公告本

修正
本87年6月22日
補充

申請日期	84.6.1
案號	84105571
類別	C07F 15/02, A61K 33/24

A4
C4

412539

（以上各欄由本局填註）

412539

第84105571號 發明 新型 專利說明書

修正本
修正日期：87年6月

一、發明新型名稱	中文	鉑複合物及含有其之惡性腫瘤治療藥劑
	英文	PLATINUM COMPLEX AND MALIGNANT TUMOR TREATING DRUG CONTAINING
二、發明創作人	姓名	(1)橫井好一 (4)大塚真理 (7)倉石忠幸 (2)茂木錦一 (5)水野博之 (3)神谷英彥 (6)佐藤進
	國籍	日本
	住、居所	(1)日本國千葉縣柏市柏6-1-22-704 (2)日本國千葉縣成田市加良部5-3-2-304 (3)日本國千葉縣成田市吾妻2-2-21-404 (4)日本國千葉縣習志野市谷津4-7-15-704 (5)日本國千葉縣印旛郡富里町日吉台1-24-19 (6)日本國千葉縣成田市玉造6-15-5 (7)日本國千葉縣習志野市香澄2-5-4
三、申請人	姓名（名稱）	日商・SS製藥股份有限公司
	國籍	日本
	住、居所（事務所）	日本國東京都中央區日本橋濱町2丁目12番4號
	代表人姓名	泰道直方

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

修正
本87年6月22日
補充

申請日期	84.6.1
案號	84105571
類別	C07F 15/02, A61K 33/24

A4
C4

412539

（以上各欄由本局填註）

412539

第84105571號 發明 新型 專利說明書

修正本
修正日期：87年6月

一、發明新型名稱	中文	鉑複合物及含有其之惡性腫瘤治療藥劑
	英文	PLATINUM COMPLEX AND MALIGNANT TUMOR TREATING DRUG CONTAINING
二、發明創作人	姓名	(1)橫井好一 (4)大塚真理 (7)倉石忠幸 (2)茂木錦一 (5)水野博之 (3)神谷英彥 (6)佐藤進
	國籍	日本
	住、居所	(1)日本國千葉縣柏市柏6-1-22-704 (2)日本國千葉縣成田市加良部5-3-2-304 (3)日本國千葉縣成田市吾妻2-2-21-404 (4)日本國千葉縣習志野市谷津4-7-15-704 (5)日本國千葉縣印旛郡富里町日吉台1-24-19 (6)日本國千葉縣成田市玉造6-15-5 (7)日本國千葉縣習志野市香澄2-5-4
三、申請人	姓名（名稱）	日商・SS製藥股份有限公司
	國籍	日本
	住、居所（事務所）	日本國東京都中央區日本橋濱町2丁目12番4號
	代表人姓名	泰道直方

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

412539

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6
大　　類：	B6
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

日本　國（地區）　申請專利，申請日期：　　案號：　　，□有　□無主張優先權

1994,6,3　　特願平6-122209

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 1 ）

發明領域

本發明係關於一種具有優秀抗癌效果的新穎鉑複合物，及一種含有鉑複合物的惡性腫瘤治療藥劑。

發明背景

不同的抗癌物質已發展用以治療目前為最高死因的惡性腫瘤。

在這些物質中，一種抗癌鉑化合物希斯普拉丁(cisplatin)，具有一廣泛的抗癌範圍，且在不同腫瘤的化學治療中扮演重要色。

然而希斯普拉丁的問題為導致如腎毒性，血液毒性，消化器官不適，神經毒性及可能的副作用。因此具有低毒性和高抗癌效果的抗癌藥物已經發展。

例如鉑(Ⅱ)化二胺化合物的抗癌效果，（鉑化二胺以式反-[PtAA'Y$_2$]表示，其中A和A'為彼此不同的胺類，而Y表示如鹵素原子，羧酸基或可能的離基）已在美國專利案第4,329,299號，JP-A-60-109521（“JP-A”一詞在此處用來表示一“未受審出版的日本專利應用”），JP-A-61-15892，JP-A-61-83194，JP-A-2-96523和JP-A-2-479中揭示。

然而這些抗癌物質的缺點為，它們的效果和安全性並不總是令人滿意，且它們以注射用藥是受限的，因為它們對水的溶解度低。

發明摘要

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

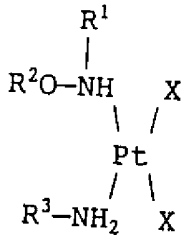
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 2 ）

因此本發明的目標為提供具有優秀抗癌效果，高度安全性和良好溶解度的鉑複合物，及含有其之惡性腫瘤治療藥劑。

由於上述原因，目前研究人員已投入廣泛的研究，並發現以下式(1)表示的鉑化二胺複合物，具有優秀的抗癌效果，並具有高度安全性及對水良好的溶解度。本發明已達成這些發現的基礎。

因此根據本發明，一個以下式(1)表示的鉑化二胺複合物：



(1)

其中R^1，R^2及R^3彼此可以為相同或為不同，且代表氫原子，直鏈或支鏈烷基，環烷基或芳烷基，而X為鹵素原子或兩個X基彼此鍵結在一起以形成丙二酸殘基，其可有取代物但是R^1，R^2及R^3不可同時為氫。

