

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 15/00

A61K 31/28

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192295.5

[45] 授权公告日 2001 年 5 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1065537C

[22] 申请日 1995.3.22 [24] 颁证日 2001.2.3

[21] 申请号 95192295.5

[30] 优先权

[32] 1994.3.31 [33] IT [31] MI94A000610

[86] 国际申请 PCT/EP95/01074 1995.3.22

[87] 国际公布 WO95/26968 英 1995.10.12

[85] 进入国家阶段日期 1996.9.26

[73] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·瓦塞奇 M·康蒂 L·德·格里克

C·布加蒂 E·门塔 F·C·朱里亚尼

C·曼佐蒂 S·斯皮尼利 N·法里尔

[56] 参考文献

EP0503830 1992.9.16 C07F15/00

US5049686 1991.9.17 C07F15/00

WO9103482 1991.3.21 C07F15/00

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 全 菁

审查员 曾武宗

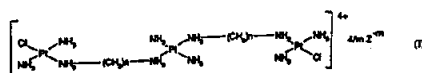
权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 具有抗肿瘤活性的三核阳离子铂络合物
及含有它们的药用组合物

[57] 摘要

通式 (I) 的化合物

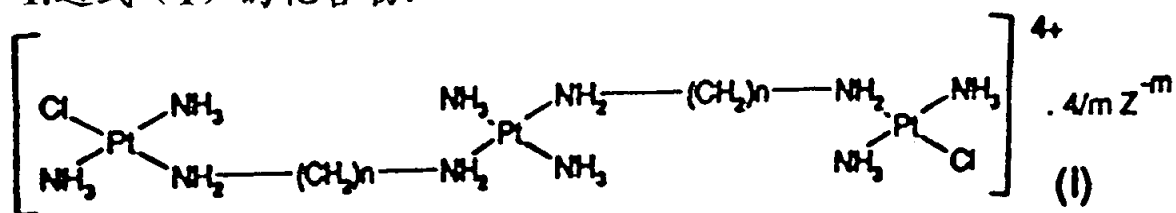
其中 n 为 2—7 (包括 2 和 7 在内) 的整数; Z^{-m} 为选
自氯, 溴, 碘, 硝酸根, 硫酸根的阴离子; m 为整体 1 或 2。
所述化合物具有抗肿瘤活性。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 的化合物:



其中:

n 为 2-7 的整数;

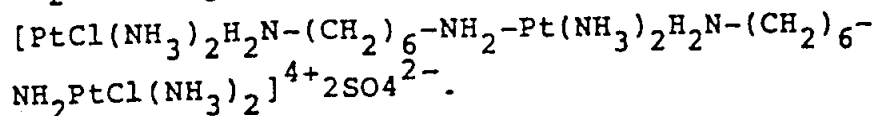
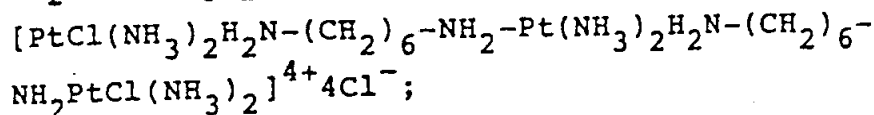
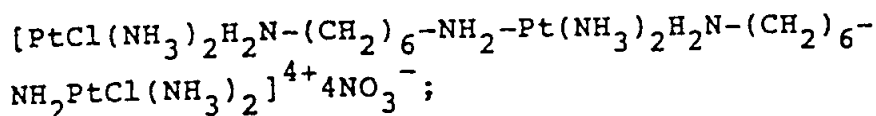
Z^{-m} 为选自氯, 溴, 碘, 硝酸根, 硫酸根的阴离子;

m 为整数 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 n 为整数 6。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Z 选自氯离子或硝酸根并且 m 为 1。

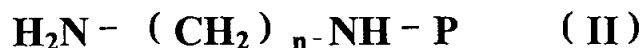
4. 根据上述权利要求的化合物, 它选自:



