

cis-[(*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷) (3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸根)合铂(II)]的合成和抗癌活性

高安丽¹ 邱 洁² 侯树谦¹ 姜 婧^{*1} 楼丽广³ 刘伟平^{*1}

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

(²临沧市妇幼保健中心,临沧 677000)

(³中国科学院上海药物研究所肿瘤药理研究室,上海 201203)

摘要:通过对洛铂和卡铂的结构进行重组和优化,合成了一种新型洛铂衍生物 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷)(3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸根)合铂(II)],采用元素分析、红外光谱、质谱和核磁共振表征了其化学结构,并考察了此化合物的水溶性和稳定性。应用标准 SRB 法测试了目标化合物对人肺癌细胞株(NCI-H460、A549)、人乳腺癌细胞株(DU4475)、人白血病细胞株(Sup-B15)生长的抑制活性,评价了它对肺癌细胞 NCI-H460 裸鼠移植瘤的治疗作用。结果表明:目标化合物水溶性好、稳定,对多种癌细胞的生长有明显的抑制活性,IC₅₀ 均小于 10 μmol·L⁻¹。更重要的是,其体内对人肺癌细胞 NCI-H460 裸鼠移植瘤的治疗效果明显,与洛铂相当。

关键词:铂类配合物;合成;表征;抗癌活性

中图分类号:O614.82*6

文献标识码:A

文章编号:1001-4861(2017)05-0837-06

DOI:10.11862/CJIC.2017.096

Synthesis and Anticancer Activity of *cis*-[Pt(II)(*trans*-1,2-bis(methylamino)cyclobutane) (3-hydroxyl-1,1-cyclobutanedicarboxylate)]

GAO An-Li¹ QIU Jie² HOU Shu-Qian¹ JIANG Jing^{*1} LOU Li-Guang³ LIU Wei-Ping^{*1}

(¹Platinum-Based Drug Lab, Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106, China)

(²Lincang Maternal and Child Health Care Hospital, Lincang, Yunnan 677000, China)

(³Tumor Pharmacology Lab, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: A new water-soluble and more water-stable analogue of lobaplatin, *cis*-[Pt(II)(*trans*-1,2-bis(methylamino)cyclobutane)(3-hydroxyl-1,1-cyclobutanedicarboxylate)], was designed, with an attempt to improve the water-stability of lobaplatin while retaining its excellent anticancer profile, via the structural recombination and optimization of lobaplatin and carboplatin. The analogue was synthesized by the direct reaction between *cis*-[Pt(II)(*trans*-1,2-bis(methylamino))I₂] as an intermediate and the silver salt of 3-hydroxyl-1,1-cyclobutanedicarboxylic acid, and characterized by elemental analysis, ESI-MS, IR and ¹H, ¹³C NMR. The anticancer activity was evaluated by both *in vitro* cytotoxicity against four human cancer cell lines and *in vivo* antitumor efficiency in human lung carcinoma NCI-H460 xenografts in nude mice. The biological tests revealed that the analogue produced significant inhibition of the tumor growth, resulting in an inhibitory rate of 54% at the dose of 60 mg·kg⁻¹ and more importantly, it had *in vivo* anticancer activity comparable to that of lobaplatin.

Keywords: platinum complexes; synthesis; characterization; anticancer activity

收稿日期:2016-12-01。收修改稿日期:2017-03-14。

国家自然科学基金(NO.21661018)和云南省科技计划项目(No.2014BC010,2016BC021)资助。

*通信联系人。E-mail:dianaair@126.com, liuweiping1963@126.com

0 引言

铂类抗癌药物属于一类结构独特的无机配合物,目前已批准上市的有顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、庚铂、洛铂(图 1),是目前治疗常见恶性肿瘤(肺癌、胃癌、结肠癌、卵巢癌等)的一线药物,在临床上得到广泛使用,对改善癌症患者的生活质量、延长寿命起了重要的作用^[1-4]。然而,与其他细胞毒性药物一样,存在两大缺陷:毒副作用和出现耐药性。铂类药物属于细胞毒类化合物,对癌细胞缺乏足够的选择性,在杀伤癌细胞的同时,对正常的组织细胞也产生不同程度的损伤作用,通常导致骨髓抑制、肾损伤、神经毒性、恶心呕吐,毒性反应成为肿瘤化疗时药物用量受限的关键因素,同时亦影响了患者的生命质量;在化疗过程中,癌细胞先天或后天对铂类药物不敏感、产生耐药性是化疗失败的重要原因,也是铂类药物化疗急需解决的难题。因此,发展疗效高、毒性小的新型铂类配合物是目前国际抗癌药领域研发的主要方向之一^[5-7]。

