



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95113167.2

[51]Int.Cl⁶

C07F 15/00

[43]公开日 1996年10月16日

[22]申请日 95.12.25

[30]优先权

[32]94.12.26[33]JP[31]322542/94

[71]申请人 爱诗爱诗制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 横井好一 茂木锦一 神谷英彦

大塚真理 水野博之 佐藤进

仓石忠幸

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

C07C 211/09 A61K 31/28

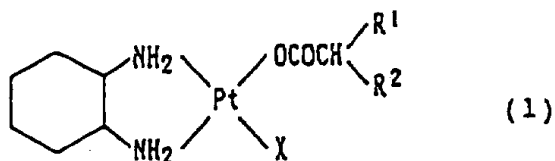
权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 铂配合物和包含该铂配合物的恶性肿瘤治疗药物

[57]摘要

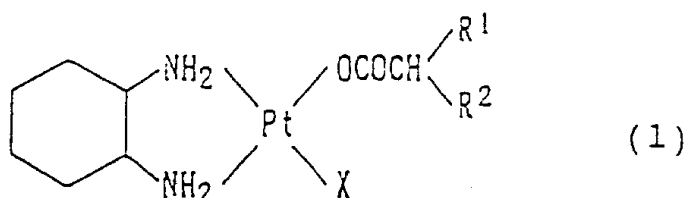
一种用上面通式(1)代表的铂配合物。

式中所有的符号在其公开说明书中有定义；和一种包含该配合物做为活性成分的恶性肿瘤治疗药物。该铂配合物在抗肿瘤作用 and 安全性方面是优异的并且在水中是高溶解性的，因此它作为一种用于治疗各种恶性肿瘤的药剂是有效的。



权 利 要 求 书

1. 用下列通式(1)代表的一种铂配合物:



式中X代表卤素原子或硝酸根离子; 和 R^1 和 R^2 可相同或彼此不同并且每个都代表氢原子、卤素原子、羟基或烷基, 或它们和相邻碳原子在一起能形成环烷基。

2. 权利要求1的铂配合物, 其中用 R^1 和 R^2 代表的所说的烷基是具有1-9个碳原子的直链或支链烷基。

3. 权利要求1的铂配合物, 其中所说的用 R^1 和 R^2 代表的烷基是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基。

4. 权利要求1的铂配合物, 其中所说的用 R^1 和 R^2 代表的卤素原子是氟、氯、溴或碘。

5. 权利要求1的铂配合物, 其中所说的用 R^1 和 R^2 和相邻碳原子在一起形成的环烷基是3-7节的环烷基。

6. 权利要求1的铂配合物, 其中所说的用X代表的卤素原子是氟、氯、溴或碘。

7. 一种药物组合物包括权利要求1 的铂配合物和一种药物可接受的载体。

铂配合物和包含该铂配合物的
恶性肿瘤治疗药物

本发明涉及一种具有优良抗肿瘤作用和高安全性的新型铂配合物，以及包含该铂配合物的一种恶性肿瘤治疗药物。

各种用于治疗现在死因最高的恶性肿瘤的抗肿瘤物质正在研制中。在这些物质中，一种抗肿瘤铂化合物、顺铂，具有很宽的抗肿瘤谱范围并在各种肿瘤的化疗方面起着很重要的作用。然而，顺铂具有的问题是产生副作用，比例肾毒性、血毒性、消化器官毒性、神经毒性等等。因此，人们进行了研究具有低毒性和高抗肿瘤作用的抗肿瘤剂的尝试。

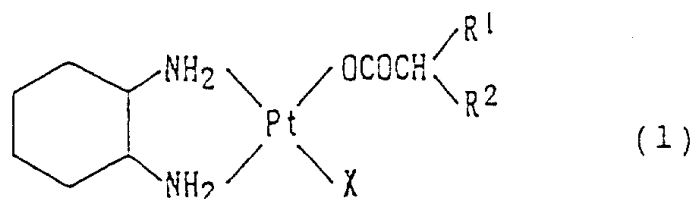
例如，据报道一种其中铂与1, 2-环己二胺配位的化合物具有优异的抗肿瘤作用和较高的安全性(JP-A-2-212497, JP-B-3-66318和JP-B-4-79353; 术语“JP-A”，和“JP-B”在此分别表示“未审查的公开日本专利申请”和“已审查的日本专利出版物”)。