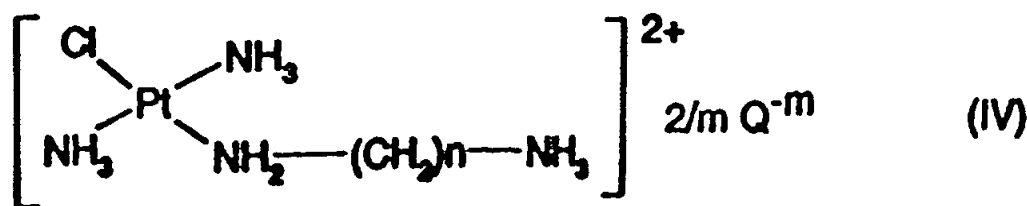
5. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 它包括下列步骤:

a) 通过在硝酸银存在下, 用二甲基甲酰胺取代氯原子而激活反式铂;

b) 激活的中间体与式 (II) 的二胺反应:

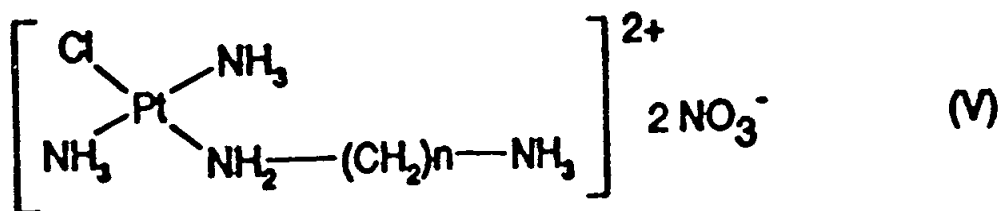


其中 n 为 2-7 的整数, P 为适宜的常规保护基, 在将所述保护基团 P 断裂后, 得到式 (IV) 中间体:



其中 n 如上定义, m 为整数 1 或 2 并且 Q^{-m} 为根据断裂基团 P 的条件产生的反离子;

c) 在溶剂如水或醇中, 在 Q^{-m} 阴离子和 NO_3^- 阴离子之间进行交换反应, 得到式 (V) 中间体:



其中 n 如上定义;

d) 将式 (V) 中间体与反式铂以 1: 0.5 的摩尔比率反应, 其中反式铂预先在硝酸银存在下, 通过用 2 分子二甲基甲酰胺取代两个氯原子而被激活, 得到式 (I) 化合物, 其中 n 如上定义, m 为 1 并且 Z^{-m} 为阴离子硝酸根; 并且, 如果需要,

e) 将所述硝酸根阴离子和另一种 Z^{-m} 阴离子进行交换反应, 其中 Z^{-m} 如上定义。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述基团 P 选自叔丁氧基羰基和对甲氧基苄氧基羰基。

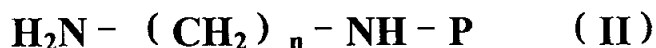
7. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述基团 P 为叔丁氧基羰基并且用盐酸断裂所述基团。

8. 根据权利要求 5 的方法, 其中在步骤 e) 中, 首先将所述阴离子硝酸根与 Z^{-m} 氯阴离子交换, 然后, 将氯阴离子与硫酸根阴离子交换, 在该方法中, 通过用硫酸银处理, 在所述氯阴离子和所述硫酸根之间发生交换。