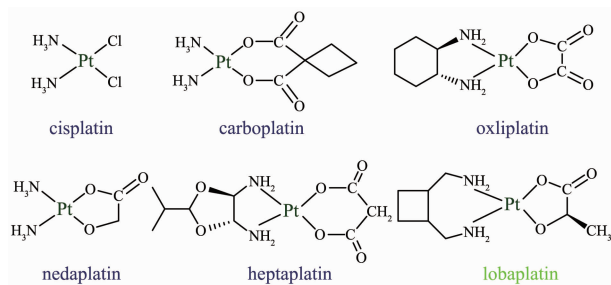


图 1 已上市的铂类抗癌药物

Fig.1 Platinum-based drugs currently in clinical use

在目前已批准上市的 6 种铂类抗癌药物中,洛铂为最新上市的第三代铂类药物,由德国 Asta Medica AG 公司开发,对乳腺癌、小细胞肺癌和白血病有显著的疗效,优于顺铂、卡铂和奥沙利铂,且对耐受顺铂/卡铂的癌细胞仍显效^[8-9],2005 年获得国家 CFDA 的上市批准。洛铂的主要毒性是骨髓抑制和消化道反应,同时,洛铂水溶液化学性质不稳定,临床上配制成注射液后要求 4 h 内使用完毕(存放温度 2~8 °C),给联合用药带来诸多的不方便^[10-11]。因此,研制水溶性高且溶液化学性质稳定、疗效与洛铂相当、毒性不增加的洛铂衍生物具有重要的临床应用价值。

通过研究和试验,我们认为洛铂的水溶液不稳定性在于离去基团 *L*-乳酸根。乳酸上的羟基配位能力相对较弱,与 Pt(II)的键合不稳定,易离解。而卡铂

的离去基团 1,1-环丁烷二羧酸是一个优良的配体,能与 Pt(II)稳定配位,从而赋予卡铂水溶液具有作为注射用药要求的足够稳定性。为此,我们尝试对洛铂和卡铂进行结构重组,既保留洛铂独特的载体基团,又引入卡铂稳定的离去基团,得到洛铂的一种稳定衍生物 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基甲基)环丁烷)(1,1-环丁烷二羧酸根)合铂(II)]。然而,这种衍生物水溶性差(小于 1 mg·kg⁻¹),明显不如洛铂(26 mg·mL⁻¹)和卡铂(17.5 mg·mL⁻¹),成药性差。因此,我们对它进一步结构优化,在离去基团上引入亲水性的羟基,获得一种稳定、水溶性好(15 mg·mL⁻¹)、抗癌活性高的新型的洛铂衍生物 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基甲基)环丁烷)(3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸根)合铂(II)](代号:LLC-1801)(图 2)。本文将报道 LLC-1801 的合成、结构表征和抗癌活性。

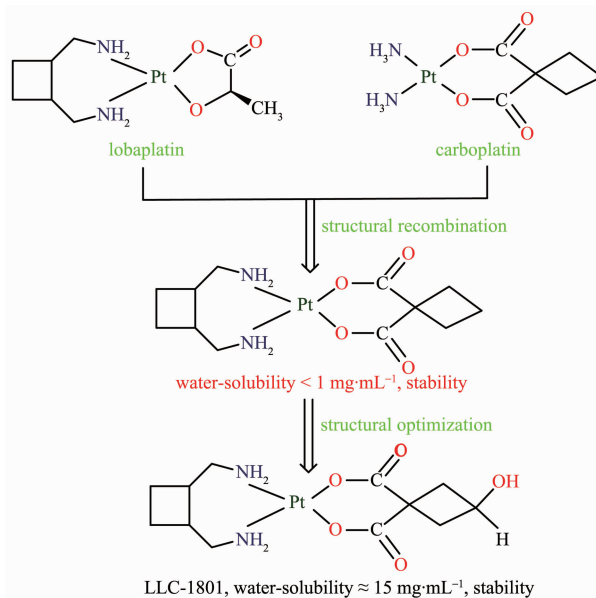


图 2 LLC-1801 的设计路线

Fig.2 Analoguing scheme for LLC-1801

1 实验部分

1.1 化学合成

1.1.1 试剂和仪器

Vario EL III 型元素分析仪(德国);金属铂的含量采用热重法测定,差热热重谱由 STA449F3 耐弛综合同步热分析仪(德国)测定;BRUKER Tensor-27 傅立叶变换红外光谱仪(德国, KBr 压片);Agilent G6230 飞行时间质谱仪(日本);AutoSpec Premier 高分辨磁质谱气质联用仪(美国);BRUKER DRX-500 核磁共振仪(瑞士, TMS 内标);DZG-6050 型真空干

