

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610100398.1

[51] Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1916009A

[22] 申请日 2000.4.11

[21] 申请号 200610100398.1

分案原申请号 200610009318.1

[30] 优先权

[32] 1999.4.13 [33] US [31] 60/128,939

[71] 申请人 阿诺麦德股份有限公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚

[72] 发明人 E·S·Y·翁

C·M·贾恩多米尼可

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈剑华

权利要求书 7 页 说明书 23 页 附图 6 页

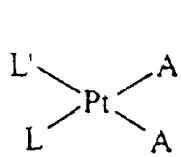
[54] 发明名称

制备胺铂配合物的方法

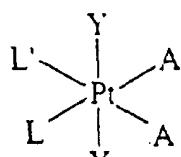
[57] 摘要

本发明涉及铂药物领域。具体而言，本发明涉及一种制备通式(Ia)或(Ib)的铂配合物的改进方法，该方法包括：1a)第一步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtA}_4]^{2-}$ 在第一溶剂中与 L 反应，形成 $[\text{PtA}_3(L)]^-$ ；1b)第二步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtA}_3(L)]^-$ 在第二溶剂中与 L' 反应，形成顺式 - $[\text{PtA}_2(L')(L)]$ ；1c) Y 是卤素或羟基的情况下第三步，其中，顺式 - $[\text{PtA}_2(L')(L)]$ 与 H_2O_2 、含有 Y_2 或卤素的氧化剂反应，形成 c, t, c - $[\text{PtA}_2\text{Y}_2(L')(L)]$ ；在 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下第四步，其中由步骤 1c) 形成的中间物，其中 Y 羟基，用适当的酰化剂官能化；和 1d) 在 A 不是卤根或者与原始卤根不同的情况下，需要此外加的步骤，在该步骤中，由步骤 1a 或 1b、1c 或 1d 形成的中间物的原始卤根 A 被转化为不同的

卤根或者新的离去基团 A，如单齿配位基羟基、烷氧基、羧化物或二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；其中，L、L' 和 Y 如说明书所述。

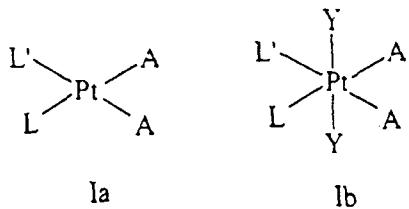


(Ia)



(Ib)

1. 一种制备通式 Ia 或 Ib 的铂配合物的方法



其中，所述方法包括：

1a)第一步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtA}_4]^{2-}$ 在第一溶剂中与 L 反应，形成 $[\text{PtA}_3(L)]^-$ ；

1b)第二步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtA}_3(L)]^-$ 在第二溶剂中与 L'反应，形成顺式- $[\text{PtA}_2(L')(L)]$ ；

1c)Y 是卤素或羟基的情况下第三步，其中，顺式- $[\text{PtA}_2(L')(L)]$ 与 H_2O_2 、含有 Y_2 或卤素的氧化剂反应，形成 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(L')(L)$]；在 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下第四步，其中，Y 为羟基的由步骤 1c)形成的中间物用适当的酰化剂官能化；和

1d)在 A 不是卤根或者与原始卤根不同的情况下，需要另外的步骤，在该步骤中，由步骤 1a 或 1b、1c 或 1d 形成的中间物的原始卤根 A 被转化为不同的卤根或者新的离去基团 A，如单齿配位基羟基、烷氧基、羧化物或二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；

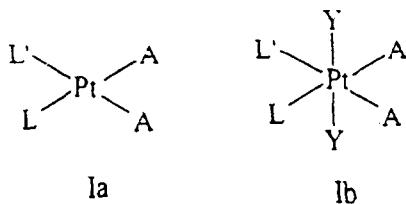
其中，L 和 L'可以相同或不同，但 L'可以是 NH_3 ，而 L 不可以是 NH_3 ；和

L 和 L'各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，是杂环胺或芳族的杂环胺，或者它们由 $\text{NRR}'\text{R}''$ 表示，其中，R、R'或 R''独立选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；和

A 可以相同或不同，为卤素或离去基团，如羟基、醇盐、羧化物，也可以相同或不同或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；和

Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

2. 一种制备通式 Ia 或 Ib 的铂配合物的方法



其中，该方法包括：

2a)第一步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtX}_4]^{2-}$ 在第一溶剂中与 L 反应，形成 $[\text{PtX}_3(L)]^-$ ；

2b)第二步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtX}_3(L)]^-$ 在第二溶剂中与 L'反应，形成顺式-[$\text{PtX}_2(L')(L)$]；

2c)Y 是卤素或羟基的情况下第三步，其中，顺式-[$\text{PtA}_2(L')(L)$]与 H_2O_2 、含有 Y_2 或卤素的氧化剂反应，形成 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(L')(L)$]；

2d)在 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下第四步，其中，Y 是羟基的由步骤 2c)形成的中间物用适当的酰化剂官能化；和

2e)在 A 不是卤根或者与原始卤根不同的情况下，需要此另外的步骤，在该步骤中，将由步骤 2a 或 2b 或 2c 或 2d 形成的中间物的原始卤根 A 转化为不同的卤根或者新的离去基团 A，如单齿配位基羟基、烷氧基、羧化物或二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；

其中，L 和 L'可以相同或不同，但 L'可以是 NH_3 ，而 L 不可以是 NH_3 ；和

L 和 L'各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，是杂环胺或芳族的杂环胺，或者它们由 $\text{NRR}'\text{R}''$ 表示，其中，R、R'或 R''分别选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；和

X 是卤素；

A 可以相同或不同，为卤素或离去基团，如羟基、醇盐、羧化物，也可以相同或不同或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；和

Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

3. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，在第一反应步骤 1a)中，铂盐在使用之前被磨成细粉状。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中，所述第一溶剂是非质子溶剂。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中，所述非质子溶剂选自：丙酮、氯仿、二甲基乙酰胺、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和四氢呋喃。

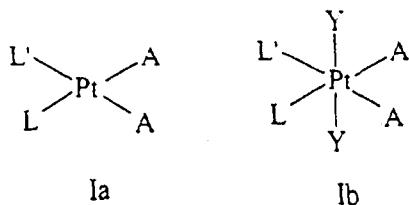
6. 如权利要求 4 所述的方法，其中，所述非质子溶剂是 N-甲基吡咯烷酮。

7. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，所述第一溶剂是二甲基甲酰胺，所述第一步 1a)形成的杂质少于 10%。
8. 如权利要求 7 所述的方法，其中，所述杂质包括[PtA₂(DMF)(L)]。
9. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，在第一反应步骤 1a)中，反应过程中胺 L 以小等份逐渐加入。
10. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，第一反应步骤 1a)的反应温度为 30°C-100°C。
11. 如权利要求 10 所述的方法，其中，第一步骤 1a)的反应温度为 40°C-70°C。
12. 如权利要求 11 所述的方法，其中，第一步骤 1a)的反应温度为 50°C-65°C。
13. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，第一反应步骤 1a)的溶剂与铂的比例少于大约 3-6 毫升溶剂：1mmol 铂。
14. 如权利要求 13 所述的方法，其中，第一反应步骤 1a)的溶剂与铂的比例少于大约 1-2 毫升溶剂：1mmol 铂。
15. 如权利要求 13 所述的方法，其中，L 是取代胺，其取代基在空间上阻碍了 Pt 原子接近细胞的 DNA 链。
16. 如权利要求 15 所述的方法，其中，L 是取代胺，其取代基在空间上阻碍了 Pt 原子接近肿瘤细胞的 DNA 链。
17. 如权利要求 13 所述的方法，其中，所述第一溶剂含有少于 10wt.% 的水。
18. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，所述第二溶剂是水性溶剂。
19. 如权利要求 18 所述的方法，其中，所述第二溶剂包括有机溶剂。
20. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，所述第二溶剂含有大约 0.1N 到 6N 的氯化物。
21. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，第二反应步骤 1b)在大约 30-60 °C 进行。
22. 如权利要求 21 所述的方法，其中，所述第二步骤 1b)在大约 40-50°C 进行。
23. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，第二反应步骤 1b)的 pH 为 7-14。
24. 如权利要求 23 所述的方法，其中，第二反应步骤 1b)的 pH 为 7-12。
25. 如权利要求 24 所述的方法，其中，第二反应步骤 1b)的 pH 为 8-10。
26. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，第二反应步骤 1b)的溶剂与铂的比例不大于大约 5 毫升溶剂：1mmol 铂。
27. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，第二反应步骤 1b)的 L' 的游离碱

与铂的摩尔比为 3: 1 到 1: 1。

28. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，A 是氯根配体。
29. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，L 是具有空间位阻的胺。
30. 如权利要求 1 或 67 所述的方法，其中，L 是 2-甲基吡啶。
31. 如权利要求 27 所述的方法，其中，L'由 NRR'R"表示，其中，R、R'或 R" 分别选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团。
32. 如权利要求 30 所述的方法，其中，L'是 NH₃。
33. 如权利要求 32 所述的方法，其中，A 是氯根。
34. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，在第二反应步骤 2a)中，铂盐在使用之前被磨成细粉状。
35. 如权利要求 34 所述的方法，其中，所述第一溶剂是非质子溶剂。
36. 如权利要求 35 所述的方法，其中，所述非质子溶剂选自：丙酮、氯仿、二甲基乙酰胺、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和四氢呋喃。
37. 如权利要求 35 所述的方法，其中，所述非质子溶剂是 N-甲基吡咯烷酮。
38. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，所述第一溶剂是二甲基甲酰胺，所述第一步形成少于 10% 的杂质。
39. 如权利要求 38 所述的方法，其中，所述杂质包括[PtX₂(DMF)(L)]。
40. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，在第一反应步骤 2a)中，胺 L 以小量多份逐渐加入。
41. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，第一反应步骤 2a)的反应温度为 30°C-100°C。
42. 如权利要求 41 所述的方法，其中，第一步骤 2a)的反应温度为 40°C-70°C。
43. 如权利要求 42 所述的方法，其中，第一步骤 2a)的反应温度为 50°C-65°C。
44. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，第一反应步骤 2a)的溶剂与铂的比例少于大约 15 毫升溶剂: 1mmol 铂。
45. 如权利要求 44 所述的方法，其中，所述第一溶剂含有少于 10wt.% 的水。
46. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，所述第二溶剂是水性溶剂。
47. 如权利要求 46 所述的方法，其中，所述第二溶剂包括有机溶剂。
48. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，所述第二溶剂含有大约 0.1N 到 6N 的氯化物。

49. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，第二反应步骤 2b)在大约 30-60 °C进行。
50. 如权利要求 49 所述的方法，其中，所述第二步骤 2b)在大约 40-50°C 进行。
51. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，第二反应步骤 2b)的 pH 为 7-14。
52. 如权利要求 51 所述的方法，其中，第二反应步骤 2b)pH 为 7-12。
53. 如权利要求 52 所述的方法，其中，第二反应步骤 2b)pH 为 8-10。
54. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，第二反应步骤 2b)的溶剂与铂的比例不大于大约 5 毫升溶剂：1mmol 铂。
55. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，第二反应步骤 2b)的 L'的游离碱与铂的摩尔比为 3: 1 到 1: 1。
56. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，A 是氯根配体。
57. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，L 是具有空间位阻的胺。
58. 如权利要求 2 或 68 所述的方法，其中，L 是 2-甲基吡啶。
59. 如权利要求 58 所述的方法，其中，L'由 NRR'R"表示，其中，R、R'或 R" 分别选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团。
60. 如权利要求 58 所述的方法，其中，L'是 NH₃。
61. 如权利要求 60 所述的方法，其中，A 是氯化物。
62. 如权利要求 1、2、67 或 68 所述的方法，其中，L 和 L'各是胺或取代胺，其中如果被取代了，L 或 L'或者两者选自：烷基胺、芳基胺、杂环胺和芳族的杂环胺。
63. 如权利要求 62 所述的方法，其中，所述取代的 L 或 L'或两者独立地选自：苯胺、甲苯胺、氨基萘和氨基蒽。
64. 如权利要求 62 所述的方法，其中，所述取代 L 或取代 L'或两者独立地选自：哌啶、哌嗪和吡咯烷。
65. 如权利要求 62 所述的方法，其中，所述取代 L 或取代 L'或两者独立选自：吡啶、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、嘧啶和吡嗪。
66. 如权利要求 62 所述的方法，其中，所述取代 L 或取代 L'或两者独立选自：甲基胺、二甲基胺、三丁基胺和二异丙基胺。
67. 一种制备通式 Ia 或 Ib 的铂配合物的方法