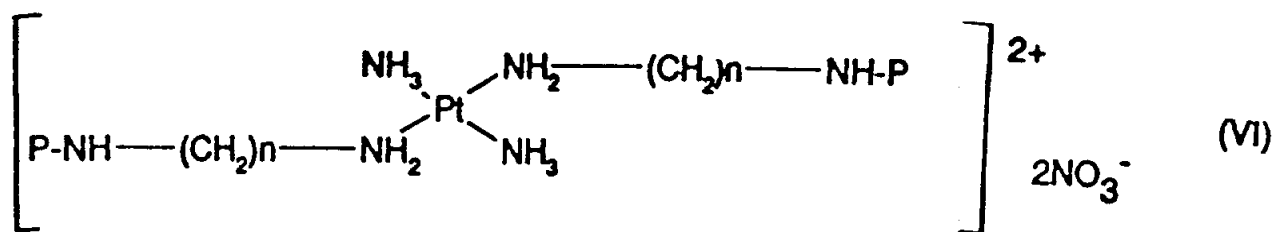
9. 根据权利要求 5 的方法, 其中在步骤 e) 中, 通过在 $0^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$ 范围内的温度下, 与过量摩尔的盐酸水溶液反应将所述硝酸根阴离子与氯阴离子交换。

10. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 它包括下列步骤:

a) 将式 (II) 胺与反式铂以 2: 1 的摩尔比率反应

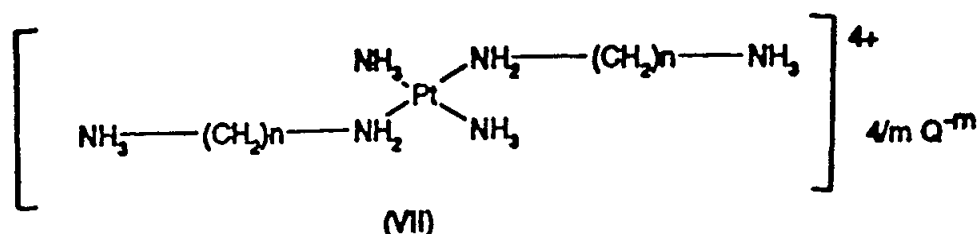


其中 n 为 2-7 的整数, 并且 P 为适宜的常规保护基, 反式铂已预先在硝酸银存在下, 通过用 2 分子二甲基甲酰胺取代两个氯原子而被激活, 得到式 (VI) 中间体:



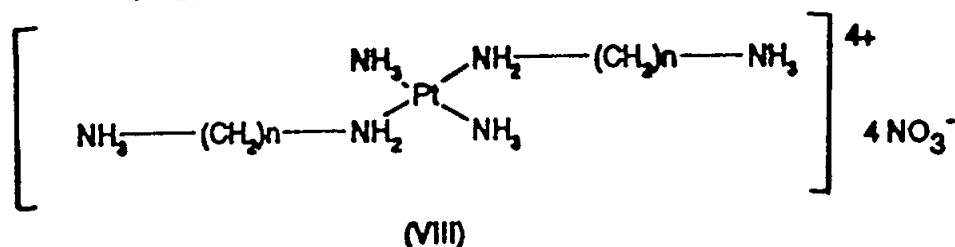
其中 n 和 P 如上定义;

b) 将保护基团 P 断裂, 得到式 (VII) 中间体:

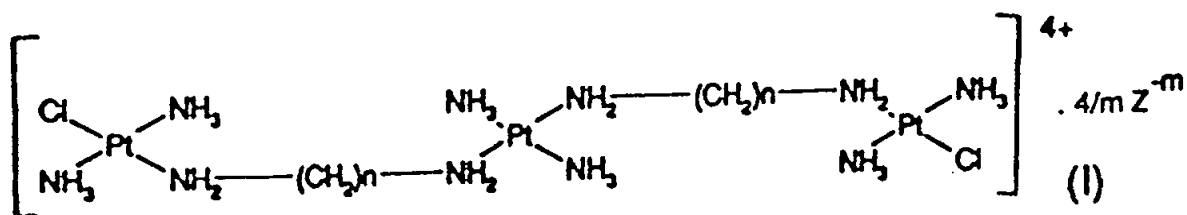


其中 n 如上定义并且 Q^{-m} 为断裂反应产生的阴离子;

c) 在 Q^{-m} 阴离子和 NO_3^- 阴离子之间进行交换反应, 得到相应的式 (VIII) 硝酸盐:



d) 将式 (VIII) 中间体与反式铂以 1: 2 的摩尔比率反应, 其中反式铂已预先在硝酸银存在下, 通过用 1 分子二甲基甲酰胺取代一个氯原子而被激活, 得到式 (I) 化合物