本發明亦提供一種用以治療惡性腫瘤的藥劑，其含有以上式(1)表示的鉑化二胺複合物為活性成份。

本發明其它的目標和優點會再進一步說明。

本發明的詳細說明

本發明中以上式(1)表示之鉑化二胺複合物，R^1至R^3的烷基，較佳的例子為具有1至9碳原子，如甲基，乙基，直鏈或支鏈的丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬

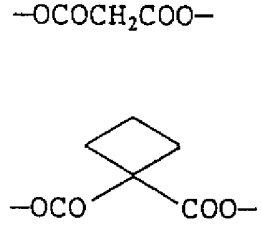
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

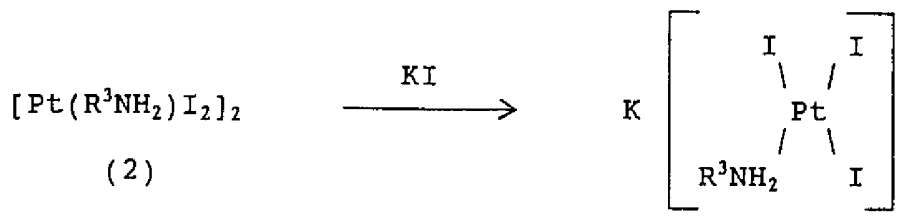
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 3 ）

基和類似基團，更佳為甲基，乙基，直鏈或支鏈的丙基，丁基，戊基和己基。環烷基較佳的例子為具有３至９碳原子，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，環壬基和類似基團，更佳為環丙基，環丁基，環戊基和環己基。芳烷基較佳的例子包括苄基，3-羥基苄基，4-羥基苄基，乙基苯基，二苯基甲基，三苯甲基及類似者，其中苄基為較佳者。在式(1)中以X 表示的鹵素的例子為氟，氯，溴和碘。由二個X 基團形成丙二酸殘基，由下式表示。



本發明的鉑化二胺複合物(1)可用如下列相同的反應流程產生，此流程由已知的方法 (Canadian Journal of Chemistry, vol. 64, p.1894, 1986) 加以部份改良。



(2)　　(3)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

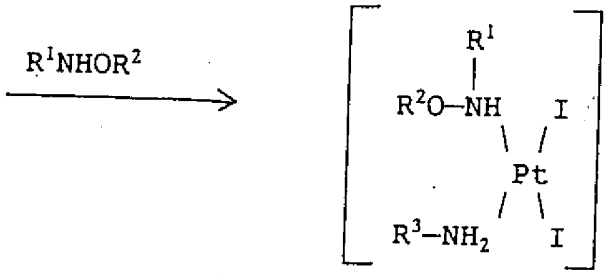
裝

訂

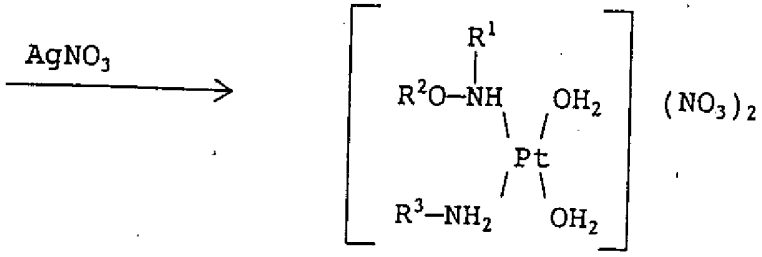
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

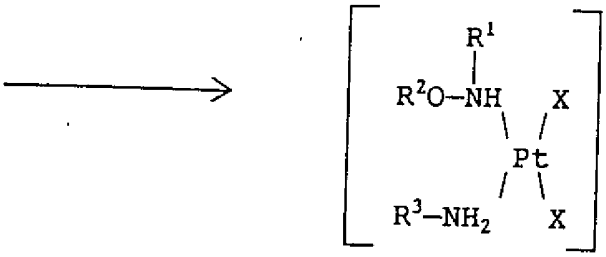
五、發明說明（ 4 ）



(4)



(5)



(1)

在上式中，R^1，R^2，R^3和X如前定義。

亦即，本發明的鉑複合物(1)可將鉑(2)化合物與碘化鉀反應，將產物(3)與一個以R^1NHOR^2表示的胺表示，而得到產物(4)，產物(4)與硝酸銀反應形成二水系複合物(5)，將二水系複合物(5)溶於水溶液中以與丙二酸或含相關鹽類或含鹵素原子的酸或其相關鹽類。

更特別者為，以下列方式產生本發明的鉑複合物是合

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（ 5 ）

適的。

首先，化合物⑵1莫耳與較佳為2至20莫耳，更佳為4至10莫耳的碘化鉀反應。反應混合物在0至100℃，較佳由室溫至60℃，下攪拌以進行反應，一般為20分鐘至2小時。反應較佳的溶劑為水或水與乙醇的混合物。

因為由此獲得的化合物⑶和化合物⑵相較之下，在水中具有高溶解度，故後續的反應可進行地相當平順。

由此獲得的化合物⑶，接著和以R^1NHOR^2表示的胺類反應。此胺類可藉著將鹼金屬氫氧化物加入其氫氯酸鹽中而被使用。鹼金屬氫氧化物較佳的可用量為，每莫耳的胺約0.5至1莫耳，而胺類較佳的用量為，每莫耳約1至4莫耳。化合物⑶可藉攪拌反應混合物與胺類反應，較佳溫度從0至40℃，更加為0至20℃，一般反應為10分鐘至2小時。