然而，这些抗肿瘤物质具有的缺点在于它们的药理作用和安全性并不总是令人满意并且由于它们在水中溶解度低而限制了它们通过注射给药。

结果，使提供一种具有优异抗肿瘤作用、高度安全性和良好的水溶解性的铂配合物及包含该铂配合物的一种恶性肿瘤治疗药物变为本发明的一个目的。

鉴于上述情况，本发明的发明人进行了深入细致的研究并发现用下列通式(1)表示的铂配合物能表现出优异的抗肿瘤作用，高度安全性和良好的水溶解性。本发明是在该发现的基础之上完成的。

因而，根据本发明，提供了一种由下面通式(1)代表的铂配合物：



式中X代表卤素原子或硝酸根离子，和 R^1 及 R^2 可相同或彼此不同并且各代表氢原子、卤素原子、羟基、或烷基，或两者与相邻碳原子一起形成环烷基。

本发明还提供了一种用于治疗恶性肿瘤的药物，它包含作为活性成分用上面通式(1)表示的铂配合物。

作为本说明书的进步，本发明的其它目的和优点将是显而易见的。

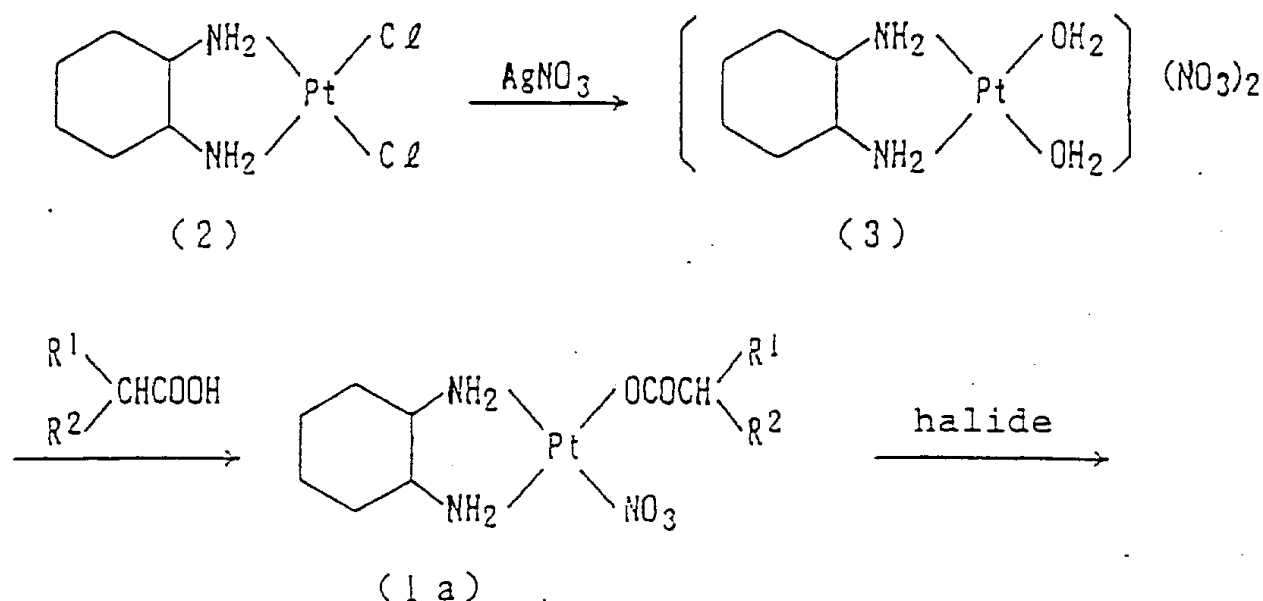
在用前述通式(1)表示的本发明铂配合物中， R^1 和 R^2 的烷基优选实例包括具有1-9个碳原子的直链或支链烷基，更优选地为具有1-6个碳原子的直链或支链烷基。该基团的特效实例包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基、正-壬基等基团，它们中的甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、正-戊基和正-己基是特别优选的。由 R^1 和 R^2 代表的卤素原子特效实例包括氟、氯、