其中 n 如上定义, m 为 1 并且 Z^{-m} 为硝酸根阴离子, 并且, 如果需

要

e)在所述硝酸根阴离子和另一 Z^m 阴离子之间进行交换反应，其中 Z^m 如上定义。

11.根据权利要求 10 的方法，其中所述基团 P 选自叔丁氧基羰基和对甲氧基苄氧基羰基。

12.根据权利要求 10 的方法，其中所述基团 P 为叔丁氧基羰基并且用盐酸断裂所述基团。

13.根据权利要求 10 的方法，其中在步骤 e)中，首先将所述硝酸根阴离子与 Z^m 氯阴离子交换，然后将氯阴离子与硫酸根阴离子交换，在该方法中，通过用硫酸银处理，在所述氯阴离子和所述硫酸根之间发生交换。

14.根据权利要求 10 的方法，其中在步骤 e)中，通过在 $0^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度下，与过量摩尔的盐酸水溶液反应，将所述阴离子硝酸根与氯阴离子交换。

15.权利要求 1-4 中任一项的化合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

16.药物组合物，含有与常规载体和赋形剂混合的治疗有效量的至少一种权利要求 1-4 中任一项的化合物作为活性组分。

17.根据权利要求 16 的组合物，其中所述有效量是指给予 $0.1 - 1200\text{mg/kg}$ 体重剂量的活性组分。

18.根据权利要求 16 或 17 的药物组合物，含有至少一种权利要求 1-4 中任一项的化合物和具有抗肿瘤活性的铂络合物。

说 明 书

具有抗肿瘤活性的三核阳离子铂络合物 及含有它们的药用组合物

本发明涉及具有抗肿瘤活性的铂络合物，其制备方法及含有它们的药用组合物。

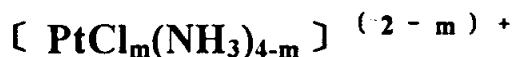
技术背景

本领域已公知在癌症的化学治疗中使用铂络合物如顺铂和卡铂。许多铂络合物如顺铂可用于治疗睾丸，卵巢，头和颈及小细胞肺癌。然而，用顺铂治疗可产生严重的肾中毒性。临床上进一步的不足是在那些用该药物难以治疗的肿瘤中产生药物耐受性的问题。

通常认为铂络合物如顺铂通过与 DNA 的共价作用显示其生物活性。尤其，顺铂诱导在 DNA 上形成一系列加合物，包括单齿配位体加合物，二齿配位体加合物，如 GG 或 AG，和 GNG 链内（intrastrand）交联〔Reedijk 等人，Structure and Bonding, (1987)67,53-89〕。顺铂也引起较小程度的链内 GG 交联和 DNA - 蛋白质交联〔Rahmouni 等人，Biochemistry, (1987)26,7229-7234〕。这些 DNA 损伤引起构象变化，这在 DNA 的弯曲和局部解开中可反映出来。已报道，这些 DNA 损伤抑制各种 DNA 聚合酶的活性〔Vallan 等人，Nucl.Acids Res., (1988)16, 4407 - 4418；Pinto 等人，Proc.Natl.Acad.Sci. (1985)82,4616-4619；和 Gralla 等人，Cancer Res., (1987)47, 5092 - 5096〕。也已表明，在相邻的两个鸟嘌呤碱之间的链内交联抑制 RNA 聚合酶的功能。〔Lemaire 等人，Proc.Natl.Acad.Sci., (1991)88,1982-1985〕。因此，通常将顺铂的细胞毒性作用归于这些 DNA 损伤的联合作用，而不是任一特定损伤事件的结果。