其中，所述方法包括：

1a)第一步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtA}_4]^{2-}$ 在第一溶剂中与 L 反应，形成 $[\text{PtA}_3(L)]^-$ ；

1b)第二步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtA}_3(L)]^-$ 在第二溶剂中与 L'反应，形成顺式- $[\text{PtA}_2(L')(L)]$ ；

1c)Y 是卤素或羟基的情况下第三步，其中，顺式- $[\text{PtA}_2(L')(L)]$ 与 H_2O_2 、含有 Y_2 或卤素的氧化剂反应，形成 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(L')(L)$]；在 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下第四步，其中 Y 是羟基的由步骤 1c)形成的中间物用适当的酰化剂官能化；和

1d)在 A 不是卤根或者与原始卤根不同的情况下，需要此另外的步骤，在该步骤中，将由步骤 1a 或 1b、1c 或 1d 形成的中间物的原始卤根 A 转化为不同的卤根或者新的离去基团 A，如单齿配位基羟基、烷氧基、羧化物或二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；

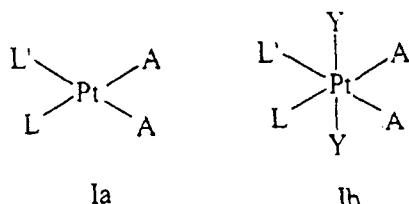
其中，L 和 L'可以相同或不同，但 L'可以是 NH_3 ，而 L 不可以是 NH_3 ；和

L 和 L'各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，是杂环胺或芳族的杂环胺，或者它们由 $\text{NRR}'\text{R}''$ 表示，其中，R、R'或 R''独立选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；和

A 可以相同或不同，为卤素或离去基团，如羟基、醇盐、羧化物，也可以相同或不同或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；和

Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

68. 一种制备通式 Ia 或 Ib 的铂配合物的方法



其中，该方法包括：

2a)第一步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtX}_4]^{2-}$ 在第一溶剂中与 L 反应，形

成 $[\text{PtX}_3(\text{L})]$;

2b)第二步，其中，在适当的条件下， $[\text{PtX}_3(\text{L})]^-$ 在第二溶剂中与 L' 反应，形成顺式- $[\text{PtX}_2(\text{L}')(\text{L})]$;

2c)Y 是卤素或羟基的情况下的的三步，其中，顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与 H_2O_2 、含有 Y_2 或卤素的氧化剂反应，形成 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{L}')(\text{L})$]；在 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下第四步，其中 Y 是羟基的由步骤 2c)形成的中间物用适当的酰化剂官能化；和

2d)在 A 不是卤根或者与原始卤根不同的情况下，需要此另外的步骤，在该步骤中，将由步骤 2a 或 2b 或 2c 或 2d 形成的中间物的原始卤根 A 转化为不同的卤根或者新的离去基团 A，如单齿配位基羟基、烷氧基、羧化物或二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；

其中，L 和 L'可以相同或不同，但 L'可以是 NH_3 ，而 L 不可以是 NH_3 ；和

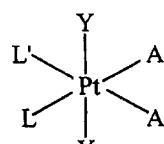
L 和 L'各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，是杂环胺或芳族的杂环胺，或者它们由 $\text{NRR}'\text{R}''$ 表示，其中，R、R'或 R''分别选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；和

X 是卤素；

A 可以相同或不同，为卤素或离去基团，如羟基、醇盐、羧化物，也可以相同或不同或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；和

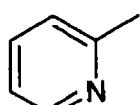
Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

69. 下式 Ib 的顺铂配合物：



Ib

式中，L 是



L' 是 NH_3 ，A、A 是 Cl、OH，和 Y 是 OH。

制备胺铂配合物的方法

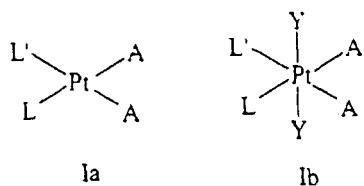
本申请为发明名称为“制备胺铂配合物的方法”的中国专利申请200610009318.1的分案申请。

相关申请的交互参照

本申请要求1999年4月13号申请的临时美国专利申请系列号60/128939的优先权，本文完全引入该文作为参考。

技术领域

本发明涉及铂药物领域。具体而言，本发明涉及一种铂配合物的改进的制备方法，该铂配合物具有通式(Ia)或(Ib)的结构：



其中，L和L'可以相同或不同，如果L'是NH₃，L不可以是NH₃；L和L'各是通过氮原子与Pt原子配位的胺或取代胺，是杂环胺或杂环芳族胺，或者它们由NRR'R"表示，其中，R、R'或R"独立选自：氢，取代的或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或杂环芳族基团，L较佳是取代胺，其取代基在空间上阻碍了Pt原子接近细胞DNA链，该细胞较佳是肿瘤细胞；A可以相同或不同地是卤素或离去基团，如羟基、醇盐、羧化物，也可以相同或不同或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；Y是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

背景技术

美国专利4329299号和5665771号描述了铂化合物及其抗肿瘤的用途。这两个专利公开了包含顺式-[PtA₂(L')(L)]和c,t,c-[PtA₂Y₂(L')(L)]的配合物的铂化合物，其中，A是离去基团，如卤素、羟基或羧化物，L是通过氮原子进行配位的胺，L'是铵或取代胺。制备这些化合物的方法公开在本领域周知的专利中(Hydes, P.C., 美国专利4329299号(1982); Murrer, B.A., 美国专利5665771号(1997); Braddock,

P.D., Connors, T.A.; Jones, M., Khokhar, A.R.; Melzak, D.H., Tobe, M.L., *Chem.Biol.Interactions*, 1975, 11, 145-161; 和 Giandomenico, C.M.; Abrams, M.J.; Murrer, B.A.; Vollano, J.F.; Rheinheimer, M.I.; Wyer, S.B.; Bossard, G.E.; Higgins(III), J.D., *Inorg.Chem.*, 1995, 34, 1015-1021)。图 1 以顺式-[PtCl₂(NH₃)(L)]和 c,t,c-[PtCl₂(OH)₂(NH₃)(L)]为例阐明了该方法。以可易于获得和通常使用的 K₂[PtCl₄]为原料，顺式-[PtCl₂(NH₃)(L)]的合成涉及四个步骤，c,t,c-[PtCl₂Y₂(NH₃)(L)]的合成需要五个步骤。使用本领域周知的方法合成这些配合物，其合成总收率低。美国专利 4329299 号公开的从 K₂[PtCl₂]出发的总收率少于 8 %，而在美国专利 5665771 号和文献中(Khokhar 等人和 Giandomenico 等人)报道的总收率为 20-30 %。总收率低是因为在合成过程中涉及许多阶段，并且由于 [PtCl₂(NH₃)₂]转化成[PtCl₃(NH₃)]⁻有困难，收率低，这需要使用昂贵的 Pt 催化剂。从 [PtCl₂(NH₃)₂]到 K[PtCl₃(NH₃)]的合成也不是特别稳定，大范围 K[PtCl₃(NH₃)]合成的一致品质也难于获得。上述方法还需要银和碘化物离子(iodide ion)，产生银和碘化物污染的废弃物。

美国专利 4533502 号和英国专利 2137198A 号公开了一种制备[PtX₂(L)(L')]⁻的合成方法，其中，L 和 L'是通过胺氮结合的配体，且 L≠L' (Rochon, F.D., Kong, P.-C., 英国专利 GB 2137198A(1984)和 Rochon, F.D., Kong, P.-C., 美国专利 4533502 号(1985))。该方法在本领域中是周知的，并且已出版了该合成方法的细节(Courtot, P.; Rumin, R.; Peron, A.; Girault, J.P.J., *Organometallic Chem.*, 1978, 145, 343-357 和 Rochon, F.D.; Kong, P.-C., *Can.J.Chem.*, 1986, 64, 1894-1896)。图 2 以[PtCl₂(L)(L')]⁻为例阐明了方法。以 K₂[PtCl₄]为原料，美国专利 4533502 号和英国专利 GB 2137198A 号公开的方法涉及 4 个步骤和 3 种中间产物的分离。低聚物中间产物用[PtLi₂]_x 表示，其中，X=2-4；多种低聚物是可能的。在该专利中没有公开从 K₂[PtCl₄]得到的总收率。在该方法中使用了银和碘化物离子并产生了相应的银和碘化物污染的废弃物。

[PtCl₃L]⁻表示本发明的一种中间产物，其中，L 是胺而不是 NH₃。已报道从稀释的 K₂[PtCl₄]的二甲基甲酰胺(DMF)溶液中制备[PtCl₃L]⁻(Rochon, F.D., Kong, P.-C., *Can.J.Chem.*, 1978, 56, 441-445 和 Rochon, F.D., Beauchamp, A.L., Bensimon, C., *Can.J.Chem.*, 1996, 74, 2121-2130)，其中，L 是吡啶及其衍生物。没有报道过在非 DMF 或水溶液中，或者用胺而非吡啶及其衍生物来制备[PtCl₃L]⁻。文献中报道的 DMF 中 K[PtCl₃L]的合成温度为 65°C-80°C，并且，取决于吡啶衍生物，分离到的产物的收率为 40% 到 90%。DMF 中[PtCl₃L]⁻的合成能产生反应性的或不稳

定的 Pt DMF 配合物，该配合物会妨碍接下来的反应，或者分解成不溶的黑色 Pt 杂质。例如，在 *Can. J. Chem.*, 1978, 56, 441 中(还可参见 *Chemical Abstracts* V.89(1978 年 7 月), 摘要第 35686 条), Rochon 等人报道当将 K[PtCl₃(2,6-二甲基吡啶)]溶解在水溶液中时有不溶黑色杂质沉淀。还报道了在 K[PtCl₃(4-甲基吡啶)]和 K[PtCl₃(吡啶)]的分离过程中获得一种含有 [PtCl₂(DMF)(吡啶衍生物)]和其他杂质的油性糊状物。[PtCl₂(DMF)L]配合物的例子已有报道(Kong, P.-C., Rochon, F.D., *Can.J.Chem.*, 1979, 57, 682-684; Rochon, F.D., Kong, P.-C., Melanson, R., *Can.J.Chem.*, 1980, 58, 97-101; 和 Rochon, F.D., Melanson, R., Doyon, M., Butler, I.S., *Inorg.Chem.*, 1994, 33, 4485-4493)。

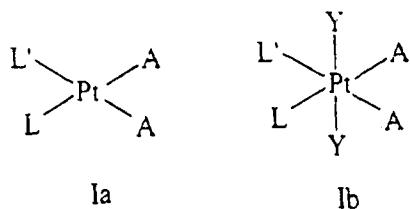
Chemical Abstrats, V.126(1997 年 4 月), 摘要第 194433 条和 *Inorg.Chem.*(1997), 36 : 854-861 公开了使用 [Pt(c-C₆H₁₁NH₂)] 作为原料, 形成 Pt[(NH₃)(c-C₆H₁₁NH₂)]Cl₂(图 2)。然而, 这个反应涉及在具有同样取代基的中间物形成之后 Pt-A-Pt 键与 NH₃ 基团的断开。

Chemical Abstrats, V.108(1998 年 6 月), 摘要第 215224 条和 *Inorg.Chim.Acta*(1988), 143: 81-7 公开了 [Pt(Cl)₄]²⁻转化成 [Pt(Cl)₃NH₃]¹⁻, 但是没有公开将取代的环胺加到该中间物中。