化合物⑷可用此方法獲得，但其亦可由化合物⑵直接獲得。在後例的反應中，每莫耳化合物⑵需加入0.1至10莫耳，較佳為0.2至5莫耳的碘化鉀，且對每莫耳化合物⑵進一步加入約2至6莫耳，已與0.5至1莫耳的鹼金屬氫氧化物水溶液混合的R^1NHOR^2氫化氫。攪拌反應混合物以進行此反應，溫度由0至40℃，較佳由0至20℃，一般反應為10分鐘至4小時。

為獲得化合物⑸，將由此獲得的化合物⑷溶解在水中，在懸浮液中加硝酸銀以進行反應，並攪拌反應混合物，較佳的溫度從0至40℃，較佳由0至20℃，一般反應為30分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 6 ）

鐘至２小時。此例中，硝酸銀較佳的使用量為每莫耳的化合物⑷約1.8至2莫耳。反應完全以後，用過濾除去碘化銀沈澱以獲得二水系複合物⑸的水溶液。

接著為獲得鉑化二胺複合物⑴，由此獲得的二水系複合物⑸與稀鹽酸或氯化鈉 ，氯化鉀或類似鹽類或丙二酸（鹽類）或取代物。稀鹽酸或鹽類可使用的較佳量為0至60℃，較佳由10至40℃，一般反應為20分鐘至２小時。

反應完全後，反應產物接著以傳統方式純化而獲得高純度鉑化二胺複合物⑴。

由此獲得的鉑化二胺複合物⑴為有用的惡性腫瘤治療藥劑，因其具有優秀的抗癌效果，毒性低且在水中的溶解度高。

當鉑化二胺複合物⑴當做惡性腫瘤治療藥劑，對動物包括人用藥時，需與醫藥上可接受之載體結合，以做成藥學組成物。如此的藥學組成物的例子包括，靜脈注射，肌內注射，腫瘤注射或類似使用的組成物，口服使用組成物，直腸用藥及類似使用組成物，其中注射之用的組成物較佳。用於此處的醫藥上可接受載體之例子包括，注射用的蒸餾水，生理食鹽水，緩衝溶液及類似者。

本發明之惡性腫瘤治療藥劑的劑量，視每一病人的情況，年紀，體重及可能性而改變。以注射為例，對鉑化二胺複合物⑴而言，其劑量較佳為每天3㎎/㎡至150㎎/㎡，而每天的劑量可再分成每天１至３次。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 7 ）

實 例 1

（化合物No.1）

4.66克（5毫莫耳）的$[Pt(NH_3)I_2]_2$溶解於50毫升的水中，8.3克（50毫莫耳）的碘化鉀加入懸浮液，接著在60℃攪拌混合物30分鐘，以獲得$K[Pt(NH_3)I_3]$水溶液（^{195}Pt NMR δ:-4228）。將溶於10毫升1N的氫氧化鈉的1.26克 N-甲基羥基胺氯化氫，在20分鐘內一滴滴加入此水溶液中，攪拌並於冰浴中冷却。因此沈澱的黃色結晶過濾收集，水洗並乾燥以獲得3.01克的順-二碘胺（N-甲基羥基胺）鉑（Ⅱ）結晶（產率：58.7%）。

熔點：105-110℃（分解）

元素分析資料：

理論值（%）：C, 2.34; H, 1.57; N, 5.46

實際值（%）：C, 2.69; H, 1.75; N, 5.37

由此得到的順-二碘胺（N-甲基羥基胺）鉑（Ⅱ）1.54克（3莫耳）溶解於20毫升的水中，1.02克（6毫莫耳）的硝酸加入此懸浮液，混合物在室溫攪拌60分鐘。反應後過濾去除沈澱的碘化銀，過濾物與0.70克（12毫莫耳）的氯化鈉混合，接著在室溫反應1小時。當反應溶液濃縮至3毫升時，在0℃ 放置3小時，黃色結晶沈澱。過濾收集這些結晶，水洗並乾燥以獲得0.53克的順-二氯胺（N-甲基羥基胺）鉑（Ⅱ）的結晶（化合物No.1）（產率：53.9%）。

熔點：134-137℃（分解）

^{195}Pt NMR ($DMF-d_7$) δ：-2184

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 8 ）

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ: 47.8

元素分析資料：

理論值(%)：C, 3.64; H, 2.44; N, 8.49

實際值(%)：C, 3.57; H, 2.48; N, 8.72

實 例 2

(化合物No.2)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥基胺氯化氫換成1.26克(15毫莫耳)O-甲基羥基胺氯化氫，而獲得4.11克的順-二碘胺(O-甲基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：80.1%)。

熔點：117-120℃(分解)

元素分析資料：

理論值(%)：C, 2.34; H, 1.57; N, 5.46

實際值(%)：C, 2.40; H, 1.32; N, 5.31

使用由此得到的順-二碘胺(O-甲基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.54克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟以獲得0.64克的順-二氯胺(O-甲基羥基胺)鉑(Ⅱ)的黃色結晶(化合物No.2)（產率：64.8%)。

