟外, 其他一些金属络合物也具有较好的抗疟活性, 如氯喹与Au和Ir形成的络合物 **57** 和 **58** 活性都强于母体氯喹^[142,143], 可用于耐氯喹的疟原虫治疗。

4 抗菌类超分子

过去 20 年里, 危害人类生命的感染的频率和类型不断增加。特别是近年来多药耐药菌株的不断出现, 打破了万古霉素作为抗菌药的最后一道防线。临床应用广泛的合成抗菌药喹诺酮类、磺胺类药物和β-内酰胺类、氨基糖苷类抗生素等药物对这些耐药菌不能起到有效的抑制作用, 甚至近 10 年内出现的作用机制完全不同于上述药物的噁唑烷酮类药物也不能满足临床的需要。因此迫切需要开发出具有新作用机制和降低产生耐药性的新型抗菌剂^[144]。

近些年来, 人们发现过渡金属与抗生素或其他潜在抗菌化合物形成的络合物大部分具有比配体本

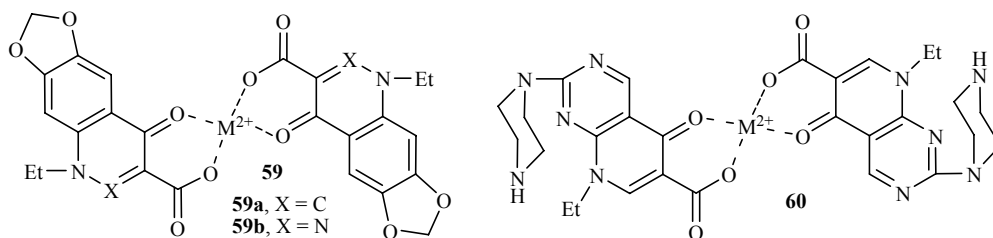
身更好的抗菌活性, 从这些络合物超分子中筛选出良好活性的药物分子成为药物分子设计与合成的一个热点领域。根据配体的结构不同可以将抗菌络合物超分子分成喹诺酮类、磺胺类、席夫碱类、缩氨基脲类和大环类等。

4.1 喹诺酮类抗菌超分子

喹诺酮类药物是一类重要的合成抗菌药物。自 1962 年萘啶酸进入临床应用以来, 喹诺酮抗菌药物已由第一代发展到第四代, 起到治疗各种感染的作用。许多作者对这些药物的作用机制、构效关系与活性等进行了综述^[145,146]。研究发现喹诺酮类药物与DNA的结合是通过过渡金属离子的中介作用实现, 因此研究喹诺酮类抗菌药物与金属离子的配位化学及其生物活性在生物学和药学上具有重要意义。

奥索利酸(oxo)属于第一代喹诺酮类抗菌药物, 用于治疗泌尿道感染。将奥索利酸制备成Cu(OXO)₂(H₂O)、UO₂(OXO)₂、MoO₂(OXO)₂金属络合物超分子 **59a**, 其活性均低于奥索利酸本身^[147,148]。在铜的奥索利酸络合物中引入其他的配体, 如 1,10-邻二氮菲、2,2'-二吡啶、2,2'-二吡啶胺也不显著影响微生物的生长。西诺沙星与软酸有毒重金属离子镉的金属络合物 **59b**, 其抗多种革兰氏阳性菌与铜绿假单胞杆菌(*P.aeruginosa*)的活性与西诺沙星相当。

吡哌酸(HPPA), 是用于治疗G⁻菌引起的泌尿道



感染的第二代喹诺酮类抗菌药, 在没有外源性代谢系统中严重损伤DNA. 文献报道了吡哌酸与金属Ca(II)、Sr(II)、Ba(II)和Sn(IV), 铜系金属La(III)、Ce(III)、Pr(III)、Nd(III)、Sm(III)、Tb(III)、Dy(III)和Y(III)以及Cu(II)和Mn(II)的络合物, 结果显示这些配位金属参与了HPPA的抗菌活性. 近期报道的吡哌酸与VO(II)、Mn(II)、Fe(II)、Co(II)、Ni(II)、Zn(II)、MoO₂(II)、Cd(II)、UO₂(II)形成的系列络合物超分子 **60** 中, UO₂(II)络合物对大肠杆菌(*E.coli*)、铜绿假单胞杆菌和金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)具有较好的抑制活性, 其MIC值为 8 μg·mL⁻¹[149].

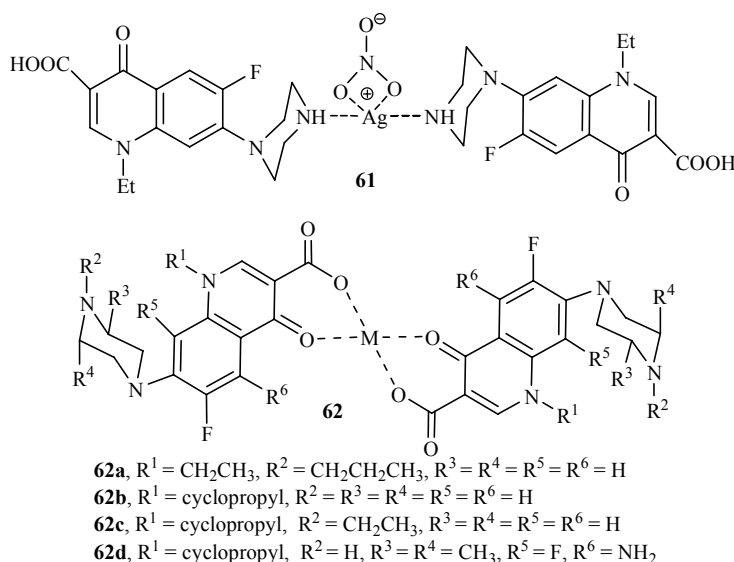
诺氟沙星是临床应用较广的氟喹诺酮类药物, 许多工作报道了诺氟沙星的金属络合物的活性, 如银、钨、铜和金的络合物和诺氟沙星铜吡啶三元络合物. 在这些络合物中, 诺氟沙星中的哌嗪基也参与了与Ag和Au的配位, 得到的诺氟沙星银络合物 **61** 可用于防止人烧伤后引起的细菌感染, 其抗菌作用强于磺胺嘧啶银和磺胺嘧啶锌[150]. 且上述金属络合物抗铜绿假单胞杆菌的活性高于诺氟沙星, 但是对枯草杆菌(*B. subtilis*)的作用则相反[151].

N-丙基诺氟沙星(pr-norf)是诺氟沙星的哌嗪环上N-丙基化的产物, 抗菌谱与诺氟沙星相同. 络合物超分子 **62a**显示出较好的抗菌活性. 其中UO₂(pr-norf)₂抗金黄色葡萄球菌的活性高于自由的pr-norf, 其MIC值为 4 μg·mL⁻¹. VO(pr-norf)₂和MoO₂(pr-norf)₂对金黄

色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞杆菌的抑制活性与配体相当, 其余络合物的活性却低于配体[152]. 引入其他N供体与铜形成的三元络合物的抗菌活性也较高, 其活性高于自由的pr-norf, 其中N供体为 1,10-邻二氮菲时抗菌活性要优于其他N供体[153], 尤以Cu(pr-norf)(phen)Cl抗铜绿假单胞杆菌的活性最好, 其MIC值均为 0.25 μg·mL⁻¹[154].

环丙沙星与恩氟沙星的自由配体与金属络合物 **62b**和 **62c**的抗菌活性与上述金属络合物相似. 值得注意的是, 环丙沙星与铋(III)的络合物有望用于治疗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)引起的胃溃疡[155], 其铜络合物的抗菌活性与细菌所处的生长期有关, 对于处于生长期的细菌, 其抗菌活性低于环丙沙星, 而对于静止期的细菌, 则这种作用相反[156]. 喹诺酮类铜络合物的活性对G⁻菌的活性较相应的配体高, 恩氟沙星(ern)的铜络合物对大肠杆菌和铜绿假单胞杆菌的MIC值均为 0.125 μg·mL⁻¹[157], 这种观察结果也存在于诺氟沙星的铜络合物中.

施帕沙星(Hsf)是第三代喹诺酮类抗菌药物, 可用于治疗慢性支气管炎和后天免疫性群体肺炎的急性加重. 该药具有较好的生物利用度, 一天给药一次. 有关施帕沙星金属络合物的研究报道较少, 由于喹诺酮类铜络合物表现出来的良好抗菌活性, 因此对施帕沙星的络合物的抗菌活性研究主要为其铜络合物 **62d**. 络合物Cu(sf)₂对铜绿假单胞杆菌的MIC值



为 $0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与施帕沙星相当; 其对大肠杆菌的活性优于施帕沙星, 加入其他N供体得到的铜络合物其活性也较高, 如 $\text{Cu}(\text{sf})(\text{phen})\text{Cl}$ ^[158].

4.2 磺胺类抗菌超分子

磺胺及其磺胺衍生物是临床上最早用于治疗细菌感染的抗菌药物. 近些年来一些金属磺胺络合物由于其活性优于络合前的配体和相应的金属盐引起了人们的广泛关注, 特别是磺胺嘧啶银, 是典型的用于治疗烧伤的重要抗菌药物, 效果优于磺胺嘧啶和硝酸银. 另外一些杂环磺胺的金属络合物, 如磺胺异噁唑、磺胺吡啶、磺胺嘧啶、磺胺噻唑等的金属络合物的活性也得到广泛研究^[159].

磺胺异噁唑金属络合物 **63** 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌以及结核分枝杆菌显示出有效的抑制活性. 其中 **63a** 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的活性与磺胺异噁唑相当, 而 **63b** 对上述细菌的抑制活性则优于其配体, 但是对结核分枝杆菌没有活性. 铜络合物 **63b** 活性较高的原因可能是其可以有效穿过含脂质较少的细胞壁, 并在细胞壁内释放出活性磺胺异噁唑. 磺胺甲基异噁唑 **64** 的 $\text{Au}(\text{I})$ 和 $\text{Ag}(\text{I})$ 络合物抗大肠杆菌、铜绿假单胞杆菌和金黄色葡萄球菌的活性优于其相应的配体^[160]. 这表明磺胺类金属络合物为新抗菌药物提供了新的希望.

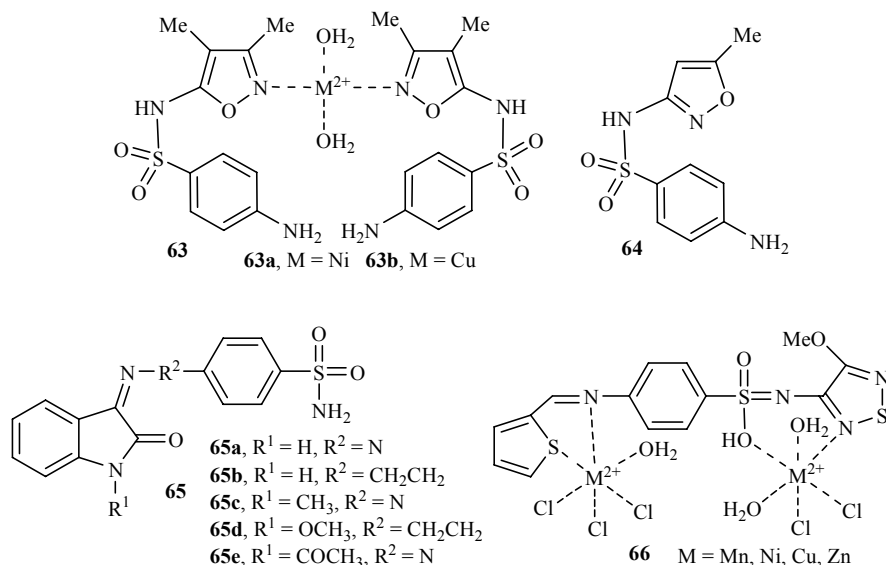
吡啶二满酮(isatin)是长期用于制备生理活性物

质的有效合成子. 将其引入磺胺, 得到吡啶二满酮衍生物 **65**, 其相应的 $\text{Co}(\text{II})$ 、 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Ni}(\text{II})$ 和 $\text{Zn}(\text{II})$ 络合物对蜡样芽胞杆菌(*Bacillus cereus*)、白喉杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、大肠杆菌、肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、斑疹伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、铜绿假单胞杆菌、金黄色葡萄球菌等菌显示出显著的抗菌活性, 对许兰(氏)毛菌(*Trichophyton schoenleinii*)、平滑念珠菌(*Candida glabrata*)、假性阿利什利菌病(*Pseudallescheria boydii*)、白色念珠菌(*C. albicans*)、黑曲霉菌(*A.niger*)、大小孢子菌(*Microsporum canis*)和须毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)等真菌也有抑制作用^[161].

在磺胺甲氧嘧啶中通过席夫碱连接一个噻吩结构, 得到的新化合物具有广谱抗菌、抗真菌活性, 其活性与对照药物氯霉素相近, 而其 $\text{Mn}(\text{II})$ 、 $\text{Co}(\text{II})$ 、 $\text{Ni}(\text{II})$ 、 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Zn}(\text{II})$ 、 $\text{Cd}(\text{II})$ 金属络合物 **66** 的抗微生物活性显著增强^[162].

4.3 席夫碱类抗菌超分子

含有 N 和 O 供体的席夫碱金属络合物拥有独特的构型和结构不稳定性, 易受到分子环境的影响. 金属中心周围的环境如配位几何形状、配位体的数目以及供体基团是金属蛋白质发挥特殊生理功能的关键. 含有酚羟基的席夫碱、含有三个 N 的芳杂环席夫碱



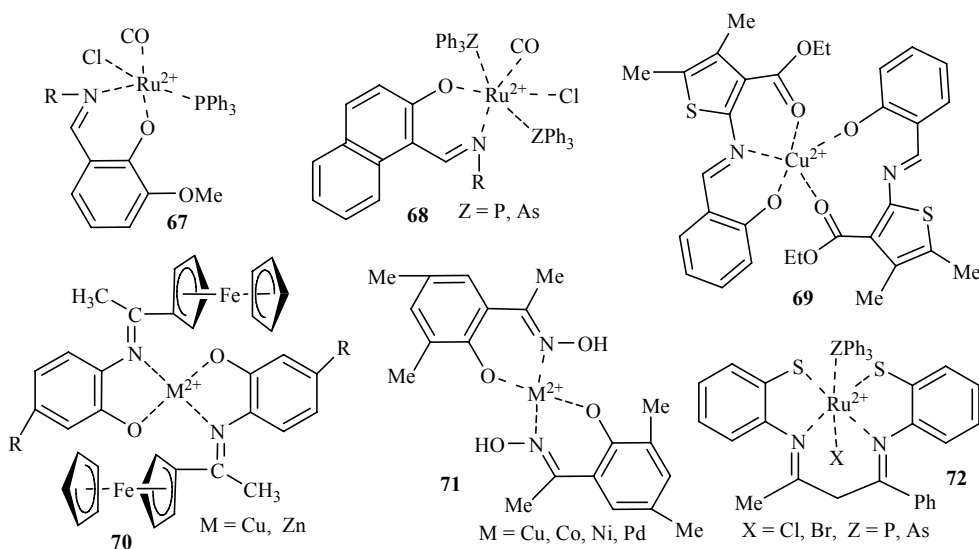
以及磷酸及其酯的过渡金属络合物等显示出不同程度的生物活性, 成为研究的热点, 在这些络合物的活性研究中, 尤以铜络合物最为突出, 已有相关的综述作了报道^[163].

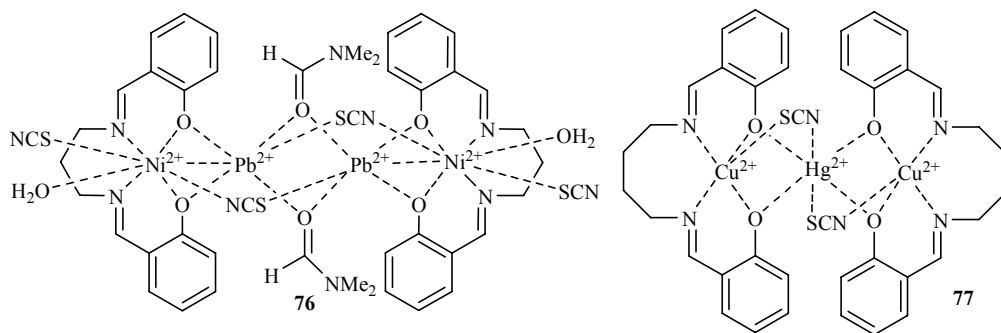
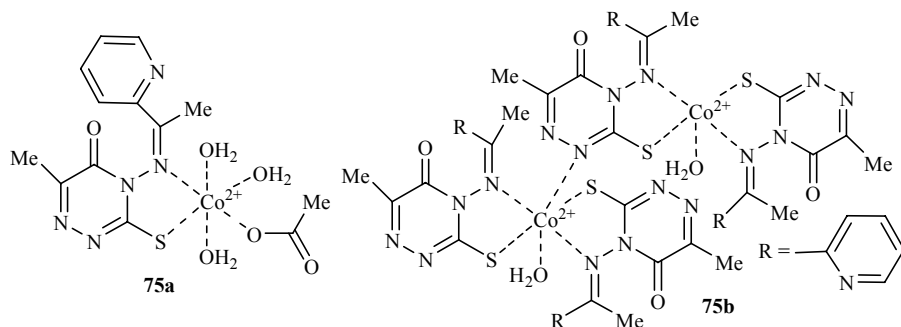
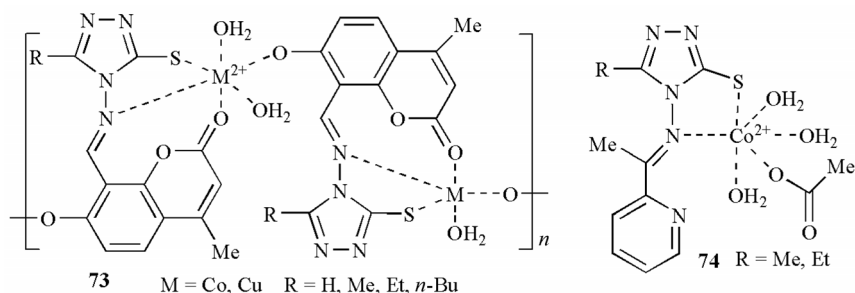
含酚羟基的席夫碱配体的 N 和 O 供体, 可与多种金属配位, 发挥其生物学活性, 如香草醛的席夫碱铜络合物 **67** 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有一定的抗微生物活性, 其活性高于相应的配体^[164]. 在与 **67** 结构相似的萘亚胺铜络合物 **68** 中其配体并无生物活性, 其络合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌显示出具有中等的抑制活性^[165]. 水杨醛与氨基噻酚缩合而成的席夫碱具有中等的抑制金黄色葡萄球菌与溶血性链球菌(*S. hemolyticus*)的活性, 与金属螯合后其活性显著增强, 其中铜络合物 **69** 的活性与链霉素相当^[166]. 含有苯酚的二茂铁席夫碱铜和锌络合物 **70** 对大肠杆菌、枯草杆菌和白色念珠菌显示较好的抑制作用, 且此种抑菌作用是因为螯合作用产生, 而非配体本身的作用^[167]. 邻羟基苯乙酮(AP)的衍生物脞是广泛应用的具有重要生物活性的配体, 其与 Cu(II)、Co(II)、Ni(II) 和 Pd(II) 所形成的络合物 **71** 的抗真菌活性明显高于相应的配体, 且铜络合物的活性最佳^[168]. 除了含有酚羟基的席夫碱金属络合物具有不同程度的抑菌活性之外, 含有苯硫基的络合物也同样具有较好的生物活性, 如钌络合物 **72**^[169].

含有三个 N 的芳杂环如三唑与三嗪具有广泛的生物活性, 如抗结核、抗菌和抗真菌等. 在席夫碱中

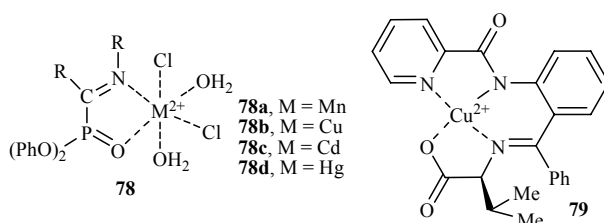
引入这些分子可显著提高其生物活性. 1,2,4-三唑的钴和铜络合物 **73** 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌(*S. pyogenes*)、铜绿假单胞杆菌和斑疹伤寒沙门氏菌等 5 种细菌以及烟曲霉菌、黄曲霉菌(*A. flavus*)和分支孢子菌 3 种真菌具有较好的抑制活性, 且活性优于相应的配体. 这些金属络合物对真菌的抑制活性略低于氟康唑^[170]. 含三唑的钴络合物 **74** 也显示出较好的抗微生物活性, 在浓度为 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时抗枯草杆菌、大肠杆菌和铜绿假单胞杆菌活性高于对照药物环丙沙星、氯霉素和链霉素^[171]. 含有 N 和 S 螯合配体的三嗪衍生物与 Co(II) 按照 1:2 配位时 (**75b**), 其对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)和枯草杆菌的 MIC 值分别为 8、8 和 $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 1:1 配位时(**75a**)对斑疹伤寒沙门氏菌和大肠杆菌的 MIC 值 8 和 $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. 这可能与该络合物可以较好扩散进细胞壁或者较好与细菌细胞壁相互作用有关^[172].