上述文献的引用并不是想承认上述任何文献就是有关的现有技术。对于这些文献的日期声明或者其内容的陈述是以申请者可获得的信息为基础的, 并不组成申请者对这些文献的日期或内容的正确性的任何许诺, 本申请中涉及到的所有的文献都被完整地引用作为参考。特别是, 本申请要求 1999 年 4 月 13 日申请的美国临时专利申请系列号 60/128939 的优先权, 并且该临时专利申请被完整地引入本申请作为参考。

发明内容

本发明提供一种制备通式 Ia 或 Ib 的顺铂配合物的方法,



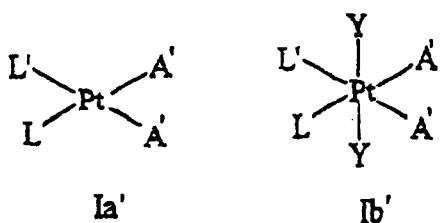
该方法包括:

a)使 [PtA₄]²⁻或其盐在溶剂中与 L 反应, 形成 [PtA₃(L)]⁻;

- b)使 $[\text{PtA}_3(\text{L})]$ 在第二溶剂中与 L' 反应，形成顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ ；
 c)在顺铂配合物是通式 I b 的配合物以及 Y 是羟基或卤素的情况下，使在步骤 b)中形成的顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与 H_2O_2 反应，以形成 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{L}')(\text{L})$]；和
 d)在顺铂配合物是通式 I b 的配合物以及 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下，首先，根据步骤 c)，使在步骤 b)中形成的顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与 H_2O_2 反应，由 $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 形成 $[\text{PtA}_2(\text{OH})_2(\text{L}')(\text{L})]$ ，接着使 $[\text{PtA}_2(\text{OH})_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与酰化剂反应，形成 $[\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{L}')(\text{L})]$ ；

其中， L 和 L' 是不同的，它们各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，为杂环胺或杂芳族胺，或用 $\text{NNR}'\text{R}''$ 表示，其中， R 、 R' 和 R'' 独立地选自：氢，取代的或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；附带条件是仅有 L' 可以是 NH_3 ，并且 L 和 L' 至少有一个是取代的杂环胺或杂芳族胺；其中 A 可以相同或不同，为卤根或非卤根的离去基团。

本发明还提供了一种制备通式 I a' 或 I b' 的顺铂配合物的方法，



该方法包括：

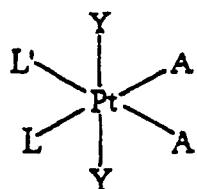
- a)使 $[\text{PtA}_4]^{2-}$ 或其盐在溶剂中与 L 反应，形成 $[\text{PtA}_3(\text{L})]$ ；
 b)使 $[\text{PtA}_3(\text{L})]$ 在第二溶剂中与 L' 反应，形成顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ ；
 c)在顺铂配合物是通式 I b 的配合物以及 Y 是羟基或卤素的情况下，使在步骤 b)中形成的顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与 H_2O_2 反应，以形成 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{L}')(\text{L})$]；和
 d)在顺铂配合物是通式 I b 的配合物以及 Y 是羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯的情况下，首先，根据步骤 c)，使在步骤 b)中形成的顺式- $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与 H_2O_2 反应，由 $[\text{PtA}_2(\text{L}')(\text{L})]$ 形成 $[\text{PtA}_2(\text{OH})_2(\text{L}')(\text{L})]$ ，接着使 $[\text{PtA}_2(\text{OH})_2(\text{L}')(\text{L})]$ 与酰化剂反应，形成 $[\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{L}')(\text{L})]$ ；
 e)将 A 转变为 A'，其中，A'是不同的卤根或非卤根离去基团；

其中， L 和 L' 可以相同或不同，他们各是胺或取代胺，但条件是仅有 L' 可以其中， L 和 L' 是不同的，它们各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，为杂环胺或杂芳族胺，或用 $\text{NNR}'\text{R}''$ 表示，其中， R 、 R' 和 R'' 独立地选自：氢，取代的

或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；附带条件是仅有 L'可以是 NH₃，并且 L 和 L'至少有一个是取代的杂环胺或杂芳族胺；

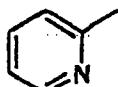
其中 A 可以相同或不同，为卤根或非卤根的离去基团。

本发明还提供了式 Ib 的顺铂配合物：



Ib

其中，L 是



L'是 NH₃，A 是 Cl 和 OH，Y 是 OH。”

本发明描述了一种直接从便宜和易于获得的铂原料，较佳是四卤化铂如 [PtCl₄]²⁻ 或 [PtBr₄]²⁻ 中更有效和经济地制备顺式-[PtA₂(L')(L)](式 Ia) 和 c,t,c-[PtA₂Y₂(L')(L)](式 Ib) 形式的 Pt 配合物的方法。

其中，L 和 L'可以相同或不同，L'可以是 NH₃，L 不可以是 NH₃；L 和 L'各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺，是杂环胺或杂芳族胺，或者它们由 NRR'R" 表示，其中，R、R' 或 R" 独立选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团，L 较佳为取代胺，其取代基在空间上阻碍了 Pt 原子接近细胞 DNA 链，该细胞较佳是肿瘤细胞；A 可以相同或不同地是卤素或离去基团，如羟基、醇盐、羧化物，也可以相同或不同或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯；Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

在一个实施例中，本发明方法制备式 Ia 化合物较佳。

本文所用的术语是以该领域所认同的意思为基础的，并且从目前的公开中普通技术人员应能清楚地理解。为了清楚起见，术语还可以有具体的含意，这样在文中它们的使用会更清楚。例如，配体是一种连接和被认为是结合到金属原子或离子的离子或分子。单齿指具有一个可与金属形成共价键或配位键的位置。二齿指具有两个可与金属形成共价键或配位键的位置。较佳的是，本发明 L 和 L' 胺通过氮原子与 Pt 形成单齿配位作用。又，“空间阻碍”是根据本领域通常的用法使用的。

因此“空间阻碍胺”指一种胺组分，它由于其尺寸或体积的原因阻碍或干涉本文公开的 Pt 配合物的其他任何组分的旋转或其他功能或性能。本发明方法可较佳地用来制备美国专利 5665771 号描述的化合物(尤其是由该专利的式 Ia 衍生的空间阻碍胺)，本文完整地引入该专利作为参考，特别是在该文中公开的取代基的定义被引入本文作为参考。当考虑到 L 和 L'都是与氮连接的杂环胺或杂芳族胺时，本文所用的术语“取代的”指一个取代基团，它独立地选自：氢，取代或未取代的直链、支链或环状的脂肪族，芳基，非芳族的或芳族的杂环基团；而最好 L 是取代胺，因而，该取代基在空间上阻碍了 Pt 原子接近细胞的 DNA 链、较佳是肿瘤细胞的 DNA 链。这种取代的 L 或 L'的例子包括但不限于：可包括甲基胺、二甲基胺、三丁基胺、二异丙基胺的烷基胺；可包括苯胺、甲苯胺、氨基萘和氨基蒽的芳胺；可包括哌啶、哌嗪和吡咯烷的杂环胺；以及可包括吡啶、吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑的杂环芳胺；嘧啶和吡嗪。对于那些易于理解其他取代基也可以与目前公开的方法一致的方式用于本发明的普通熟练技术人员来说，其他取代基也是可取的。

更具体而言，例如，对于取代环胺，其取代基可以是 1 到 4 个碳原子的低碳烷基或低碳烷氧基(具体是甲基或甲氧基)、卤素(具体是氯和溴)或芳基(具体是苯基)。该取代基可自身被低碳烷基或卤素取代。术语“低碳烷基”指具有 1 到 6 个碳原子的烷基。环胺可以携带其他的接近配位氮原子或存在于环上的取代基。其他取代基包括吸电子取代基或给电子取代基，如硝基和烷氧基(如甲氧基)。如果环胺是稠环系统，其被稠合的环是该环胺 2 位和 3 位上的芳环，虽然可以还有别的取代基，但是已经不再需要了。还可以打算使用本发明来制备反式异构体。在较佳的实施例中，本发明被用来制备顺式异构体。

为阐述本发明，以由 $[PtCl_4]^{2-}$ 合成顺式- $[PtCl_2(NH_3)(L)]$ 和 c,t,c-[$PtCl_2(OH)_2(NH_3)(L)$] 为例。同类的顺式- $[PtBr_2(NH_3)(L)]$ 和 c,t,c-[$PtBr_2(OH)_2(NH_3)(L)$] 也可以以同样的方式由 $[PtBr_4]^{2-}$ 制得。

对于顺式- $[PtCl_2(NH_3)(L)]$ 的制备，该改进的方法涉及 2 个步骤，第一步是在非质子溶剂中将 $[PtCl_4]^{2-}$ 的悬浮液或浓缩液转化成 $[PtCl_3L]^-$ 。第二步是在氢氧化铵溶液中将 $[PtCl_3L]^-$ 的悬浮液或浓缩液转化成顺式- $[PtCl_2(NH_3)(L)]$ 。与本领域目前使用的合成方法相比，该改进的方法有较少的合成步骤和较少的分离产物，需要较少体积的生态上有害的溶剂，产生较少的金属污染废弃物，顺式- $[PtCl_2(NH_3)(L)]$ 的总收率较高。该方法还不使用银和碘化物离子，也不产生银和碘化物污染的废弃物。本方法所有的步骤都是稳定、可反复生产的，可一致地产生质量相同的产品。

该改进步骤的第一步是在适当的条件下在第一种溶剂中使 $[PtCl_4]^{2-}$ 与胺 L 反应，生成 $[PtCl_3L]^-$ 。通常使用最容易获得的 $[PtCl_4]^{2-}$ 的钾盐。然而， $[PtCl_4]^{2-}$ 的其他盐也能用。适当的条件指促进和推动所公开和权利要求书中的化学反应进行的反应条件。特别是，本发明提供的这些条件包括但不限于：温度、pH、反应物的浓度、搅拌的程度、反应物的筛目尺寸和其他促进公开的化学反应进行的条件。然而，其他适当的条件是普通技术人员所熟悉的在所公开的化学反应中产生的条件。为帮助 $K_2[PtCl_4]$ 溶解，较佳是使用经细微研磨的 $K_2[PtCl_4]$ 粉末。较佳的是， $K_2[PtCl_4]$ 的尺寸不大于大约 240 μM 。更佳的是， $K_2[PtCl_4]$ 的尺寸不大于大约 100 μM 。在反应中，1-1.3 当量的胺和 1 当量的 $K_2[PtCl_4]$ 反应。更佳的是，使用 1-1.2 当量的胺。最佳的是，使用 1.05-1.15 当量的胺与 1 当量的 $K_2[PtCl_4]$ 反应。使用高当量的胺增加了反应的速率，但也增加了副产物的形成，降低了反应的收率。另外，胺 L 在一段时间里以一小部分逐渐加到反应混合物中。较佳的是，该胺是以两份以上的等量被进入，更佳的是以 4 份以上的等量加入。

反应能在 30-100°C 的温度下进行，但更佳的反应温度是 40-70°C，最佳是 50-65 °C。通常，反应温度越高， $[PtCl_4]^{2-}$ 与胺的反应速率越大。然而，高的反应温度会增加副产物的形成或允许反应性的和不稳定的 Pt 杂质的形成。在能与金属原子配位的溶剂(如 DMF)中，不小于大约 60°C 的反应温度可促进 Pt 溶剂配合物的形成，该配合物会分解或干涉该方法的下一步。

该反应在非质子溶剂中进行。较佳的是所述溶剂含有少于约 25% 的水，较佳是含水量少于大约 10%。更佳的是，含水量少于 3%。该反应可在非质子溶剂中进行，如丙酮、氯仿、二氯甲烷、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和四氢呋喃。N-甲基吡咯烷酮是最佳的溶剂。

第一反应步骤在比例少于 15ml 溶剂/1mmol 铂的条件下进行。在本发明的一个较佳实施例中，所使用的溶剂(ml)与 Pt(mmol)的比例是 3-6: 1。然而，在本发明一个更佳的实施例中，第一反应步骤溶剂与 Pt 的比例是 1-2: 1。