熔點：148-149℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ: -2249

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ: 62.1

元素分析資料：

理論值(%)：C, 3.64; H, 2.44; N, 8.49

實際值(%)：C, 3.52; H, 2.45; N, 8.76

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 9 ）

實 例 3

(化合物No.3)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)之N-甲基羥基胺氯化氫被取代以溶於10毫升之1N的氫氧化鈉內之1.68克(15毫莫耳)的N-異丙基羥基胺氯化氫，在1小時內一滴滴加入，於冰浴中攪拌反應混合物。由此所形成的黃色結晶藉由過濾予以收集，將之水洗並接而予以乾燥而獲得3.75克的順-二碘胺(N-異丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：69.4%)。

熔點：106-110℃(分解)

元素分析資料：

理論值(%)：C, 6.66; H, 2.24; N, 5.18

實際值(%)：C, 6.51; H, 2.13; N, 5.31

使用一為1.62克(3毫莫耳)部分之由此所得到的順式-二碘胺(N-異丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)，重複實例1的步驟而獲得0.77克之如同黃色結晶的順-二氯胺(N-異丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)(化合物No.3)(產率：71.5%)。

熔點：153-155℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ：-2194

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ：18.9, 20.0, 60.3

元素分析資料：

理論值(%)：C, 10.06; H, 3.38; N, 7.82

實際值(%)：C, 9.84; H, 3.29; N, 7.72

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）

實　例　4

（化合物No.4）

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)之N-甲基羥基胺氯化氫被取代以溶於35毫升甲醇並接著加入10毫升1N的氫氧化鈉內之2.28克(15毫莫耳)N-環己基羥基胺氯化氫。於一冰浴中冷却之下，對所形成之溶液予以逐滴地加入一個$K[Pt(NH_3)I_3]$水溶液，並於攪拌2個小時之後將所形成的黃色結晶過濾收集，將之水洗並接而乾燥而獲得3.12克的順-二碘胺(N-環己基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：53.7%)。

熔點：113-115℃(分解)

元素分析資料：

理論值(%)：C, 12.40; H, 2.78; N, 4.82

實際值(%)：C, 12.19; H, 2.75; N, 4.58

使用一為1.62克(3毫莫耳)之由此得到的順-二碘胺(N-環己基羥基胺)鉑(Ⅱ)，重複實例1的步驟而獲得0.96克之如同黃色結晶的順-二氯胺(N-環己基羥基胺)鉑(Ⅱ)(化合物No.4)(產率：80.4%)。

熔點：143-145℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ：-2194

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ：25.4, 25.4, 26.3, 29.9, 30.9, 67.6

元素分析資料：

理論值(%)：C, 18.10; H, 4.05; N, 7.03

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

實際值(%)：C, 17.77; H, 4.17; N, 6.93

實 例 5

(化合物No.5)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥基胺氯化氫換成1.46克(15毫莫耳)O-乙基羥基胺氯化氫，而獲得3.86克的順-二碘胺(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：68.9%)。

熔點：103-108℃(分解)

元素分析資料：

理論值(%)：C, 4.56; H, 1.91; N, 5.32

實際值(%)：C, 4.31; H, 1.81; N, 5.31

使用由此得到的順-二碘胺(O乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.58克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟以獲得0.80 克的順-二氯胺(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)的黃色結晶(化合物No.5)(產率：77.4%)。

熔點：180-183℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ: -2242

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ: 71.2

元素分析資料：

理論值(%)：C, 6.98; H, 2.93; N, 8.14

實際值(%)：C, 6.78; H, 3.15; N, 8.08

實 例 6

(化合物No.6)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

基胺氯化氫被取代以1.46克(15毫莫耳)之N,O-二甲基羥基胺氯化氫，而獲得3.30克的順-二碘胺(N,O-二甲基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：62.6%)。

熔點：105-111℃(分解)

元素分析資料：

理論值(%)：C, 4.56; H, 1.91; N, 5.32

實際值(%)：C, 4.35; H, 1.76; N, 5.28

使用1.58克(3毫莫耳)之由此得到的順-二碘胺(N,O-二甲基羥基胺)鉑(Ⅱ)，重複實例1的步驟而獲得0.63克的順-二氯胺(N,O-二甲基羥基胺)鉑(Ⅱ)的黃色結晶(化合物No.6)(產率：60.7%)。

熔點：158-164℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ：-2234

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ：46.3, 59.8

元素分析資料：

理論值(%)：C, 6.98; H, 2.93; N, 8.14

實際值(%)：C, 6.88; H, 3.00; N, 8.29

實　例　7

(化合物No.7)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)之N-甲基羥基胺氯化氫被取代以1.88克(15毫莫耳)之O-四級-丁基羥基胺氯化氫，而獲得3.82克的順-二碘胺(O-四級-丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：68.9%)。

熔點：105-108℃(分解)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

元素分析資料：

理論值(%)：C, 8.66; H, 2.54; N, 5.05

實際值(%)：C, 8.61; H, 2.36; N, 4.91

使用由此得到的順-二碘胺(O-四級丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.67克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟以獲得0.93克的順-二氯胺(O-四級丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)的黃色結晶(化合物No.7)(產率：83.0%)。