在本领域中已知，单（铂）和双（铂）络合物分别含一个或两个铂原子（美国专利号 4,225,529，4,250,189，4,533,502，4,565,884，4,571,335 和 4,797,393）。例如，单（铂）络合物包括单体氯胺正方平

面形 Pt (II) 化合物, 该化合物的配位数为 4. 在该化合物中的氯和氨基相对数可以变化并因此可通过通式来描述这些化合物:



因此, 这些化合物的结构可以从 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ (其中 $m=0$) 到 PtCl_4^{2-} (其中 $m=4$) 变化. 因为与氨相比, Cl 是更不稳定的取代基, 因此认为络合物 $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ 和 $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_3] \text{Cl}$ 分别为双官能团和单官能团的, 其中词头“双”和“单”指离去配位体的数目. 考虑到 Pt (II) 阳离子具有 + 2 的形式电荷并且因此需要 - 2 的负电荷以中和电荷, 从而得到络合物的电荷. 例如, 当 $m=0$ 时, 通过在配位中心 (coordination sphere) 外含两个氯阴离子即可提供中和作用.

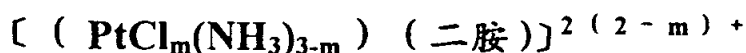
当将 NH_3 上的电子对给予 Pt (II) 原子上的空轨道时, 可在铂和中性配位体氨之间形成键. 因此, 在 Pt 和 NH_3 之间没有电子共用. 由于不存在电子共用, 中性配位体的数目不影响 Pt 配位中心的总电荷. 因此, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ 在形式上为 $2+$ 阳离子, 为了中和该络合物, 需要具有净负电荷为 $2-$ 的非配位阴离子或反离子. 例如, 通过两个一价负电荷的阴离子 (例如 NO_3^- , Cl^- , PF_6^- , BF_4^- 和具有通式 RCOO^- 的单羧酸根) 或一个二价负电荷阴离子 (例如 SO_4^{2-} , 具有通式 $[\text{R}(\text{COO})_2]^{2-}$ 的二羧酸根) 可提供中和作用. 因此, 由于同样的原理, $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ 为中性络合物.

这些考虑不仅适用于氨, 而且也适用于中性配位体如伯胺或仲胺.

可注意到, 阴离子配位体如 Cl^- 可以通过配位键结合 (即形成 Pt-Cl 键) 或者可以发挥配对阴离子的作用而无需形成共价键. 包含在给定的铂络合物中的阴离子如 Cl^- 的确切形式依赖于理论上的考虑 (动力学与热力学的作用) 和用于制备该络合物的实际合成方法 (例如反应程度, 酸性, 特定阴离子的浓度如反应混合物中所包含的 Cl^- 的浓度). 这些考虑也适用于其它阴离子和中性配位体.

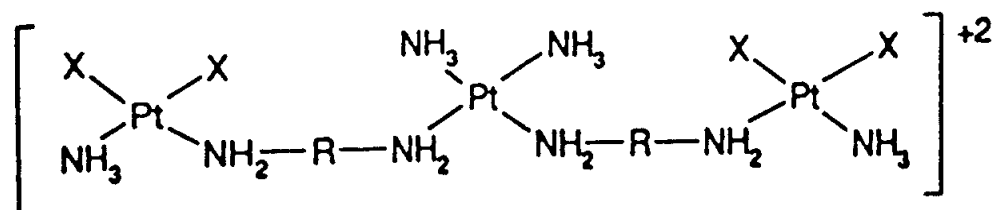
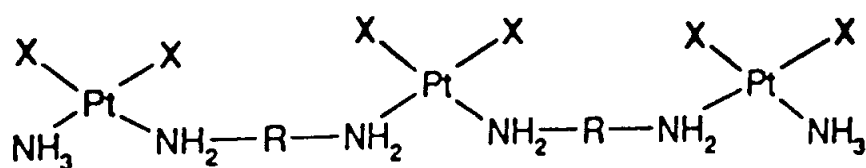
单铂络合物的总电荷依赖于结合到 Pt (II) 金属上的中性和阴离子配位体相对数目的事实同样适用于多核络合物 (它包含一个以上的 Pt(II) 配位中心) 和含 Pt (IV) 的络合物, 其中铂部分的氧化态为 $4+$. 例如, 通过二胺桥键形成剂将两当量 Pt (II) 配位中心连接在一起形成