有文献已描述了 $[PtCl_3L]^-$ 在 DMF 中的合成，其中，L 是吡啶或其衍生物 (Rochon, F.D., Kong, P.-C., *Can.J.Chem.*, 1978, 56, 441-445; Rochon, F.D., Beauchamp, A.L., Bensimon, C., *Can.J.Chem.*, 1996, 74, 2121-2130)。对于 $K[PtCl_3(L)]$ 的合成，以 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 为说明性的例子来比较已发表的方法与本发明公开的方法。在已发表的方法中， $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 的分离需要两个步骤，在各步骤中，均需减压下蒸发溶剂。减压下蒸发 DMF 需要加热到 40°C。在大范围的工业

合成中，减压下溶剂的蒸发，特别是需要加热的蒸发是一个昂贵的和浪费时间的过程。在我们的较佳方法中， $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 的合成和分离不需蒸发溶剂，也不需将物料从一种溶剂转移到另一溶剂。本发明公开的方法更有效，它能更好地适用于该化合物的大范围工业制备。两种生产 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 的方法具有可比较的收率和质量。使用本领域熟知的方法和使用本发明公开的方法制得的 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 的红外光谱和 NMR 光谱数据列在图 4 和图 5 中。本发明阐明了 $[PtCl_3L]^-$ 在其他溶剂如丙酮、氯仿、二氯甲烷和 N -甲基吡咯烷酮中的合成。

溶剂分子与 Pt 的配位作用引起了反应性的或不稳定的 Pt 物种的形成，这就对本发明所描述的方法提出了问题。在已发表的方法中(Rochon, F.D., Kong, P.-C., *Can.J.Chem.*, 1978, 56, 441-445)已报道了 $[PtCl_3(\text{吡啶衍生物})]$ 合成中的 $[PtCl_2(\text{DMF})(\text{吡啶衍生物})]$ 和其他杂质。本发明中，我们公开了一个温度范围，在该范围内不想要的物种如 $[PtCl_2(\text{DMF})(\text{吡啶衍生物})]$ 的形成被降至最小。产物分离过程中黑色沉淀的形成表明了反应性的 Pt 杂质的存在。以 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 在二甲基甲酰胺中的合成为例，当合成温度低于 60°C 时，观察不到不溶的黑色沉淀。在我们的最佳方法中，第一步反应中所用的温度大约是 50-65°C。然而，使不想要的物种或反应产物中的杂质如 $[PtCl_2(\text{DMF})(\text{吡啶衍生物})]$ 的形成最小化(<10%)或消除的任何温度都在本发明的考虑范围之内。

以氢氧化铵水溶液中 $[PtCl_3L]^-$ 转化成 $[PtCl_2(NH_3)L]$ 来阐明本发明的步骤 2。步骤 2 是 $[PtCl_3L]^-$ 的悬浮液或浓缩液与 NH₃ 在另一溶剂中的反应，制得 $[PtCl_2(NH_3)L]$ 。在大约 30-60°C 的氢氧化铵溶液中进行 $[PtCl_2(NH_3)L]$ 的合成。更佳的是，反应温度为 35-55°C，最佳为 40-50°C。通常，较高反应温度缩短了反应的时间，但也会促进 Pt 多氨合物/胺副产物的形成。大量的副产物的形成减少了该反应的收率。

反应的 pH 大约为 7-14。pH 为 7-12 更佳，最佳是 8-10。在 pH 大于 10 的条件下进行反应又会产生低的收率，这是由于 Pt 多胺副产物增加的缘故。

反应浓度为 1 克 $K[PtCl_3L]/3\text{-}10\text{ml}$ 溶剂。1 克 $K[PtCl_3L]/4\text{-}8\text{ml}$ 溶剂更佳，1 克 $K[PtCl_3L]/5\text{-}7\text{ml}$ 溶剂最佳。意想不到的是，高浓度的反应会有效地产生高收率的产物。该反应能以更稀释的浓度进行，但是反应的收率低，这是由于形成副产物的缘故。较大体积的溶剂和更稀释的浓度也要求处理较大体积的对生态不利的溶剂和废弃物。较佳的是，该反应严格地在水溶液中进行。然而，也可以使用有机溶剂和水溶剂的组合。第二溶剂可以含有 0.1N 到 6N 的氯化物。特别是，本发明提供的第二反应步骤 1b) 是在溶剂(ml)与铂(mmol)的比例为不大于大约 5: 1 下进行的。该

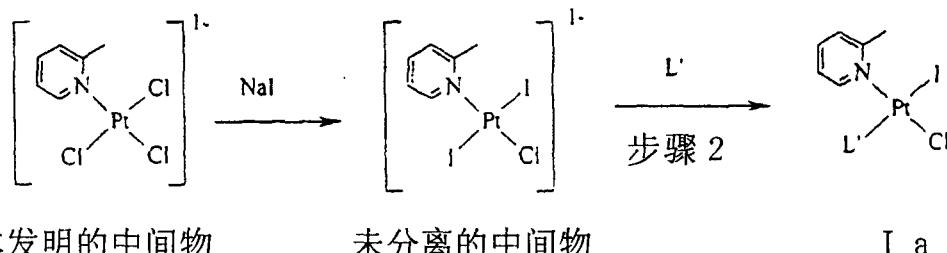
过程第二个步骤进行时 NH_3 与 Pt 的比例范围是约 3-7, 较佳是 4-6, 最佳是 4.5-5.5。本发明所提供的第二反应步骤 1b) 进行时 L' 的游离基与 Pt 的摩尔比约为 3: 1 到 1: 1。过量的 NH_3 减少了反应时间, 但还会增加 Pt 多氨合物/胺副产物的形成。

从顺式-[$\text{PtA}_2(\text{NH}_3)(\text{L})$]开始, 可通过顺式-[$\text{PtA}_2(\text{NH}_3)(\text{L})$]的悬浮液与过氧化氢反应制得 c,t,c-[$\text{PtA}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)(\text{L})$]。其他使用本领域周知方法制备的式 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{NH}_3)(\text{L})$] 的 Pt(IV) 配合物可以由 c,t,c-[$\text{PtA}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)(\text{L})$] 制得, 其中, Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯, 而两个 Y 都不同时是氢氧根。

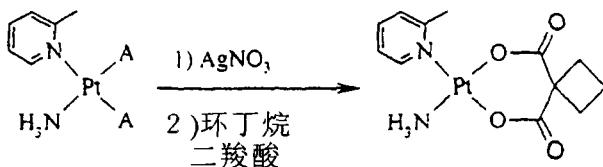
用于阐述顺式-[$\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{L})$] 和 c,t,c-[$\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)(\text{L})$] 的制备的例子也可以用于通式顺式-[$\text{PtA}_2(\text{L})(\text{L}')$] 和 c,t,c-[$\text{PtA}_2\text{Y}_2(\text{L})(\text{L}')$] 的化合物的制备, 其中, L 和 L' 可以相同或不同, L' 可以是 NH_3 , L 不可以是 NH_3 ; L 和 L' 各是通过氮原子与 Pt 原子配位的胺或取代胺, 是杂环胺或杂环芳胺, 或者它们由 $\text{NRR}'\text{R}''$ 表示, 其中, R、R' 或 R'' 分别选自: 氢, 取代或未取代的直链、支链或环状脂肪族, 芳基, 非芳族的或芳族的杂环基团, L 较佳是取代胺, 其取代基在空间上阻碍了 Pt 原子接近细胞 DNA 链, 该细胞较佳是肿瘤细胞; A 可以相同或不同地是卤素或离去基团, 如羟基、醇盐、羧化物, 或形成二齿配位基羧化物、膦酰基羧化物、二膦酸酯或硫酸酯; Y 是卤素、羟基、羧化物、氨基甲酸酯或碳酸酯。

对于 Ia 或 Ib 的配合物, 将配体 A 转化成不同离去基团(如卤根、羟基、醇盐, 或单齿配位基羧化物, 或二齿配位基羧化物, 或二齿配位基膦酰基羧化物, 或二齿配位基膦酸酯, 或二齿配位基硫酸酯)的方法在本领域是熟知的。这些转化的例子在反应式 1 和 2 中描述。可以设想许多其他离去基团转化的排列和组合会产生有用的配合物。所公开的中间物的制备方法会对所有这些化合物的制备有用。

反应式 1. 式 Ia 配合物的制备方法, 其中, 两个离去基团 A 是卤根且各不相同。



反应式 2. 两个配体 A 的转化(其中, A 是能形成的新化合物的卤根, 两个 A 相同时能形成二齿羧化物).



在对本发明进行了一般的描述后，通过结合下面的实施例将能更容易理解本发明的同样内容，这些例子是阐述性的，而不是对本发明的限制，除非有特别的说明。

附图说明

图 1. 阐述了经 $K[PtCl_3(NH_3)]$ 合成顺式 - $[PtCl_2(NH_3)L]$] 和 c,t,c-[$PtX_2Y_2(NH_3)(L)$]。

图 2. 阐述了经 $[PtI_2(L)]_x$ 低聚物合成 $[PtCl_2(L)L']$ 。

图 3. 阐述了通过本发明方法合成 $[PtA_2(L')(L)]$ 。

图 4. 阐述了由本发明公开的方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的红外光谱和 NMR 光谱数据。图 4A. 由本发明公开的方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的红外光谱。图 4B. 由本发明公开的方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的 ^{195}Pt NMR 光谱。图 4C. 由本发明公开的方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的 1H NMR 光谱。

图 5. 阐述了图 1 阐述的本领域周知方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的红外光谱和 NMR 光谱数据。图 5A. 由图 1 阐述的本领域周知方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的红外光谱。图 5B. 由图 1 阐述的本领域周知方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的 ^{195}Pt NMR 光谱数据。图 5C. 由图 1 阐述的本领域周知方法制得的 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的 1H NMR 光谱数据。

具体实施方式

在下面所阐述的实施例中，用 1H NMR 和 ^{195}Pt NMR 光谱学、元素分析和 HPLC 分析化合物。在 $DMF-d_7$ 中用 Bruker Avance 300 仪记录 NMR 光谱(1H 和 ^{195}Pt NMR)，并与用本领域周知的技术合成的参比物的光谱做比较。用 Perkin Elmer 2400 或 Carlo Erba 1108 分析器进行元素分析(%C、%H、%N)。%Cl 的含量由硝酸银滴定确定。使用两种 HPLC 方法(阴离子和阳离子 HPLC 方法)分析下述实施例描述的化合物。对于阴离子 HPLC 方法， $K[PtCl_3(2\text{-甲基吡啶})]$ 和 $[PtCl_2(NH_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的保留时间分别是 21.9 分钟和 4.2 分钟。对于阳离子

方法, [PtCl₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的保留时间是 3 分钟。将合成的化合物的 HPLC 保留时间与经本领域周知方法制得的参比物的保留时间做比较。阴离子和阳离子 HPLC 方法的操作条件如下:

阳离子 HPLC 方法:

柱: Hichrom-RPB, 5 μ m, 100mm×4.6mm, 100 埃, 系列号 HIRPB3374

移动相: A: 0.02M H₃PO₄(99.99%, Aldrich34524-5), 5mM 己磺酸(Sigma39705-9), 用浓 NaOH 将 pH 调整到 2.7
B: 甲醇(Fisher HPLC 级)

梯度:	0 分钟	95% A	5% B
	6 分钟	95% A	5% B
	20 分钟	50% A	50% B
	25 分钟	50% A	50% B
	25.01 分钟	95% A	5% B

总操作时间: 35.01 分钟

流速: 1.0ml/分钟

温度: 25°C

检测器: DAD@267nm

注射器: 10 μ l

阴离子 HPLC 方法:

柱: Hichrom-RPB C₈/C₁₈, 5 μ m, 100mm×4.6mm, 100 埃, 系列号 HIRPB3265

移动相: A: 0.02M H₃PO₄(99.999%, Aldrich45228-9), 5mM 硫酸氢四丁基铵(Sigma39683-4), 用浓 NaOH 将 pH 调整到 2.5
B: 甲醇(Fisher HPLC 级)