熔點：204-209℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ: -2213

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ: 26.2, 26.2, 26.2, 80.9

元素分析資料：

理論值(%)：C, 12.91; H, 3.79; N, 7.53

實際值(%)：C, 13.03; H, 3.84; N, 7.18

實 例 8

(化合物No.8)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥基胺氯化氫換成1.26克(15毫莫耳)O-丙基羥基胺氯化氫，而獲得2.86克的順-二碘胺(O-丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：52.9%)。

熔點：108-113℃(分解)

元素分析資料：

理論值(%)：C, 6.66; H, 2.24; N, 5.18

實際值(%)：C, 6.72; H, 2.24; N, 5.14

使用由此得到的順-二碘胺(O-丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.62

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 14 ）

克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟而獲得0.78克之如同黃色結晶的順-二氯胺(O-丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)(化合物No.8)(產率：72.4%)。

熔點：166-172℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF-d_7) δ：-2241

^{13}C NMR (DMF-d_7) δ：10.6, 21.4, 76.2

元素分析資料：

理論值(%)：C, 10.06; H, 3.38; N, 7.82

實際值(%)：C, 9.98; H, 3.34; N, 7.84

實 例 9

(化合物No.9)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥基胺氯化氫被取代以2.28克(15毫莫耳)O-環己基羥基胺氯化氫，而獲得3.47克的順-二碘胺(O-環己基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：59.7%)。

使用1.74克(3毫莫耳)之由此得到的順-二碘胺(O-環己基羥基胺)鉑(Ⅱ)，重複實例1的步驟而獲得0.66克的順-二氯胺(O-環己基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：55.2%)。

實 例 10

(化合物No.10)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥基胺氯化氫被取代以2.39克(15毫莫耳)之O-苄基羥基胺氯化氫，而獲得4.93克的順-二碘胺(O-苄基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：59.7%)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

使用由此得到的順-二碘胺(O-苄基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.77克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟以獲得0.73克的順-二氯胺(O-苄基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：55.2%)。

實　例　11

(化合物No.11)

重複實例1的步驟，除了1.26克(15毫莫耳)N-甲基羥基胺氯化氫換成2.09克(15毫莫耳)N-新戊基羥基胺氯化氫，而獲得3.58克的順-二碘胺(N-新戊基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：62.9%)。

使用由此得到的順-二碘胺(N-新戊基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.71克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟以獲得0.75克的順-二氯胺(N-新戊基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：65.1%)。

實　例　12

(化合物No.12)

5.08克(5毫莫耳)的[Pt(異丙基胺)I_4]。溶解在含有30毫升水和55毫升乙醇的混合溶液中，0.83克(5毫莫耳)的碘化鉀加入懸浮液。將溶於10毫升1N的氫氧化鈉的1.46克(15毫莫耳)O-乙基羥基胺氯化氫，在3小時內一滴滴加入此混合液中，並在室溫下攪拌此混合物。反應後，形成的結晶過濾收集，水洗並乾燥以獲得3.86克的順-二碘(異丙基胺)(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)結晶(產率：67.9%)。

使用由此得到的順-二碘(異丙基胺)(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)1.71克(3毫莫耳)，重複實例1的步驟以獲得0.54克的順-二氯(異丙基胺)(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

46.4%）。

實　例　13

（化合物No.13）

重複實例12的步驟，除了[Pt(異丙基胺)I_2]$_2$換成5.48克（5毫莫耳）之[Pt(環己基胺)I_2]$_2$，而獲得5.29克的順-二碘(環己基胺)(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：86.8%)。

使用1.83克（3毫莫耳）之由此得到的順-二碘胺(環己基胺)(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)，重複實例1的步驟而獲得0.83克的順-二氯(環己基胺)(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：64.6%)。

實　例　14

（化合物No.14）

重複實例12的步驟，除了O-乙基羥基胺氯化氫換成1.88克（5毫莫耳）之O-特丁基羥基胺氯化氫，而獲得5.29克的順-二碘(異丙基胺)(O-特丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：89.9%)。

使用1.79克（3毫莫耳）之由此得到的順-二碘(異丙基胺)(O-特丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)，重複實例1的步驟而獲得0.79克的順-二氯(異丙基胺)(O-特丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：63.8%)。

實　例　15

（化合物No.15）

1.58克的順-二碘胺(O-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)溶解於20毫升的水中，將1.02克（6毫莫耳）硝酸銀加入此懸浮液中，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

接著在室溫攪拌混合物60分鐘。反應後碘化銀沈澱過濾去除，濾液與溶解在6毫升1N氫氧化鈉的0.58克（4毫莫耳）的1,1-環丁烷二羧酸混合。室溫下反應60分鐘後，反應溶液減壓以揮發乾燥，剩下的殘餘物從乙醇再結晶，可獲得0.61克的(1,1-環丁烷二羧酸)胺(0-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)無色晶體(產率：49.0%)。

實　例　16

(化合物No.16)

重複實例15的步驟，除了順-二碘胺(0-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)換成1.62克（3毫莫耳)順-二碘胺(0-丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)，而獲得0.53克(1,1-環丁烷二羧酸)胺(0-丙基羥基胺)鉑(Ⅱ)無色晶體(產率：41.2%)。

實　例　17

(化合物No.17)

重複實例15的步驟，除了順-二碘胺(0-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)換成1.67克（3克莫耳)順-二碘胺(0-四級丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)，而獲得0.61克(1,1-環丁烷二羧酸)胺(0-四級丁基羥基胺)鉑(Ⅱ)無色晶體(產率：54.8%)。