异多核络合物也具有较好的生物活性. 含酚羟基的四齿配体与金属 Ni 和 Pb 同时配位得到的络合物 **76** 具有较好广谱抗菌活性, 其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌、产气肠杆菌(*E. aerogenes*)具有较好的活性, 对前两种菌株的 MIC 值为 $15.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 此外其对真菌烟曲霉菌也有一定的抑制活性^[173]. 由硫氰根桥链的 Cu(II)-Hg(II)-Cu(II) 的络合物 **77** 也显示出显著的抑菌活性, 其抗真菌的效果优于对照药酮康唑^[174].





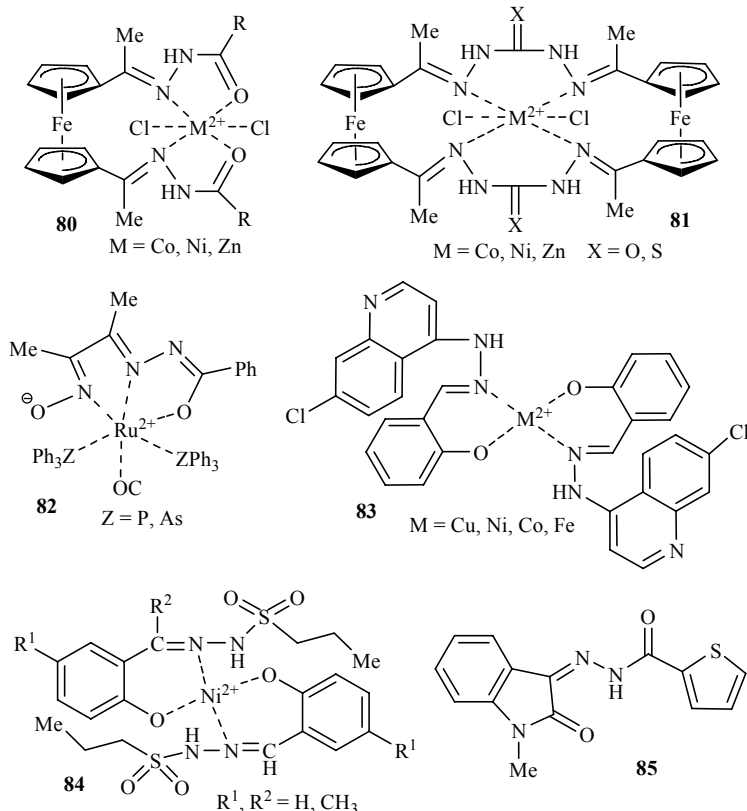
磷酸酯与过渡金属形成的络合物超分子 **78** 显示出极好的抗微生物活性, 其中尤以 HgLCl_2 (**78d**) 的活性最高, 其对金黄色葡萄球菌的抗菌活性优于所有对照药物如先锋必、舒普森(sulperazon)和红霉素等。此外由加压素(valine)衍生而来的络合物 **79** 显示出广谱抗菌活性, 对金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金葡菌 MRSA、枯草杆菌和黄色微小球菌 4 种革兰氏阳性菌和 6 种致病真菌白色念珠菌、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、红鞘硫细菌属(*Rhodotheca glutinis*)、酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisia*)、曲霉菌属具有显著的抑制活性, 对铜绿假单胞杆菌、大肠杆菌、普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)和肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)4 种革兰氏阴性菌显示中等的抑菌活性^[175]。



4.4 脲类抗菌超分子

脲类分子中 $\beta\text{-N}$ 可以与金属配位, 而 $\alpha\text{-N}$ 不参与配位, 具有有趣的立体化学性质。脲类络合物超分子显示出有效的抗真菌、抗细菌和抗增殖活性, 其在医药领域的研究与应用具有良好的前景。

含有二茂铁的脲及其硫脲的金属络合物 **80** 和 **81** 具有中等的抗菌和抗真菌活性, 且络合后活性显著增强^[176,177]。钆络合物在许多研究领域具有广泛的应



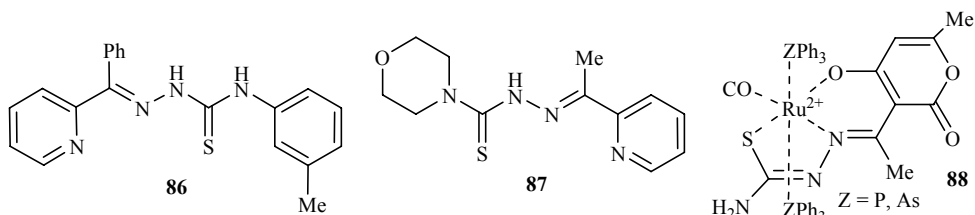
用, 含有脲的脲络合物 **82** 对所测试的微生物大肠杆菌、索氏致贺菌(*Shigella sonnei*)、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肺炎杆菌具有较好的抑制活性^[178]. 含有喹啉的脲金属络合物 **83** 的抗菌活性更强^[179]. 脲与磺酰胺的金属络合物被发现可用于化学疗法. 新型磺酰脲的镍络合物 **84** 对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌、枯草杆菌及革兰氏阴性菌肠炎沙门(氏)菌和大肠杆菌具有中等的抑制作用^[180].

吡啶二满酮衍生物 **85** 与二价金属离子 Co、Ni、Cu 和 Zn 形成的金属络合物对流感嗜血杆菌表现出强的抑制作用, 其 MIC 值在 0.15~1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间, 且对枯草杆菌也显示出较好的抑制作用, MIC 值在 3~25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间, 这些超分子还对絮状表皮癣菌也有较好的效果^[181].

4.5 缩氨硫脲类抗菌超分子

缩氨硫脲是优良的螯合配体. 继 20 世纪 90 年代发现 2-甲酰和 2-乙酰吡啶缩氨硫脲的金属络合物对临床致病菌的分离株及耐药株有抑制作用后, 许多工作报道该类络合物的抗微生物作用, 并发现该类超分子对革兰氏阳性菌的活性具有显著抑制活性, 而对革兰氏阴性菌的活性则较差.

研究发现缩氨硫脲与 Cu(II) 的络合物作为新型抗微生物药物可用于治疗临床真菌和细菌耐药的疾病. 吡啶取代的缩氨硫脲类的铜络合物显示出广谱抗真菌抗细菌活性, 化合物 **86** 的铜络合物对鼠伤寒沙门氏杆菌的 MIC 值为 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对白色念珠菌的 MIC 值为 0.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[182], 用吗啉环取代的化合物 **87**



与硝酸铋形成的络合物对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌和枯草杆菌具有极好的选择性抑制作用^[183]。

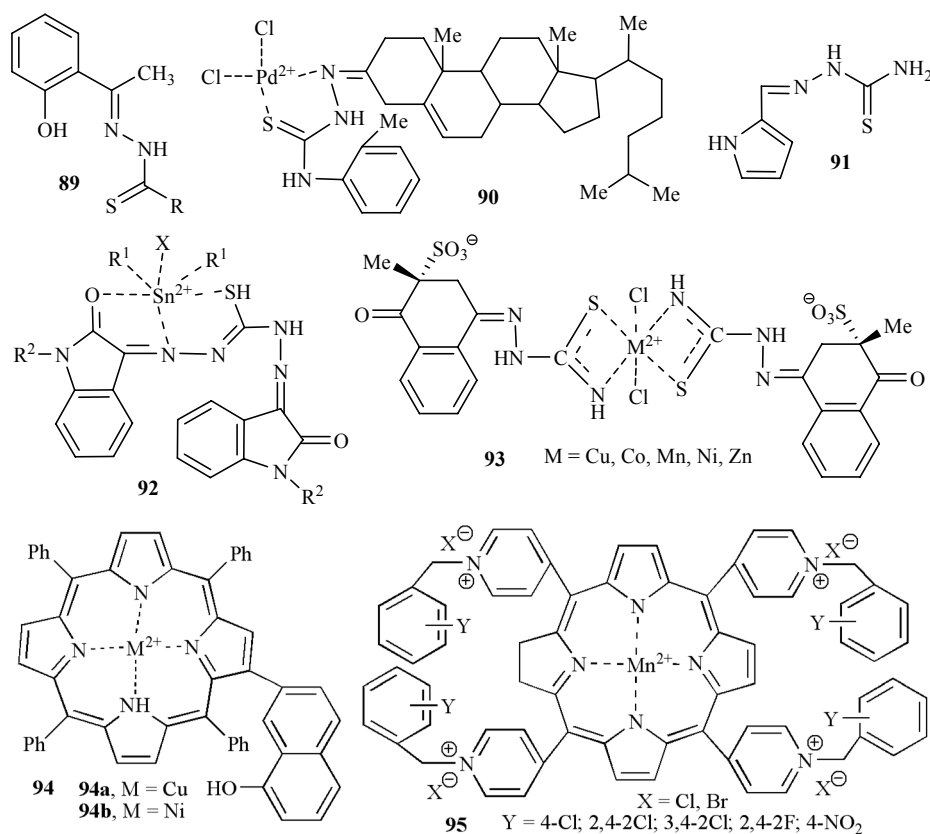
小分子CO和O₂与过渡金属的相互作用,特别是与含有N和O配位的钌金属相互作用在近年来引起人们的极大兴趣。新近研究得到的络合物 **88** 呈现出广谱抗菌活性,其对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌与白色念珠菌和烟曲霉菌显示出较好的抑制活性^[184]。又如2-羟基苯乙酮 *N*(4)缩氨硫脲衍生物 **89** 及其铜络合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等细菌以及白色念珠菌和黄曲霉菌等真菌具有显著抑制作用^[185]。甾体缩氨硫脲及其钯的络合物 **90** 对大肠杆菌、化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌的微生物活性研究表明,络合物 **90** 的抗菌活性与阿莫西林相当^[186]。吡咯2-羰基的缩氨硫脲衍生物 **91** 的铜络合物被证明是个广谱抗菌剂,其对枯草杆菌和大肠杆菌的 MIC 值为 12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,对青霉素敏感或耐药的金黄色葡萄球菌也有一定的抑制作用。其对真菌酿酒酵母菌的 MIC 值为 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,对热带念珠菌和烟曲霉菌的 MIC 值为 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[187]。

吡啶二满酮和 *N*-烷基吡啶二满酮的双缩氨硫脲

的锡络合物 **92** 显示出良好的抗菌活性,革兰氏阳性菌对其最为敏感^[188]。维生素K₁₃在人类生活中起到举足轻重的作用。维生素K₁₃缩氨硫脲的衍生物与过渡金属形成的络合物有望得到具有较好生物活性的超分子。络合物 **93** 对革兰氏阳性菌枯草杆菌和金黄色葡萄球菌的生物活性与盘尼西林相当,这些络合物对大肠杆菌的活性优于链霉素,尤其是铜络合物效果更佳^[189]。

4.6 大环类抗菌超分子

近年来大环络合物对细菌和真菌生长的毒性作用引起人们广泛的注意。卟啉络合物是一类良好的光动力治疗光敏剂,可用于细菌抑菌研究及临床治疗各种细菌感染的疾病,以及用于手术中的灭菌与消毒等。2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉络合物 **94** 对金黄色葡萄球菌的抑菌活性试验发现 **94b** 具有一定的光敏抑菌活性,在光照条件下当 **94b** 浓度达到 320 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,菌落数仅为 18。说明 **94b** 是良好的光敏剂,在光照下产生单线态氧来抑制金黄色葡萄球菌的生长^[190]。我们组设计合成的一系列锰超分



子卟啉 **95** 中, 所有金属络合物超分子均对金黄色葡萄球菌有良好的光动力抗菌作用活性, 而其非金属络合物的活性则相对较弱。且其金属络合物对真菌如白色念珠菌也有较好的光动力抗菌活性。

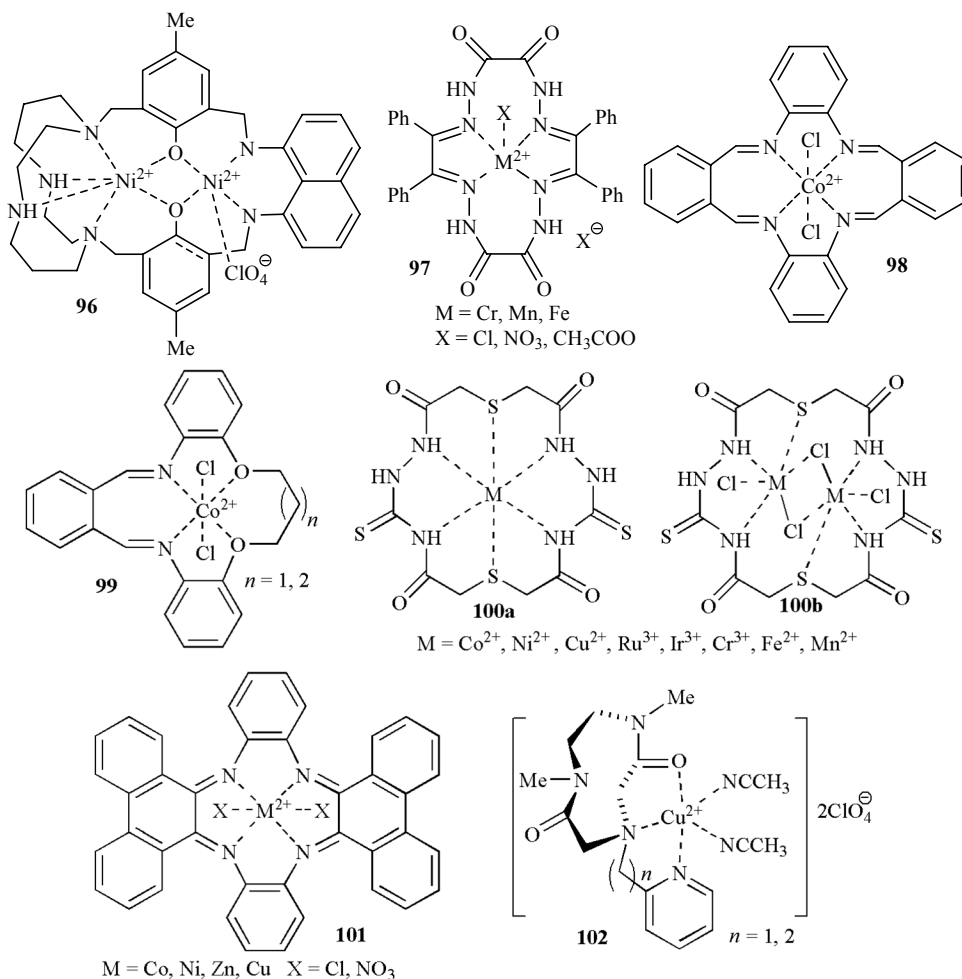
不对称大环双核 Ni(II) 络合物 **96** 对金黄色葡萄球菌、辣样芽胞杆菌、铜绿假单胞杆菌与肺炎杆菌也具有显著抑制作用, 其中对白色念珠菌显示很强的抑制效果^[191]。草酰肼与二苯甲酰基的大环络合物 **97** 对副伤寒沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均有较好的抑制活性, 一些络合物与对照药利奈唑胺活性相当^[192]。邻苯二甲醛衍生的大环 Co(II) 络合物也有显著的抑菌活性, 络合物 **98** 和 **99** 抗大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞杆菌的活性优于链霉素和氨苄西林, 对临床耐药菌株也有较好的抑制效果^[193]。氨基脲和硫二乙酸衍生的大环配体与 Ni(II) 的络合物 **100** 在浓度为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时对金黄色葡萄

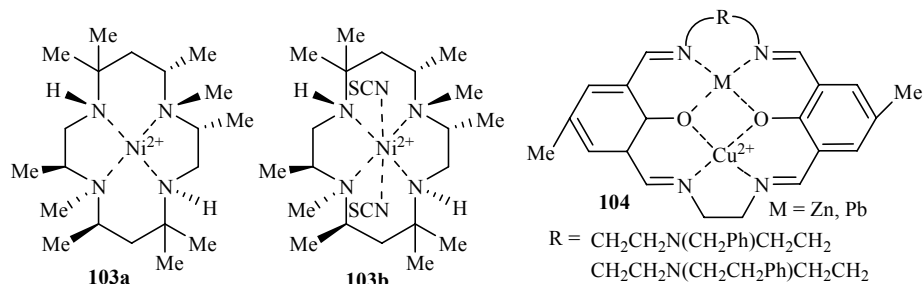
球菌的抑制率达到 90%, 且对真菌烟曲霉菌也有较好的抑制作用^[194]。芳香四氮大环的 Ni(II)、Cu(II)、Co(II) 和 Zn(II) 的络合物超分子 **101** 对细菌鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌与白色念珠菌和新生隐球菌也显示出较好的抗菌活性^[195]。脂肪大环络合物 **102** 也同样显示抗菌活性, 其对临床分离的耐药菌株铜绿假单胞杆菌和普通变形杆菌也具有较好的抑菌活性, 活性与庆大霉素相当^[196]。

多氮大环与 Ni 配位后得到的络合物 **103**, 其抗菌活性下降^[197]。而大环双核络合物 **104** 却具有较好的选择性抗菌活性, 对金黄色葡萄球菌具有中等的抑制作用^[198]。

4.7 其他类抗菌超分子

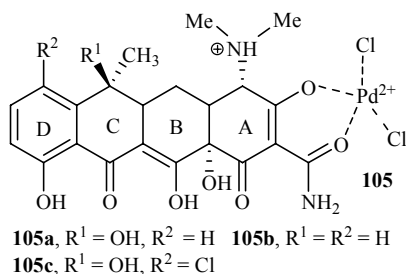
抗菌超分子除对以上几类研究较多外, 还涉及到其他结构形成的金属络合物, 包括本身是药物的





配体如四环素类、维生素类; 也有其他类配体如查耳酮类、邻二氮菲等。

四环素类药物(tetracyclines, TC)对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、支原体、衣原体、立克次氏体及原动物诸类均有抑制活性。该类抗生素如四环素、多西霉素和氯四环素对大肠杆菌具有相同的抑制活性。其与 $\text{Pd}(\text{II})$ 形成络合物 **105** 后, 对大肠杆菌的活性发生极大变化, 其中络合物 **105a** 抗大肠杆菌活性是四环素的 16 倍, 络合物 **105b** 是多西霉素的 2 倍, 而络合物 **105c** 的活性没有显著变化^[199]。



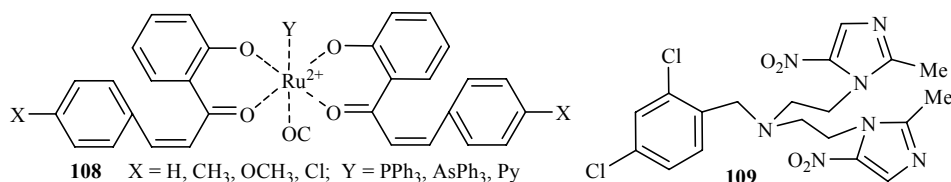
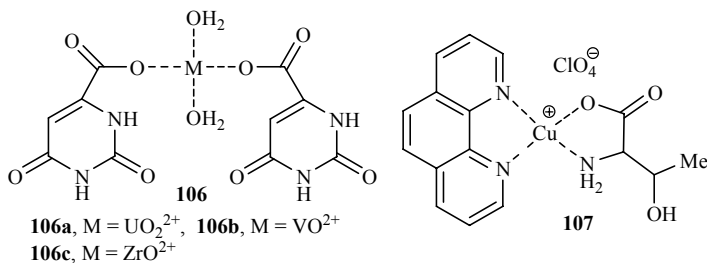
维生素 B_{13} 属于核酸碱基嘧啶类, 对老年人细胞, 特别对肝和胃肠道细胞的再生有重要作用, 还具有开发为抗癌药物的价值。它的重要性还在于它或它

的衍生物可与金属形成具有生物活性的络合物。经生物活性测试, 所合成的络合物 **106** 与配体维生素 B_{13} 相比, 对革兰氏阳性菌及阴性菌的抑制活性均有一定程度的提高。且这三者的生物活性由强至弱依次为: **106a** > **106b** > **106c**^[200]。

邻二氮菲及其衍生物的络合物具有广泛的生物活性, 如抗念珠菌、抗分枝杆菌及抗细菌等。络合物 **107** 对四种所测试真菌和细菌的生物活性显示, 二者的活性均好于配体及参考药物环丙沙星和克霉唑^[201]。

众所周知查尔酮及其类似物具有抗菌、抗真菌及致癌作用。查尔酮衍生物与钯的络合物(**108**)也具有较好的生物活性, 且活性高于相应的配体^[202]。并非所有络合物均显示比配体更好的抗菌活性, 如双硝基咪唑 **109** 的铜和镍络合物超分子的抗菌活性弱于化合物 **109**。

其他一些咪唑、吡啶酰胺类金属络合物也得到较多研究。在这些超分子抗菌药物研究中, 研究最多的是铜类络合物抗菌超分子, 活性研究也显示铜类超分子抗菌活性较强, 在多数时候优于其他的金属络



合物和相应的配体, 呈现出广谱抗菌抗真菌活性, 其可能原因是: (1) 铜使络合物具有更好的脂水分配系数, 更易于通过生物膜到达靶细胞; (2) 铜表面被活化的氧对细菌具有抑制作用. 随着超分子化学的快速发展, 必将会开发出具有高效、低毒、广谱而且具有新型作用机制的超分子抗菌药物, 解决细菌耐药性问题.