燥箱(国产);所有试剂均为市售 AR 产品,实验用水为二次去离子水,22.6 °C 电阻率 $\rho \geq 3.7 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ 。

1.1.2 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷·二碘合铂(II)]的制备

称取 5 g (12 mmol) K_2PtCl_4 溶于 80 mL 的蒸馏水中,称取 12 g (72 mmol) KI 溶于 20 mL 的蒸馏水中,将两溶液在 35~40 °C 下避光混合,2 h 后,在搅拌下滴加 1.37 g (12 mmol) *trans*-1,2-双(氨基)环丁烷的水溶液(20 mL),析出棕黄色的沉淀,继续搅拌 4 h,过滤收集,依次用蒸馏水和无水乙醇洗涤,在 45 °C 下真空干燥,得到 6.28 g 棕黄色粉末状固体,产率为 93%。元素分析按 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{I}_2\text{Pt}$ 计算(%): C 12.8, H 2.49, N 4.97, Pt 34.6; 实测值 (%): C 12.7, H 2.52, N 4.96, Pt 34.7。

1.1.3 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸银的制备

称取 3 g (19 mmol) 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸溶于 50 mL 的蒸馏水中,在室温下加入 KHCO_3 (3.8 g, 38 mmol) 中和,然后滴加过量 10% 的 AgNO_3 (7.1 g) 水溶液(20 mL),析出白色沉淀,过滤收集,分别用水和无水乙醇洗涤,在 45 °C 下真空干燥,得到 6.8 g 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸银,产率为 96%。

1.1.4 LLC-1801 的合成

准确称取 6.00 g (10.66 mmol) 的 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷·二碘合铂(II)]溶于 100 mL 的蒸馏水中,加入 3.95 g (10.56 mmol) 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸银,在 40~45 °C 下搅拌反应 48 h 后,用 KI 水溶液检查反应物中无游离的银离子存在,示意反应完毕。过滤除去所生成的 AgI 沉淀,母液冷冻干燥,得到近白色的产物,经体积比为 1:1 的甲醇水溶液重结晶提纯后,在 45 °C 下真空干燥 6 h,获得 3.7 g 含 1 个结晶水的 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷)(3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸)合铂(II)]白色结晶,产率 72%。再在 105~120 °C 真空干燥 8 h,失去 1 个结晶水,得到 3.5 g *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷)(3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸)合铂(II)]白色结晶。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 1.58~1.88(m, 4H), 2.24~2.37(m, 6H), 2.63~3.08(m, 4H), 3.82(m, 1H), 4.26(m, 1H), 5.00~5.28(m, 4H)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 22.3, 22.4, 41.2, 41.9, 42.3, 48.2, 50.4, 60.2, 61.5, 176.6, 176.8。 IR (KBr): 3 426(s, $\nu_{\text{O-H}}$), 3 235, 3 139(m, $\nu_{\text{N-H}}$), 2 941, 2 875(m, $\nu_{\text{C-H}}$), 1 623(vs, $\nu_{\text{as(COO)}}$), 1 376(vs, $\nu_{\text{s(COO)}}$), 485(w, $\nu_{\text{Pt-N}}$), 449(w, $\nu_{\text{Pt-O}}$) cm^{-1} 。ESI-MS m/z : 985([2M+Na $^+$], 30%), 490([M+Na $^+$], 90%), 468([M+H $^+$], 25%)。元素分

析按 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Pt}$ 计算(%): C 30.8, H 4.28, N 5.99, Pt 41.8; 实测值 (%): C 30.5, H 4.30, N 5.98, Pt 41.4。HRMS-EI 按 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Pt}$ 计算: 467.102 0(^{194}Pt), 实测值: 467.101 7。