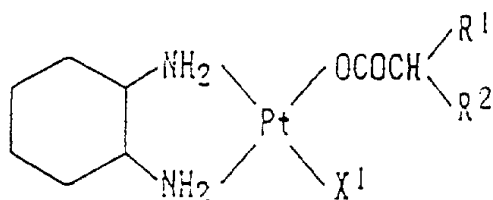
溴、碘。由与相邻碳原子在一起的 R^1 和 R^2 形成的环烷基特效实例包括3-7节的环烷基，比如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等基团。在通式(1)中由X代表的卤素原子特效实例包括氟、氯、溴、碘。

在通式(1)的-1, 2-环己二胺部分中存在着顺式，反式-(1)-，反式-(d)-等立体异构现象，并且本发明的铂配合物能够是这样异构体的任何一个或它们的混合物。在本发明的铂配合物中也包括水合物和类似溶剂化物。

在本发明铂配合物中，下面将描述的化合物3、10、14、17是特别优选的，尽管本发明不被限制为这些特效实例。

例如，按照下面反应路线图能制造本发明的铂配合物(1)能按照例如下列反应方案进行生产。





(1b)

(在上面的通式中, X^1 代表卤素原子, R^1 和 R^2 如前述定义。)

也就是说, 化合物(1a)能通过使铂配合物(2)与硝酸银反应形成二水合(diaquo)配合物(3)然后使该配合物与用 $\text{R}^1\text{R}^2\text{CHCOOH}$ 代表的羧酸或它的盐反应获得, 和化合物(1b)能通过使化合物(1a)与卤化物, 比如氯化钾反应获得。这些化合物(1a)和(1b)是本发明的预定的铂配合物(1)。更具体地, 优选用下列方式制造本发明的铂配合物。

首先, 把化合物(2)悬浮在水中并与硝酸银混合, 通常搅拌该混合物1-8小时以便完成反应。在这种情况下, 硝酸银优选的使用量为每摩尔化合物(2)为1.8-2摩尔。反应可在优选为 $0-60^\circ\text{C}$ 的温度、更好为 $0-40^\circ\text{C}$ 的温度下进行。该反应完成后, 过滤除去如此形成的碘化银沉淀以获得二水合配合物(3)的水溶液。

此后, 使如此获得的二水合配合物的水溶液与羧酸 $\text{R}^1\text{R}^2\text{CHCOOH}$ 和碱的水溶液反应获得化合物(1a)。在该反应中, 每摩尔二水合配合物优选使用羧酸的量为1-5摩尔, 更优选地为1-2摩尔, 碱的使用量优选地为0.4-1摩尔, 并且该反应能够在优选地为 $0-60^\circ\text{C}$, 更优选地为 $10-40^\circ\text{C}$ 的温度下进行1小时-1天。该反应完成后, 使该反应溶液在 0°C 下静置到室温如此或浓缩后获得化合物(1a)的晶体。在这种情况下, 使用的碱优选地是氢氧化钠, 氢氧化

钾等。

当如此获得的化合物(1a)悬浮在水或甲酰胺中并在卤化物, 比如氯化钾, 溴化钾等存在下搅拌时, 可获得化合物(1b)。该反应能够在优选10-40°C的温度下进行。

如此获得的本发明铂配合物(1)作为一种恶性肿瘤的治疗药物是有效的, 因为它表现出优异的抗肿瘤作用、引起的副作用小、和在水中具有高溶解性。

当将铂配合物(1)作为一种恶性肿瘤的治疗药物给包括人在内的哺乳动物时, 通常优选地是, 将所述配合物通过与药物可接受的载体混合制成一种药物组合物。该药物组合物有特效的实例包括用于静脉注射、肌肉注射、肿瘤注射等的组合物、口服组合物、直肠给药组合物等, 它们中的注射用组合物是特别优选的。在此所用的药物可接受载体有特效的实例包括注射用蒸馏水、生理盐水, 缓冲溶液等。

本发明恶性肿瘤治疗药物的剂量依赖于每个病人的病情、年龄、体重等而变化。在注射的情况下, 铂配合物(1)的剂量优选为每天 $3\text{mg}/\text{m}^2$ - $150\text{mg}/\text{m}^2$, 并且日剂量可分为1-3次/天。

提供下列实施例以进一步说明本发明。然而, 人们明白这些实施例仅为了说明而并不是用来作为对本发明限制的阐明。

实施例1

(化合物1)