5 抗真菌类超分子

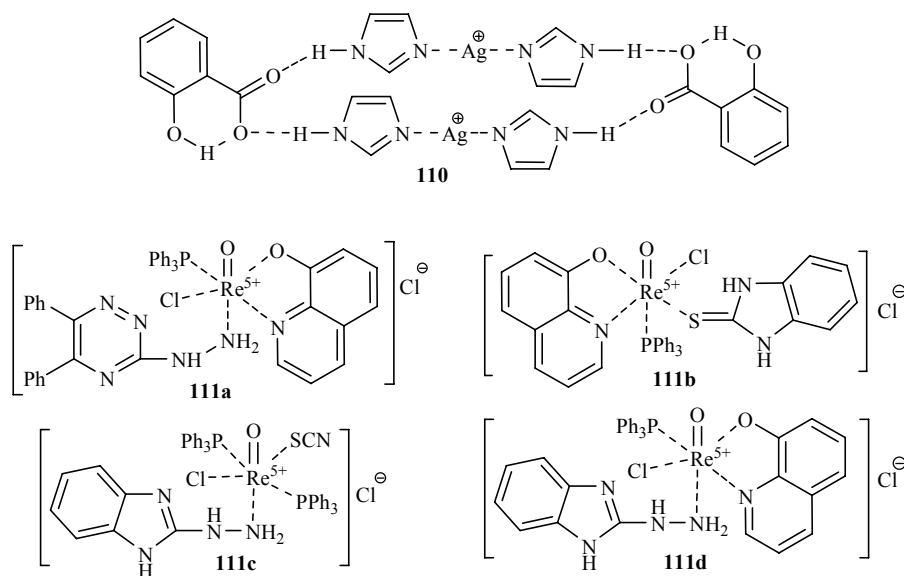
真菌是近年来引起免疫力低下的病人死亡的重要原因之一. 用于治疗白色念珠菌引起的感染的唑类抗真菌药中, 氟康唑和伊曲康唑显示出令人满意的安全性和有效性. 但是许多上市的抗菌药和抗真菌药毒性较大, 而且广泛使用导致了临床耐药株的不断出现, 有的菌株甚至呈现出多药耐药性. 因此, 制备新型高效的抗真菌药物显得十分迫切.

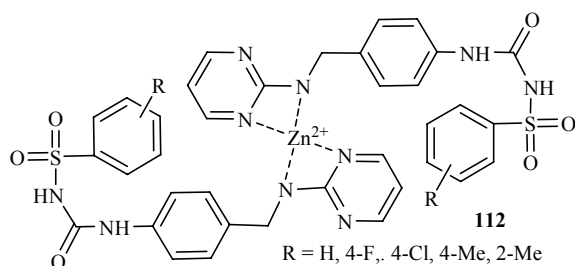
脂肪族和芳香族的硫脲、三唑和三嗪化合物被认为是能控制不同微生物的抗菌剂. 2005 年一篇综述详细介绍了硫脲衍生物、三嗪和其相应的金属络合物的抗真菌活性^[203]. 唑类化合物是治疗真菌感染较为安全和有效的化合物^[204]. 含银的咪唑络合物 **110** 对白色念珠菌的活性比酮康唑高出 47 倍^[205]. 遗憾的是, (Z)-3-(1-咪唑基)-2-苯基丙烯腈与 Ag(I) 形成的络合物由于其水溶性差在体外抗真菌活性显示不能抑制白色念珠菌的生长^[206]. 金属铼络合物是研究较多的

一类, 混合配体与氧代 Re(V) 形成的络合物 **111a~d** 对链格孢菌属和黑曲霉菌属显示出极好的抑制活性, 活性高于对照药物 Dalacin C 和 Flumox^[207].

磺胺嘧啶银除了具有抗菌活性以外, 还具有抗真菌活性. 其作用机制不同于唑类化合物, 该类金属络合物通过抑制磷酸甘露糖异构酶从而抑制酵母菌细胞壁的生物合成起到抗真菌的作用. 该锌酶具有与银离子结合的特殊位点, 是磺胺类金属络合物抑制真菌的重要因素. 以磺胺嘧啶银作为先导物, 合成的磺胺脲类衍生物与锌形成的络合物 **112** 对黄曲霉菌、烟曲霉菌和白色念珠菌具有较好的抑制活性, 略低于对照药酮康唑^[208]. 磺胺噻唑(ST)与钴形成的络合物 $[\text{Co}(\text{ST})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ 对黄曲霉菌和烟曲霉菌显示出一定的抑制活性, 对后者的活性高于 ST^[209].

超分子由于其抗真菌的作用机制可能不同, 有利于解决耐药性问题. 含有过渡金属中心的羧酸酯和羧酸酯络合物 **113**, 体外活性表明能有效抑制白色念珠菌的生长. 但是用二吡啶取代邻二氮菲时, 其抗真菌活性消失. 将 1,10-邻二氮菲与铜、锰或银络合后, 得到的金属络合物在 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对一些真菌具有杀菌活性, 其中络合物 **113a** 抗念珠菌活性 ($\text{MIC}_{80} = 22 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 优于参考药物酮康唑 ($\text{MIC}_{80} = 25 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[210]. 二硫代碳酸酯及其衍生物可与多种金属配位形成具有生物活性的超分子, 以金属铜络合物的抗真菌活性最佳^[211].





噻苯咪唑结构与螯合剂 1,10-邻二氮菲和 2,2'-二吡啶相似, 为驱虫药, 在农业上也可用作杀菌剂, 但本身显示出较差的抗白色念珠菌活性。而其金属 Cu(II)络合物 **114** 则成为强效超分子, 可有效抑制白色念珠菌的生长^[212]。

芳香族席夫碱芳环上取代基对抗真菌活性有一定的影响。席夫碱与铁、铜、锌和其他金属的络合也影响抗真菌活性。Makkar等研究发现亚乙基苯胺衍生物与 Co(II)的络合物 **115** 对链格孢、尖孢镰刀菌和露湿漆斑菌显示中等抑制活性^[213]。酰基脲是有趣的螯合试剂, 其金属络合物在生物学领域有潜在的应用。苯甲酰脲的金属络合物 **116** 和 **117** 对 *Rizoctonia* 属、曲霉属和青霉属真菌显示出显著的抑制活性^[214]。杂环缩氨硫脲及其金属络合物是研究最为广泛的一类。研究发现 5-甲基-2-呋喃醛缩氨硫脲与金属镍(II)的络合物对烟曲霉菌和白色念珠菌具有中等抑制活性,

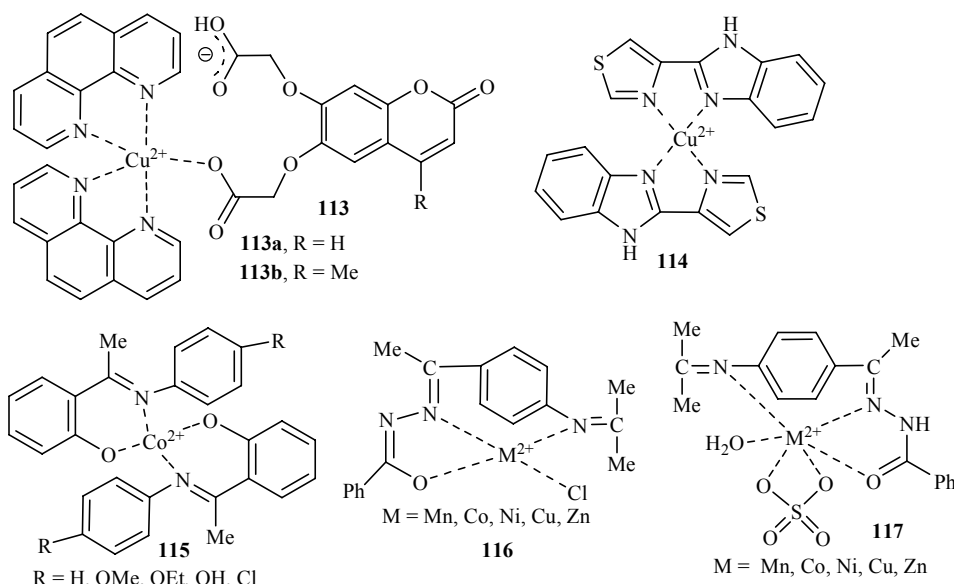
活性低于相应的铜络合物, 但是毒性更小^[215]。6-甲基-2-甲酰基吡啶-N-二甲基缩氨硫脲与铜的络合物对真菌 *A. alternata*、*F. equiseti* 和 *M. phaseolina* 显示较弱的抑制作用, 且活性低于相应的配体^[216]。

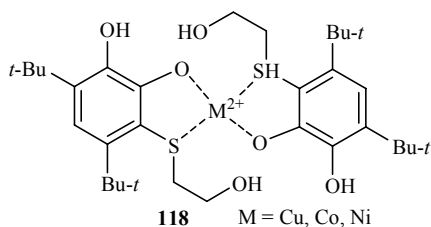
除了上述络合物具有一定的抗真菌作用之外, 立体位阻的邻苯二酚衍生物与铜的络合物也具有显著的抗真菌活性, 其对烟曲霉菌、镰刀菌、青霉菌和灰质葡萄孢属具有较强的抑制作用^[217]。含羟乙基硫的邻二苯酚与二价金属 Cu、Co 和 Ni 的络合物 **118** 对 8 种真菌的抑制活性研究表明, 铜络合物的抗真菌活性最好^[218]。将已上市的抗真菌药物如两性霉素 B、伏利康唑等制成脂质体或纳米微粒可提高药物的靶向性以及减少给药次数等。

6 抗结核类超分子

结核病是导致较高死亡率的感染性疾病。传统药物在数十年的临床应用中均出现不同程度的耐药性, 影响临床治疗效果。由于结核病的治疗周期较长并且随着耐药结核杆菌的快速增长, 使得结核病再一次威胁人类的健康, 研制新的抗结核药物已成为当前十分关注的问题。

异烟肼(INH)由于具有奇特的抗结核杆菌作用, 迄今仍是临床上控制结核病的重要药物之一, 它与利福平联用可用于结核病的短程化疗。异烟肼是一





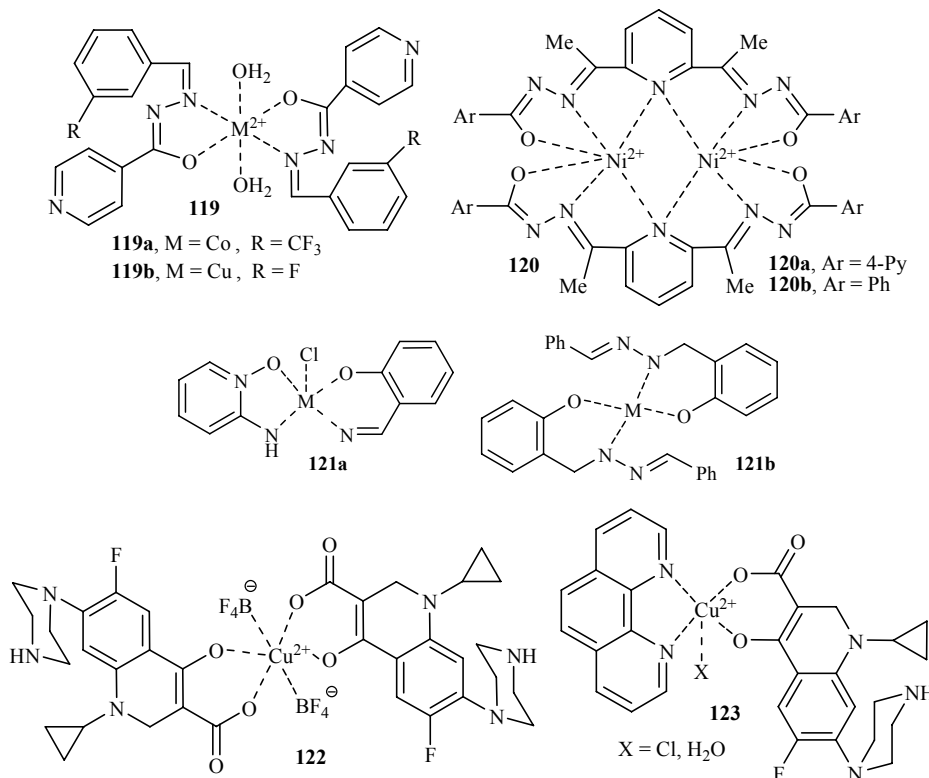
个良好的金属离子螯合剂,能与锰(II)、钴(II)、镍(II)、铜(II)、锌(II)、镉(II)、铅(II)及稀土等金属离子形成稳定的络合物,研究发现将异烟肼及其衍生物制成络合物超分子可提高其脂溶性。Vigorita 等^[219,220]合成了异烟肼与铜(II)和钴(II)的金属络合物,发现络合物 **119** 的抗结核分枝杆菌H₃₇Rv活性强于母体药物异烟肼。在此基础上,该研究组又报道了异烟肼肼和Ni的络合物 **120**^[221],其中络合物 **120b** 的抗结核分枝杆菌H₃₇Rv活性(MIC = 0.025 μg·mL⁻¹)是利福平的 10 倍,与异烟肼相当。

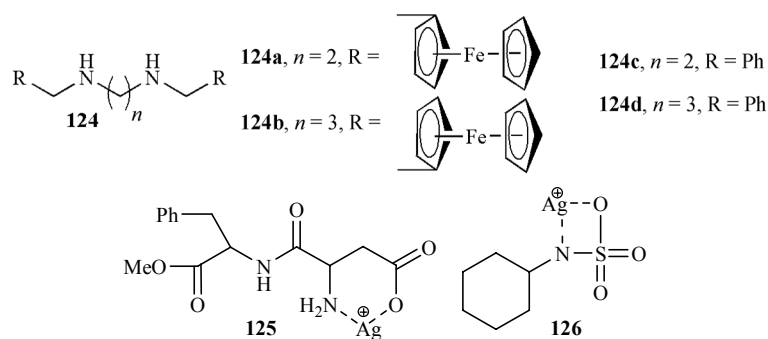
N¹-苯亚甲基-吡啶衍生物是一类具有中等抗结核活性的络合物,为提高其抗结核活性,Padhye等^[222]制备了其铜(II)和铁(III)的金属络合物 **121a~b**,结果发现这些金属络合物抗结核分枝杆菌H₃₇Rv的活性比

母体高 32~64 倍。

环丙沙星(cf)也常作为抗结核类药物应用于临床,但随着耐药菌株的增多,其应用受到了一定的限制。后来发现其形成金属络合物超分子后可显著提高抗结核活性,如环丙沙星的铜络合物 **122**。络合物超分子活性增加的原因可能是有机金属络合物的形成提高了其脂溶性,使其更易进入细菌细胞,同时细胞内Cu(II)还原成Cu(I)最终导致氧激活作用的发生,进而破坏了分枝杆菌。该研究表明具有还原活性的金属络合物对设计合成高效的抗结核药物有很大帮助^[223]。在此基础上,Padhye等^[224]又合成了一种包含环丙沙星和邻二氮菲混合配体的Cu(II)络合物 **123**,然而这种混合配体的Cu(II)络合物对抗结核活性并未明显增加,可能与氮菲结构稳定了Cu(II),降低了Cu(II)的还原活性有关。

二茂铁二氨类络合物也具有潜在抗结核活性^[225],络合物 **124a**和 **124b**的抗结核分枝杆菌H₃₇Rv的MIC 值为 8 μg·mL⁻¹,活性略低于对照药物乙胺丁醇(MIC = 2 μg·mL⁻¹)。若采用苯基取代二茂铁基团如 **124c**和 **124d**则完全失去抗结核活性。一些羟基酸的银络合





物具有有效、广谱的抗微生物活性^[226], Cavicchioli 等^[227]合成了Ag(I)与阿司帕坦(aspartame)、环己(烷)氨(基)磺酸盐(cyclamate)的络合物 **125** 和 **126**, 抗分枝杆菌活性显示 **125** 抗堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)的活性最好(MIC = 9.75 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$), **126** 抗结核分枝杆菌活性最好(MIC = 15.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 有望成为抗结核候选药物。

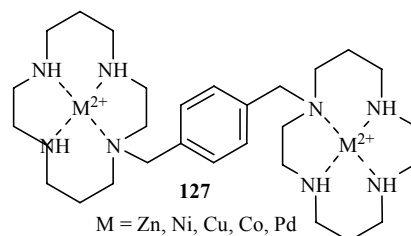
7 抗病毒类超分子

病毒感染引起多种疾病诸如乙肝、艾滋病和非典型肺炎等, 严重危害健康和生命。尽管病毒对人类健康危害巨大, 但抗病毒药物的发展却比较缓慢, 这是因为病毒的复制和人的正常细胞关系密切, 抑制病毒的同时也易损伤正常细胞。与临床其他抗感染药物一样, 抗病毒药物长期应用易产生耐药性, 降低疗效, 且病易复发, 这些成为临床治疗及新药开发亟需解决的重要问题。

二噁沙利(disoxaril)是一种活性较好的抗鼻病毒(rhinoviruses)药物, 由于其在大量使用时出现结晶尿的不良反应而未能获准上市, 且其作用于鼻黏膜上的药物浓度也很低。为了改善二噁沙利的水溶性, Ventura等^[228]用二甲基- β -CD(DM- β -CD)包结, 形成 1 :1 的二噁沙利-DM- β -CD包结络合物, 其溶解度从 123 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 提高至 471.42 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 且有效的改善了药物的稳定性。牛鼻黏膜实验发现包结络合物的形成有效控制了药物的释放速度, 使得二噁沙利在鼻黏膜上的作用时间延长了 2 h, 提高了药物的生物利用度。

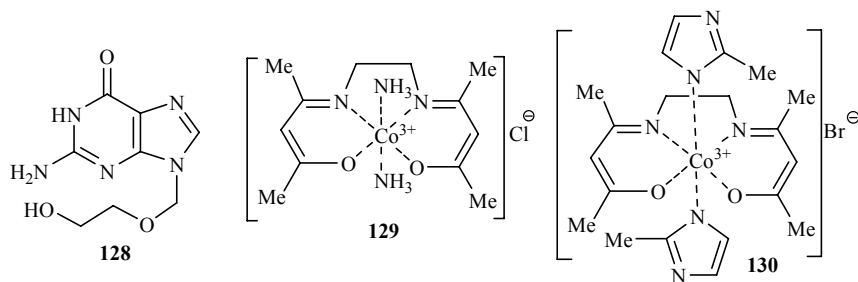
CD4 细胞表面分子常常是HIV感染的目标, 因此, 作用于CD4 受体而抑制病毒进入细胞成为防止HIV感染的一个引人注目的方法。为了能够进入细胞与

CD4 受体结合, HIV必须要和CXCR4 复合受体相互作用, 以此为靶点的药物研究是治疗HIV病毒感染的新突破。双四氮杂环十四烷类化合物AMD3100 是一个良好的CXCR4 拮抗剂, 在体内能够抑制X₄或X₄/R₅型HIV的复制^[229]。AMD3100 抑制HIV病毒活性显著, 遗憾的是, II 期临床实验发现其对心脏具有严重副作用而影响其进一步发展。为了改善AMD3100 的抗HIV活性, 将AMD3100 与Zn(II)、Ni(II)、Cu(II)、Co(II)及Pd(II)制成相应的 1 :2 型金属络合物超分子 **127**, 其抗HIV活性显示, Zn(II)络合物(AMD3479)和Ni(II)络合物(AMD3462)的活性强于其母体AMD3100, Cu(II)络合物(AMD3469)和Co(II)络合物(AMD3461)的活性弱于AMD3100, 而Pd(II)络合物(AMD3158)基本无抗HIV活性。



阿昔洛韦(acyclovir, **128**)是核苷类抗病毒药, 其在体内可转化为二磷酸化合物, 干扰疱疹病毒DNA聚合酶功能, 从而抑制病毒的复制, 是目前治疗疱疹病毒感染的首选药物。为了提高阿昔洛韦的抗病毒活性, 已经制备了多种阿昔洛韦的络合物超分子, 如Cd(II)、Co(II)、Cu(II)、Ni(II)、Zn(II)、Hg(II)和Pt(II)等金属络合物^[230-233], 但尚未报道其抗病毒活性。

研究发现一些 Co(III)的有机螯合物具有较好的抗病毒活性, CTC-23(**129**)是第一个报道的具有抗病



毒活性的有机 Co(III) 络合物, 对单纯疱疹病毒 1(HSV-1) 具有中等抑制活性^[234]. 其类似物 CTC-96(**130**)是该系列络合物中毒性最低、抗 HSV-1 和 HSV-2 活性最好的超分子, 在治疗树状疱疹角膜炎实验中, 发现其抗树状疱疹病毒活性强于对照药物三氟胸腺嘧啶核苷^[235].

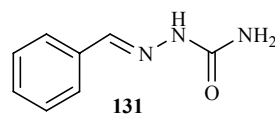
除了上述络合物具有一定的抗病毒活性外, 也首次发现 Co(III) 六氨络合物也具有显著的抗病毒活性, 其抑制辛德比斯病毒感染细胞的 IC_{50} 为 $(0.13 \pm 0.04) \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[236]. 苯的钌(II)络合物 $[\text{H}_4\text{Ru}_4(\eta^6\text{-}p\text{-benzene})_4]^{2+}$ 可抑制脊髓灰质炎病毒的生长, 同时不会影响人体细胞的生长^[237].