實　例　18

(化合物No.18)

重複實例12的步驟，除了$[Pt(異丙基胺)I_2]_2$，換成4.80克（5毫莫耳)$[Pt(甲基胺)I_2]_2$，而獲得3.48克的順-二碘(甲基胺)(0-乙基羥基胺)鉑(Ⅱ)(產率：64.4%)。

使用由此得到的順-二碘(甲基胺)(0-乙基羥基胺)鉑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（18）

（Ⅱ）1.62克（3毫莫耳），重複實例12的步驟以獲得0.66克的順-二氯（甲基胺）(O-乙基羥基胺)鉑（Ⅱ）(產率：61.1%）。

上述實例的資料結論於下表1至3。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 19 ）

表 1

（化合物以式(4)表示）

相關化合物No.	熔點(分解) (°C)	元素分析 理論值 實際值 C (%)	H (%)	N (%)	產率* (%)
1	105 - 110	2.34 (2.69)	1.57 (1.75)	5.46 (5.37)	58.7
2	117 - 120	2.34 (2.40)	1.57 (1.32)	5.46 (5.31)	80.1
3	106 - 110	6.66 (6.51)	2.24 (2.13)	5.18 (5.31)	69.4
4	113 - 115	12.40 (12.19)	2.78 (2.75)	4.82 (4.58)	53.7
5	103 - 108	4.56 (4.31)	1.91 (1.81)	5.32 (5.31)	68.9
6	105 - 111	4.56 (4.35)	1.91 (1.76)	5.32 (5.28)	62.6
7	105 - 108	8.66 (8.61)	2.54 (2.36)	5.05 (4.91)	68.9
8	108 - 113	6.66 (6.72)	2.24 (2.24)	5.18 (5.14)	52.9
9	103 - 108	12.40 (12.08)	2.78 (2.48)	4.82 (4.78)	59.7
10	115 - 121	14.27 (13.97)	2.05 (2.01)	4.76 (4.88)	82.5
11	98 - 100	10.55 (10.47)	2.83 (2.58)	4.92 (4.86)	62.9
12	95 - 100	10.55 (10.65)	2.83 (2.74)	4.92 (4.88)	67.9
13	107 - 111	15.77 (15.52)	3.31 (3.44)	4.60 (4.77)	86.8
14	108 - 111	14.08 (14.32)	3.38 (3.32)	4.69 (4.75)	89.9

*：以式(2)的化合物爲準

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

五、發明說明（20）

表 2

（本發明的化合物）

相關化合物 No.	熔點(分解) (°C)	NMR (DMF-d$_7$, δ: ppm) ^{195}Pt	NMR (DMF-d$_7$, δ: ppm) ^{13}C	元素分析 理論值(%) C	元素分析 實際值(%) H	元素分析 實際值(%) N	產率* (%)
1	134 - 137	-2184	47.8	3.64 (3.57)	2.44 (2.48)	8.49 (8.72)	53.9
2	148 - 149	-2249	62.1	3.64 (3.52)	2.44 (2.45)	8.49 (8.76)	64.8
3	153 - 155	-2194	18.9, 20.0, 60.3	10.06 (9.84)	3.38 (3.29)	7.82 (7.72)	71.5
4	143 - 145	-2192	25.4, 25.4, 26.3, 29.9, 30.9, 67.6	18.10 (17.77)	4.05 (4.17)	7.03 (6.93)	80.4
5	180 - 183	-2242	13.2, 71.2	6.98 (6.78)	2.93 (3.15)	8.14 (8.08)	77.4
6	158 - 164	-2234	46.3, 59.8	6.98 (6.88)	2.93 (3.00)	8.14 (8.29)	60.7
7	204 - 209	-2213	26.2, 26.2, 26.2, 80.9	12.91 (13.03)	3.79 (3.84)	7.53 (7.18)	83.0
8	166 - 172	-2241	10.6, 21.4, 76.2	10.06 (9.98)	3.38 (3.34)	7.82 (7.84)	72.4
9	177 - 182	-2244	24.1, 24.1, 26.0, 30.7, 30.7, 81.2	18.10 (18.48)	4.05 (4.20)	7.03 (6.79)	55.2