梯度:	0 分钟	95% A	5% B
	5 分钟	95% A	5% B
	22 分钟	65% A	35% B
	23 分钟	50% A	50% B
	28 分钟	50% A	50% B

30 分钟 95% A 5% B

总操作时间: 40 分钟

流速: 1.0ml/分钟

温度: 35 °C

检测器: DAD@230nm

注射器: 15 μl

实施例 1-9 举例说明本方法步骤 1。

实施例 1)K[PtCl₃(2-甲基吡啶)]在 N-甲基吡咯烷酮中的合成

用研钵和杵将 K₂[PtCl₄]研磨成非常细的粉末。在 25mL 圆底烧瓶中加入 3.5047 克(8.443mmol)K₂[PtCl₄]，然后加入 6-7 毫升无水 NMP。在 3-4 毫升的 NMP 中加入 0.8648 克(9.286mmol)的 2-甲基吡啶，并将其分成 5 等份。将第一等份的 2-甲基吡啶加到 Pt 混合物中。将该混合物完全沉浸在 60°C 的油浴中，并以 1200rpm 的速率搅拌。余下的 2-甲基吡啶等份以 30-35 分钟的间隔分别加入，2-甲基吡啶的加入速率为每 30-35 分钟 20%。加完最后一份后，使反应再进行 50-60 分钟。反应溶液最终呈橙色。使反应溶液冷却至环境温度。环境温度下将 100mL 的二氯甲烷加到该反应物中。二氯甲烷的加入引起 K[PtCl₃(2-甲基吡啶)]和 KCl 沉淀。使用玻璃料的滤器真空过滤收集沉淀，并用二氯甲烷洗涤(3×5mL)，接着用二乙醚洗涤(3×5mL)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，称重。产量为 3.8440 克(86.8%)。C₆H₇N₁Cl₃KPt · 1.2K₁Cl₁ 计算值(实测值): C, 13.74(13.54); H, 1.35(1.39); N, 2.67(2.59); Cl, 28.51(28.32)。¹H NMR(300MHz, DMF-*d*⁶): 9.12(d, 1 吡啶 H); 7.90(t, 1 吡啶 H); 7.61(d, 1 吡啶 H); 7.40(t, 1 吡啶 H); 3.40(s, 3 甲基 H)。¹⁹⁵Pt NMR(300MHz, DMF-*d*⁶): 与由本领域周知的方法制备的 K[PtCl₃(2-甲基吡啶)]的 ¹⁹⁵Pt NMR 光谱一致。

HPLC(阴离子 HPLC 方法): 保留时间与参比物的保留时间一致。

实施例 2)K[PtCl₃(2,6-二甲基吡啶)]在 N-甲基吡咯烷酮中的合成

用研钵和杵将 K₂[PtCl₄]研磨成非常细的粉末。在 15mL 圆底烧瓶中加入 1.9427 克(4.68mmol)的 K₂[PtCl₄]，然后加入 4 毫升无水 NMP。在 3-4ml 的 NMP 中加入 0.5501 克(5.13mmol)2,6-二甲基吡啶，并分成 5 等份。将第一等份 2-甲基吡啶加到 Pt 混合物中。将该混合物完全沉浸在 60°C 的油浴中，并以 1200rpm

的速率搅拌。余下的等份以 30-35 分钟的时间间隔分别加入。以每 30-35 分钟加入 20% 的速率加入 2-甲基吡啶。总反应时间是 24 小时。反应溶液最后呈橙色。使反应溶液冷却至环境温度。环境温度下将 200mL 二氯甲烷加到反应物中。二氯甲烷的加入导致 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 和 KCl 沉淀。用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，用二氯甲烷洗涤 3 次，每次 5mL，接着用二乙醚洗涤($3 \times 5mL$)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，称重。产量为 2.1415 克(84.7%)。 $C_7H_9N_1Cl_3KPt \cdot 1.24K_1Cl_1$ 计算值(实测值): C, 15.57(15.40); H, 1.68(1.72); N, 2.59(2.60); Cl(27.83(27.70))。 1H NMR(300MHz, DMF- d^6): 7.6(t, 1 吡啶 H); 7.28(d, 2 吡啶 H); 3.51(s, 3 甲基 H); 3.43(s, 3 甲基 H)。

实施例 3) 50℃ 下 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 在二甲基甲酰胺中的合成

用研钵和杵将 $K_2[PtCl_4]$ 研磨成非常细的粉末。在 25mL 圆底烧瓶中加入 2.6461 克(6.375mmol) $K_2[PtCl_4]$ ，然后加入 6mL 无水 DMF。在该 Pt 溶液中加入 0.6233 克(6.693mmol)的 2-甲基吡啶。反应在 50℃ 的油浴中进行大约 120 分钟。反应液最后呈橙色。使该反应溶液冷却至环境温度。环境温度下将 100mL 氯仿加到该反应物中。氯仿的加入导致 $K[PtCl_3(2,6\text{-}二甲基吡啶)]$ 和 KCl 沉淀。用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，用二氯甲烷洗涤 3 次，每次 5mL，接着用二乙醚洗涤 3 次。每次 5mL。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，然后称重。产量为 2.8565 克(84%)。 $C_7H_9N_1Cl_3KPt \cdot 1.3K_1Cl_1$ 计算值(实测值): C, 13.58(13.65); H, 1.33(1.31); N, 2.67(2.64); Cl(28.73(28.78))。 1H NMR(300MHz, DMF- d^6): 9.12(d, 1 吡啶 H); 7.90(t, 1 吡啶 H); 7.61(d, 1 吡啶 H); 7.40(t, 1 吡啶 H); 3.40(s, 3 甲基 H)。 ^{195}Pt NMR(300MHz, DMF- d^6): 与由本领域周知的方法制得的 $K[PtCl_3(2\text{-}甲基吡啶)]$ 的 ^{195}Pt NMR 光谱一致。HPLC(阴离子 HPLC 方法): 保留时间与参比物的保留时间一致。

实施例 4) 50℃ 下 $K[PtCl_3(2,6\text{-}二甲基吡啶)]$ 在二甲基甲酰胺中的合成

用研钵和杵将 $K_2[PtCl_4]$ 研磨成非常细的粉末。在 15mL 圆底烧瓶中加入 1.0900 克(2.62mmol) $K_2[PtCl_4]$ ，然后加入 2-3mL 无水 DMF。在 1-2ml 的 DMF 中加入 0.3078 克(2.87mmol)的 2,6-二甲基吡啶，并分成 5 等份。将第一等份 2-甲基吡啶加到 Pt 混合物中。将该混合物完全沉浸在 50℃ 的油浴中，并以 1200rpm 的速率搅拌。余下的等份以 30-35 分钟的时间间隔分别加入。以每 30-35 分钟

加入 20% 的速率加入 2-甲基吡啶。总反应时间是 72 小时。反应最后呈橙色。使反应溶液冷却至环境温度并过滤。环境温度下将 100mL 二氯甲烷加到反应物中。二氯甲烷的加入导致 $K[PtCl_3(2,6\text{-二甲基吡啶})]$ 沉淀。用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，用二氯甲烷洗涤 3 次，每次 5mL，接着用二乙醚洗涤($3 \times 5\text{mL}$)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，称重。产量为 0.6815 克(53.1%)。 $C_7H_9N_1Cl_3KPt \cdot 0.1K_2[PtCl_4]$ 计算值(实测值): C, 17.19(17.20); H, 1.85(1.90); N, 2.86(2.935); Cl, 24.64(24.61)。 1H NMR(300MHz, DMF- d^6): 7.6(t, 1 吡啶 H); 7.28(d, 2 吡啶 H); 3.51(s, 3 甲基 H); 3.43(s, 3 甲基 H)。

实施例 5) 在丙酮、二氯甲烷或氯仿中 $[PtCl_3(2\text{-甲基吡啶})]^-$ 的合成

在 25mL 圆底烧瓶中加入 1.0040 克(2.419mmol) $K_2[PtCl_4]$ 和 1mL 丙酮。将 0.67 克(2.4mmol)四丁基铵氯溶解在 2mL 丙酮中，然后加到 $K_2[PtCl_4]$ 溶液中。在 2mL 丙酮中溶解 0.2783 克(2.988mmol)2-甲基吡啶，并将其加到 Pt 溶液中。反应温度维持在 60°C。 $K_2[PtCl_4]$ 在 1 小时之内慢慢溶解成可溶的 $[PtCl_4]^{2-}$ 的四丁基铵盐。反应溶液在 50°C 搅拌 16 小时。过滤该反应溶液以去除 KCl，减压下去除丙酮，得到橙色的油状物，即 $[PtCl_3(2\text{-甲基吡啶})]^-$ 。 1H NMR(300MHz, DMF- d^6): 9.0(d, 1 吡啶 H); 7.8(t, 1 吡啶 H); 7.45(d, 1 吡啶 H); 7.25(t, 1 吡啶 H); 3.20(s, 3 甲基 H)。 ^{195}Pt NMR(300MHz, DMF- d^6): 与参比物一致。

采用同样的方法以氯仿或二氯甲烷作为溶剂制备 $[PtCl_3(2\text{-甲基吡啶})]^-$ 。 1H NMR: 与参比物一致。

为分离 $[PtCl_3(2\text{-甲基吡啶})]^-$ 的钾盐，将该橙色油状物溶解在 2mL 甲醇中。加入醋酸钾的甲醇溶液，导致 $K[PtCl_3(2\text{-甲基吡啶})]$ 沉淀。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，然后称重。产量为 0.5762 克(55%)。

实施例 6) 在丙酮中由四氯铂酸四丁基铵合成 $[PtCl_3(\text{三丁基胺})]^-$

将 0.2715 克(0.33mmol)四氯铂酸四丁基铵溶解在丙酮中。在 Pt 溶液中加入 0.1323 克(0.7135mmol)三丁基胺。反应溶液 60°C 加热过夜。过滤该反应溶液，去除 KCl，减压下去除丙酮，得到橙色油状物，即相应的 $[PtCl_3(\text{三丁基胺})]^-$ 产物。 ^{195}Pt NMR(300MHz, DMF- d^6): 与参比物一致。为分离 $[PtCl_3(\text{三丁基胺})]^-$ 的钾盐，将该橙色油状物溶解在 2mL 甲醇中。加入醋酸钾的甲醇溶液，使 $K[PtCl_3(\text{三丁基胺})]$ 沉淀。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，然后称重。

产量为 0.1577 克(64%)。

实施例 7)在 N-甲基吡咯烷酮(NMP)中合成 K[PtCl₃(2,5-二甲基吡嗪)]

用研钵和杵将 K₂PtCl₄ 研磨成非常细的粉末。在 10mL 圆底烧瓶中加入 1.0724 克(2.58mmol)K₂PtCl₄ 和大约 5mL 的 NMP。以大约 700rpm 的速率搅拌反应容器，并将其沉浸 在 65℃ 的油浴中。将 0.3196 克(2.96mmol)的 2,5-二甲基吡嗪和大约 1mL 的 NMP 混合。以 30 分钟的间隔将大约 4 等份的 2,5-二甲基吡嗪分别加到反应混合物中。加入最后的等份后，使反应再进行 60 分钟，然后冷却至环境温度。将 150mL 二氯甲烷加到该反应混合物中。二氯甲烷的加入引起产物的沉淀。使用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，用二氯甲烷洗涤 3 次，每次 30mL，接着用二乙醚洗涤(3×10mL)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16 小时，然后称重。产量为 1.0507 克(66.3%)。C₆H₈N₂Cl₃KPt • 2.2KCl 计算值(实测值): C, 11.73(11.50); H, 1.31(1.50); N, 4.56(4.27); Cl, 30.14(29.86)。¹H NMR(300Mhz, DMF-d⁷): 9.11(s, 1 吡嗪 H); 8.68(s, 1 吡嗪 H); 3.31(s, 3 甲基 H); 2.68(s, 3 甲基 H)。

实施例 8)在 NMP 中合成 K[PtCl₃(4,6-二甲基嘧啶)]