8 抗癫痫类超分子

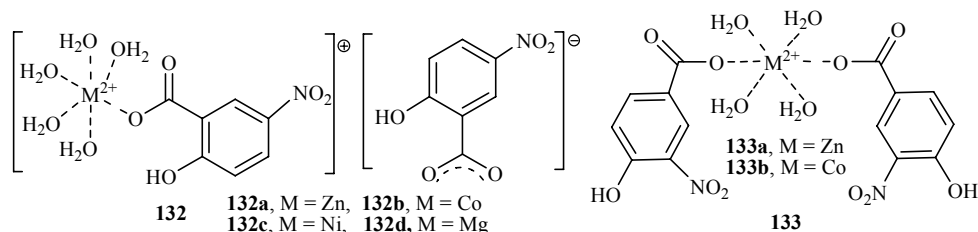
大量实验证实, 代谢缺陷和谷氨酸异常能够加剧或诱发谷氨酸介导的兴奋性中毒, 而产生一些神经性疾病. 癫痫是神经系统的一种常见病, 其临床症状为肌阵挛、突发性精神活动中断、意识丧失、感觉异常及情感和精神运动障碍, 严重时可有突发性意识丧失、先强直后阵挛性痉挛、伴有尖叫、面色青紫、口吐白沫、瞳孔扩散等, 若发作持续不断, 常常会危及生命.

卡马西平(CBZ)是广泛应用的抗惊厥药物, 由于水溶性差、体内代谢不稳定等缺陷, 使它在体内吸收慢、生物利用率低, 其与 β -CD 形成的 1:1 包结络合物不但提高了水溶性, 而且能够通过控制释放速度而使其以小剂量便可达到足够的血药浓度^[238]. 芳基缩氨基脲类化合物(arylsemicarbazones)在与 CD 及其衍生物包合后也可克服水溶性差和生物利用度低的缺点. 如苯甲醛缩氨基脲(BS, **131**)的 HP- β -CD 包结络合物^[239], 其达到相同活性效果所需的最小剂量为 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 远低于未包合的母体($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 表明包

结络合物超分子提高了苯甲醛缩氨基脲的水溶性, 减慢了药物的释放速度, 进而显著提高了生物利用度.



一些 NSAIDs 类金属络合物不仅具有抗炎止痛活性, 且有抗惊厥活性. NSAIDs 与铜和锌的络合物超分子在抗惊厥方面研究较多, 特别是 $[\text{Cu}_2(\text{aspirinate})_4](\text{aspirinate: 阿司匹林盐})$ 类络合物^[240]. $[\text{Cu}_2(\text{aspirinate})_4(\text{DMF})_2]$ 对最大电休克(MES)诱导的癫痫症的抑制活性强于其他的铜与阿司匹林形成的双核和单核络合物, 但对皮下戊四氮唑(scMET)诱导的癫痫症基本无活性. 铜(II)与尼氟酸络合形成 $[\text{Cu}_2(\text{niflumate})_4]$ 类络合物^[241], 抗惊厥活性结果显示对癫痫大发作和意识型癫痫具有一定的活性, 与对电休克诱导的脑部炎症的抑制活性结果一致, 但对轻癫痫症无活性. 研究发现一些 Zn-NSAIDs 类络合物也同样具有抗惊厥活性^[242], 其中络合物 $[\text{Zn}(\text{aspirinate})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ 和 $[\text{Zn}(\text{salicylate})_2(\text{phen})]$ (salicylate: 水杨酸盐)对精神运动性癫痫具有较强的拮抗活性, 且不会产生 Rotorod 毒性. $[\text{Zn}(3,5\text{-DIPS})_2(\text{DMSO})_2]$ (DIPS: 二异丙基水杨酸盐)、 $[\text{Zn}(\text{aspirinate})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ 和 $[\text{Zn}(\text{salicylate})_2(\text{phen})]$ 对 MES 和 scMET 诱导的癫痫症都具有较好的拮抗活性. 鉴于水杨酸类金属络合物显著的抗惊厥活性, 制备了一系列 5-硝基水杨酸的 Zn(II)、Co(II)、Ni(II) 和 Mg(II) 络合物 **132**^[243], 发现只有络合物 **132b** 对 MES 诱导的癫痫症有抑制活性, 所有络合物对低强度的阵挛发作具有抑制作用, 其活性顺序为 **132c** > **133b**, **133a** > **132a**, **132b**, **132d**, 络合物 **132a** 和 **133** 对



scMET 诱导的癫痫症具有中等的抑制活性, 相对活性顺序为 **133a** > **133b** > **132a**。

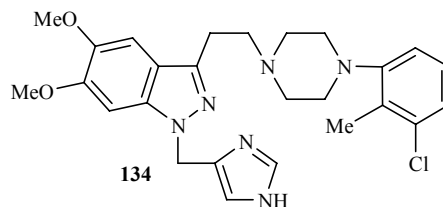
9 作用于心血管的药物超分子

心血管疾病已成为目前世界发达国家的主要死亡原因之一, 一些发展中国家心血管疾病也逐渐成为威胁生命的头号杀手。作用于心血管的药物对于药物的释放速率具有较高的要求, 有的需要迅速释药, 有的需要持续释药降低给药次数, 采用 CD 及其衍生物制备成相应的包结络合物即可满足上述要求。

二氢吡啶类药物钙拮抗剂与 CD 及其衍生物形成的包结络合物可解决其溶解度低、遇光易氧化分解等问题。实验证实, 将硝苯地平、尼群地平、卡托普利、尼卡地平和尼莫地平制成 β -CD 或 HP- β -CD 包结络合物, 可有效提高该类药物的稳定性、生物利用度和溶解性等。将硝苯地平分别用 2-HP- β -CD 和羟丙基纤维素制成双层片剂, 可通过调节二者比例来满足不同释药速率要求^[244]。Uekama 等考察卡托普利与 HP- β -CD 和 TB- β -CD(perbutanoyl- β -CD) 形成的二元体系, 及其与此两种 CD 衍生物之间按照不同摩尔比形成的三元体系在犬体内的释放性能^[245], 结果发现卡托普利在 HP- β -CD 包结络合物中很快释放, 而在 TB- β -CD 包结络合物中的释放则相当慢, 其延滞释放的作用取决于 TB- β -CD 的量。在少量 HP- β -CD 存在时, 卡托普利/HP- β -CD/TB- β -CD 三元体系的释放较慢, 但随着 HP- β -CD 的摩尔比升高(摩尔比 > 0.25), 释放会加快, 犬口服这种三元体系(摩尔比为 1 : 0.5 : 0.5)后, 可达到与市售缓释制剂相当的血浆药物水平。另外有研究对比分析了包括 HP- β -CD 在内的多种环糊精及其衍生物对尼莫地平的增溶作用, 发现 HP- β -CD 的增溶效果仅次于甲基- β -CD, 可用于尼莫地平的注射剂型^[246]。Fernandes 等^[247]制备了盐酸尼卡

地平的 TA- β -CD(2,3,6-三乙酰- β -CD) 包结络合物, 其在体外人工胃液和人工肠液释放度符合零级动力学, 表明 TA- β -CD 可作为一种有效的缓释制剂辅料。

DY-9760e(**134**)是一种用于治疗急性局部缺血性休克的新型细胞保护剂, 与中性 HP- β -CD 相比, 呈负电性的 SBE- β -CD(磺丁基醚- β -环糊精)能与之形成更为稳定的包结络合物, 从而显著提高药物的水溶性和光稳定性^[248]。而且络合物 **134** 与 SBE- β -CD 形成的包结络合物超分子可显著地降低对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)和对兔耳缘静脉血管的毒性作用^[249]。



10 作为磁共振成像(MRI)药物的超分子

核磁共振成像(MRI)是一种多参数、多核种的成像技术。其基本原理是利用一定频率的电磁波, 向处于静磁场中的人体照射, 人体各种不同组织的氢核, 在电磁波作用下会发生核磁共振。吸收电磁波的能量, 随后又发射电磁波, 即发射所谓的核磁共振信号^[250]。这种核磁共振信号携带了物质内部结构的信息, 通过测量和分析, 可以获得物质的物理和化学信息, 从而在物理、化学、生物、医学等方面具有重要的应用价值^[251]。

自 1973 年Lauterbur首次实现磁共振成像以来, 磁共振成像技术作为一种无创性和多对比度的检测手段已被广泛应用于生物医学的各个领域。现在, 无论是在临床诊断还是基础研究中, 磁共振成像技术都已成为必不可少的重要工具之一^[252]。其最突出的特点是对软组织的显像特别清晰, 迄今为止, 没有

一种现存的影像诊断设备能与磁共振成像MRI设备相比拟^[253]。

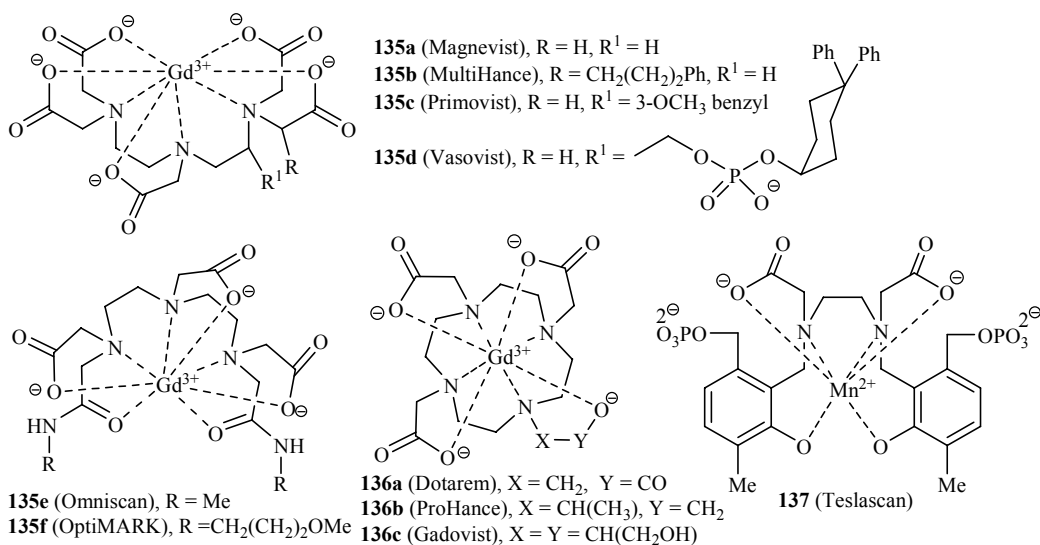
金属Gd(III)、Dy(III)、Fe(III)和Mn(II)等的有效磁矩较大,与适当的配体形成稳定的螯合物后,其毒性大大降低,且增大了分子体积,是MRI造影剂研究的主要对象^[254]。含结晶水的游离Gd(III)及大多数络合物不能与静脉血相容,易沉淀析出,毒性大,所以选择稳定的Gd络合物以使络合物在血液与体液中高度稳定显得尤为重要^[255],第一个磁共振造影剂就是德国拜耳公司研制开发的Gd-DTPA^[256],即二乙三胺五乙酸(DTPA)与Gd(III)的络合物,于1988年用于临床。目前已应用于临床的MRI造影剂主要是9种小分子钆螯合物: Magnevist(**135a**)、MultiHance(**135b**)、Primovist(**135c**)、Vasovist(**135d**)、Omniscan(**135e**)、OptiMARK(**135f**)、Dotarem(**136a**)、ProHance(**136b**)和Gadovist(**136c**),除了Gd(III)络合物外,锰DPDP络合物Teslascan(**137**)也已应用于临床^[256]。

近来,造影剂的开发与应用研究主要是对配体的改进,而金属离子一般选择Gd(III)。配体有线性及大环两大类,当前主要趋势是对DTAP和DOTA两类配体的基本骨架做化学修饰,以提高选择性与适应性^[257]。近几年造影剂的开发与应用主要集中在以下两个方面:

第一个方面是修饰配体,降低毒副作用,提高稳定性与选择性。

在对造影剂的配体骨架进行化学修饰时,可引入各类基团,改变其疏水性能,以提高对组织或器官的选择性。目前,主要研究方向是应用于肝脏、肿瘤区域和血池造影等3类靶向性造影剂。在络合物骨架中引入疏水性基团,例如长链双酰胺、脂类和苯环等,能增加分子的亲脂性,易被肝细胞选择性摄取,具有成为较好的肝成像造影剂的潜力。已进入临床研究的有Gd(BOPTA)和Gd(EOB-DTPA)。

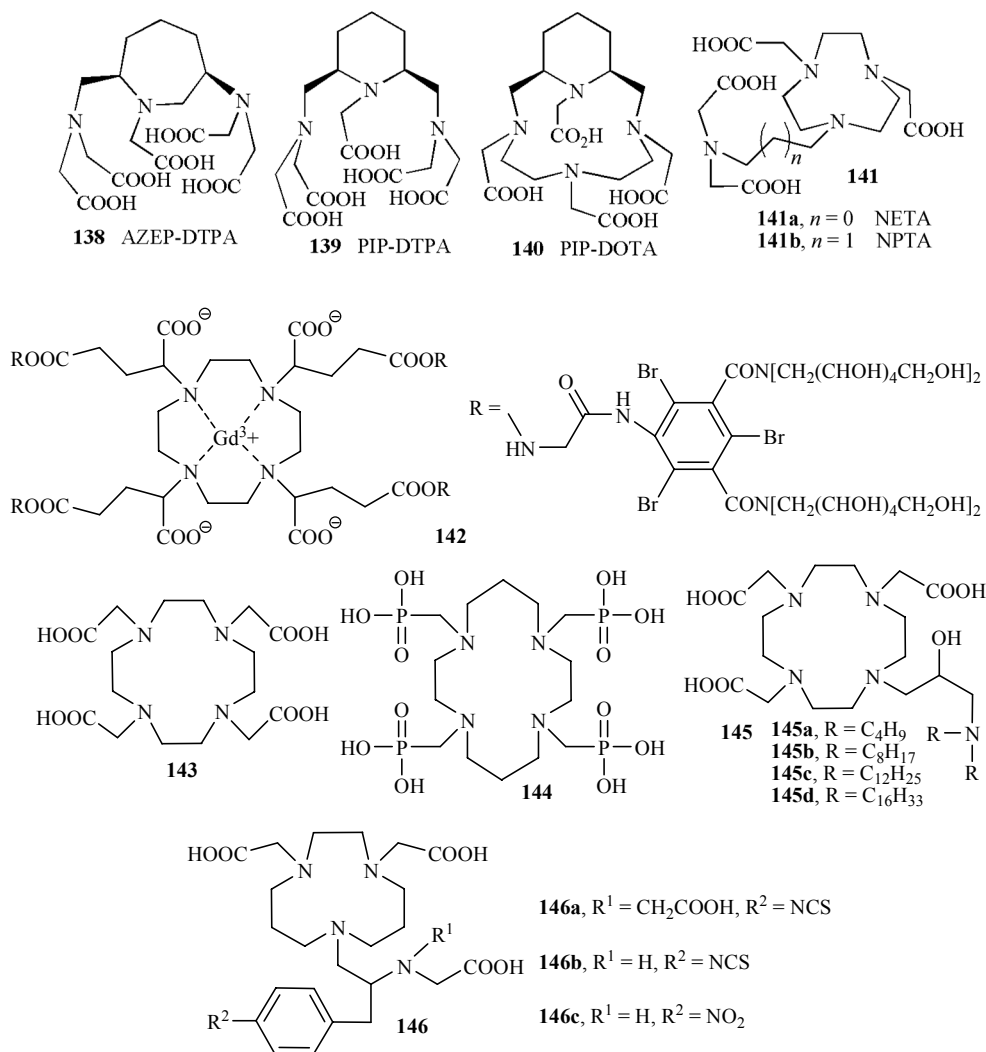
Gd-DTPA是临床常用的MRI造影剂,是离子型造影剂,体内渗透压较高,在体内存留时间较短,易经肾脏代谢后迅速排除,不具有组织或器官的选择性。将其修饰为电中性络合物,可使其具有较低的渗透压,降低其毒副作用,将Gd-DTPA与双酰胺反应,制备成双酰胺类非离子型配体,如Gd(DTPA-BDMA)、Gd(DTPA-BDEA)、Gd(DTPA-BIN)和Gd(cyclic-DTPA-1,2-pn)^[258],这四种络合物的动物毒性实验和MRI成像评价结果表明,它们在牛血清蛋白中显示较好的弛豫能力,具有肝靶向性、水溶性好、毒性低及体内停留时间长等特点。MS-325(Vasovist, **135d**)为Gd-DTPA的衍生物^[259],在环己基上引入两个苯环增大了络合物的疏水性,研究发现**135d**与人体血清蛋白的结合牢固,减少了其在肾小球单体的过滤,导致肾排泄率降低,延长了在血管中的半衰期,**135d**也是第一个作为血管造影剂应用于人体实验的Gd(III)络合物。Chong等也制备了一系列具有肝靶向



性的Gd-DTPA衍生物 **138~141**^[260], 它们在人血清蛋白中的弛豫能力强于参照试剂Gd(DTPA)和Gd(DOTA), 哌啶类配体PIP-DOTA和PIP-DTPA络合物的肾积累物少于Gd(DOTA), 体内外稳定性数据及弛豫数据表明, 在DTPA体系中引入哌啶环或其他氮杂环可显著提高络合物分子的亲油性和刚性, 该设计思路可用于以后的肝胆MRI造影剂的制备中, 络合物**138~141**的Gd(III)络合物有望作为肝胆MRI造影剂或非特异性试剂应用于临床。

近年, 人们对Gd-DOTA类衍生物的研究也较多, 以亲水性基团修饰Gd-DOTA得到的P760(**142**)具有较高的弛豫效率、较好的生物相容性^[261], 将**142**注射于兔子体内, 5 min后发现其在血液中的浓度达到 $(1036 \pm 105) \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, 而同等条件下注射Gd-DOTA

在1 min后就可达到该浓度, **142**缓慢的渗透性提高了其对渗透性异常现象的敏感性, 特别在癌症检测方面有着很好的应用前景。化合物**143**和**144**是两种DOTA的衍生物^[262], 将其与镧系金属离子的络合物注射入活体后, 发现络合物能够与生物分子如单克隆抗体或小型肽结合, 有望作为放射性药物应用于MRI成像造影剂中。两亲性大环多胺**145**与Gd(III)形成的络合物超分子^[263,264]可以作为体内对pH值敏感的MRI造影剂。当pH值从6.0增加到8.0时, Gd(III)-HADO-DO₃A(**145a**)的 T_1 释放率(r_1)增加达142%, 这是因为在碱性溶液中, 两亲性的络合物超分子结构的形成, 它们可以在有或没有表面活性剂存在下, 在溶液中形成胶束、混合胶束超分子体系, 这种超分子体系的形成提高了Gd(III)络合物中的旋



转校正时间(τ_R), 因而增强了造影剂的功效.

新型双功能配体 **146** 结构中都含有非环和大环结构^[265], **146c**是在制备 **146b**的过程中偶然得到的, 将这三种配体与Gd(III)制成络合物, 发现其钆络合物比Gd(C-DOTA)具有更高的弛豫效应, 将配体 **146** 与不同的放射金属元素如¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y、^{205/6}Bi和¹⁵³Gd等络合得到的超分子稳定性好, 在血清中可存在 11 天. 化合物 **146** 可以经过进一步修饰与单克隆抗体曲妥单抗键连作为抗肿瘤药物.

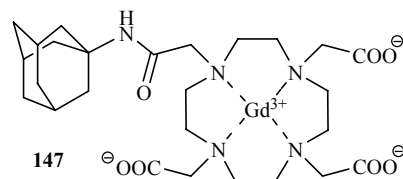
造影剂开发与应用的第二个方面是与高分子共价偶联, 增强弛豫效率和靶向性.

将 DTPA、DOTA 以聚酰胺或聚酯等形式引入高分子的主链, 或者与天然高分子、人工合成的高分子进行共价偶联可形成大分子造影剂, 能降低分子的旋转速率, 提高弛豫效率, 而且能在血管中相对长时间内保持稳定的浓度, 有利于血管造影, 因此又称血池造影剂. 同时, 如果在高分子载体上连接对人体某一组织或器官具有亲和性的基团, 还能增强对组织或器官的靶向性.

DTPA衍生物与脱氧胆酸偶联的螯合物, 具有较高的弛豫效率及在人体血液中较长的半衰期^[266]. 初步的临床实验显示, 在注射 50 mmol·kg⁻¹剂量后 T_1 缩短为 100 ms左右, 30 min内对冠状动脉有较好的显像效果.

将Gd-DTPA衍生物分别共价偶联到聚酰胺氨型树型高分子(polyamidoamine dendrimer)的分子表面上, 弛豫率比Gd-DTPA高. 研究发现聚酰胺基胺(PAMAM)与大环多胺Cd(III)络合物一起制备的树型高分子络合物能够减少MRI显影剂内部运动^[267], 从而提高了其弛豫效应, 且该络合物可作为体内对pH值敏感的MRI造影剂.

将疏水基团修饰的右旋糖酐(MD)、 β 环糊精聚合物(p β -CD)和Gd(III)螯合物 **147** 组成的超分子体系^[268], 形成了均质的稳定的直径为 200 nm的纳米颗粒, 该体系具有较高的Gd(III)负载能力, 较好弛豫效应(在 20 MHz, 37°C条件下, 其 r_1 为 48.4 m·MS⁻¹), Gd(III)络合物自身的 r_1 仅为 5.2 m·MS⁻¹, 可见MD/p β CD毫微型颗粒是一种优良的造影剂传输体. 进一步使用交换时间更短的Gd(III)络合物可有效改善体系的弛



豫能力, 也可通过引入多功能性 Gd(III)络合物及采用亲水聚合物修饰毫微型颗粒表面的方法来提高体系的稳定性.