*：以式(4)的化合物爲準

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

五、發明說明（21）

表 3

（本發明的化合物）

相關化合物 No.	熔點（分解）(°C)	NMR (DMF-d_7, δ: ppm) ^{195}Pt	NMR (DMF-d_7, δ: ppm) ^{13}C	元素分析 理論值(%) C	元素分析 實際值(%) H	元素分析 實際值(%) N	產率* (%)
10	175 - 180	-2252	76.5, 129.1, 129.1, 129.1, 129.7, 129.7, 136.0	20.70 (20.86)	2.98 (2.88)	6.90 (6.85)	60.3
11	152 - 154	-2177	28.3, 28.3, 28.3, 32.5, 71.5	15.55 (15.51)	4.18 (4.17)	7.25 (7.46)	65.1
12	157 - 163	-2301	13.3, 23.6, 23.6, 49.1, 70.4	15.55 (15.75)	4.18 (4.22)	7.25 (7.29)	46.4
13	165 - 170	-2297	13.3, 25.4, 25.4, 26.0, 34.5, 34.5, 55.9, 70.4	22.54 (22.41)	4.73 (4.79)	6.57 (6.83)	64.6
14	155 - 159	-2283	23.7, 23.7, 26.2, 26.2, 26.2, 49.3, 81.2	20.30 (20.01)	4.87 (4.73)	6.76 (6.89)	63.8
15	189 - 191	-1904	13.2, 15.8, 31.3, 31.3, 56.6, 70.0, 178.5, 178.6	23.14 (22.86)	3.88 (3.92)	6.75 (6.71)	49.0
16	198 - 201	-1903	10.6, 15.8, 21.5, 31.3, 31.3, 56.7, 76.0, 178.4, 178.5	25.18 (25.31)	4.23 (4.11)	6.52 (6.73)	41.2
17	205 - 209	-1859	15.7, 26.3, 26.3, 26.3, 31.2, 31.2, 56.6, 80.8, 178.4, 178.5	27.09 (27.24)	4.55 (4.25)	6.32 (6.27)	54.8
18	155 - 160			10.06 (10.11)	3.38 (3.18)	7.82 (7.77)	61.1

*：以式(4)的化合物爲準

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

測試實例1

在老鼠L1210白血球細胞的抗癌效果：

將老鼠L1210白血球細胞(1×10^5細胞)，在第0天，以腹膜接種至六週大的雄性CDF_1老鼠。接種後的次一天，於腹膜下用藥(本發明的化合物或對照用的化合物)，一天一次共5天。經過30天的觀察，計算生命週期增加的百分比，如下：

$$ILS(\%)=(T/C-1)\times100$$

T：用藥組平均存活日數

C：控制組平均存活日數

此外，對每一樣品相對劑量的ILS值，以線性回歸曲線計算其ILS_{50}值(在5次用藥後，顯示50%的ILS值的劑量)，且治療指數(TI，TI＝LD_{50}值／ILS_{50}值)由劑量設定時所獲得的LD_{50}值(單一治療用藥的百分之50致死量)獲得。結果顯示於表4和5。這些表中，ILS_{max}平均最大ILS值(%)，和相對劑量(mg/kg)顯示於括弧中。在這些試驗中，每一試驗都以順氯氨鉑(cisplatin)和卡柏布拉丁(carboplatin)分別測試以做正確的比較。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

表 4

化合物	ILS_{max} (%) (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	88.2 (4.0)	18.0	1.3	13.8
卡伯普拉丁	50.6 (64.0)	245.0	41.0	6.0
對照藥物A*	97.6 (8.0)	31.3	<1.0	>31.3
化合物No.4	>120.0 (8.0)	88.2	2.1	42.0
化合物No.5	>109.4 (4.0)	22.1	0.9	24.6

*：順-二氯胺環己基胺鉑（Ⅱ）

表 5

化合物	ILS_{max} (%) (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	90.0 (4.0)	18.0	1.1	16.4
卡伯普拉丁	72.5 (64.0)	245.0	33.9	7.2
化合物No.7	>181.3 (8.0)	22.1	1.5	14.7
化合物No.8	>131.3 (4.0)	11.0	0.8	13.8
化合物No.9	108.8 (4.0)	22.1	1.3	17.0
化合物No.12	102.5 (8.0)	22.1	1.5	14.7

測試實例2

在抗希斯普拉丁老鼠L210白血球細胞(L1210／DDP)的抗癌效果：

重複測事實例1，除了老鼠L1210白血球細胞換成抗希斯普拉丁老鼠L1210白血球細胞(L1210／DDP)。結果顯示

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

於表6和7。

表 6

化合物	ILS_{max} (%) (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	0.9 (4.0)	18.0	ND**	ND
卡伯普拉丁	8.5 (16.0)	245.0	ND	ND
對照藥物A*	>157.5 (1.0)	31.3	<1.0	>31.3
化合物No.4	>183.0 (2.0)	88.2	<1.0	>88.2
化合物No.5	>152.8 (2.0)	22.1	0.8	27.6

*：順-二氯胺環己基胺鉑（Ⅱ）

表 7

化合物	ILS_{max} (%) (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	5.1 (4.0)	18.0	ND	ND
卡伯普拉丁	14.3 (64.0)	245.0	ND	ND
化合物No.7	>206.1 (1.0)	22.1	<1.0	>22.1
化合物No.8	>175.5 (1.0)	11.0	<0.5	>22.0
化合物No.9	>206.1 (1.0)	22.1	<1.0	>22.1
化合物No.12	>206.1 (2.0)	22.1	<1.0	>22.1

測試實例3

在老鼠P388白血球細胞的抗癌效果：

重複測試實例1的試驗除了1×10^5的老鼠L1210白血球細胞換成1×10^6的老鼠P388白血球細胞。結果顯示於表

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

8至10。

表 8

化合物	ILS_{max} (%) (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	>120.4 (4.0)	18.0	<0.5	>36.0
卡伯普拉丁	73.1 (16.0)	245.0	10.5	23.3
對照藥物A	101.9 (4.0)	31.3	<1.0	>31.3
化合物No.1	>136.1 (4.0)	15.6	<0.5	>31.2
化合物No.2	126.9 (4.0)	22.1	<0.5	>44.2
化合物No.4	108.3 (16.0)	88.2	1.1	80.2
化合物No.5	>129.6 (4.0)	22.1	0.6	36.8