用研钵和杵将 K₂PtCl₄ 研磨成非常细的粉末。在 15mL 圆底烧瓶中加入 0.5277 克(1.27mmol)K₂PtCl₄ 和大约 3mL 的 NMP。剧烈地搅拌反应容器，同时将其沉浸 在 65℃ 的油浴中。将 0.1549 克(1.43mmol)的 4,6-二甲基嘧啶和大约 1mL 的 NMP 混合。以 30 分钟的间隔将大约 4 等份的 4,6-二甲基嘧啶分别加到反应混合物中。加入最后的等份后，使反应再进行 60 分钟，然后冷却至环境温度。用大约 80mL 二氯甲烷猝灭该反应。这导致了固体的沉淀。使用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，用二氯甲烷洗涤 3 次，每次 30mL，接着用二乙醚洗涤(3×10mL)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16 小时，然后称重。产量为 0.4353 克(76.3%)。¹H NMR(300Mhz, DMF-d⁷): 9.58(s, 1 嘧啶 H); 7.65(s, 1 嘧啶 H); 3.32(s, 3 甲基 H); 2.65(s, 3 甲基 H)。

实施例 9)在丙酮中由四氯铂酸四丁基铵合成[PtCl₃(二异丙基胺)]⁻

在 25mL 圆底烧瓶中加入 0.7961 克(0.9687mmol)的四氯铂酸四丁基铵和 8mL 丙酮。将 0.1699 克(1.679mmol)的二异丙基胺溶解在 2mL 丙酮中，并将其

加到 Pt 溶液中。该反应沉浸在 60°C 的油浴中，并搅拌 60 小时。通过 ^{195}Pt NMR 光谱可确定红色的 $[\text{PtCl}_4]^-$ 转化成橙色的 $[\text{PtCl}_3(\text{二异丙基胺})]^-$ 。不必分离出其钾盐或四丁基铵盐而能直接用此 $[\text{PtCl}_3(\text{二异丙基胺})]^-$ 来制备 $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{二异丙基胺})]^-$ 。 ^{195}Pt NMR(300MHz, DMF- d^7): 与由本领域周知的方法制得的 $[\text{PtCl}_3(\text{二异丙基胺})]^-$ 的 ^{195}Pt NMR 光谱一致。

实施例 10-18 举例说明该方法的步骤 2

实施例 10) 在水溶液中 $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的合成

在 25mL 圆底烧瓶中加入 6.819 克(12.50mmol)的 $\text{K}[\text{PtCl}_3(2\text{-甲基吡啶})] \cdot 1.5\text{KCl}$ 和 10 毫升 2.5N 的 KCl 溶液。将 8.2688(63.12mmol)的醋酸铵三水合物溶解在 25mL 2.5N 的氢氧化铵中，并将该溶液加到搅拌着的 Pt 混合物中。反应物总体积大约为 35mL。在黑暗中，将橙色的混合物沉浸在 45°C 油浴中，并以>1000rpm 的速率搅拌。该橙色混合物逐渐变成黄色混合物。用玻璃料的滤器真空过滤收集该黄色沉淀，用水洗涤 2 次，每次 5mL，接着用丙酮洗涤(3×5mL)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，然后称重。产量为 3.8996 克(83%)。 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$ 计算值(实测值): C, 19.16(19.25); H, 2.68(2.72); N, 7.45(7.43); Cl, 18.85(18.81)。 ^1H NMR(300MHz, DMF- d^6): 9.19(d, 1 吡啶 H); 8.03(t, 1 吡啶 H); 7.15(d, 1 吡啶 H); 7.51(t, 1 吡啶 H); 4.39(bs, 3 NH_3 的 H); 3.34(s, 3 甲基的 H)。 ^{195}Pt NMR(300MHz, DMF- d^6): 与由本领域周知的方法制得的 $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(2\text{-甲基吡啶})]$ 的 ^{195}Pt NMR 光谱一致。HPLC(阳离子 HPLC 方法): 保留时间与参比物的保留时间一致。

实施例 11) 在水溶液中 $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(2,6\text{-二甲基吡啶})]$ 的合成

在 25mL 圆底烧瓶中加入 1.7412 克(3.224mmol)的 $\text{K}[\text{PtCl}_3(2,6\text{-二甲基吡啶})] \cdot 1.24\text{KCl}$ 和 3 毫升 2.5N 的 KCl 溶液。将 1.3478 克(17.48mmol)的醋酸铵三水合物溶解在 6.4 毫升 2.5N 的氢氧化铵中，并将该溶液加到搅拌着的 Pt 混合物中。反应物的总体积大约为 9.5mL。在黑暗中，将橙色的混合物沉浸在 45 °C 油浴中，并以>1000rpm 的速率搅拌 40 小时。该橙色混合物逐渐变成黄色混合物。用玻璃料的滤器真空过滤收集该黄色沉淀，用水洗涤 2 次，每次 5mL，接着用丙酮洗涤(3×5mL)。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，然后称重。产量为 0.9791 克(78%)。 ^1H NMR(300MHz, DMF- d^6): 7.87(t, 1 二甲基吡

啶 H); 7.49(d, 2 二甲基吡啶 H); 4.28(bs, 3 NH₃ 的 H); 3.49(s, 6 甲基 H)。

¹⁹⁵Pt NMR(300MHz, DMF-d⁶): 与参比物一致。C₇H₁₂N₂Cl₂Pt 计算值(实测值): C, 21.55(21.70); H, 3.10(3.13); N, 7.18(7.07); Cl, 18.17(18.28)。

实施例 12)水溶液中[PtCl₂(NH₃)(2,5-二甲基吡嗪)]的合成

在 15mL 圆底烧瓶中加入 0.5325 克(0.8665mmol)的 K[PtCl₃(2,5-二甲基吡嗪)] · 2.2KCl 和 1.0 毫升 2.5M 的 KCl 溶液。将 0.335 克(4.35mmol)的醋酸铵溶解在 1.75 毫升 2.5M(4.38mmol)的氢氧化铵溶液中，并将该溶液加到搅拌着的反应混合物中。反应化合物沉浸在 45℃ 的油浴中。15 分钟后，该化合物变成黄色。1 小时后，将该化合物冷却至环境温度，使用玻璃料的滤器真空过滤收集该黄色沉淀。用水洗涤该沉淀 2 次，每次 10mL，接着用丙酮洗涤(1×10mL)，并在真空中在环境温度下干燥。¹H NMR(300MHz, DMF-d⁷): 9.16(s, 1 吡嗪 H); 8.80(s, 1 吡嗪 H); 4.70(bs, 3 NH₃ 的 H); 3.26(s, 3 甲基 H); 2.69(2, 3 甲基 H)。

实施例 13)N-甲基吡咯烷酮/水溶液中[PtCl₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的合成

将 1.84 克(14.0mmol)的醋酸铵三水合物溶解在 4.63 毫升 2.9N 的氢氧化铵中。将该水溶液加到含有 2.68mmol 的[PtCl₃(2-甲基吡啶)]⁻的 2.5 毫升的 N-甲基吡咯二酮中。在 45℃ 搅拌该反应溶液 80 分钟。形成黄色沉淀。使用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，并用水(2×5mL)和丙酮(3×5mL)洗涤。真空中在环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时，然后称重。产量为 0.3391 克(34%)。C₆H₁₀N₂Cl₂Pt 计算值(实测值): C, 19.16(19.22); H, 2.68(2.69); N, 7.45(7.23); Cl, 18.85(18.83)。¹H NMR(300MHz, DMF-d⁶): 9.2(d, 1 吡啶 H); 8.0(t, 1 吡啶 H); 7.2(d, 1 吡啶 H); 7.5(t, 1 吡啶 H); 3.4(s, 3 甲基 H)。¹⁹⁵Pt NMR(300MHz, DMF-d⁶): 与由本领域周知的方法制得的[PtCl₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的 ¹⁹⁵Pt NMR 光谱一致。HPLC(阳离子 HPLC 方法): 保留时间与参比物的保留时间一致。

实施例 14)二甲基甲酰胺/水溶液中[PtCl₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的合成

如实施例 13)所述，[PtCl₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]在二甲基甲酰胺/水溶液中制得。C₆H₁₀N₂Cl₂Pt 计算值(实测值): C, 19.16(19.30); H, 2.68(2.62); N, 7.45(7.18); Cl, 18.85(18.59)。¹H NMR(300MHz, DMF-d⁶): 9.1(d, 1 吡啶 H); 8.1(t, 1 吡

啶 H); 7.3(d, 1 吡啶 H); 7.4(t, 1 吡啶 H); 3.4(s, 3 甲基 H)。¹⁹⁵Pt NMR(300MHz, DMF-*d*⁶): 与由本领域周知的方法制得的[PtCl₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的 ¹⁹⁵Pt NMR 光谱一致。

实施例 15)丙酮/水溶液中[PtCl₂(NH₃)(二异丙基胺)]的合成

将 6 毫升 2.5N 氢氧化铵加到 2.5mL 含有[PtCl₃(NH₃)(2-甲基吡啶)](大约 2.69mmol)的丙酮中。该溶液的 pH 为 12。在 45℃ 搅拌该溶液 48 小时。形成黄色沉淀。使用玻璃料的滤器真空过滤收集该沉淀，用水(2×5mL)和二乙醚(3×5mL)洗涤。真空中环境温度下干燥该沉淀 16-24 小时。
 $C_6H_{18}N_2Cl_2Pt$ 计算值(实测值): C, 20.00(19.98); H, 4.90(4.89); N, 7.16(7.12); Cl, 18.11(17.93)。¹H NMR(300MHz, DMF-*d*⁷): 4.5(bs, 1 二异丙基胺的 H), 3.9(bs, 3 NH₃ 的 H); 3.3(m, 2 二异丙基中的次甲基 H); 1.7(d, 6 异丙基胺中的甲基 H); 1.5(d, 6 异丙基胺中的甲基 H)。¹⁹⁵Pt NMR(300MHz, DMF-*d*⁶): 与由本领域周知的方法制得的[PtCl₂(NH₃)(二异丙基胺)]的 ¹⁹⁵Pt NMR 一致。

实施例 16)水溶液中[PtCl₂(2-甲基吡啶)(NH₂CH₃)]的合成

在 15mL 圆底烧瓶中加入 0.5055 克(1.17mmol)的 K[PtCl₃(2-甲基吡啶)]和 1 毫升 2.5M 的 KCl 溶液。将该悬浮液沉浸在 45℃ 油浴中，并以大约 1000rpm 的速率搅拌。5 分钟后，将由 0.1704 克 40% 的甲胺(2.19mmol)和 1 毫升水组成的溶液加到反应混合物中。溶液的 pH 是 12。总反应时间 1 小时之后停止加热。然后冷却该反应混合物至环境温度。使用玻璃料的滤器真空过滤收集到淡黄色的沉淀，用水(2×20mL)和丙酮(3×20mL)洗涤。真空中环境温度下干燥该沉淀 16 小时。
 $C_7H_{12}N_2Cl_2Pt$ 计算值(实测值): C, 21.55(21.73); H, 3.10(3.09); N, 7.18(7.14); Cl, 18.17(18.20)。¹H NMR(300MHz, DMF-*d*⁷): 9.24(d, 1 吡啶 H); 8.06(t, 1 吡啶 H); 7.75(d, 1 吡啶 H); 7.55(t, 1 吡啶 H); 5.22(bs, 2 甲胺 H); 3.35(s, 3 2-甲基吡啶的甲基 H); 2.45(t, 3 甲胺的甲基 H)。

实施例 17)水溶液中[PtCl₂(2-甲基吡啶)(NH(CH₃)₂)]的合成

在 15mL 圆底烧瓶中加入 0.5459 克(1.26mmol)的 K[PtCl₃(2-甲基吡啶)]和 1.5 毫升 2.5M 的 KCl 溶液。将该悬浮液沉浸在 45℃ 的油浴中，并剧烈地搅拌。