的二核络合物可以由如下通式表示:



因此, 当 $m=2$ 并且含有两个双官能团配位中心时, 该化合物为中性。相反, 当 $m=1$ 时, 仅含单官能团配位中心并且铂部分形式电荷为 $2+$, 必须通过一个或多个净电荷为 $2-$ 的配对阴离子来平衡。

最近, 在文献 [Yun Qu 等人, *Inorg.Chem.*, 32, 2591-2593 (1993)] 中报道了三核铂络合物 (也称三铂络合物) 的实例。所述化合物 (其中配位体具有顺式构型) 是中性络合物或具有总电荷为 $2+$ 的络合物并且它们可通过下列通式来表示:



其中 X 指不稳定的配位体 (如氯原子) 并且 R 指亚烷基链。显然, 由上述说明可知, 在络合物具有的总电荷为 $+2$ 的情况下, 所述电荷位于带有四个中性配位体的中心铂原子上, 而两个外周铂原子在形式上为中性并且如上述定义为双官能团的。该文献说明所述络合物可能是抗肿瘤剂, 但没有给出实验证据。

本发明公开

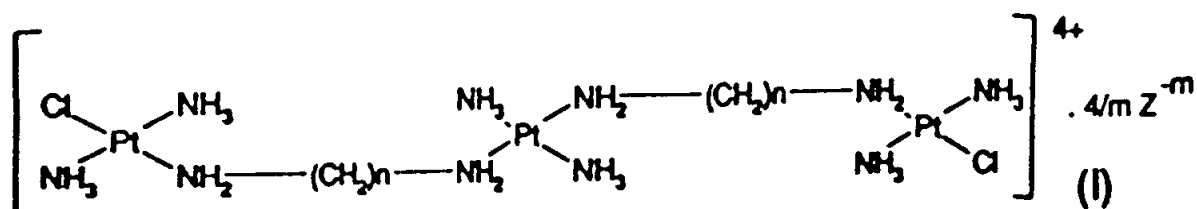
本发明涉及三铂络合物, 其中通过二胺链将三个铂原子连接起来并且其中中心铂原子配位四个中性配位体, 而两个外周铂原子都配位三个中性配位体和一个电荷为 -1 的配位体。

因此, 本发明化合物不同于现有技术的化合物, 本发明化合物具有的总电荷为 $+4$ 并且尤其是中心铂原子具有的形式电荷为 $+2$ 并且两个外周铂原子各自具有的形式电荷为 $+1$ 。

而且, 如上所述, 两个外周铂原子是单官能团的。

与现有技术所述三铂络合物的又一不同是在本发明化合物中，配位体是反式构型。

具体来说，本发明涉及式 (I) 的三铂络合物：



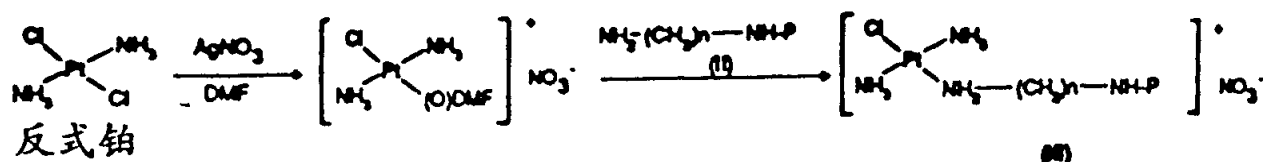
其中 n 为 2 - 7 (包括 2 和 7) 的整数； Z^{-m} 为选自氯、溴、碘、硝酸根、硫酸根 ($m=2$) 的阴离子； m 为整数 1 或 2。