将一份5.70g (15mmol)的二氯(反-1-1, 2-环己二胺)合铂悬

浮在150ml的水中，并向该悬浮液中加5.10g(30mmol)硝酸银，接着在室温下搅拌所得到的混合物5小时。反应完成后，过滤除去如此沉淀的氯化银。将如此获得的滤液浓缩到约100ml，随后向其中加1.80g(30mmol)乙酸之后加14ml 1N氢氧化钠水溶液，同时搅拌。

使该反应溶液在室温下静置3天，并过滤收集如此获得的沉淀晶体，用水洗涤然后干燥获得4.35g(66.1%)乙酸根 - (硝酸根 (Nitrato) (反-1-1.2-环己二胺)合铂(II) ($C_8H_{17}N_3O_5Pt \cdot 1/2H_2O$) 的晶体。

熔点: 220-225°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 21.87; H, 4.13; N, 9.56

实测 (%): C, 21.67; H, 4.42; N, 9.63

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1649

1H NMR (DMF- d_7) δ : 1.19 (2H, m), 1.55 (4H, m),

1.96 (3H, s), 2.12 (2H, m),

2.64 (2H, m), 5.80 (1H, br m),

6.11 (1H, br m), 6.83 (1H, br m),

6.95 (1H, br m)

实施例2

(化合的2)

除了使用二氯(反-dl)-1,2-环己二胺)合铂(II)代替二氯(反-1-1,2-环己二胺)合铂(II)外,重复实施例1的过程。由此获得4.87g乙酸根(硝酸根)(反-dl-1,2-环己二胺)合铂(II) ($C_8H_{17}N_3O_5Pt \cdot 1/2H_2O$)的晶体。

熔点: 220-225°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 21.87; H, 4.13; N, 9.56

实测 (%): C, 21.82; H, 4.03; N, 9.72

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1649

1H NMR (DMF- d_7) δ : 1.19 (2H, m), 1.55 (4H, m),
1.96 (3H, s), 2.12 (2H, m),
2.64 (2H, m), 5.80 (1H, br m),
6.11 (1H, br m), 6.83 (1H, br m),
6.95 (1H, br m)

实施例3

(化合物3)

除了使用2.28g (30mmol) 乙醇酸代替乙酸并将1N氢氧化钠水溶液的量改为7ml外,重复实施例1的方法,由此获得乙醇酸酯(glycolate)(硝酸根)(反-1-1,2-环己二胺)合铂(II) ($C_8H_{17}N_3O_6Pt$)

熔点: 225-230°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 21.53; H, 3.84; N, 9.41

实测 (%): C, 21.44; H, 3.73; N, 9.37

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1645

^1H NMR (DMF- d_7) δ : 1.20 (2H, m), 1.55 (4H, m),
2.13 (2H, m), 2.67 (2H, m),
4.06 (2H, s), 5.42 (1H, br),
5.81 (1H, br m), 6.21 (1H, br m),
6.94 (2H, br m)

实施例4

(化合物4)

除了使用二氯(反-dl-1, 2-环己二胺)合铂(II)代替二氯(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II)外, 重复实施例3的过程, 由此获得3.85g(57.5%)乙醇酸根(glycolato)(硝酸根)(反-dl-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{Pt}$)晶体。

熔点: 225-230°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 21.53; H, 3.84; N, 9.41

实测 (%): C, 21.73; H, 3.83; N, 9.42

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1645

^1H NMR (DMF- d_7) δ : 1.20 (2H, m), 1.55 (4H, m),
2.13 (2H, m), 2.67 (2H, m),
4.06 (2H, s), 5.42 (1H, br),
5.81 (1H, br m), 6.21 (1H, br m),
6.94 (2H, br m)

实施例5

(化合物5)

除了使用2.22g (30mmol) 丙酸代替乙酸并将1N氢氧化钠水溶液的数量改为13ml外, 重复实施例1的过程, 由此获得4.75g (71.3%) 丙酸根(propionato) (硝酸根) (反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{Pt}$) 晶体。

熔点: 225-233°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 24.33; H, 4.31; N, 9.46