1.2 LLC-1801 配合物的水溶性和稳定性试验

采用常规方法测定室温下目标化合物在水中的溶解度。

LLC-1801 的水溶液稳定性采用核磁共振谱的方法测定:取 4 mg LLC-1801 样品,溶于 0.5 mL D_2O 中,室温放置,在不同时间点采用 Bruker DRX-500 核磁共振仪测定 ^1H NMR, 比较各个时间点测得的 ^1H NMR 与起始的 ^1H NMR 之间的差异。

1.3 LLC-1801 配合物的生物活性试验

1.3.1 体外抗癌活性

RPMI-1640、F-12 培养基购自 Gibco BRL 公司,胎牛血清购自 SAFC 公司,SPECTRA MAX 190 型酶标仪购自 Molecular Devices 公司,SRB 购自 Sigma 公司。人肺癌细胞株 NCI-H460、人肺癌细胞株 A549、人乳腺癌细胞株 DU4475 和人白血病细胞株 Sup-B15 均购自 ATCC。

应用磺酰罗丹明 B 蛋白染色法(SRB 法)检测目标化合物对癌细胞 (NCI-H460、A549、DU4475 和 Sup-B15) 增殖生长的抑制作用。主要步骤如下:接种对数生长期细胞于 96 孔培养板,加入不同浓度的药物,每个浓度设 3 个复孔,同时设相应浓度的溶媒对照。癌细胞在 37 °C、5% CO_2 条件下培养 72h。细胞用 SRB 室温中染色,最后加入 Tris 溶液溶解,酶标仪于 510 nm 波长下测定 OD 值,以下列公式计算细胞生长抑制率:

$$\text{Inhibitory rate} = (\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{dosing}}) / \text{OD}_{\text{control}} \times 100\% \quad (1)$$

根据各浓度抑制率,采用非线性回归方法计算半数抑制浓度 IC_{50} 。结果见表 1。

1.3.2 体内抑瘤作用

BALB/cA-nude 裸小鼠,6~7 周,♀,购自上海西普尔-必凯实验动物有限责任公司,在 SPF 级环境下饲养。裸小鼠皮下接种人肺癌 NCI-H460 细胞,待肿瘤生长至 80~160 mm^3 后,将动物随机分组(D0)。测试的化合物和对照药品洛铂均用 5% 葡萄糖溶液配制,腹腔注射给药,给药剂量和给药方案见表 2。每周测 2~3 次瘤体积,称鼠重,记录数据。

肿瘤体积 V 和相对肿瘤增值率 T/C 的计算公式为:

$$V = 0.5ab^2 \quad (2)$$

$$T/C = (V_T - V_{T0}) / (V_C - V_{C0}) \times 100\% \quad (3)$$

其中 a, b 分别表示肿瘤的长、宽; V_T, V_C 分别表示实验结束时治疗组、对照组的肿瘤体积; V_{T0}, V_{C0} 分别表示实验开始时治疗组、对照组的肿瘤体积。

2 结果与讨论

2.1 LLC-1801 的合成

cis-[*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷](3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸根)合铂(II)是以 *trans*-1,2-双(氨基)环丁烷为载体基团、3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸为离去基团的铂(II)配合物。其中, *trans*-1,2-双(氨基)环丁烷购自海南长安国际制药有限公司, 而 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸则按我们已报道的方法进行制备^[12-13]。目标化合物的合成采用经典的路线进行^[14], 即以 K_2PtCl_4 为起始原料, 加入过量 KI, 转化成 K_2PtI_4 后, 与 *trans*-1,2-双(氨基)环丁烷反应, 制备出相应的 *cis*-[*trans*-1,2-双(氨基)环丁烷·二碘合铂(II)], 二碘中间体再与等物质的量的 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸银反应, 反应完全后过滤分离 AgI, 母液冷冻干燥得到粗品, 粗品经体积比为 1:1 的水/甲醇混合液重结晶得到纯品, 产率约 68%, 合成路线如图 3 所示。LLC-1801 为纯白色晶状粉末, 室温下, 在水中的溶解度约为 $15 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与卡铂相当($17.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 小于洛铂($26 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 已满足临床注射用药的要求。采用核磁共振谱方法^[15-16]测得 LLC-1801 在水溶液中能够稳定至少 72 h, 与卡铂相当, 明显高于洛铂, 提示 LLC-1801 具有很好稳定性和相当的水溶性。