优选的式 (I) 化合物为 n 为整数 6 的那些化合物。

尤其优选的式 (I) 化合物为 n 为整数 6， Z^{-m} 为氯或硝酸根阴离子并且 m 为 1 的那些化合物。

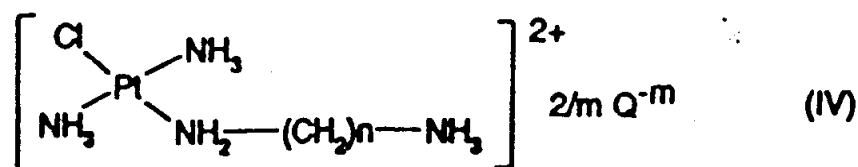
本发明也涉及制备式 (I) 化合物的方法。

制备式 (I) 化合物的方法如下流程式所示，包括从通过用二甲基甲酰胺取代氯原子预先激活的反式铂开始，通过使之与式 (II) 胺反应来合成中间体 (III)：



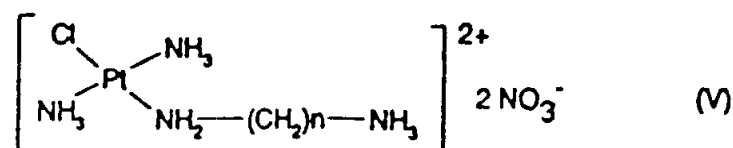
其中 P 为适宜的常规保护基团如叔丁氧基羰基或对甲氧基苄氧基羰基， n 如上定义。

保护基 P 断裂后，式 (III) 中间体产生式 (IV) 中间体：



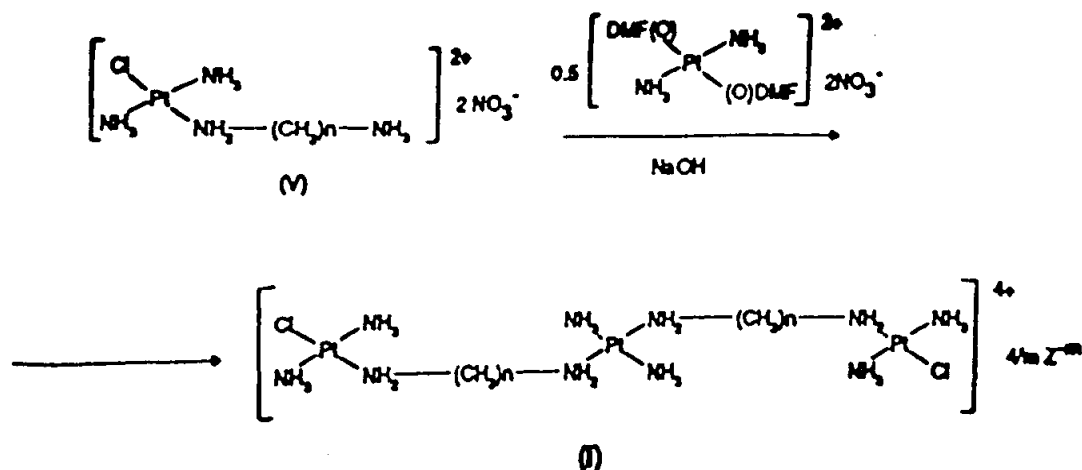
其中 n 如上定义， Q^{-m} 为反离子，它依赖于基团 P 的断裂条件。例如，如果 P 为叔丁氧基羰基， Q^{-m} 可为氯或三氟乙酸根阴离子。