表 9

化合物	ILS_{max} (%) (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	>156.7 (4.0)	18.0	<0.5	>36.0
卡伯普拉丁	79.8 (32.0)	245.0	12.1	20.2
化合物No.7	92.3 (2.0)	22.1	<1.0	>22.1
化合物No.8	101.9 (2.0)	11.0	<0.5	>22.0
化合物No.9	114.4 (4.0)	22.1	<1.0	>22.1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（26）

表 10

化合物	ILS_{max} (%)	(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
希斯普拉丁	>120.9	(4.0)	18.0	<0.5	>36.0
卡伯普拉丁	57.3	(32.0)	245.0	13.8	17.8
化合物No.15	93.6	(32.0)	176.8	8.2	21.6
化合物No.16	72.7	(8.0)	176.8	8.2	21.6
化合物No.17	72.7	(32.0)	250.0	12.4	20.2

因此，本發明的鉑化二胺複合物(1)具有對水的高溶解度，且具有優秀的抗癌效果，故其為有用的惡性腫瘤治療藥劑。

本發明已詳盡敘述且有特定實例作為參考，明顯地，熟悉此項技藝的人士，可據此做不同改變和改良，而不背離本發明的精神及目標。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

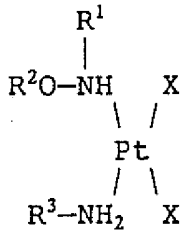
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

鉑複合物及含有其之惡性腫瘤治療藥劑

一種以下式（I）表示的鉑化二胺複合物：

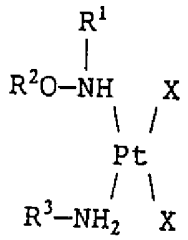


(1)

其中所有的定義皆在發明中定義，且惡性腫瘤治療藥劑含有上述複合物爲活性成份。此鉑化二胺對水具有高溶解度並有優秀的抗癌效果。

英文發明摘要（發明之名稱：PLATINUM COMPLEX AND MALIGNANT TUMOR TREATING DRUG CONTAINING THE SAME）

A diamine-platinum complex represented by the following formula (1):



(1)

wherein the all definitions are defined in the disclosure, and a malignant tumor treating drug which contains the above complex as an active ingredient. The diamine-platinum complex has a high water solubility and an excellent antitumor effect.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

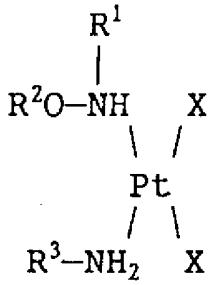
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

第84105571號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：87年6月

1. 一種以下式(1)表示的鉑化二胺複合物：



(1)

其中R^1表示氫原子、C_{1-5}烷基或環己基，R^2表示氫原子、C_{1-4}烷基或環己基或苄基，以及R^3表示氫原子、C_{1-3}烷基或環己基；X表示為碘或氯，或兩個X基團彼此鍵結在一起而形成一個1,1-環丁烷二羧酸酯，但是R^1、R^2及R^3不可同時為氫。

2. 如申請專利範圍第1項之鉑化二胺複合物，其中R^1所表示之C_{1-5}烷基係選自於下列群中：甲基，乙基，直鏈或支鏈的丙基、丁基與戊基基團。

3. 如申請專利範圍第1項之鉑化二胺複合物，其中R^2所表示之C_{1-4}烷基係選自於下列群中：甲基，乙基，直鏈或支鏈的丙基與丁基基團。

4. 如申請專利範圍第1項之鉑化二胺複合物，其中R^3所表示之C_{1-3}烷基係選自於下列群中：甲基，乙基以及直鏈或支鏈的丙基基團。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

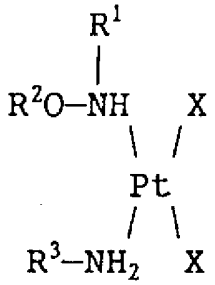
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

第84105571號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：87年6月

1. 一種以下式(1)表示的鉑化二胺複合物：



(1)

其中R^1表示氫原子、C_{1-5}烷基或環己基，R^2表示氫原子、C_{1-4}烷基或環己基或苄基，以及R^3表示氫原子、C_{1-3}烷基或環己基；X表示為碘或氯，或兩個X基團彼此鍵結在一起而形成一個1,1-環丁烷二羧酸酯，但是R^1、R^2及R^3不可同時為氫。

2. 如申請專利範圍第1項之鉑化二胺複合物，其中R^1所表示之C_{1-5}烷基係選自於下列群中：甲基，乙基，直鏈或支鏈的丙基、丁基與戊基基團。

3. 如申請專利範圍第1項之鉑化二胺複合物，其中R^2所表示之C_{1-4}烷基係選自於下列群中：甲基，乙基，直鏈或支鏈的丙基與丁基基團。

4. 如申請專利範圍第1項之鉑化二胺複合物，其中R^3所表示之C_{1-3}烷基係選自於下列群中：甲基，乙基以及直鏈或支鏈的丙基基團。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

5. 一種用於治療惡性腫瘤之藥學組成物，其包含有一如申請專利範圍第1至4項中任一項之鉑化二胺複合物以及一藥學上可接受的載劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）