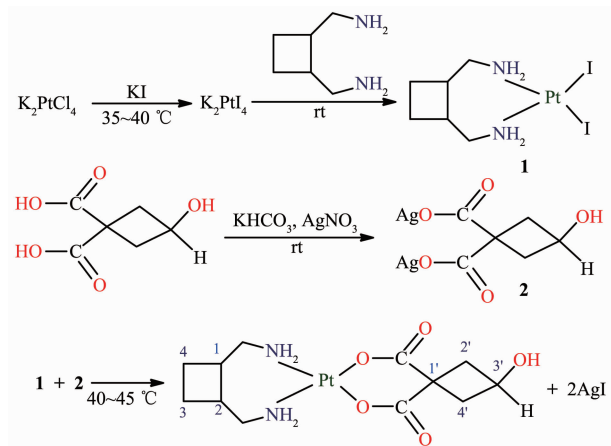


图 3 LLC-1801 的合成路线

Fig.3 Synthetic route of LLC-1801

2.2 LLC-1801 的结构表征

采用元素分析、红外光谱、质谱和核磁共振谱

测定(谱图见 Supporting Information)和解析目标化合物的化学结构。元素分析实验数据与理论计算值非常接近,符合 $C_{12}H_{20}N_2O_5Pt$ 的式量。在 ESI-MS 上, 出现 985(RI 30%)、490(RI 90%)、468(RI 25%)峰, 可分别归属于 $2M+Na^+$ 、 $M+Na^+$ 、 $M+H^+$, 示意分子量为 467, 高分辨质谱测定精确分子量为 467.102 0, 与 $C_{12}H_{20}N_2O_5Pt$ 的计算分子量(467.101 7)一致。从主要红外光谱数据可以看出, 3426 cm^{-1} 附近出现的宽而强的吸收峰, 归属于 O-H 键伸缩振动; 3235 和 3139 cm^{-1} 附近的峰认为是 N-H 键伸缩振动峰; 2941 和 2875 cm^{-1} 附近吸收峰是 C-H 键伸缩振动峰; 1623 和 1376 cm^{-1} 两处非常强的吸收峰, 为羧基的特征吸收峰, 分别归属于羧基反对称和对称伸缩振动; 此外, 在 485 和 449 cm^{-1} 处分别出现典型的 Pt-N 键、Pt-O 键伸缩振动吸收峰, 确认了配合物中 Pt-N 键、Pt-O 键的存在。

LLC-1801 的 1H 和 ^{13}C NMR 谱与其结构相对应。 1H NMR 谱中, δ 1.60, 1.88 处峰归属于载体基团环丁基环上 2 个亚甲基的氢; δ 2.24~2.38 之间的多重峰为载体基团环丁基环上 2 个次甲基氢和离去基团环丁基环上 2 个亚甲基氢的共振峰; δ 2.63~3.08 之间 3 个峰, 积分面积之比约为 2:1:1, 应该是与氨基相连的 2 个亚甲基上氢的共振峰; δ 3.82 处共振峰为与羟基相连的次甲基上的氢, δ 4.26 处峰归属于羟基氢, δ 5.00~5.28 之间的峰则归属为 2 个氨基上的氢。在离去基团 3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸根 3'位点碳上引入羟基后, 导致 CH_2 的氢发生分裂, 与文献报道^[17-19]的结果一致, 原因是羟基的引入使得 CH_2 上的 2 个氢相对羟基位置有不同的空间指向^[20]。 ^{13}C NMR 谱图中, δ 22.3, 22.4 处共振峰归属于载体基团环丁基环上 2 个亚甲基的碳; δ 41.2 处峰为载体基团环丁基环上 2 个次甲基碳的共振峰; δ 41.9, 42.3 处归属于离去基团环丁基环上 2 个亚甲基的碳; δ 48.2 处峰为与 2 个羧基相连的季碳的峰; δ 50.4 处共振峰则为与羟基相连的次甲基碳的峰; δ 60.2, 61.5 处峰归属于与氨基相连的 2 个亚甲基的碳; δ 176.6, 176.8 处峰是 2 个羧基碳的共振峰。