实测 (%): C, 24.54; H, 4.21; N, 9.42

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1651

^1H NMR (DMF- d_7) δ : 0.92 (3H, t, $J_{\text{H}-\text{H}}=7.2\text{Hz}$),
1.19 (2H, m), 1.56 (4H, m),
2.13 (2H, m), 2.25 (2H, q, $J_{\text{H}-\text{H}}=7.2\text{Hz}$),

2.65 (2H, m), 5.83 (1H, br m), 6.12
(1H, br m), 6.83 (1H, br m),
6.98 (1H, br m)

实施例6

(化合物6)

除了使用2.58g (30mmol) 环丙烷甲酸代替乙酸并将1N 氢氧化钠水溶液的数量改为12ml外,重复实施例1的过程,由此获得4.99g (73.0%) 环丙烷甲酸根(carboxylato)(硝酸根)(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_{10}H_{19}N_3O_5Pt$) 晶体。

熔点: 218-221°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 26.32; H, 4.20; N, 9.21

实测 (%): C, 26.02; H, 4.15; N, 9.28

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1633

1H NMR (DMF- d_7) δ : 0.77 (4H, m), 1.19 (2H, m),

1.53 (5H, m), 2.12 (2H, m),

2.64 (2H, m), 5.72 (1H, br m),

6.07 (1H, br m), 6.80 (1H, br m),

6.90 (1H, br m)

实施例7

(化合物7)

除了使用3.42g (30mmol) 环戊烷甲酸代替乙酸并将1N 氢氧化钠水溶液的数量改为10ml外,重复实施例1的过程,由此获得4.01g (55.3%) 环戊烷甲酸根(硝酸根)(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_{12}H_{23}N_3O_5Pt$) 晶体。

熔点: 210-214°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 29.75; H, 4.79; N, 8.67

实测 (%): C, 29.65; H, 4.87; N, 8.83

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1655

1H NMR (DMF- d_7) δ : 1.19 (2H, m), 1.46-1.67 (12H, m),
2.12 (2H, m), 2.60 (1H, m),
2.68 (2H, m), 5.82 (1H, br m),
5.94 (1H, br m), 6.83 (1H, br m),
6.95 (1H, br m)

实施例8

(化合物8)

除了使用2.70g (30mmol) -1-乳酸代替乙酸并将1N 氢氧化钠水溶液的数量改为8ml外, 重复实施例I的过程, 由此获得2.76g (40%) 1-乳酸根(lactato) (硝酸根) (反-1-1, 2-环己二胺) 合铂(II) ($C_9H_{19}N_3O_6Pt$) 晶体。

熔点: 203-207°C (分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 23.48; H, 4.16; N, 9.13

实测 (%): C, 23.49; H, 4.01; N, 8.70

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1658

1H NMR (DMF- d_7) δ : 1.14 (3H, d, $J_{H-H}=7.2Hz$),

1.20 (2H, m), 1.56 (4H, m),

2.14 (2H, m), 2.75 (2H, m),

4.20 (1H, q, $J_{H-H}=7.2Hz$),

5.36 (1H, br), 5.86 (1H, br m),

6.21 (1H, br m), 6.97 (1H, br m)

实施例9

(化合物9)

除了使用2.84g (30mmol) 氯乙酸代替乙酸并将1N 氢氧化钠水溶液的数量改为9ml外, 重复实施例1的过程, 由此获得3.83g (54.9%) 氯乙酸根(硝酸根) (反-1-1, 2-环己二胺) 合铂(II)

(C₈H₁₆N₃O₅Pt) 晶体。

熔点: 173-178°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 20.67; H, 3.47; N, 9.04

实测 (%): C, 20.57; H, 3.52; N, 9.11

¹H NMR (DMF-d₇) δ: 1.17 (2H, m), 1.55 (4H, m),
2.10 (2H, m), 2.52 (2H, m),
4.07 (2H, s), 5.40 (1H, br m),
5.50 (1H, br m), 6.40 (2H, br m)

实施例10

(化合物10)

将一份2.00g (4.56mmol) 化合物1悬浮在12ml 甲酰胺中, 随后向其中加入800ml的氯化钾, 接着在室温下搅拌90分钟。反应完成后, 过滤收集如此沉淀的晶体, 按顺序用甲酰胺和丙酮洗涤然后干燥获得1.12g (60.8%) 乙酸根(氯化)(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) (C₈H₁₇ClN₂O₂Pt) 晶体。

熔点: 230-235°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 23.80; H, 4.24; N, 6.94