磁共振造影剂的优异功效使其成为 MRI 日常应用中的重要辅助手段, 首例肝靶向性造影剂已经进入市场, 淋巴和血池造影剂也即将投上市. 不久的将来, 能广泛应用的病变区或器官靶向性造影剂将成为医学诊断成像的基本工具. 随着 MR 新成像技术, 如 MR 血管造影、灌注 MR、扩散加权 MRI 等的发展及其在临床诊断中应用的普及, MRI 造影剂的研究和开发将面临更大的挑战. 合成具有高弛豫效率和组织或器官靶向性的造影剂, 减小用药剂量, 降低毒性和成本仍然是 MRI 造影剂今后的主要发展趋势. 相信随着生物配位化学、核磁共振波谱学及医学等多个学科的发展, 将会有更多新型、高效、低毒的 MRI 造影剂正式投入临床使用, 使之造福于人类.

11 其他超分子药物

胰岛素一直是治疗晚期糖尿病最有效的首选药. 但是裸露胰岛素等多肽类药物会因为其内部的疏水残基的相互作用而发生凝聚使药物活性大幅度降低. 利用环糊精包合技术在改善药物溶解性的同时避免了药物的凝聚提高药物活性^[269]. Sharma等人利用HP- β -CD包合胰岛素并包裹黏膜附着剂制成毫微粒. 其中黏膜附着剂的作用是避免蛋白酶对胰岛素的破坏以获得良好的口服特性^[270]. Hirayama等人将聚乙二醇键链的胰岛素与CD制成聚假轮烷(polypseudorotaxanes)超分子体系, 发现 γ -CD聚假轮烷体系中的胰岛素的释放率小于胰岛素自身, 该体系可有效延长聚乙二醇化的胰岛素在大鼠体内的降血糖效应, 该结果表明聚乙二醇化的胰岛素/CD聚假轮烷可作为胰岛素的缓释系统^[271]. 另外降血糖药物甲苯磺丁脲与 β -CD或羟丙基- β -CD制成的包结络合物,

改善了甲苯磺丁脲的水溶性、溶解速度和口服吸收速度^[272]。金属钒以一种微量金属元素存在于高等动物体内,是有机体的必须元素,络合物VO-Hglu(D-gluconic acid)可作为降血糖类物质^[273],效果较好,有进一步开发的潜力。

对免疫抑制剂他克莫司(tacrolimus)的包合研究发现^[274],在天然 α -、 β -和 γ -CD中, β -CD与他克莫司的结合稳定常数最高,说明其孔径大小与他克莫司分子最为匹配。神经肌接头阻滞剂罗库溴铵(rocuronium bromide)是麻醉医师常用的肌肉松弛药,术后为防止药物残留通常给予相应的逆转剂如乙酰胆碱酯酶抑制剂新斯的明,后者伴有心动过缓和恶心呕吐等不良反应。Zhang等^[275]发现用 γ -CD衍生物能有效包合罗库溴铵分子,经X射线结晶学研究证实两者在 γ -CD衍生物空腔内发生极为稳定的结合,从而间接阻断罗库溴铵的药理活性。体外及动物实验均显示, γ -CD衍生物能快速逆转罗库溴铵引起的神经肌接头阻断作用,效果优于新斯的明,且未观察到任何毒副作用,现已进入临床试验阶段。

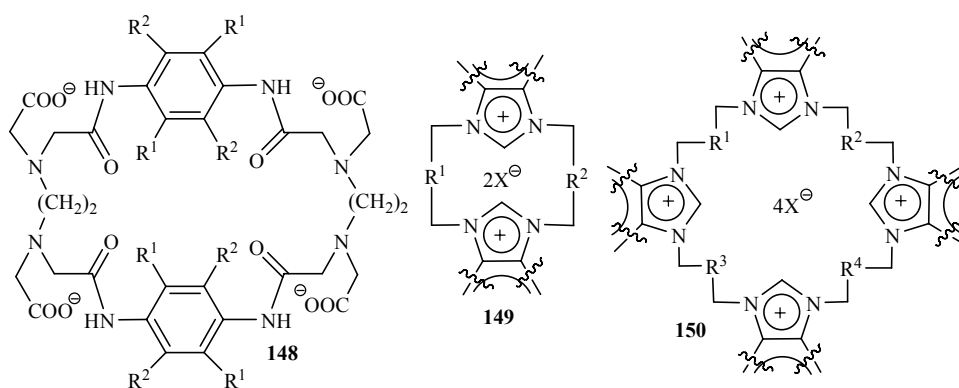
多巴胺在人体内起着非常重要的生理作用,在药物领域的应用得到高度关注。大环化合物 **148** 对芳胺(如多巴胺、酪胺、苯乙胺)表现出很好的络合效果^[276]。为提高它的选择性,从空腔的疏水性和立体构象限制性入手,可改变化合物 **148** 中取代基 R^1 和 R^2 ,得到的衍生物对多巴胺呈现更良好的选择性,这将为作用于多巴胺类药物研究带来新的研究途径。在环番大环化合物的研究中,咪唑或苯并咪唑鎓类环番成为亮点,如双咪唑鎓 **149** 和四咪唑鎓 **150** 已在主-客体研究、模拟酶催化等方面取得了较大成

功^[24-26,277-280]。其鎓正离子大环可望作为超分子药物主体分子提供一个新的天地。

促黄体生成释放素布舍瑞林(buserelin acetate)是一种人工合成的九肽,DM- β -CD可与其形成包结络合物。光谱研究显示,色氨酸与酪氨酸残基的苯环侧链以及丝氨酸上的取代丁基被包合进入二甲基环糊精(DM- β -CyD),从而引起肽链空间构象的改变,不稳定部位被保护而免受蛋白酶的 attack,使布舍瑞林的稳定性得以增强^[36]。抗雄激素药氟他胺与HP- β -CD形成包结络合物后,其口服生物利用度明显高于氟他胺混悬液,包结络合物经静脉给药的药代动力学性质与氟他胺溶液无明显差别^[281]。Bary等^[282]采用新西兰大白兔探讨了HP- β -CD对眼科药用氢化可的松的生物利用度的影响,实验结果表明,HP- β -CD可将氢化可的松在角膜内的生物利用度提高 75%,角膜渗透性明显增强。

12 结语与展望

综上所述,通过非共价键弱相互作用力形成的超分子化学药物已经成为一个发展迅猛、充满活力的新兴研究领域。超分子化学药物在抗肿瘤、抗炎镇痛、抗疟、抗菌、抗真菌、抗结核、抗病毒、抗癫痫、作为心血管和磁共振成像药物等多个医药领域发挥着积极作用,特别在抗肿瘤、抗炎和磁共振成像药物等医药领域已有许多超分子化学药物应用于临床而造福人类。这些超分子化学药物能有效增强药物的稳定性与安全性,降低毒性,消除药物异味,克服多药耐药,减少不良反应,提高靶向性,改善生物相容性,提高生物利用度,极大地增强了药物的治疗效果。



更为重要的是有众多的超分子作为临床候选药物正在进行研究与开发, 显示出超分子作为化学药物具有很大的发展潜力. 加之超分子化学药物开发的成本更低、周期更短、成功可能性更大, 这些极大地鼓舞着研究者们投身于超分子化学药物的研究与开发. 可以预料, 在不远的将来, 超分子化学药物的研究与开发必将越来越活跃, 可能逐渐发展成为一个独立的超分子药物化学学科研究领域.

目前超分子化学药物研究虽然取得了许多重要进展, 超分子化学药物的主体分子涉及环糊精、卟啉、高分子及其他多类结构化合物, 客体分子本身为药物和非药物分子等, 但主要工作集中在环糊精类、卟啉类及金属络合物类等超分子化学药物领域, 应该说超分子化学药物的研究还处于起步阶段. 随着超分子化学进一步发展和超分子药物研究的深入, 超分子化学药物的研究与开发必将进一步延伸, 未来的热点研究领域可能主要包括以下 8 个方面: (1) 除持续探讨客体是药物分子形成的超分子化学药物以外, 进一步的工作必将延伸到客体和/或主体分子均为非药物分子形成的超分子化学药物研究; (2) 持续开展以环糊精类作为超分子药物主体分子研究的

同时, 探讨对其他传统大环类化合物如环番(cyclophanes)、冠醚(crown ethers)、杯芳烃(calixarenes)、卟啉(porphyrins)、酞菁(phthalocyanines)、环肽(cyclopeptides)、葫芦脲(cucurbiturils)等作为超分子药物主体分子的研究将成为热点; (3) 金属络合物类超分子化学药物的研究将更为活跃, 特别是新的有机金属配体的设计与合成将成为研究重点; (4) 高选择性主体分子的设计合成及其新型药物传输系统的研究, 以便药物更安全地到达靶器官; (5) 高载药量超分子主体分子的设计合成及其作为药物载体的研究; (6) 超分子化学药物本身的溶解性、稳定性、药物溶出度、选择性以及安全性等相关研究; (7) 超分子化学药物的作用机制探讨; (8) 超分子化学药物的构效关系研究.

随着超分子化学的发展和在药学领域研究的不断深入, 细胞生物学、分子生物学、制剂学、材料科学、物理学、化学、医学等不同学科的不断向前发展, 必将有越来越多的工作者从事超分子化学药物的研究与开发, 开发出更多疗效好、毒副作用低、药代动力学性质优良的超分子化学药物应用于临床, 为保障人类身体健康做出卓越贡献.

致谢 本工作得到西南大学人才引进基金(批准号: SWUB2006018)、西南大学高新技术培育基金(批准号: XSGX0602)、重庆市自然科学基金(批准号: CSTC2007BB5369, CSTC2006BB4341)和国家人事部回国人员重点项目(批准号: 2002-99)资助, 特此一并致谢.

参考文献

- 1 Lehn J-M. Supramolecular Chemistry—Concepts and Perspectives. Weinheim: VCH, 1995; 沈兴海, 译. 超分子化学—概念和展望. 北京: 北京大学出版社, 2002
- 2 Lehn J-M, Atwood J L, Davies L E D, MacNicol D D, Vögtle F, ed. Comprehensive Supramolecular Chemistry. Vol. 1-11. New York: Pergamon, 1996
- 3 刘育, 尤长城, 张衡益. 超分子化学——合成受体的分子识别与组装. 天津: 南开大学出版社, 2001
- 4 Steed J W, Atwood J L. Supramolecular Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons, 2000; 赵耀鹏, 孙震, 译. 超分子化学. 北京: 化学工业出版社, 2006
- 5 Dodziuk H. Introduction to Supramolecular Chemistry. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2002
- 6 张希, 林志宏, 高蓓 译(Vögtle F 著). 超分子化学. 吉林: 吉林大学出版社, 1995; Translated by Jones P R. Cyclophane Chemistry—Synthesis, Structures and Reactions. Chichester: John Wiley & Sons, 1993
- 7 童林荟, 申宝剑. 超分子化学研究中的物理方法. 北京: 科学出版社, 2004
- 8 孙小强, 孟启, 阎海波. 超分子化学导论. 北京: 中国石油化工出版社, 2000

- 9 Bianchi A, Bowman-James K, Garcia-Espana E. *Supramolecular Chemistry of Anions*. New York: John Wiley & Sons, 1997
- 10 Yui N. *Supramolecular Design for Biological Applications*. Boca Raton: CRC Press, 2002
- 11 Jones W, Rao C N R. *Supramolecular Organization and Materials Design*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002
- 12 Schneider H-J, Yatsimirsky A K. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, 2000
- 13 沈家骢, 孙俊奇. 超分子科学研究进展. 中国科学院院刊, 2004, 19(6): 420—424
- 14 Bertini I, Sigel A, Sigel H. *Handbook of Metalloproteins*. New York: Marcel Dekker, 2001
- 15 李惟. 生物超分子体系. 北京: 化学工业出版社, 2003
- 16 Penadés S. *Host-Guest Chemistry—Mimetic Approaches to Study Carbohydrate Recognition*. Berlin: Springer, 2002
- 17 Cho S-K. *Synthetic Multivalent Molecules—Concepts and Biomedical Applications*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2004
- 18 吴成泰. 冠醚化学. 北京: 科学出版社, 1992
- 19 Gloe K. *Macrocyclic Chemistry—Current Trends and Future Perspectives*. Berlin: Springer, 2005
- 20 Simons C. *Nucleoside Mimetics—Their Chemistry and Biological Properties*. Australia: Gordon and Breach Science Publishers, 2001
- 21 杨铭. 药物研究中的分子识别. 北京: 北京医科大学-中国协和医科大学联合出版社, 1999
- 22 李荣秀, 杨金菊. 分子仿生学及其应用. 北京: 化学工业出版社, 2003
- 23 鄢家明, 周成合, 谢如刚. 环番作为人工受体和人工酶的研究进展. 有机化学, 1995, 15(6): 577—586
- 24 Luo M M, Guo J S, Zhou C H, Xie R G. Design and synthesis of imidazolium cyclophane. *Heterocycles*. 1995, 41(7): 1421—1424
- 25 Zhou C H, Xie R G, Zhao H M. Convenient and efficient synthesis of imidazolium cyclophanes. *Org Prep Proc Int*, 1996, 28(3): 345—347
- 26 Liu Z C, Zhou C H, Su X Y, Xie R G. First synthesis of estrogen-imidazolium cyclophanes. *Synth Commun*, 1999, 29(17): 2979—2983 [DOI](#)
- 27 Jiang H Y, Zhou C H, Luo K, Chen H, Lan J B, Xie R G. Chiral imidazole metalloenzyme models: Synthesis and enantioselective hydrolysis for α -amino acid esters. *J Mol Catal A: Chem*, 2006, 260(1-2): 288—294 [DOI](#)
- 28 Wei X, Liu J, Zhang G L, Jiang Z L, Zhou C H, Luo K, Xie R G. An effective methodology to novel larger imidazolium cyclophanes. *Lett Org Chem*, 2005, 2: 507—511 [DOI](#)
- 29 Gao G, Xiao R, Yuan Y, Zhou C H, Xie R G. Efficient imidazolium catalysts for benzoin condensation. *J Chem Res*, 2002, 6: 262—263
- 30 吴俊, 米佳丽, 周成合. 组胺 H_3 受体配体研究进展. 中国药理学杂志, 2007, 42(6): 404—409
- 31 宋春泽, 周成合, 袁勇. 磺胺类碳酸酐酶抑制剂研究进展. 中国新药杂志, 2007, 16(18): 1438—1444
- 32 孟江平, 卢一卉, 海力且木·依不那音, 周成合. 苯并咪唑酶抑制剂研究进展. 中国生化药物杂志, 2008, 29(6): 422—425.
- 33 于克贵, 周成合, 李东红. 大环类药物研究进展. 中国药理学杂志, 2008, 43(7): 481—488
- 34 Clarke M J, Zhu F C, Frasca D R. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. *Chem Rev*, 1999, 99(9): 2511—2533 [DOI](#)
- 35 Ott I, Gust R. Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2007, 340(3): 117—126 [DOI](#)
- 36 代国飞, 王明伟. 环糊精及其衍生物的药学应用进展. 中国新药杂志, 2005, 14(11): 1261—1264
- 37 双少敏. 药物—环糊精超分子体系包含行为的研究. 博士学位论文. 广州: 华南理工大学, 1998
- 38 Beni S, Szakacs Z, Cserniak O, Barcza L, Noszal B. Cyclodextrin/imatinib complexation: binding mode and charge dependent stabilities. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 30(2): 167—174 [DOI](#)
- 39 Horvath G, Premkumar T, Boztas A, Lee E, Jon S, Geckeler K E. Supramolecular nanoencapsulation as a tool: Solubilization of the anticancer drug trans-dichloro(dipyridine)platinum(II) by complexation with β -cyclodextrin. *Mol Pharm*, 2008, 5(2): 358—363 [DOI](#)
- 40 Melo P S, Justo G Z, Azevedo M B M, Duran N, Haun M. Viologene and its β -cyclodextrin complexes induce apoptosis and differentiation in HL60 cells. *Toxicology*, 2003, 186(3): 217—225 [DOI](#)
- 41 Wang F J, Blanco E, Ai H, Boothman D A, Gao J M. Modulating β -lapachone release from polymer millirods through cyclodextrin complexation. *J Pharm Sci*, 2006, 95(10): 2309—2319 [DOI](#)
- 42 Menuel S, Joly J-P, Courcot B, Elysee J, Ghermani N-E, Marsura A. Synthesis and inclusion ability of a bis- β -cyclodextrin pseudo-cryptand towards busulfan anticancer agent. *Tetrahedron*, 2007, 63(7): 1706—1714 [DOI](#)
- 43 Liu Y, Chen G S, Chen Y, Cao D X, Ge Z Q, Yuan Y J. Inclusion complexes of paclitaxel and oligo(ethylenediamine) bridged bis(β -cyclodextrin)s: Solubilization and antitumor activity. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(22): 5767—5775 [DOI](#)

- 44 Jong M R, Knegt R M A, Grootenhuys P D J, Huskens J, Reinhoudt D N. A method to identify and screen libraries of guests that complex to a synthetic host. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41(6): 1004—1008 [\[DOI\]](#)
- 45 Krause-Heuer A M, Wheate N J, Tilby M J, Pearson D G, Ottley C J, Aldrich-Wright J R. Substituted β -cyclodextrin and calix[4]arene as encapsulatory vehicles for platinum(II)-based DNA intercalators. *Inorg Chem*, 2008, 47(15): 6880—6888 [\[DOI\]](#)
- 46 Comuzzi C, Cogoi S, Overhand M, Marel G A V, Overkleeft H S, Xodo L E. Synthesis and biological evaluation of new pentaphyrin macrocycles for photodynamic therapy. *J Med Chem*, 2006, 49(1): 196—204 [\[DOI\]](#)
- 47 Desroches M-C, Bautista-Sanchez A, Lamotte C, Labeque B, Auchère D, Farinotti R, Maillard P, Grierson D S, Prognon P, Kasselouri A. Pharmacokinetics of a tri-glucosylated 5,10,15-(meta)-trihydroxyphenyl-20-phenyl porphyrin photosensitizer for PDT: a single dose study in the rat. *J Photochem Photobiol B: Biol*, 2006, 85(1): 56—64 [\[DOI\]](#)
- 48 于克贵, 周成合, 李东红. 卟啉类抗癌药物新进展. *化学研究与应用*, 2007, 19(12): 1296—1303
- 49 Nyman E S, Hynninen P H. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B: Biol*, 2004, 73(1-2): 1—28 [\[DOI\]](#)
- 50 马金石. 卟啉类第二代光敏剂的发展. *感光科学与光化学*, 2002, 20(2): 131—148
- 51 Hirakaa K, Kanehisa M, Tamaia M, Asayama S, Nagaoka S, Oyaizuc K, Yuasab M, Kawakami H. Preparation of pH-sensitive liposomes retaining SOD mimic and their anticancer effect. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2008, 67(1): 54—58 [\[DOI\]](#)
- 52 Asayama S, Kasugai N, Kubota S, Nagaoka S, Kawakami H. Superoxide dismutase as a target enzyme for Fe-porphyrin-induced cell death. *J Inorg Biochem*, 2007, 101(2): 261—266 [\[DOI\]](#)
- 53 Wang Y, He Q Y, Che C M, Tsao S W, Sun R W Y, Chiu J F. Modulation of gold(III) porphyrin 1a-induced apoptosis by mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Biochem Pharm*, 2008, 75(6): 1282—1291 [\[DOI\]](#)
- 54 Wang Y, He Q Y, Raymond Sun W Y, Che C M, Chiu J F. Cellular pharmacological properties of gold(III) porphyrin 1a, a potential anticancer drug lead. *Eur J Pharmacol*, 2007, 554(2-3): 113—122 [\[DOI\]](#)
- 55 Li D-H, Diao J-L, Yu K-G, Zhou C-H. Synthesis and anticancer activities of porphyrin induced anticancer drugs. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(11): 1331—1334
- 56 庄雅云, 周成合, 王渝芳, 李东红. 氮芥类抗肿瘤药物研究进展. *中国药理学杂志*, 2008, 44(17): 1281—1287
- 57 蔡佳利, 李硕, 周成合, 甘琳玲, 吴俊. 咪唑类抗癌药物研究进展. *中国新药杂志*, 2009, 18(7)
- 58 于克贵, 刘建仓, 周成合, 刁俊林, 胥婷, 李东红. 卟啉硝基咪唑类衍生物的合成及放射增敏作用. *中国药物化学杂志*, 2008, 18(6): 414—419
- 59 孟江平, 耽蓉霞, 周成合, 甘琳玲. 苯并咪唑类药物研究进展. *中国新药杂志*, 2009, 18(8)
- 60 米佳丽, 吴俊, 周成合. 三唑类抗肿瘤药物研发进展. *华西药理学杂志*, 2008, 23(1): 84—86
- 61 白雪, 周成合, 米佳丽. 三唑类络合物研究与应用. *化学研究与应用*, 2007, 19(7): 721—729
- 62 Zhou C-H, Hassner A. Synthesis and anticancer activity of novel chiral glucose derived bis-imidazoles and their analogs. *Carbohydrates Res*, 2001, 333(4): 313—326 [\[DOI\]](#)
- 63 黄静, 周成合. 硝基咪唑类药物研究进展. *中华中西医临床杂志*, 2007, 7(7): 538—542
- 64 Jamieson E R, Lippard S J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev*, 1999, 99(9): 2467—2498 [\[DOI\]](#)
- 65 曲平, 何华, Liu X H. 铈配合物的抗肿瘤活性及其作用机制. *化学进展*, 2006, 18(12): 1646—1651
- 66 刘伟平, 张永俐, 孙加林. 铂类抗癌药物展望. *贵金属*, 2005, 26(1): 47—52
- 67 Bagrova S G. Results of phase II clinical trials of cycloplatin in refractory solid tumors. *Vopr Onkol*, 2001, 47(6): 752—756
- 68 Raynaud F I, Boxall F E, Goddard P M, Valenti M, Jones M, Murrer B A, Abrams M, Kelland L R. Cis-amminedichloro(2-methylpyridine) platinum(II) (AMD473), a novel sterically hindered platinum complex: *In vivo* activity, toxicology, and pharmacokinetics in mice. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(11): 2063—2074
- 69 Brabec V, Kaš párková J, Vrána O, Nováková O, Cox J W, Qu Y, Farrell N. DNA modification by a novel bifunctional trinuclear platinum antitumor agent. *Biochem*, 1999, 38(21): 6781—6790 [\[DOI\]](#)
- 70 Ulrich S, Milod S. DE Patent, 19 824 653, 1999-08-26
- 71 Bjelosevic H, Spégl C, Snygg Å S, Gorton L, Elmroth S K C, Persson T. Synthesis and structural characterisation of novel platinum-based drug candidates with extended functionality by incorporation of bis(diphenylphosphino)ferrocene units as metal chelators. *Tetrahedron*, 2006, 62(18): 4519—4527 [\[DOI\]](#)