综上结构测试和解析的结果, 采用本合成方法获得的化合物为本论文的目标化合物 LLC-1801。

2.3 LLC-1801 配合物的抗癌活性评价

2.3.1 体外抗癌活性

根据洛铂的临床适应症, 选择 2 株肺癌细胞株

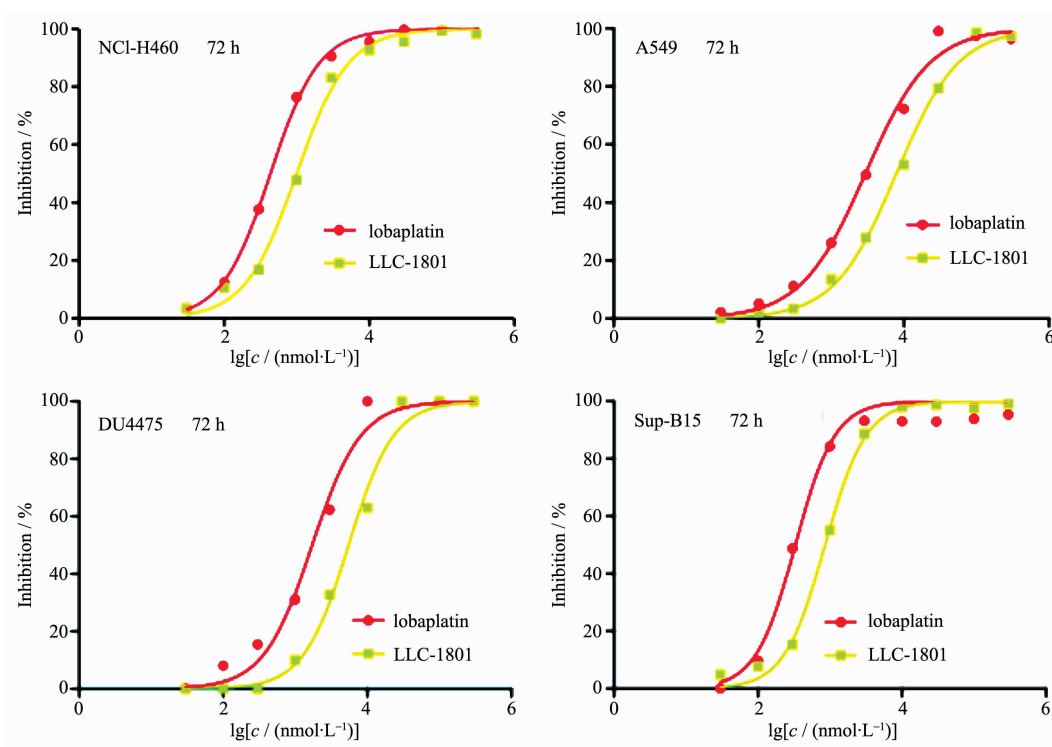


图 4 LLC-1801 抑制癌细胞增殖抑制的量-效曲线

Fig.4 Dose-response curves of the inhibitory effect of the LLC-1801 on cancer cells

表 1 目标化合物的体外抗癌活性

Table 1 *In Vitro* anticancer activity of the target compound

Drug	IC ₅₀ / (μmol·L ⁻¹)			
	NCI-H460	A549	DU4475	Sup-B15
LLC-1801	1.00±0.14	7.90±0.84	5.51±1.14	0.86±0.11
lobaplatin	0.43±0.02	2.96±0.44	1.72±0.27	0.33±0.09

(NCI-H460、A549)、1 株乳腺癌细胞株(DU4475)、1 株白血病细胞株(Sup-B15)为细胞模型,采用标准的 SRB 法测定目标化合物 LLC-1801 对癌细胞增殖的抑制作用,从浓度-抑制率曲线(见图 4)计算半数抑制浓度 IC₅₀,结果见表 1。从图表可知,LLC-1801 对选定的 4 株癌细胞的增殖均有很高的抑制活性,IC₅₀ 均小于 10 μmol·L⁻¹,并显示出较好的量效关系。但是,与洛铂比较,目标化合物的体外抗癌活性

低于洛铂。

2.3.2 体内抑瘤作用

基于目标化合物体外抗癌活性的测试结果,我们以人肺癌 NCI-H460 裸小鼠皮下移植瘤为模型,腹腔给药评价 LLC-1801 抑制肿瘤生长的效应,测定结果见表 2。LLC-1801(30、60 mg·kg⁻¹,IP,Q4D×3)剂量依赖性地抑制人肺癌 NCI-H460 裸小鼠皮下移植瘤的生长,抑瘤率分别为 31%和 54%;参比药物