5分钟后，将由 0.1426 克 40% 的二甲胺(1.27mmol)和大约 1 毫升水组成的溶液加到反应混合物中。该溶液的 pH 是 12。总反应时间 1 小时之后停止加热。然后冷却该反应混合物至环境温度。使用玻璃料的滤器真空过滤收集到黄色的沉淀，用水($2 \times 20\text{mL}$)和丙酮($2 \times 10\text{mL}$)洗涤。真空中环境温度下干燥该沉淀 16 小时。 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$ 计算值(实测值): C, 23.77(24.00); H, 3.48(3.49); N, 6.93(6.80); Cl, 17.54(17.63)。 ^1H NMR(300MHz, DMF-*d*⁷): 9.31(d, 1 吡啶 H); 8.09(t, 1 吡啶 H); 7.78(d, 1 吡啶 H); 7.58(t, 1 吡啶 H); 6.06(bs, 1 NH H); 3.37(s, 3 甲基吡啶的甲基 H); 2.76(d, 3 二甲胺的甲基 H); 2.70(d, 3 二甲胺的甲基 H)。

实施例 18)水溶液中[PtCl₂(2-甲基吡啶)(NBu₃)]的合成

在 15mL 圆底烧瓶中加入 0.6289 克(1.45mmol)的 K[PtCl₃(2-甲基吡啶)]和 1.0 毫升 2.5M 的 KCl 溶液。将该反应混合物沉浸在 45°C 的油浴中，并剧烈地搅拌 5 分钟。将 0.2735 克(1.47mmol)的三丁胺溶解在 1.0 毫升水中，并将该溶液加到橙色的反应混合物中。溶液的 pH 是 12。反应 1 小时后停止加热。冷却该反应混合物至环境温度后，用玻璃料的滤器真空过滤收集沉淀。真空中环境温度下干燥该收集得到的沉淀。 ^1H NMR(300MHz, DMF-*d*⁷): 9.14(d, 1 吡啶 H); 7.90(t, 1 吡啶 H); 7.60(d, 1 吡啶 H); 7.42(t, 1 吡啶 H); 3.41(s, 3 2-甲基吡啶的甲基 H); 3.28(d, 2 三丁胺的亚甲基 H); 1.88(tt, 2 三丁胺的亚甲基 H); 1.56(m, 2 三丁胺的的亚甲基 H); 1.10(t, 3 三丁胺的甲基 H)。

实施例 19-23 举例说明该方法的额外步骤。

实施例 19)c,t,c-[PtCl₂(OH)₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的合成

将 5.0 毫升水和 5.0 毫升 30% 的 H₂O₂ 加到含有 3.142 克 ZD0473 的 15-20 毫升的庚烷悬浮液中。在大约 80°C 搅拌该混合物 2 小时。之后将该混合物冷却至室温，然后在冰浴中搅拌 1 小时。真空过滤收集该亮黄色的固体并用水和甲醇洗涤。真空中环境温度下过夜干燥该产物。产量为 2.975 克(87%)。 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Pt}$ 计算值(实测值): C, 17.57(17.67); H, 2.95(2.93); N, 6.83(6.79); Cl, 17.29(17.38)。

实施例 20)c,t,c-[PtCl₂(OH)₂(NH₃)(2,3-二甲基吡嗪)]的合成

将 2.5 毫升水和 3.5 毫升 30% H₂O₂ 加到含有 1.6731 克顺式-[PtCl₂(NH₃)(2,3-二甲基吡嗪)]的 10 毫升庚烷悬浮液中。搅拌该混合物并维持其温度在大约 80 °C 两小时。将该混合物冷却至室温，然后在冰浴中搅拌 1 小时。真空过滤收集该亮黄色固体，并用水和甲醇洗涤。真空中环境温度下过夜干燥该产物。产量为 1.1341 克(62%)。C₆H₁₃N₃Cl₂O₂Pt 计算值(实测值): C, 16.95(16.81); H, 3.08(3.12); N, 9.88(9.66); Cl, 16.68(16.44)。

实施例 21)[PtCl(OH)₃(NH₃)(2-甲基吡啶)]的合成

将 0.246 克 LiOH •H₂O 溶解在 5mL 水中。2.402 克的 c,t,c-[PrCl₂(OH)₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]悬浮在该溶液中。将该混合物在环境温度下搅拌过夜。过夜时该黄色固体逐渐溶解。调整溶液的 pH 到 7。减压下去除溶剂，得到黄色固体。为了洗出产生的 LiCl，将该固体放在 10mL 的乙醇中搅拌 30 分钟。离心该混合物并将上清液倾析去除。重复该洗涤过程，直到 LiCl 被去除。真空中环境温度下过夜干燥该产物。产量为 1.209(50%)。C₆H₁₃N₂ClO₃Pt •2H₂O •0.12LiCl 计算值(实测值): C, 16.65(16.45); H, 3.96(4.04); N, 6.47(6.75); Cl, 9.17(9.47)。

实施例 22)[PtCl(OAc)₃(NH₃)(2-甲基吡啶)]的合成

在 0°C 时，将 0.352 克 [PtCl(OH)₃(NH₃)(2-甲基吡啶)] 以小部分的方式加到 1.1 毫升乙酐中。在环境温度下剧烈地搅拌该混合物。3 天后，该固体溶解在溶液中。减压下去除溶剂，得到黄色固体。真空中环境温度下过夜干燥该产物。产量为 0.314(70%)。C₁₂H₁₉N₂ClO₆Pt 计算值(实测值): C, 27.83(27.93); H, 3.70(3.66); N, 5.41(5.34); Cl, 6.85(7.00)。

实施例 23)[PtCl₂(OAc)₂(NH₃)(2-甲基吡啶)]的合成

0°C 时，将 1.367 克 c,t,c-[PtCl₂(OH)₂(NH₃)(2-甲基吡啶)] 以小部分的方式加到 3.1mL 乙酐中。在室温时剧烈地搅拌该混合物。4 天后，真空过滤收集该固体，并用二乙醚洗涤。真空中环境温度下过夜干燥该产物。产量为 1.318 克(96 %)。C₁₀H₁₆N₂Cl₂O₄Pt 计算值(实测值): C, 24.30(24.32); H, 3.26(3.15), H, 5.67(5.66); Cl, 14.35(14.29)。

表 1. 形成式 Ia 中间物 $[PtA_3(L)]^{1-}$ 的方法的步骤 1 的实施例的归纳

实施例	L	A	溶剂	温度	pH
实施例 1)		Cl	N-甲基吡咯烷酮	60℃	不适用
实施例 2)		Cl	N-甲基吡咯烷酮	60℃	不适用
实施例 3)		Cl	二甲基甲酰胺	50℃	不适用
实施例 4)		Cl	二甲基甲酰胺	50℃	不适用
实施例 5)		Cl	丙酮或氯仿或二氯甲烷	60℃	不适用
实施例 6)	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	Cl	丙酮	60℃	不适用
实施例 7)		Cl	N-甲基吡咯烷酮	65℃	不适用
实施例 8)		Cl	N-甲基吡咯烷酮	65℃	不适用
实施例 9)		Cl	丙酮	60℃	不适用

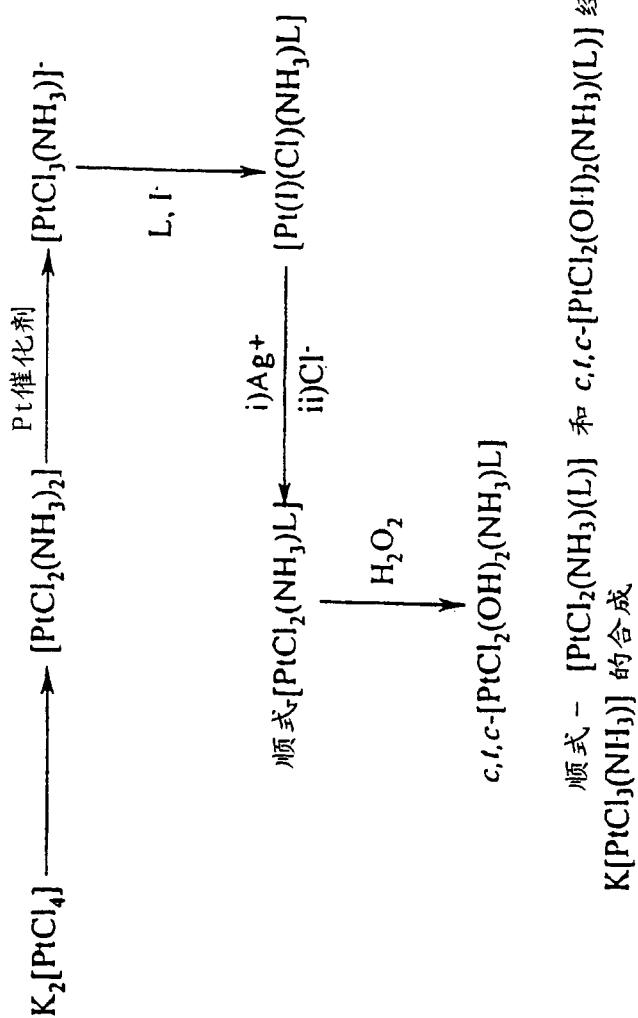
表 2. 形成通式 Ia 顺铂配合物的方法的步骤 2 的实施例的归纳

实施例	L	L'	A	溶剂	温度	pH
实施例 10)		NH ₃	Cl	水溶液	45 °C	9-10
实施例 11)		NH ₃	Cl	水溶液	45 °C	9-10
实施例 12)		NH ₃	Cl	水溶液	45 °C	9-10
实施例 13)		NH ₃	Cl	N-甲基吡咯烷酮-水混合物	45 °C	9-10
实施例 14)		NH ₃	Cl	二甲基甲酰胺-水混合物	45 °C	9-10
实施例 15)		NH ₃	Cl	丙酮-水溶液混合物	45 °C	12
实施例 16)		NH ₂ (CH ₃)	Cl	水溶液	45 °C	12
实施例 17)		NH(CH ₃) ₂	Cl	水溶液	45 °C	12
实施例 18)		N(Bu) ₃	Cl	水溶液	45 °C	12

表 3.通式 Ib 的铂配合物的实施例的归纳

实施例	L	L'	A	Y
实施例 19)		NH ₃	Cl	OH
实施例 20)		NH ₃	Cl	OH
实施例 21)		NH ₃	Cl/OH	OH
实施例 22)		NH ₃	Cl/OAc	OAc
实施例 23)		NH ₃	Cl	OAc

本发明已通过直接的说明和实施例进行了描述。如上所述，实施例仅是举例说明，而不是在任何有意义方面对本发明做限制。另外，对于本领域的普通专业技术人员而言，他们在纵览本说明书和下面的权利要求书之后会明白，存在着与本发明的权利要求相当的内容。本发明者试图在本发明合理的权利要求范围内包括那些相当的内容。



1
图

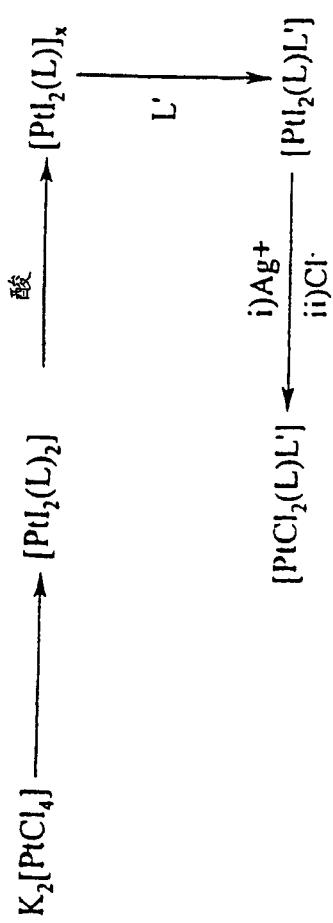
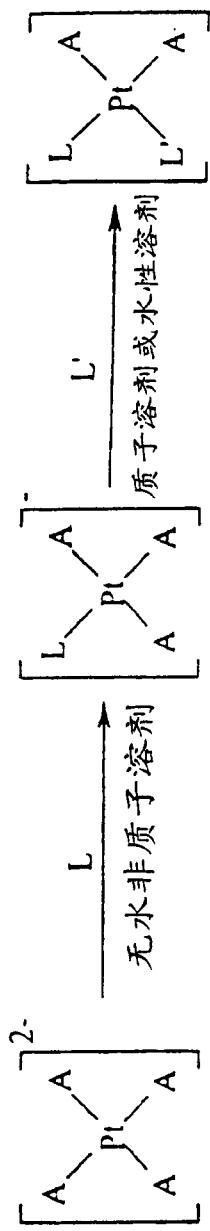