- 72 Gupta A, Mandal S K, Leblanc V, Descoeaux C, Asselin É, Bérubé G. Synthesis and cytotoxic activity of benzopyran-based platinum(II) complexes. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(14): 3982—3987 [\[DOI\]](#)
- 73 Descôteaux C, Provencher-Mandeville J, Mathieu I, Perron V, Mandal S K, Asselin É, Bérubé G. Synthesis of 17 β -estradiol platinum(II) complexes: biological evaluation on breast cancer cell Lines. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(22): 3927—3931 [\[DOI\]](#)
- 74 Gagnon V, St-Germain M-È, Descôteaux C, Provencher-Mandeville J, Parent S, Mandal S K, Asselin E, Bérubé G. Biological evaluation of novel estrogen-platinum(II) hybrid molecules on uterine and ovarian cancers—molecular modeling studies. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(23): 5919—5924 [\[DOI\]](#)
- 75 Perron V, Rabouin D, Asselin É, Parent S, Gaudreault R C, Bérubé G. Synthesis of 17 β -estradiol-linked platinum(II) complexes and their cytotoxic activity on estrogen-dependent and - independent breast tumor cells. *Bioorg Chem*, 2005, 33(1): 1—15 [\[DOI\]](#)
- 76 Berube G. US Patent, 7 153 844, 2004-01-08
- 77 N'soukpoé-Kossi C N, Descoeaux C, Asselin E, Tajmir-Riahi H-A, Bérubé G. DNA Interaction with novel antitumor estradiol-platinum(II) hybrid molecule: a comparative study with cisplatin drug. *DNA Cell Biol*, 2008, 27(2): 101—107 [\[DOI\]](#)
- 78 Hall M D, Mellor H R, Callaghan R, Hambley T W. Basis for design and development of platinum(IV) anticancer complexes. *J Med Chem*, 2007, 50(15): 3403—3411 [\[DOI\]](#)
- 79 Kašpárková J, Nováková O, Vrána O, Intini F, Natile G, Brabec V. Molecular aspects of antitumor effects of a new platinum(IV) drug. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(50): 1708—1719 [\[DOI\]](#)
- 80 Bednarski P J, Grünert R, Zielzki M, Wellner A, Mackay F S, Sadler P J. Light-activated destruction of cancer cell nuclei by platinum diazide complexes. *Chem Biol*, 2006, 13(1): 61—67 [\[DOI\]](#)
- 81 Mackay F S, Woods J A, Moseley H, Ferguson J, Dawson A, Parsons S, Sadler P J. A photoactivated trans-diammine platinum complex as cytotoxic as cisplatin. *Chemistry*, 2006, 12(11): 3155—3161 [\[DOI\]](#)
- 82 Chen Q, Huang Z, Chen H, Shapiro H, Beckers J, Hetzel F W. Improvement of tumor response by manipulation of tumor oxygenation during photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*, 2002, 76(2): 197—203 [\[DOI\]](#)
- 83 Kwon Y E, Whang K J, Park Y J, Kim K H. Synthesis, characterization and antitumor activity of novel octahedral Pt(IV) complexes. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(8): 1669—1676 [\[DOI\]](#)
- 84 Zhang C X, Lippard S J. New metal complexes as potential therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, 7(4): 481—489 [\[DOI\]](#)
- 85 Enzo A, Angela B, Elisabetta I. International conference on DNA conformation, modification and recognition in Biomedicine. Brno Czech Republic, 2000, 1: 72—73
- 86 柴晓华, 王飞利, 黄洁, 张君. 金属药物研究新进展. *化学试剂*, 2008, 30(2): 99—104
- 87 Clarke M J. Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coord Chem Rev*, 2003, 236(1-2): 209—233 [\[DOI\]](#)
- 88 Vargiu A V, Robertazzi A, Magistrato A, Ruggerone P, Carloni P. The hydrolysis mechanism of the anticancer ruthenium drugs NAMI-A and ICR investigated by DFT-PCM calculations. *J Phys Chem B*, 2008, 112(14): 4401—4409 [\[DOI\]](#)
- 89 Sanna B, Debidia M, Pintus G, Tadolini B, Posadino A M, Bennardini F, Sava G, Ventura C. The anti-metastatic agent imidazolium trans-imidazoledimethylsulfoxidetetrachlororuthenate induces endothelial cell apoptosis by inhibiting the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 403(2): 209—218 [\[DOI\]](#)
- 90 Gopal Y N V, Konuru N, Kondapi A K. Topoisomerase II antagonism and anticancer activity of coordinated derivatives of $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{dmsO})]$. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 401(1): 53—62 [\[DOI\]](#)
- 91 Cebrián-Losantos B, Reisner E, Kowol C R, Roller A, Shova S, Arion V B, Keppler B K. Synthesis and reactivity of the aquation product of the antitumor complex trans- $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{indazole})_2]^-$. *Inorg Chem*, 2008, 47(14): 6513—6523 [\[DOI\]](#)
- 92 Korfel A, Scheulen M E, Schmoll H J, Gründel O, Harstrick A, Knoche M, Fels L M, Skorzec M, Bach F, Baumgart J, Safi G, Seeber S, Thiel E, Berdel W E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of titanocene dichloride in adults with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(11): 2701—2708
- 93 Lum B L, Srivanas S, Beck J T, Vesole D, Largey M, Valone F H, Sayre P H. Phase I trial of oral gallium maltolate in refractory malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 943
- 94 Foteeva L S, Stolyarova N V, Timerbaev A R, Keppler B K. Capillary electrophoretic assay for the stability of tris(8-quinolinolato) gallium(III) in tablet formulations. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(1): 218—222 [\[DOI\]](#)

- 95 Heffeter P, Jungwirth U, Jakupec M, Hartinger C, Galanski M, Elbling L, Micksche M, Keppler B, Berger W. Resistance against novel anticancer metal compounds: difference and similarities. *Drug Resistance Updates*, 2008, 11(1-2): 1—16 [\[DOI\]](#)
- 96 Rieter W J, Pott K M, Taylor K M L, Lin W. Nanoscale coordination polymers for platinum-based anticancer drug delivery. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(35): 11584—11585 [\[DOI\]](#)
- 97 Moses M A, Brem H, Langer R. Advancing the field of drug delivery: Taking aim at cancer. *Cancer Cell*, 2003, 4(5): 337—341 [\[DOI\]](#)
- 98 Vail D M, Amantea M A, Colbern G T, Martin F J, Hilger R A, Working P K. Pegylated liposomal doxorubicin: proof of principle using preclinical animal models and pharmacokinetic studies. *Semin Oncol*, 2004, 31(13): 16—35 [\[DOI\]](#)
- 99 Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Delivery Rev*, 2003, 55(3): 329—347 [\[DOI\]](#)
- 100 Ferrari, M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(3): 161—171 [\[DOI\]](#)
- 101 Fonseca C, Simões S, Gaspar R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and *in vitro* anti-tumoral activity. *J Controlled Release*, 2002, 83(2): 273—286 [\[DOI\]](#)
- 102 Brannon-Peppas L, Blanchette J O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Delivery Rev*, 2004, 56(11): 1649—1659 [\[DOI\]](#)
- 103 Yoo H S, Park T G. In vitro and *in vivo* anti-tumor activities of nanoparticles based on doxorubicin-PLGA conjugates. *J Controlled Release*, 2000, 68(3): 419—431 [\[DOI\]](#)
- 104 Mitra S, Gaur U, Ghosh P C, Maitra A N. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *J Controlled Release*, 2001, 74(1-3): 317—323 [\[DOI\]](#)
- 105 Savić R, Luo L, Eisenberg A, Maysinger D. Micell nanocontainers distribute to defined cytoplasmic organelles. *Science*, 2003, 300(5619): 615—618 [\[DOI\]](#)
- 106 Hu Y Q, Kim M S, Kim B S, Lee D S. Synthesis and pH-dependent micellization of 2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate based amphiphilic diblock copolymers via RAFT polymerization. *Polymer*, 2007, 48(12): 3437—3443 [\[DOI\]](#)
- 107 Sutton D, Nasongkla N, Blanco E, Gao J. Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery. *Pharm Res*, 2007, 24(6): 1029—1046 [\[DOI\]](#)
- 108 Yang X Q, Chen Y H, Yuan R X, Chen G H, Blanco E, Gao J M, Shuai X T. Folate-encoded and Fe₃O₄-loaded polymeric micelles for dual targeting of cancer cells. *Polymer*, 2008, 49(16): 3477—3485 [\[DOI\]](#)
- 109 Xu P S, Kirk E A V, Murdoch W J, Zhan Y H, Isaak D D, Radosz M, Shen Y Q. Anticancer efficacies of cisplatin-releasing pH-responsive nanoparticles. *Biomacromolecules*, 2006, 7(3): 829—835 [\[DOI\]](#)
- 110 Feazell R P, Nakayama-Ratchford N, Dai H J, Lippard S J. Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum(IV) anticancer drug design. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(27): 8438—8439 [\[DOI\]](#)
- 111 施桂英. 非甾体类抗炎药物的研究进展. *中国新药杂志*, 1999, 8(9): 699—601
- 112 Weder J E, Dillon C T, Hambley T W, Kennedy B J, Lay P A, Biffin J R, Regtop H L, Davies N M. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized. *Coord Chem Rev*, 2002, 232(1-2): 95—126 [\[DOI\]](#)
- 113 Moya-Hernández M R, Mederos A, Domínguez S, Orlandini A, Ghilardi C A, Cecconi F, González-Vergara E, Rojas-Hernández A. Speciation study of the anti-inflammatory drug tenoxicam (Htenox) with Cu(II): X-ray crystal structure of [Cu(tenox)₂(py)₂] · EtOH. *J Inorg Biochem*, 2003, 95(2-3): 131—140 [\[DOI\]](#)
- 114 Morgan Y R, Turner P, Kennedy B J, Hambley T W, Lay P A, Biffin J R, Regtop H L, Warwick B. Preparation and characterization of dinuclear copper-indomethacin anti-inflammatory drugs. *Inorg Chim Acta*, 2001, 324(1-2): 150—161 [\[DOI\]](#)
- 115 Trinchero A, Bonora S, Tinti A, Fini G. Spectroscopic behavior of copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biopolymers*, 2004, 74(1-2): 120—124 [\[DOI\]](#)
- 116 Weder J E, Hambley T W, Kennedy B J, Lay P A, MacLachlan D, Bramley R, Delfs C D, Murray K S, Moubaraki B, Warwick B, Biffin J R, Regtop H L. Anti-inflammatory dinuclear copper(II) complexes with indomethacin. synthesis, magnetism and EPR spectroscopy. crystal structure of the N,N-dimethylformamide adduct. *Inorg Chem*, 1999, 38(8): 1736—1744 [\[DOI\]](#)
- 117 Chaviara A T, Christidis P C, Papageorgiou A, Chrysogelou E, Hadjipavlou-Litina D J, Bolos C A. *In vivo* anticancer, anti-inflammatory, and toxicity studies of mixed-ligand Cu(II) complexes of dien and its Schiff dibases with heterocyclic aldehydes and 2-amino-2-thiazoline. crystal structure of [Cu(dien)(Br)(2a-2tn)](Br)(H₂O). *J Inorg Biochem*, 2005, 99(11): 2102—2109 [\[DOI\]](#)

- 118 Zvimba J N, Jackson G E. Copper chelating anti-inflammatory agents; N^1 -(2-aminoethyl)- N^2 -(pyridin-2-ylmethyl)-ethane-1,2-diamine and N -(2-(2-aminoethylamino)ethyl)picolinamide: an in vitro and in vivo study. *J Inorg Biochem*, 2007, 101(1): 148—158 [\[DOI\]](#)
- 119 Zhou Q D, Hambley T W, Kennedy B J, Lay P A, Turner P, Warwick B, Biffin J R, Regtop H L. Syntheses and characterization of anti-inflammatory dinuclear and mononuclear zinc indomethacin complexes. crystal structures of $[Zn_2(\text{Indomethacin})_4(L)_2]$ ($L = N,N$ -dimethyl- acetamide, pyridine, 1-methyl-2-pyrrolidinone) and $[Zn(\text{Indomethacin})_2(L_1)_2]$ ($L_1 = \text{ethanol, methanol}$). *Inorg Chem*, 2000, 39(17): 3742—3748 [\[DOI\]](#)
- 120 Zhou Q D, Hambley T W, Kennedy B J, Lay P A. XAFS studies of anti-inflammatory dinuclear and mononuclear $Zn(II)$ complexes of indomethacin. *Inorg Chem*, 2003, 42(25): 8557—8566 [\[DOI\]](#)
- 121 Jain S, Jain N K, Pitre K S. Electrochemical analysis and analgesic behavior of $Zn(II)$ -baclofen complex. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 31(5): 1035—1039 [\[DOI\]](#)
- 122 Shaheen F, Badshah A, Gielen M, Gieck C, Jamil M, Vos D D. Synthesis, characterization, *in vitro* cytotoxicity and anti-inflammatory activity of palladium(II) complexes with tertiary phosphines and heterocyclic thiolates: crystal structure of $[PdC_{28}H_{19}N_8PS_2]$. *J Inorg Biochem*, 2008, 693(6): 1117—1126
- 123 Kovala-Demertzi D. Recent advances on non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs: Organotin complexes of NSAIDs. *J Organomet Chem*, 2006, 691(8): 1767—1774 [\[DOI\]](#)
- 124 Ribeiro G, Benadiba M, Colquhoun A, Silva D D O. Diruthenium(II,III) complexes of ibuprofen, aspirin, naproxen and indomethacin non-steroidal anti-inflammatory drugs: Synthesis, characterization and their effects on tumor-cell proliferation. *Polyhedron*, 2008, 27(3): 1131—1137 [\[DOI\]](#)
- 125 Ashfaq M, Khan M I, Baloch M K, Malik A. Biologically potent organotin(IV) complexes of 2-maleimidoacetic acid. *J Organomet Chem*, 2004, 689(1): 238—245 [\[DOI\]](#)
- 126 Ashfaq M. Synthesis of novel bioactive phthalimido-4-methyl pentanoateorganotin(IV) esters with spectroscopic investigation. *J Organomet Chem*, 2006, 691(8): 1803—1808 [\[DOI\]](#)
- 127 Partyka M, Au B, Evans C. Cyclodextrins as phototoxicity inhibitors in drug formulations: studies on model systems involving naproxen and beta-cyclodextrin. *J Photoch Photobio A*, 2001, 140(1): 67—74 [\[DOI\]](#)
- 128 Yano H, Hirayama F, Kamada M, Arima H, Uekama K. Colon-specific delivery of prednisolone-appended α -cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration. *J Controlled Release*, 2002, 79(1-3): 103—112 [\[DOI\]](#)
- 129 张翊, 王军志, 吴勇杰. 超氧化物歧化酶药用研究的进展. *药学报*, 2003, 38(1): 71—74
- 130 Valdivia A, Pérez Y, Cao R, Baños M, García A, Villalonga R. Bionzymatic supramolecular complex of catalase modified with cyclodextrin-branched carboxymethylcellulose and superoxide dismutase: stability and anti-inflammatory properties. *Macromol Biosci*, 2007, 7(1): 70—75 [\[DOI\]](#)
- 131 Wen X H, Liu Z Y, Zhu T Q, Zhu M Q, Jiang K Z, Huang Q Q. Evidence for the 2 : 1 molecular recognition and inclusion behaviour between β - and γ -cyclodextrins and cinchonine. *Bioorg Chem*, 2004, 32(4): 223—233 [\[DOI\]](#)
- 132 Wong J W, Yuen K H. Improved oral bioavailability of artemisinin through inclusion complexation with β - and γ -cyclodextrins. *Int J Pharm*, 2001, 227(1-2): 177—185 [\[DOI\]](#)
- 133 Dive D, Biot C. Ferrocene conjugates of chloroquine and other antimalarials: the development of ferroquine, a new antimalarial. *Chem Med Chem*, 2008, 3(3): 383—391
- 134 Chibale K, Moss J R, Blackie M, Schalkwyk D V, Smith P J. New amine and urea analogs of ferrochloroquine: synthesis, antimalarial activity in vitro and electrochemical studies. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(32): 6231—6235 [\[DOI\]](#)
- 135 Biot C, Dessolin J, Ricard I, Dive D. Easily synthesized antimalarial ferrocene triazacyclononane quinoline conjugates. *J Organomet Chem*, 2004, 689(25): 4678—4682 [\[DOI\]](#)
- 136 Biot C, Delhaes L, Maciejewski L A, Mortuaire M, Camus D, Dive D, Brocard J S. Synthetic ferrocenic mefloquine and quinine analogues as potential antimalarial agents. *Eur J Med Chem*, 2000, 35(7-8): 707—714 [\[DOI\]](#)
- 137 Biot C, Pradines B, Sergeant M H, Gut J, Rosenthal P J, Chibale K. Design, synthesis, and antimalarial activity of structural chimeras of thiosemicarbazone and ferroquine analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(23): 6434—6438 [\[DOI\]](#)
- 138 Guillo J, Moreau S, Mouray E, Sinou V, Forfar I, Fabre S B, Desplat V, Millet P, Parzy D, Jarry C, Grellier P. New ferrocenic pyrrolo[1,2-a] quinoxaline derivatives: synthesis, and *in vitro* antimalarial activity. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(20): 9133—9144 [\[DOI\]](#)