表 2 目标化合物对人肺癌 NCI-H460 裸小鼠皮下移植瘤的抑制作用

Table 2 Inhibitory effect of the target compound on NCI-H460 xenograft in nude mice

Groups	Dosage / (mg·kg ⁻¹)	Dosage regimen	Number of animals		Average weight of animals / g		Average tumor volume / mm ³		P	Inhibitory rate / %
			D0	D14	D0	D14	D0	D14		
Control Group		D0,4,8 IP	12	12	16.5	18.0	98.9±3.8	2 369±116	0.029	
LLC-1801	30	D0,4,8 IP	6	6	16.6	17.9	97.7±4.1	1672±237	0.000	31
	60	D0,4,8 IP	6	6	16.8	16.4	95.7±6.0	1 138±180	0.002	54
Lobaplatin	7.5	D0,4,8 IP	6	6	16.7	17.4	95.9±3.2	1 387±154	0.000	43

洛铂的剂量选择 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 为动物试验常用的有效剂量, 对 NCI-H460 的抑瘤率为 43%; 从给药后小鼠体重变化来看, LLC-1801 和洛铂对小鼠的生长影响不大, 小鼠均能很好耐受, 示意在给药的剂量下毒性较小。综合抑瘤率和体重变化来看, LLC-1801 和洛铂体内对人非小细胞肺癌的疗效是相当的。

3 结 论

设计和合成了一种水溶性好、溶液性质稳定的洛铂衍生物 *cis*-[(*trans*-1,2-双(氨甲基)环丁烷)(3-羟基-1,1-环丁烷二羧酸根)合铂(II)], 采用现代分析测试手段表征了其化学结构。生物学评价试验表明: 与洛铂比较, 虽然体外抗癌活性不如洛铂, 但其对人肺癌 NCI-H460 裸小鼠皮下移植瘤的治疗效果与洛铂相当, 有较好的疗效。基于目标化合物还具有稳定的水溶性性质优势, 我们认为它具有进一步研究的价值。

Supporting information is available at <http://www.wjhxxb.cn>

参考文献:

- [1] Kelland L. *Nat. Rev. Cancer*, **2007**, *7*(8):573-584
- [2] Jakupec M A, Galanski M, Keppler B K. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **2003**, *146*:1-54
- [3] Nial J W, Shonagh W, Gemma E C, et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2010**, *39*(35):8113-8127
- [4] Wang X. *Anti-Cancer Agent Med. Chem.*, **2010**, *10*(5):396-411
- [5] Han X P, Sun J, Wang Y J, et al. *Med. Res. Rev.*, **2015**, *35*(6):1268-1299
- [6] Chen X, Wu Y, Dong H, et al. *Curr. Mol. Med.*, **2013**, *13*(10):1603-1612
- [7] Wang X Y, Guo Z J. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*(1):202-224
- [8] Voegeli R, Schumacher W, Engel J, et al. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **1990**, *116*(5):439-442
- [9] McKeage M J. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2001**, *10*(1):119-128
- [10] Guchelaar H J, Uges D R, Aulenbacher P, et al. *Pharmacol. Res.*, **1992**, *9*(6):808-811
- [11] OUYANG Dan-Wei(欧阳丹薇), SHAO Yan(邵燕), KONG De-Yun(孔德云), et al. *Chin. J. Pharm.*(中国医药工业杂志), **2015**, *46*(2):119-203
- [12] Liu W P, Chen X Z, Ye Q S, et al. *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*(12):5324-5326
- [13] Liu W P, Jiang J, Xie C Y, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *140*:126-130
- [14] Wilson J J, Lippard S J. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*(8):4470-4495
- [15] Liu W P, Ye Q S, Jiang J, et al. *ChemMedChem*, **2013**, *8*(9):1465-1467
- [16] Jiang J, Lei J, Chen X Z, et al. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, *41*:6149-6155
- [17] Zhao J, Gou S H, Sun Y Y, et al. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*(45):14276-14281
- [18] Zhao J, Gou S H, Sun Y Y, et al. *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*(19):10317-10324
- [19] Xie M J, Liu W P, Lou L G, et al. *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*(13):5792-5794
- [20] Liu W P, Chen X Z, Ye Q S, et al. *Platinum Met. Rev.*, **2012**, *56*(4):248-256