图 2



阐明了-[PtA₂(L)(L')]- 通过本发明方法的合成

图 3

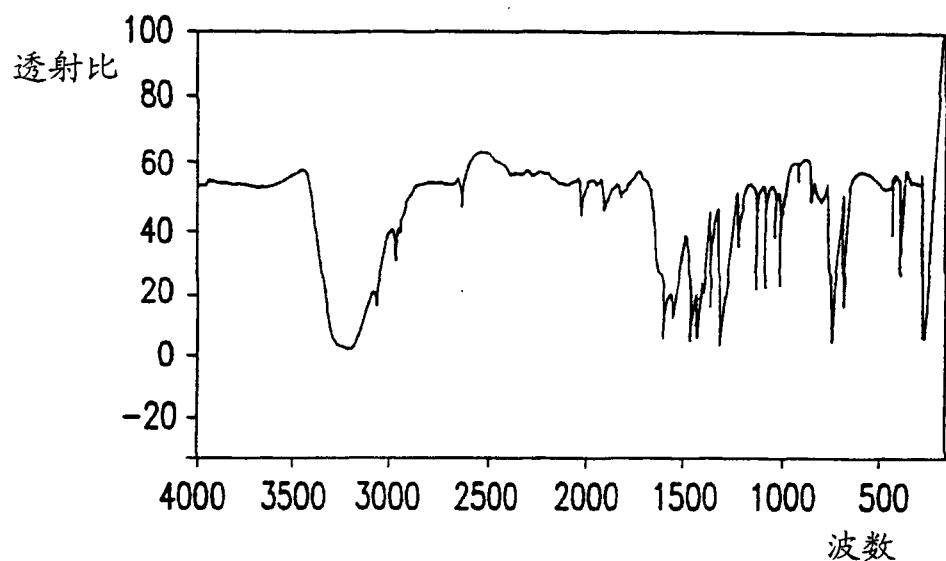


图 4A

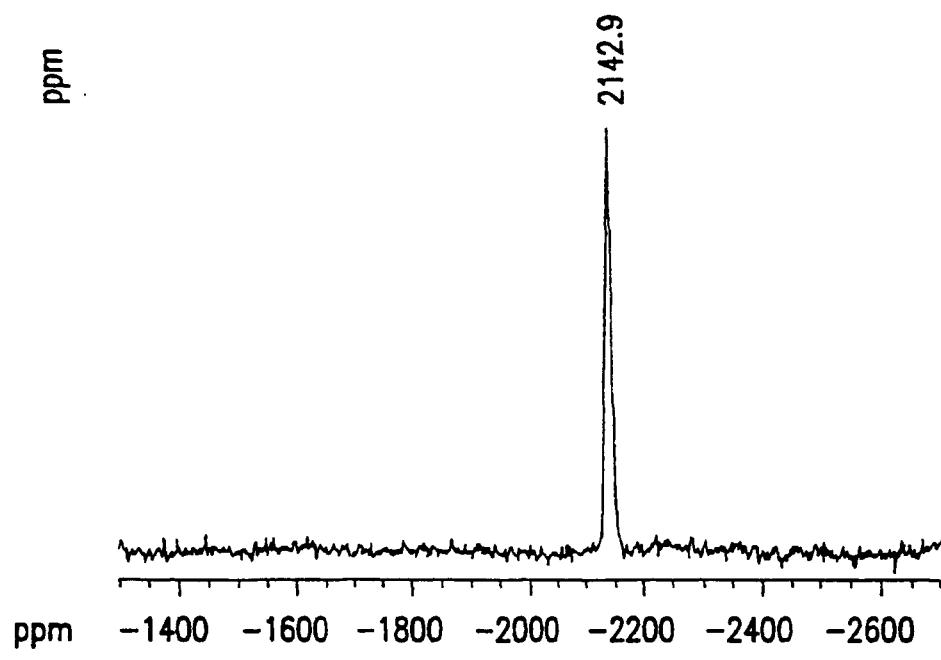
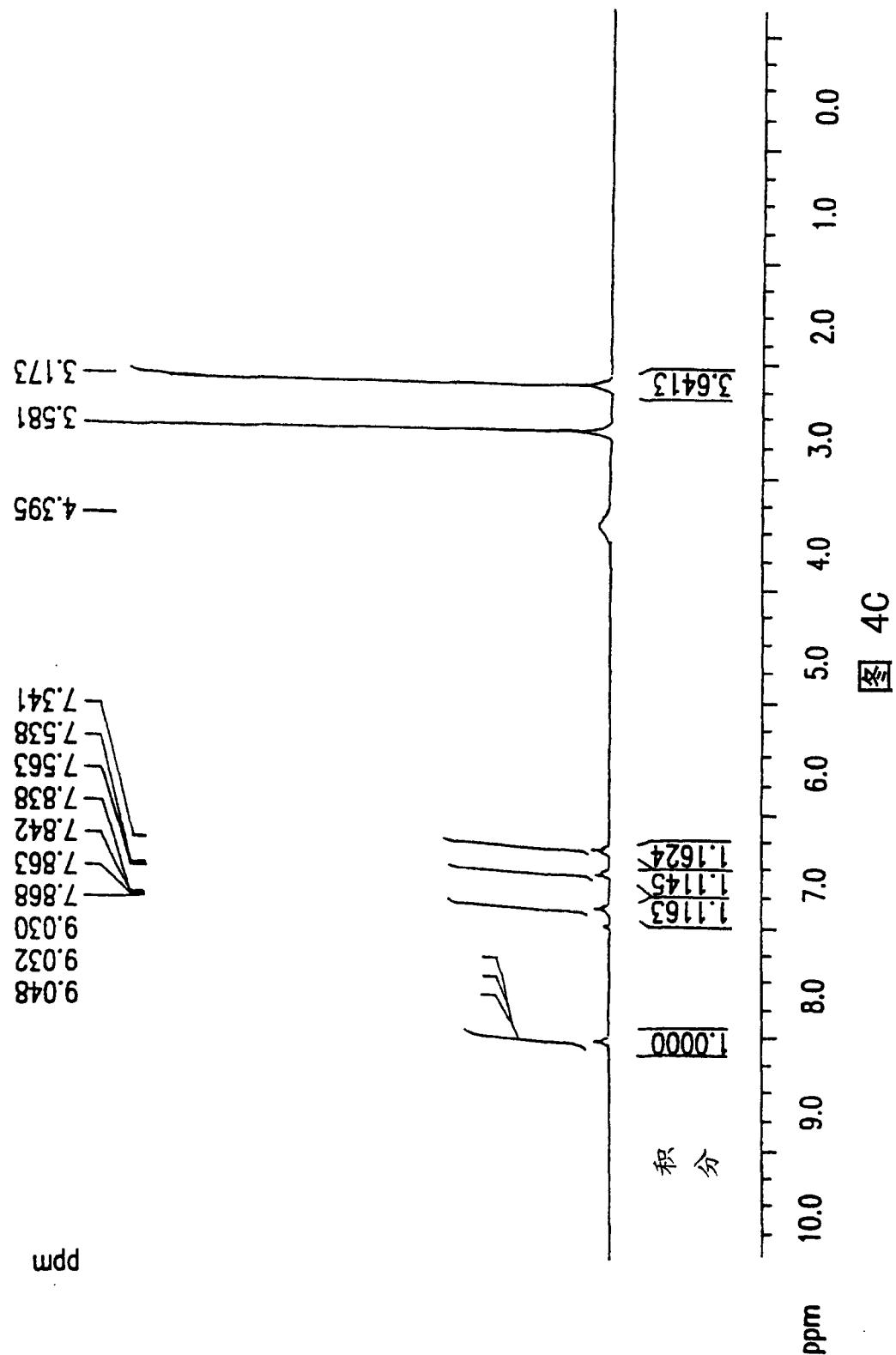


图 4B



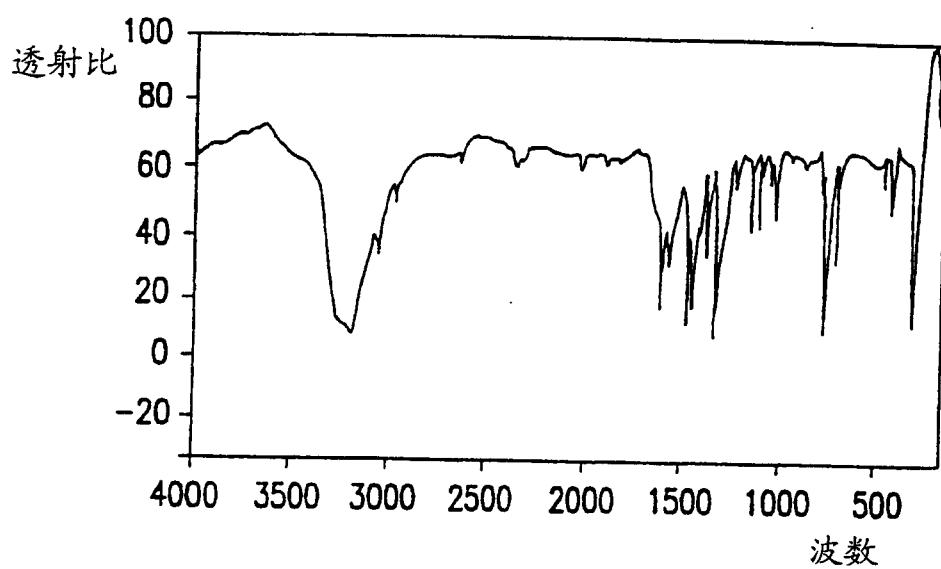


图 5A

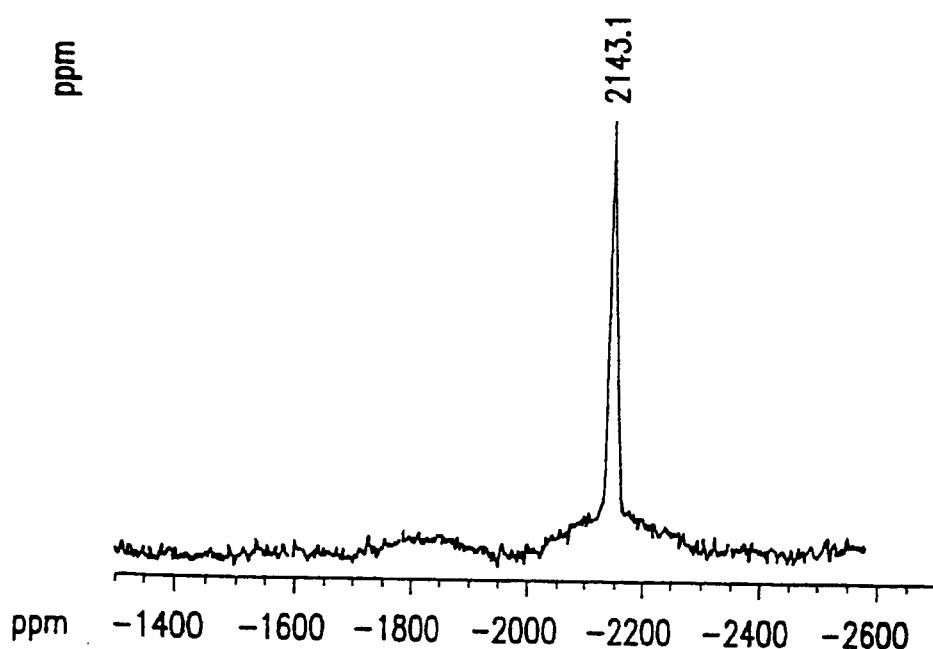


图 5B