- 139 Gokhale N H, Padhye S B, Billington D C, Rathbone D L, Croft S L, Kendrick H D, Anson C E, Powell A K. Synthesis and characterization of copper(II) complexes of pyridine-2-carboxamidrazones as potent antimalarial agents. *Inorg Chim Acta*, 2003, 349: 23—29 [DOI](#)
- 140 Gokhale N H, Padhye S B, Croft S L, Kendrick H D, Davies W, Anson C E, Powell A K. Transition metal complexes of buparvaquone as potent new antimalarial agents 1. Synthesis, X-ray crystal-structures, electrochemistry and antimalarial activity against *Plasmodium falciparum*. *J Inorg Biochem*, 2003, 95(4): 249—258 [DOI](#)
- 141 Gokhale N H, Shirisha K, Padhye S B, Croft S L, Kendrick H D, McKee V. Metalloantimalarials: synthesis, X-ray crystal structure of potent antimalarial copper (II) complex of arylazo-4-hydroxy-1,2-naphthoquinone. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(2): 430—432 [DOI](#)
- 142 Dadachova E. Preparation of $^{198}\text{Au}(\text{I})$ -labelled gold-chloroquine complex $[\text{}^{198}\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})]\text{PF}_6$ as a potential antimalarial agent. *J Labelled Cpd Radiopharm*, 1999, 42(3): 287—292 [DOI](#)
- 143 Navarro M, Pekerar S, Pérez H A. Synthesis, characterization and antimalarial activity of new iridium-chloroquine complexes. *Polyhedron*, 2007, 26(12): 2420—2424 [DOI](#)
- 144 袁勇, 周成合, 刘婧, 宋春泽. 新型合成抗菌药物研究新进展. *中国新药杂志*, 2007, 16(5): 343—350
- 145 Zhang Y. Progress in research of quinolone antibacterials. *Chinese J New Drugs*, 2006, 15(16): 1344—1356
- 146 Mitscher L A. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial. *Chem Rev*, 2005, 105(2): 559—592 [DOI](#)
- 147 Psomas G, Tarushi A, Efthimiadou E K, Sanakis Y, Raptopoulou C P, Katsaros N. Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes with oxolinic acid. *J Inorg Biochem*, 2006, 100(11): 1764—1773 [DOI](#)
- 148 Tarushi A, Efthimiadou E K, Christofis P, Psomas G. Neutral mononuclear dioxomolybdenum(VI) and dioxouranium(VI) complexes of oxolinic acid: characterization and biological evaluation. *Inorg Chim Acta*, 2007, 360(14): 3978—3986 [DOI](#)
- 149 Efthimiadou E K, Sanakis Y, Katsaros N, Karaliota A, Psomas G. Transition metal complexes with the quinolone antibacterial agent pipemidic acid: synthesis, characterization and biological activity. *Polyhedron*, 2007, 26(5): 1148—1158 [DOI](#)
- 150 Li Y X, Chen Z F, Xiong R G, Xue Z, Ju H X, You X Z. A mononuclear complex of norfloxacin with silver(I) and its properties. *Inorg Chem Commun*, 2003, 6(7): 819—822 [DOI](#)
- 151 Refat M S. Synthesis and characterization of norfloxacin-transition metal complexes (group 11, IB): Spectroscopic, thermal, kinetic measurements and biological activity. *Spectrochim Acta Part A*, 2007, 68(5): 1393—1405 [DOI](#)
- 152 Efthimiadou E K, Psomas G, Sanakis Y, Katsaros N, Karaliota A. Metal complexes with the quinolone antibacterial agent N-propyl-norfloxacin: synthesis, structure and bioactivity. *J Inorg Biochem*, 2007, 101(3): 525—535 [DOI](#)
- 153 Efthimiadou E K, Thomadaki H, Sanakis Y, Raptopoulou C P, Katsaros N, Scorilas A, Karaliota A, Psomas G. Structure and biological properties of the copper(II) complex with the quinolone antibacterial drug N-propyl-norfloxacin and 2,20-bipyridine. *J Inorg Biochem*, 2007, 101(1): 64—73 [DOI](#)
- 154 Efthimiadou E K, Katsaros N, Karaliota A, Psomas G. Mononuclear copper(II) complexes with quinolones and nitrogen-donor heterocyclic ligands: synthesis, characterization, biological activity and interaction with DNA. *Inorg Chim Acta*, 2007, 360(15): 4093—4102 [DOI](#)
- 155 Turel I, Golič L, Bukovec P, Gubina M. Antibacterial tests of Bismuth(III)-Quinolone (Ciprofloxacin, cf) compounds against *helicobacter pylori* and some other bacteria. crystal structure of $(\text{cfH}_2)_2[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. *J Inorg Biochem*, 1998, 71(1): 53—60 [DOI](#)
- 156 López-Gresa M P, Ortiz R, Perelló L, Latorre J, Liu-González M, García-granda S, Pérez-Priede M, Cantón E. Interactions of metal ions with two quinolone antimicrobial agents (cinoxacin and ciprofloxacin) spectroscopic and X-ray structural characterization. antibacterial studies. *J Inorg Biochem*, 2002, 92(1): 65—74 [DOI](#)
- 157 Efthimiadou E K, Sanakis Y, Katsaros N, Raptopoulou C P, Karaliota A, Katsaros N, Psomas G. Neutral and cationic mononuclear copper(II) complexes with enrofloxacin: structure and biological activity. *J Inorg Biochem*, 2006, 100(8): 1378—1388 [DOI](#)
- 158 Efthimiadou E K, Katsaros N, Karaliota A, Psomas G. Copper(II) complexes with sparfloxacin and nitrogen-donor heterocyclic ligands: structure-activity relationship. *J Inorg Biochem*, 2008, 102(4): 910—920 [DOI](#)
- 159 Mondelli M, Bruné V, Borthagaray G, Ellena J, Nascimento O R, Leite C Q, Batista A A, Torre M H. New Ni(II)-sulfonamide complexes: synthesis, structural characterization and antibacterial properties. X-ray diffraction of $[\text{Ni}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ni}(\text{sulfapyridine})_2]$. *J Inorg Biochem*, 2008, 102(2): 285—292 [DOI](#)

- 160 Marques L L, Oliveira G M, Lang E S, Campos M M A, Gris L R S. New gold(I) and silver(I) complexes of sulfamethoxazole: synthesis, X-ray structural characterization and microbiological activities of triphenylphosphine(sulfamethoxazolato-N2)gold(I) and (sulfamethoxazolato)silver(I). *Inorg Chem Commun*, 2007, 10(9): 1083—1087 [\[DOI\]](#)
- 161 Chohan Z H, Shaikh A U, Naseer M M. Metal-based isatin-bearing sulfonamides: their synthesis, characterization and biological properties. *Appl Organometal Chem*, 2006, 20(11): 729—739 [\[DOI\]](#)
- 162 Sharaby C M. Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of some novel metal complexes of Schiff base derived from [N1-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)sulfanilamide] and 2-thiophene carboxaldehyde. *Spectrochim Acta Part A*, 2007, 66(4-5): 1271—1278 [\[DOI\]](#)
- 163 黄娟, 崔紫宁, 李映, 杨新玲. Schiff 碱铜配合物的生物活性. *有机化学*, 2008, 28(4): 598—604
- 164 Kumar K N, Ramesh R. Synthesis, characterization, redox property and biological activity of Ru(II) carbonyl complexes containing O,N-donor ligands and heterocyclic bases. *Spectrochim Acta Part A*, 2004, 60(12): 2913—2918 [\[DOI\]](#)
- 165 Venkatachalam G, Ramesh R. Catalytic and biological activities of Ru(III) mixed ligand complexes containing N,O donor of 2-hydroxy-1-naphthylideneimines. *Spectrochim Acta Part A*, 2005, 61(9): 2081—2087 [\[DOI\]](#)
- 166 Daniel V P, Murukan B, Kumari B S, Mohanan K. Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemical behaviour, reactivity and antibacterial activity of some transition metal complexes with 2-(N-salicylideneamino)-3-carboxyethyl-4,5-dimethylthiophene. *Spectrochim Acta Part A*, 2008, 70(2): 403—410 [\[DOI\]](#)
- 167 Abd-Elzaher M M. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes with ferrocenyl Schiff bases containing a phenol moiety. *Appl Organometal Chem*, 2004, 18(4): 149—155 [\[DOI\]](#)
- 168 Singh B K, Jetley U K, Sharma R K, Garg B S. Synthesis, characterization and biological activity of complexes of 2-hydroxy-3,5-dimethylaceto-phenoneoxime(HDMAOX) with copper(II), cobalt(II), nickel(II) and palladium(II). *Spectrochimica Acta Part A*, 2007, 68(1): 63—73 [\[DOI\]](#)
- 169 Prabhakaran R, Geetha A, Thilagavathi M, Karvembu R, Krishnan V, Bertagnolli H, Natarajan K. Synthesis, characterization, EXAFS investigation and antibacterial activities of new ruthenium(III) complexes containing tetradentate Schiff base. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(12): 2131—2140 [\[DOI\]](#)
- 170 Bagihalli G B, Avaji P G, Patil S A, Badami P S. Synthesis, spectral characterization, *in vitro* antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(12): 2639—2649 [\[DOI\]](#)
- 171 Singh K, Barwa M S, Tyagi P. Synthesis, characterization and biological studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with bidentate Schiff bases derived by heterocyclic ketone. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(1): 147—153 [\[DOI\]](#)
- 172 Singh K, Barwa M S, Tyagi P. Synthesis and characterization of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes with Schiff base derived from 4-amino-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine. *Eur J Med Chem*, 2007, 42(3): 394—402 [\[DOI\]](#)
- 173 Kurtaran R, Yildirim L T, Azaz A D, Namli H, Atakol O. Synthesis, characterization, crystal structure and biological activity of a novel heterotetranuclear complex: $[\text{Ni}(\text{Pb}(\text{SCN})_2(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O}))_2, \text{bis-}\{\mu\text{-}N,N'\text{-bis(salicylidene)-1,3-propanediaminato-aqua-nickel(II)}\}(\text{thiocyanato})(\text{l-thiocyanato})(\text{l-N,N0-dimethylformamide})\text{lead(II)}\}].$ *J Inorg Biochem*, 2005, 99(10): 1937—1944 [\[DOI\]](#)
- 174 Yildirim L T, Kurtaran R, Namli H, Azaz A D, Atakol O. Synthesis, crystal structure and biological activity of two new heterotrinnuclear thiocyanato bridged Cu(II)-Hg(II)-Cu(II) complexes. *Polyhedron*, 2007, 26(15): 4187—4194 [\[DOI\]](#)
- 175 Lv J, Liu T T, Cai S L, Wang X, Liu L, Wang Y M. Synthesis, structure and biological activity of cobalt(II) and copper(II) complexes of valine-derived schiff bases. *J Inorg Biochem*, 2006, 100(11): 1888—1896 [\[DOI\]](#)
- 176 Chohan Z H, Supuran C T. Organometallic compounds with biologically active molecules: *in vitro* antibacterial and antifungal activity of some 1,1'-(dicarbohydrazono) ferrocenes and their cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes. *Appl Org Chem*, 2005, 19(12): 1207—1214 [\[DOI\]](#)
- 177 Chohan Z H, Khan K M, Supuran C T. Synthesis of antibacterial and antifungal cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes with bis-(1,1'-disubstituted ferrocenyl)thiocarbohydrazone and bis-(1,1'-disubstituted ferrocenyl)carbohydrazone. *Appl Org Chem*, 2004, 18(7): 305—310 [\[DOI\]](#)
- 178 Chitrapriya N, Mahalingam V, Channels L C, Zeller M, Fronczek F R, Natarajan K. Novel Ru(II) oximate complexes with silent oxygen atom: synthesis, chemistry and biological activities. *Inorg Chim Acta*, 2008, 361(9-10): 2841—2850 [\[DOI\]](#)
- 179 El-Behery M, El-Twigry H. Synthesis, magnetic, spectral, and antimicrobial studies of Cu(II), Ni(II) Co(II), Fe(III), and $\text{UO}_2(\text{ II })$

- complexes of a new Schiff base hydrazone derived from 7-chloro-4-hydrazinoquinoline. *Spectrochimica Acta Part A*, 2007, 66 (1): 28—36[DOI]
- 180 Özmen Ö Ü, Olgun G. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonyl hydrazone derivatives and their nickel(II) complexes. *Spectrochim Acta Part A*, 2008, 70(3): 641—645[DOI]
- 181 Rodríguez-Argüelles M C, Mosquera-Vázquez S, Tourón-Touceda P, Sanmartín-Matalobos J, Garca-Deibe A M, Belicchi-Ferrari M, Pelosi G, Pelizzi C, Zani F. Complexes of 2-thiophenecarbonyl and isonicotinoyl hydrazones of 3-(N-methyl)isatin. A study of their antimicrobial activity. *J Inorg Biochem*, 2007, 101(1): 138—147[DOI]
- 182 Mendes I C, Moreira J P, Mangrich A S, Balena S P, Rodrigues B L, Beraldo H. Coordination to copper(II) strongly enhances the *in vitro* antimicrobial activity of pyridine-derived N(4)-tolyl thiosemicarbazones. *Polyhedron*, 2007, 26(13): 3263—3270[DOI]
- 183 Nomiya K, Sekino K, Ishikawa M, Honda A, Yokoyama M, Kasuga N C, Yokoyama H, Nakano S, Onodera K. Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(4): 601—615[DOI]
- 184 Kannan S, Sivagamasundari M, Ramesh R, Liu Y. Ruthenium(II) carbonyl complexes of dehydroacetic acid thiosemicarbazone: synthesis, structure, light emission and biological activity. *J Organomet Chem*, 2008, 693(13): 2251—2257[DOI]
- 185 John R P, Sreekanth A, Rajakannan V, Ajith T A, Kurup M R P. New copper(II) complexes of 2-hydroxyacetophenone N(4)-substituted thiosemicarbazones and polypyridyl co-ligands: structural, electrochemical and antimicrobial studies. *Polyhedron*, 2004, 23(16): 2549—2559[DOI]
- 186 Khan S A, Yusuf M. Synthesis, spectral studies and *in vitro* antibacterial activity of steroidal thiosemicarbazone and their palladium (Pd(II)) complexes. *Eur J Med Chem*, 2009, doi:10.1016/j.ejmech.2008.06.008
- 187 Rodríguez-Argüelles M C, López-Silva E C, Sanmartín J, Pelagatti P, Zani F. Copper complexes of imidazole-2-, pyrrole-2- and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: Inhibitory activity against fungi and bacteria. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(11): 2231—2239[DOI]
- 188 Bacchi A, Carcelli M, Pelagatti P, Pelizzi G, Rodríguez-Argüelles M C, Rogolino D, Solinas C, Zani F. Antimicrobial and mutagenic properties of organotin(IV) complexes with isatin and N-alkylisatin bithiocarbonohydrazones. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(2): 397—408[DOI]
- 189 Li Q X, Tang H A, Li Y Z, Wang M, Wang L F, Xia C G. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of novel Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes with vitamin K3-thiosemicarbazone. *J Inorg Biochem*, 2000, 78(2): 167—174[DOI]
- 190 Zhang Y, Xiao X, Deng P X, Huang Q M, Pan Z Q, Chen Z P. Synthesis and antibacterial activity of β -substituted metalporphyrins of 1-naphthol. *J Wuhan Inst Tech*, 2008, 30(4): 8—11
- 191 Sreedaran S, Bharathi K S, Rahiman A K, Rajesh K, Nirmala G, Jagadish L, Kaviyaran V, Narayanan V. Synthesis, electrochemical, catalytic and antimicrobial activities of novel unsymmetrical macrocyclic dicompartmental binuclear nickel(II) complexes. *Polyhedron*, 2008, 27(7): 1867—1874[DOI]
- 192 Singh D P, Kumar R, Singh J. Synthesis and spectroscopic studies of biologically active compounds derived from oxalyldihydrazide and benzil, and their Cr(III), Fe(III) and Mn(III) complexes. *Eur J Med Chem*, 2009, doi:10.1016/j.ejmech.2008.03.007
- 193 Reddy P M, Prasad A V S S, Shanker K, Ravinder V. Synthesis, spectral studies and antibacterial activity of novel macrocyclic Co(II) compounds. *Spectrochim Acta Part A*, 2007, 68(3): 1000—1006[DOI]
- 194 Chandra S. Sangeetika. Spectroscopic, redox and biological activities of transition metal complexes with one donor macrocyclic ligand derived from semicarbazide and thiodiglycolic acid. *Spectrochim Acta Part A*, 2004, 60(8): 2153—2162[DOI]
- 195 Shakir M, Azim Y, Chishti H T N, Parveen S. Synthesis, characterization of complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with 12-membered Schiff base tetraazamacrocyclic ligand and the study of their antimicrobial and reducing power. *Spectrochim Acta Part A*, 2006, 65(2): 490—496[DOI]
- 196 Singh A P, Kaushik N K, Verma A K, Hundal G, Gupta R. Synthesis, structure and biological activity of copper(II) complexes of 4-(2-pyridylmethyl)-1,7-dimethyl-1,4,7-triazonane-2,6-dione and 4-(2-pyridylethyl)-1,7-dimethyl-1,4,7-triazonane-2,6-dione. *Eur J Med Chem*, 2009, doi:10.1016/j.ejmech.2008.07.029
- 197 Roy T G, Hazari S K S, Dey B K, Miah H A, Olbrich F, Rehder D. Synthesis and antimicrobial activities of isomers of n(4), n(11)-dimethyl-3,5,7,7,10,12,14,14-octamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclo tetradecane and their nickel(ii) complexes. *Inorg Chem*, 2007,

- 46(13): 5372—5380[DOI]
- 198 Khanmohammadi H, Arabahmadi R, Abnosi M H, Khavasi H R. Synthesis, crystal structure, spectral and biological studies of $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-M}^{\text{II}}$ ($\text{M} = \text{Zn}$ and Pb) heterodinuclear complexes of new phenol-based macrocyclic ligands. *Polyhedron*, 2007, 26(17): 4963—4970[DOI]
- 199 Guerra W, Azevedo E A, Monteiro A R S, Bucciarelli-Rodriguez M, Chartone-Souza E, Nascimento A M A, Fontes A P S, Moyec L L, Pereira-Maia E C, Chartone-Souza E. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of three palladium(II) complexes of tetracyclines. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(12): 2348—2354[DOI]
- 200 Refat M S. Complexes of uranyl(II), vanadyl(II) and zirconyl(II) with orotic acid “vitamin B_{13} ”: Synthesis, spectroscopic, thermal studies and antibacterial activity. *J Mol Struct*, 2007, 842(1-3): 24—37[DOI]
- 201 Kumar R S, Arunachalam S. DNA binding and antimicrobial studies of some polyethyleneimine-copper(II) complex samples containing 1,10-phenanthroline and L-threonine as co-ligands. *Polyhedron*, 2007, 26(13): 3255—3262[DOI]
- 202 Muthukumar M, Viswanathamurthi P, Natarajan K. Synthesis and spectral characterization of 2'-hydroxy chalconate complexes of ruthenium(II) and their catalytic and biological applications. *Spectrochimica Acta Part A*, 2008, 70(5): 1222—1226[DOI]
- 203 Rodríguez-Fernández E, Manzano J L, Benito J J, Hermosa R, Monte E, Criado J J. Thiourea, triazole and thiadiazine compounds and their metal complexes as antifungal agents. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(8): 1558—1572[DOI]
- 204 米佳丽, 周成合, 白雪. 三唑类抗微生物药物研究进展. *中国抗生素杂志*, 2007, 32(10): 587—593
- 205 Rowan R, Tallon T, Sheahan A M, Curran R, McCann M, Kavanagh K, Devereux M, McKee V. ‘Silver bullets’ in antimicrobial chemotherapy: Synthesis, characterisation and biological screening of some new Ag(I)-containing imidazole complexes. *Polyhedron*, 2006, 25(8): 1771—1778[DOI]
- 206 McCann M, Coyle B, Briody J, Bass F, O’Gorman N, Devereux M, Kavanagh K, McKee V. Synthesis and antimicrobial activity of (Z)-3-(1H-imidazol-1-yl)-2-phenylpropenenitrile and its metal complexes: X-ray crystal structures of the $\text{Zn}(\text{II})$ and $\text{Ag}(\text{I})$ complexes. *Polyhedron*, 2003, 22(12): 1595—1601[DOI]
- 207 Mashaly M M, El-Shafiy H F, El-Maraghy S B, Habib H A. Synthesis, properties and thermal studies of oxorhenium(V) complexes with 3-hydrazino-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine, benzimidazolethione and 2-hydrazinobenzimidazole mixed ligand complexes, pyrolytical products and biological activity. *Spectrochim Acta Part A*, 2005, 61(8): 1853—1869[DOI]
- 208 Mastrolorenzo A, Scozzafava A, Supuran C T. Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadrug derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties. *Eur J Pharmaceut Sci*, 2000, 11(2): 99—107[DOI]
- 209 Bellú S, Hure E, Trapé M, Trossero C, Molina G, Drogo C, Williams P A M, Atria A M, Acevedo J C M, Zacchino S, Sortino M, Campagnoli D, Rizzotto M. Synthesis, structure and antifungal properties of $\text{Co}(\text{II})$ -sulfathiazolate complexes. *Polyhedron*, 2005, 24(4): 501—509[DOI]
- 210 Creaven B S, Egan D A, Karcz D, Kavanagh K, McCann M, Mahon M, Noble A, Thati B, Walsh M. Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of copper(II) and manganese(II) complexes of coumarin-6,7-dioxyacetic acid (cdoaH_2) and 4-methylcoumarin-6,7-dioxyacetic acid (4-Mecdo aH_2): X-ray crystal structures of $[\text{Cu}(\text{cdoa}(\text{phen})_2) \cdot 8.8\text{H}_2\text{O}]$ and $[\text{Cu}(4\text{-Mecdoa}(\text{phen})_2) \cdot 13\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{phen} = 1,10\text{-phenanthroline}$). *J Inorg Biochem*, 2007, 101(8): 1108—1119[DOI]
- 211 How F N F, Crouse K A, Tahir M I M, Tarafder M T H, Cowley A R. Synthesis, characterization and biological studies of S-benzyl- β -N-(benzoyl) dithiocarbamate and its metal complexes. *Polyhedron*, 2008, 27(15): 3325—3329[DOI]
- 212 Devereux M, McCann M, Shea D O, Kelly R, Egan D, Deegan C, Kavanagh K, McKee V, Finn G. Synthesis, antimicrobial activity and chemotherapeutic potential of inorganic derivatives of 2-(4'-thiazolyl)benzimidazole{thiabenzazole}: X-ray crystal structures of $[\text{Cu}(\text{TBZH})_2\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{EtOH}$ and TBZH_2NO_3 (TBZH = thiabenzazole). *J Inorg Biochem*, 2004, 98(6): 1023—1031[DOI]
- 213 Hothi H S, Makkar A, Sharma J R, Manrao M R. Synthesis and antifungal potential of $\text{Co}(\text{II})$ complexes of 1-(2'-hydroxyphenyl) ethylideneanilines. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(2): 253—255[DOI]
- 214 Singh V P, Katiyar A. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of some transition metal(II) complexes with acetone p-amino acetophenone benzoylhydrazone. *Pesticide Biochem Physiol*, 2008, 92(1): 8—14[DOI]
- 215 Jouada E M, Larcher G, Allain M, Riou A, Boueta G M, Khan M A, Thanh X D. Synthesis, structure and biological activity of nickel(II) complexes of 5-methyl 2-furfural thiosemicarbazone. *J Inorg Biochem*, 2001, 86(2): 565—571[DOI]
- 216 Ali M A, Mirza A H, Hossain A M S, Nazimuddin M. Synthesis, characterization, antifungal properties and X-ray crystal structures of five- and six-coordinate copper(II) complexes of the 6-methyl-2-formylpyridine⁴N-dimethylthiosemicarbazone. *Polyhedron*, 2001,