实测 (%): C, 24.15; H, 4.05; N, 6.70

^{195}Pt NMR (DMSO- d_6) δ : -2009

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.98 (2H, m), 1.25 (2H, m),
1.42 (2H, m), 1.75 (3H, s),
1.85 (2H, m), 2.25 (2H, m),
5.07 (2H, br m), 5.47 (1H, br m),
6.08 (2H, br m)

实施例11

(化合物11)

除了使用一份2.00g (4.56mmol) 化合物2代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得1.25g (68.0%) 乙酸根(氯化) (反-dl-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Pt}$) 晶体。

熔点: 230-235°C (分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 23.80; H, 4.24; N, 6.94

实测 (%): C, 23.92; H, 4.10; N, 6.77

^{195}Pt NMR (DMSO- d_6) δ : -2009

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.98 (2H, m), 1.25 (2H, m),
1.42 (2H, s), 1.75 (3H, s),
1.85 (2H, m), 2.25 (2H, m),
5.07 (2H, br m), 5.47 (1H, br m),

6.08 (1H, br m)

实施例12

(化合物12)

除了使用2.00g (4.48 mmol)的化合物的3代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得0.90g (45.3%)氯化(乙醇酸根)(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_8H_{17}ClN_2O_3Pt \cdot 1/2H_2O$)的晶体。

熔点: 220-228°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 21.72; H, 3.87; N, 6.33

实测 (%): C, 21.64; H, 3.83; N, 6.35

^{195}Pt NMR (DMSO- d_6) δ : -2001

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.97 (2H, m), 1.22 (2H, m),

1.43 (2H, m), 1.86 (2H, m),

2.10 (2H, m), 3.73 (2H, d, $J_{H-H}=5.4Hz$),

3.84 (1H, t, $t_{H-H}=5.4Hz$), 5.08 (2H, br m),

5.56 (1H, br m), 6.01 (1H, br m)

实施例13

(化合物13)

除了使用2.00g (4.48mmol)化合物4代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得0.95g (48.0%)氯化(乙醇酸根)(反-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_8H_{17}ClN_2O_3Pt \cdot 1/2 HCONH_2$) 晶体。

熔点: 220-228°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 21.72; H, 3.87; N, 6.33

实测 (%): C, 21.90; H, 3.97; N, 6.29

^{195}Pt NMR (DMSO- d_6) δ : -2001

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.97 (2H, m), 1.22 (2H, m),

1.43 (2H, m), 1.86 (2H, m),

2.10 (2H, m), 3.73 (2H, d, $J_{H-H}=5.4Hz$),

3.84 (1H, t, $J_{H-H}=5.4Hz$),

5.08 (2H, br m), 5.56 (1H, br m),

6.01 (1H, br m)

实施例14

(化合物14)

除了使用2.00g (4.50mmol)化合物5代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得1.53g (73.5%)氯化(丙酸根)(反-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_9H_{19}ClN_2O_2Pt \cdot HCONH_2$) 晶体。

熔点: 220-224°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 25.95; H, 4.79; N, 9.08

实测 (%): C, 25.91; H, 4.87; N, 9.02

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -2009

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.91 (3H, t, $J_{\text{H-H}}=7.2\text{Hz}$),

0.96 (2H, m), 1.25 (2H, m),

1.42 (2H, m), 1.86 (2H, m),

2.03 (2H, q, $J_{\text{H-H}}=7.2\text{Hz}$),

2.15 (2H, m), 5.03 (2H, br m)

5.47 (1H, br m), 6.12 (1H, br m)

实施例15

(化合物15)

除了使用2.00g (4.39mmol) 化合物6代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得1.28g (61.4%) 氯化(环丙烷甲酸根)反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Pt} \cdot \text{HCONH}_2$) 晶体。

熔点: 220-225°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 27.82; H, 4.67; N, 8.85

实测 (%): C, 27.72; H, 4.52; N, 8.50

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1989

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.56 (4H, m), 1.14 (2H, m),

1.40 (1H, m), 1.50 (4H, m),
2.01 (2H, m), 2.79 (2H, m),
5.21 (2H, br m), 5.62 (1H, br m),
6.38 (1H, br m)

实施例16

(化合物16)