- 20(9-10): 1045—1052 [\[DOI\]](#)
- 217 Loginova N V, Koval'chuk T V, Zheldakova R A, Chernyavskaya A A, Osipovich N P, Glushonok G K, Polozov G I, Povalishev V N, Sorokin V L, Shadyro O I. Synthesis, characterization and antifungal activity of copper (II) complexes of sterically hindered o-diphenol derivatives. *Polyhedron*, 2006, 25(18): 3603—3610 [\[DOI\]](#)
- 218 Loginova N V, Koval'chuk T V, Polozov G I, Osipovich N P, Rytik P G, Kuchero I I, Chernyavskaya A A, Sorokin V L, Shadyro O I. Synthesis, characterization, antifungal and anti-HIV activities of metal(II) complexes of 4,6-di-tert-butyl-3-[(2-hydroxyethyl)thio]benzene-1,2-diol. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(7): 1536—1542 [\[DOI\]](#)
- 219 Bottari B, Maccari R, Monforte F, Ottanà R, Rotondo E, Vigorita M G. Isoniazid-related copper(II) and nickel(II) complexes with antimycobacterial *in vitro* activity. Part 9. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(7): 657—660 [\[DOI\]](#)
- 220 Maccari R, Ottanà R, Bottari B, Rotondo E, Vigorita M G. In vitro advanced antimycobacterial screening of cobalt(II) and copper(II) complexes of fluorinated isonicotinoylhydrazones. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(23): 5731—5733 [\[DOI\]](#)
- 221 Bottari B, Maccari R, Monforte F, Ottanà R, Vigorita M G, Bruno G, Nicolò F, Rotondo A, Rotondo E. Nickel(II) 2,6-diacetylpyridine bis(isonicotinoylhydrazonate) and bis(benzoylhydrazonate) complexes: Structure and antimycobacterial evaluation. Part XI. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(8): 2203—2211 [\[DOI\]](#)
- 222 Sandbhor U, Padhye S, Billington D, Rathbone D, Franzblau S, Anson C E, Powell A K. Metal complexes of carboxamidrazone analogs as antitubercular agents 1. Synthesis, X-ray crystal-structures, spectroscopic properties and antimycobacterial activity against mycobacterium tuberculosis H37Rv. *J Inorg Biochem*, 2002, 90(3-4): 127—136 [\[DOI\]](#)
- 223 Saha D K, Padhye S, Anson C E, Powell A K. Hydrothermal synthesis, crystal structure, spectroscopy, electrochemistry and antimycobacterial evaluation of the copper (II) ciprofloxacin complex: $[\text{Cu}(\text{cf})_2(\text{BF}_4)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. *Inorg Chem Commun*, 2002, 5(12): 1022—1027 [\[DOI\]](#)
- 224 Saha D K, Sandbhor U, Shirisha K, Padhye S, Deobagkar D, Anson C E, Powell A K. A novel mixed-ligand antimycobacterial dimeric copper complex of ciprofloxacin and phenanthroline. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(12): 3027—3032 [\[DOI\]](#)
- 225 Razafimahefa D, Ralambomanana D A, Hammouche L, Péliniski L, Lauvagie S, Bebear C, Brocard J, Maugein, J. Synthesis and antimycobacterial activity of ferrocenyl ethambutol analogues and ferrocenyl diamines. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(9): 2301—2303 [\[DOI\]](#)
- 226 Cuin A, Massabni A C, Leite C Q F, Sato D N, Neves A, Szpoganicz B, Silva M S, Bortoluzzi A J. Synthesis, X-ray structure and antimycobacterial activity of silver complexes with α -hydroxycarboxylic acids. *J Inorg Biochem*, 2007, 101(2): 291—296 [\[DOI\]](#)
- 227 Cavicchioli M, Leite C Q F, Sato D N, Massabni A C. Synthesis, characterization and antimycobacterial activity of Ag(I)-aspartame, Ag(I)-saccharin and Ag(I)-cyclamate complexes. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2007, 340(10): 538—542 [\[DOI\]](#)
- 228 Ventura C A, Giannone I, Musumeci T, Pignatello R, Ragni L, Landolfi C, Milanese C, Paolino D, Puglisi G. Physico-chemical characterization of disoxaril-dimethyl- β -cyclodextrin inclusion complex and *in vitro* permeation studies. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(2): 233—240 [\[DOI\]](#)
- 229 Liang X Y, Sadler P J. Cyclam complexes and their applications in medicine. *Chem Soc Rev*, 2004, 33(4): 246—266 [\[DOI\]](#)
- 230 Turel I, Bukovec N, Goodgame M, Williams D J. Synthesis and characterization of copper(II) coordination compounds with acyclovir: crystal structure of triaquabis [9-{(2-hydroxyethoxy)methyl}guanine]copper(II)nitrate(V)hydrate. *Polyhedron*, 1997, 16(10): 1701—1706 [\[DOI\]](#)
- 231 Turel I, Andersen B, Sletten E, White A J P, Williams D J. New studies in the copper(II) acyclovir (acv) system. NMR relaxation studies and the X-ray crystal structure of $[\text{Cu}(\text{acv})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$. *Polyhedron*, 1998, 17(23-24): 4195—4201 [\[DOI\]](#)
- 232 García-Raso Á, Fiol J J, Bádenas F, Cons R, Terrón Á, Quirós M. Synthesis and structural characteristics of metal-acyclovir (ACV) complexes: $[\text{Ni}(\text{or Co})(\text{ACV})_2(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{ACV}$, $[\text{Zn}(\text{ACV})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cd}(\text{ACV})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $[\{\text{Hg}(\text{ACV})\text{Cl}_2\}_x]$. Recognition of acyclovir by Ni-ACV. *J Chem Soc Dalton Trans*, 1999, 2: 167—173 [\[DOI\]](#)
- 233 Panagiotopoulou A, Katsaros N, Masi N G D, Natile G. Synthesis and characterisation of platinum(II) complexes with the antiviral agents ftorafur and furavir. *Inorg Chim Acta*, 2001, 325(1-2): 73—78 [\[DOI\]](#)
- 234 Wooley P H, Whalen J D. The influence of superoxide scavenging compound CTC 23 on type II collagen-induced arthritis in mice. *Agents Actions*, 1992, 35(3-4): 273—279 [\[DOI\]](#)
- 235 Schwartz J A, Lium E K, Verstein S J S. Herpes simplex virus type 1 entry is inhibited by the cobalt chelate complex CTC-96. *J Virology*, 2001, 75(9): 4117—4128 [\[DOI\]](#)

- 236 Delehanty J B, Bongard J E, Thach D C, Knight D A, Hickey T E, Chang E L. Antiviral properties of cobalt(III)-complexes. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(2): 830—837 [\[DOI\]](#)
- 237 Allardyce C S, Dyson P J, Ellis D J, Salter P A, Scopelliti R. Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. *J Org Chem*, 2003, 68(1-2): 35—42 [\[DOI\]](#)
- 238 Koester L S, Bertuol J B, Groch K R, Xavier C R, Moellerke R, Mayorga P, Costa T D, Bassani V L. Bioavailability of carbamazepine: β -cyclodextrin complex in beagle dogs from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(2-3): 201—207 [\[DOI\]](#)
- 239 Beraldo H, Sinisterra R D, Teixeira L R, Vieira R P, Doretto M C. An effective anticonvulsant prepared following a host-guest strategy that uses hydroxypropyl- β -cyclodextrin and benzaldehyde semicarbazone. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296(2): 241—246 [\[DOI\]](#)
- 240 Viossat B, Daran J C, Savouret G, Morgant G, Greenaway F T, Dung N H, Pham-Tran V A, Sorenson J R J. Low-temperature (180 K) crystal structure, electron paramagnetic resonance spectroscopy, and propitious anticonvulsant activities of Cu_2^{II} (aspirinate) $_4$ (DMF) $_2$ and other Cu_2^{II} (aspirinate) $_4$ chelates. *J Inorg Biochem*, 2003, 96(2-3): 375—385 [\[DOI\]](#)
- 241 Viossat B, Greenaway F T, Morgant G, Daran J C, Dung N H, Sorenson J R J. Low-temperature (180 K) crystal structures of tetrakis- μ -(niflumato)di(aqua)dicopper(II) N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide solvates, their EPR properties, and anticonvulsant activities of these and other ternary binuclear Copper(II)niflumate complexes. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(2): 355—367 [\[DOI\]](#)
- 242 Lemoine P, Viossat B, Dung N H, Tomas A, Morgant G, Greenaway F T, Sorenson J R J. Synthesis, crystal structures, and anti-convulsant activities of ternary $[\text{Zn}^{\text{II}}(3,5\text{-diisopropylsalicylate})_2]$, $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{salicylate})_2]$ and $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{aspirinate})_2]$ complexes. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(11): 1734—1749 [\[DOI\]](#)
- 243 d'Angelo J, Morgant G, Ghermani N E, Desmaële D, Fraisse B, Bonhomme F, Dichi E, Sghaier M, Li Y L, Journaux Y, Sorenson J R J. Crystal structures and physico-chemical properties of Zn(II) and Co(II) tetraaqua(3-nitro-4-hydroxybenzoato) complexes: their anticonvulsant activities as well as related (5-nitrosalicylato)-metal complexes. *Polyhedron*, 2008, 27(2): 537—546 [\[DOI\]](#)
- 244 Wang Z, Hirayama F, Uekama K. *In-vivo* and *in-vitro* evaluations of a modified-release oral dosage form of nifedipine by hybridization of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and hydroxypropylcelluloses in dogs. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(6): 505—507
- 245 Ikeda Y, Kimura K, Hirayama F, Arima H, Uekama K. Controlled release of a water-soluble drug, captopril, by a combination of hydrophilic and hydrophobic cyclodextrin derivatives. *J Controlled Release*, 2000, 66(2-3): 271—280 [\[DOI\]](#)
- 246 Kopecky F, Kopecka B, Kaclik P. Dissolution of nimodipine in an aqueous solution of hydroxyethyl-beta-cyclodextrin and a review of solubility of nimodipine with cyclodextrins. *Ceska Slov Farm*, 2003, 52(1): 33—38
- 247 Fernandes C M, Veiga F J B. Effect of the hydrophobic nature of triacetyl- β -cyclodextrin on the complexation with nicardipine hydrochloride: physicochemical and dissolution properties of the kneaded and spray-dried complexes. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(12): 1597—1602 [\[DOI\]](#)
- 248 Nagase Y, Hirata M, Wada K, Arima H, Hirayama F, Irie T, Kikuchi M, Uekama K. Improvement of some pharmaceutical properties of DY-9760e by sulfobutyl ether β -cyclodextrin. *Int J Pharm*, 2001, 229(1-2): 163—172 [\[DOI\]](#)
- 249 Nagase Y, Arima H, Wada K, Sugawara T, Satoh H, Hirayama F, Uekama K. Inhibitory effect of sulfobutyl ether β -cyclodextrin on DY-9760e-induced cellular damage: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Pharm Sci*, 2003, 92(12): 2466—2474 [\[DOI\]](#)
- 250 Judenhofer M S, Wehrli H F, Newport D F, Catana C, Siegel S B, Becker M, Thielscher A, Kneilling M, Lichy M P, Eichner M, Klingel K, Reischl G, Widmaier S, Röcken M, Nutt R E, Machulla H J, Uludag K, Cherry S R, Claussen C D, Pichler B J. Simultaneous PET-MRI: A new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med*, 2008, 14(4): 459—465 [\[DOI\]](#)
- 251 Caravan P, Ellison J J, McMurry T J, Lauffer R B. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications. *Chem Rev*, 1999, 99(9): 2293—2352 [\[DOI\]](#)
- 252 Parker D, Dickins R S, Puschmann H, Crossland C, Howard J A K. Being Excited by lanthanide coordination complexes: aqua species, chirality, excited-state chemistry, and exchange dynamics. *Chem Rev*, 2002, 102(6): 1977—2010 [\[DOI\]](#)
- 253 Bellin M F. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol*, 2006, 60(3): 314—323 [\[DOI\]](#)
- 254 Aime S, Crich S G, Gianolio E, Giovenzana G B, Tei L, Terreno E. High sensitivity lanthanide(III) based probes for MR-medical imaging. *Coord Chem Rev*, 2006, 250(11-12): 1562—1579 [\[DOI\]](#)
- 255 Lattuada L, Demattio S, Vincenzi V, Cabella C, Visigalli M, Aime S, Crich S G, Gianolio E. Magnetic resonance imaging of tumor

- cells by targeting the amino acid transport system. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(15): 4111—4114 [\[DOI\]](#)
- 256 Hermann P, Kotek J, Kubíček V, Lukš I. Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. *Dalton Trans*, 2008, 23: 3027—3047 [\[DOI\]](#)
- 257 Yan G P, Robinson L, Hogg P. Magnetic resonance imaging contrast agents: Overview and perspectives. *Radiography*, 2007, 13(1): e5—e19 [\[DOI\]](#)
- 258 Feng J H, Sun G Y, Pei F K, Liu M L. Comparison between Gd-DTPA and several bisamide derivatives as potential MRI contrast agents. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(15): 3359—3366 [\[DOI\]](#)
- 259 Caravan P, Cloutier N J, Greenfield M T, McDermid S A, Dunham S U, Bulte J W, Amedio M J C, Looby J R J, Supkowski R M, Horrocks W D, McMurry J T J, Lauffer R B. The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(12): 3152—3162 [\[DOI\]](#)
- 260 Chong H S, Garmestani K, Bryant L H, Milenic J D E, Overstreet T, Birch N, Le T, Brady E D, Brechbiel M W. Synthesis and evaluation of novel macrocyclic and acyclic ligands as contrast enhancement agents for magnetic resonance imaging. *J Med Chem*, 2006, 49(6): 2055—2062 [\[DOI\]](#)
- 261 Corot C, Port M, Raynal I, Dencausse A, Schaefer M, Rousseaux O, Simonot C, Devoldere L, Lin J, Foulon M, Bourrinet P, Bonne-main B, Meyer D. Physical, chemical, and biological evaluations of P760: a new gadolinium complex characterized by a low rate of interstitial diffusion. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 11(2): 182—191 [\[DOI\]](#)
- 262 Delgado R, Félix V, Lima L M P, Price D W. Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data. *Dalton Trans*, 2007, 26: 2734—2745 [\[DOI\]](#)
- 263 Hovland R, Gløgård C, Aasen A J, Klaveness J. Gadolinium DO3A derivatives mimicking phospholipids: preparation and in vitro evaluation as pH responsive MRI contrast agents. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 2001, 2(6): 929—933
- 264 向清祥, 夏传琴, 余孝其, 张丽群, 谢如刚. 大环多胺及其金属配合物的研究新进展. *有机化学*, 2004, 24(9): 981—986
- 265 Chong H S, Song H A, Ma X, Milenic D E, Brady E D, Lim S Y, Lee H S, Baidoo K E, Cheng D F, Brechbiel M W. Novel bimodal bifunctional ligands for adioimmunotherapy and targeted MRI. *Bioconjugate Chem*. 2008, 19(7): 1439—1447 [\[DOI\]](#)
- 266 Cavagna F M, Lorusso V, Anelli P L, Maggioni F, De-Haën C. Preclinical profile and clinical potential of gadocoletic acid trisodium salt (B22956/1), a new intravascular contrast medium for MRI. *Acad Radiol*. 2002, 9(2): 491—494 [\[DOI\]](#)
- 267 Rudovský J, Botta M, Hermann P, Hardcastle K I, Lukeš I, Aime S. PAMAM dendrimeric conjugates with a Gd-DOTA phosphinate derivative and their adducts with polyaminoacids: the interplay of global motion, internal rotation, and fast water exchange. *Bioconjugate Chem*, 2006, 17(4): 975—987 [\[DOI\]](#)
- 268 Battistini E, Gianolio E, Gref R, Couvreur P, Fuzerova S, Othman M, Aime S, Badet B, Durand P. High-relaxivity magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent based on supramolecular assembly between a gadolinium chelate, a modified dextran, and poly- β -cyclodextrin. *Chem Eur J*, 2008, 14(15): 4551—4561 [\[DOI\]](#)
- 269 Khafagy E S, Morishita M, Onuki Y, Takayama K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(15): 1521—1546 [\[DOI\]](#)
- 270 Sajeeesh S, Sharma C P. Cyclodextrin-insulin complex encapsulated polymethacrylic acid based nanoparticles for oral insulin delivery. *Int J Pharm*, 2006, 325(1-2): 147—154 [\[DOI\]](#)
- 271 Higashi T, Hirayama F, Misumi S, Arima H, Uekama K. Design and evaluation of polypseudorotaxanes of pegylated insulin with cyclodextrins as sustained release system. *Biomaterials*, 2008, 29(28): 3866—3871 [\[DOI\]](#)
- 272 Suihko E, Korhonen O, Järvinen T, Ketolainen J, Jarho P, Laine E, Paronen P. Complexation with tolbutamide modifies the physicochemical and tableting properties of hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int J Pharm*, 2001, 215(1-2): 137—145 [\[DOI\]](#)
- 273 Guiotoku M, Silva F R M B, Azzolini J C, Mercè A L R, Mangrich A S, Sala L F, Szpoganicz B. Monosaccharides and the VO(IV) metal ion: Equilibrium, thermal studies and hypoglycemic effect. *Polyhedron*, 2007, 26(6): 1269—1276 [\[DOI\]](#)
- 274 Hidetoshi A, Kiyokazu Y, Kouzou M, Tetsumi I, Fumitoshi H, Kaneto U. Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus in rats. *J Pharm Sci*, 2001, 90(6): 690—701 [\[DOI\]](#)
- 275 Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark J K., Van E J, Feilden H, Maclean E J, Muir A W, Palin R, Rees D C, Zhang M Q. A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41(2): 266—270

- 276 Virués C, Zquez E F V, Inoue M B, Inoue M. NMR studies of host guest complexes of anionic cyclophanes with dopamine and its analogues in aqueous media. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem*, 2004, 48(3-4): 141—146[DOI]
- 277 Yoon J, Kim S K, Singh N J, Kim K S. Imidazolium receptors for the recognition of anions. *Chem Soc Rev*, 2006, 35(4): 355—360[DOI]
- 278 Baker M V, Brown D H, Heath C H, Skelton B W, White A H, Williams C C. Azolium-linked cyclophanes: effects of structure, solvent, and counteranions on solution conformation behavior. *J Org Chem*, 2008, 73(23): 9340—9352[DOI]
- 279 Baker M V, Bosnich M J, Brown D H, Byrne L T, Hesler V J, Skelton B W, White A H, Williams C C. Azolium-linked cyclophanes: A comprehensive examination of conformations by ^1H NMR spectroscopy and structural studies. *J Org Chem*, 2004, 69(22): 7640—7652[DOI]
- 280 周成合. 鑰型咪唑环番的设计合成及仿生功能研究. 博士学位论文. 成都: 四川大学化学学院, 1996
- 281 Zuo Z, Tam Y K, Diakur J, Wiebe L I. Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-flutamide inclusion complex. II. oral and intravenous pharmacokinetics of flutamide in the rat. *J Pharm Pharm Sci*, 2002, 5(3): 292—298
- 282 Bary A R, Tucker I G, Davies N M. Considerations in the use of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in the formulation of aqueous ophthalmic solutions of hydrocortisone. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(2): 237—244[DOI]

Research in supramolecular chemical drugs

ZHOU ChengHe^{1*}, ZHANG FeiFei¹, GAN LinLing², ZHANG YiYi¹ & GENG RongXia¹

¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China;

² School of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: The supramolecular medicinal chemistry is a new extension of supramolecular chemistry in pharmaceutical sciences, and this research field has been a quite rapidly developing, increasingly active, and newly rising high-light interdisciplinary, and is gradually becoming a relatively independent area of research. Supramolecular drugs could be defined as medicinal supermolecules formed by two or more molecules through noncovalent bonds. So far a lot of supermolecules as chemical drugs have been widely used in clinic. Supermolecules as chemical drugs, i.e. supramolecular chemical drugs, which might spend the less expense, take shorter time and have larger possibility as clinic drugs for their successful research and development, may possess higher bioavailability, better biocompatibility and drug-targeting, fewer multidrug-resistances, lower toxicity, less adverse effect, and better curative effects as well as safety, and therefore exhibit wide potential. These overwhelming advantages have been enormously paid special attention. This work for the first time gave the definition of supramolecular drugs, and proposed the concept of supramolecular chemical drugs. Combining with our researches and referring other works from literatures, this paper systematically reviewed the recent advance in the research and development of supermolecules including organic and inorganic complex ones as chemical drugs in antitumor, anti-inflammatory, analgesic, antimalarial, antibacterial, antifungal, antiviral, anti-epileptic, circulatory system agents and magnetic resonance imaging agents and so on. Among these supramolecular chemical drugs, anti-tumor ones such as the cyclodextrin inclusion compounds, liposomes, nanometer particles and metal complexes like platinum types, anti-inflammatory supermolecules and magnetic resonance imaging agents as representative supermolecules have been extensively investigated very well, and also were the most successful for many of them as supramolecular drugs being used in clinic. The perspectives of the foreseeable future and potential application of supramolecular chemical drugs were also presented. 282 references were reviewed.

Keywords: supramolecular chemistry, cyclodextrin, porphyrin, complex, anticancer, anti-inflammatory, magnetic resonance imaging agent, supramolecular drug, supermolecule, macrocycle, analgesic, antimalarial, antibacterial, antifungal, antiviral, anti-epileptic, circulatory system agents