除了使用2.00g (4.13mmol) 化合物7代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得1.41g (67.7%) 氯化(环戊烷甲酸根)(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_{12}H_{23}ClN_2O_2Pt \cdot HCONH_2$) 晶体。

熔点: 225-228°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 31.04; H, 5.21; N, 8.36

实测 (%): C, 31.22; H, 5.49; N, 8.32

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.97 (2H, m), 1.24-1.90 (12H, m),
2.13 (2H, m), 2.48 (1H, m),
2.51 (2H, m), 5.04 (2H, br m),
5.47 (1H, br m), 6.18 (1H, br m)

实施例17

(化合物17)

除了使用2.00g (4.35mmol) 化合物8代替化合物1外, 重复实施例10的过程, 由此获得1.25g (66.3%) 氯化(1-乳酸根)(反-1-1, 2-环己二胺)合铂(II) ($C_9H_{19}ClN_2O_3Pt$) 晶体。

熔点: 212-215°C(分解)

元素分析数据:

计算 (%): C, 24.92; H, 4.41; N, 6.46

实测 (%): C, 24.83; H, 4.58; N, 6.36

^{195}Pt NMR (DMF- d_7) δ : -1997

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (2H, m), 1.17 (3H, d, $J=7.2Hz$), 1.51 (4H, m), 2.05 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.91 (1H, q, $J=7.2Hz$), 4.05 (1H, br), 5.30 (2H, br m), 5.75 (1H, br m), 6.33 (1H, br m)

实验实施例1

对鼠L₁₂₁₀血癌细胞的抗肿瘤作用:

将鼠L₁₂₁₀血癌细胞(1×10^5 个细胞)腹膜接种在六星期大的雄性CDF₁鼠中。观察该鼠30天并以药物治疗组和非治疗组的平均存活天数为基础用下列公式计算平均生命期(ILS)的增长百分率。

$$ILS(\%) = (T/C - 1) \times 100$$

T: 药物治疗组的平均存活天数

C: 非治疗组的平均存活天数

并且, 以每个样品的各自剂量ILS值为基础从线性回归线中计算ILS₅₀值(表现出5次给药的ILS值50%的剂量), 并从LD₅₀值(一次腹膜内给药50%的致命剂量)中计算治疗指数TI(LD₅₀/ILS₅₀)。结果示于表1中。在该表中, ILSmax意思是在固定剂量范围内的最大ILS值(%), 并且它对应的剂量(mg/kg)示于括弧中。

表 1

实验化合物	ILSmax	LD50	ILS50	TI
	(%) (mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	
顺铂	97.5 (4)	18.0	1.3	13.8
化合物 14	146.3 (8)	44.3	1.0	44.3
化合物 15	>166.3 (8)	31.3	1.2	26.1
化合物16	>221.3 (32)	176.8	5.6	31.6
化合物17	>190.0 (8)	44.3	<1.0	>44.3

实验实施例2

对具有抗顺铂性的鼠L₁₂₁₀血癌细胞的抗肿瘤作用:

除了使用具有抗顺铂性的鼠L₁₂₁₀血癌细胞(L₁₂₁₀/DDP) 代替鼠L₁₂₁₀血癌细胞外, 重复以上对鼠血癌细胞的抗肿瘤作用的实验, 结果示于表2。

表 2

实验化合物	ILSmax	LD50	ILS50	TI
	(%) (mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	
顺铂	1.0 (4)	18.0	ND	ND
化合物 14	>194.1 (1, 2, 4)	44.3	<1.0	>44.3
化合物 15	>194.1 (1, 2)	31.3	<1.0	>31.3
化合物16	>194.1 (4, 8)	176.8	<4.0	>44.2
化合物17	>194.1 (1, 2)	44.3	<1.0	>44.3

ND: 不可检测

从在表1和2中所表明的结果中明显地看出本发明的铂配合物(1)是一种具有优异抗肿瘤作用和高度安全性的化合物。并且发现本发明的每种铂配合物(1)在水中都是高溶解性的。

因此，很明显本发明的铂配合物具有优异的抗肿瘤作用和高度安全性并且在水中是高溶解性的，以致使它作为治疗各种恶性肿瘤的药物是有效的。

在详细地并参照其中特效的实施方案叙述本发明的同时，很明显所属技术领域的技术人员能做出不脱离本发明精神和范围的各种变化和改进。