然后，通过在 Q^{-m} 离子和硝酸根离子之间的交换反应将中间体 (IV) 转变成中间体 (V)：



其中 n 如上定义。当 Q^{-m} 为氯阴离子时，可在硝酸银存在下，在溶剂如水或醇（甲醇，乙醇）中进行所述交换反应。

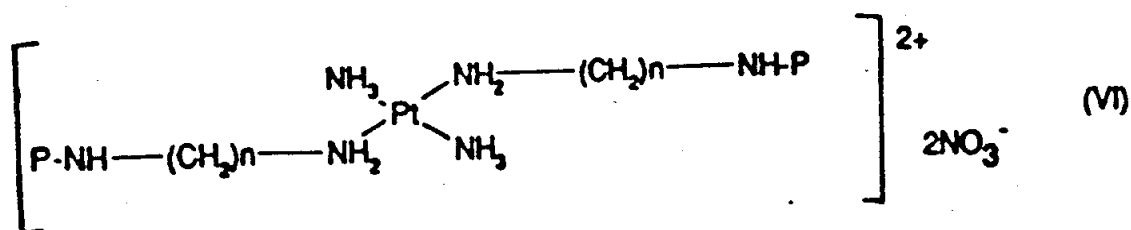
然后，将中间体（V）与 0.5 摩尔的反式铂反应，其中用 2 分子二甲基甲酰胺取代二个氯原子而预先将反式铂激活，得到式（I）化合物：



其中 Z^{-m} 为硝酸根阴离子。然后通过文献中大量报道的常规交换反应，如用碱金属或碱土金属的卤化物或硫酸盐处理，可将所述化合物转变为其中 Z^{-m} 为卤化物或硫酸根的式（I）化合物。或者，通过用硫酸银处理，从其中 Z^{-m} = 卤化物的相应的式（I）化合物可得到其中 Z^{-m} 为硫酸根阴离子的式（I）化合物。

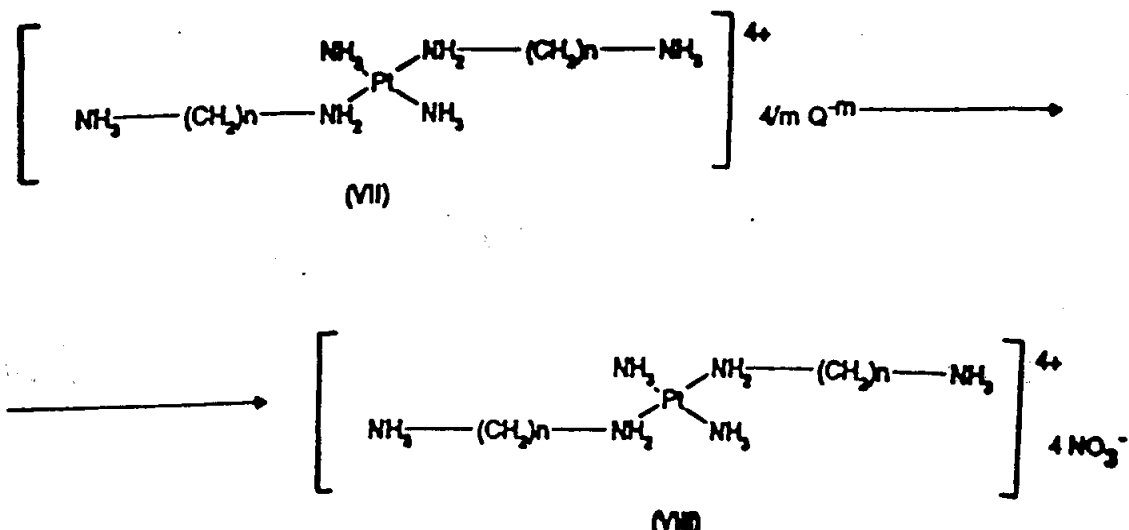
从其中 Z^{-m} = 硝酸根的式（I）化合物制备其中 Z^{-m} = 氯化物的式（I）化合物的优选方法为在 $0^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$ 温度范围内与过量摩尔的盐酸反应。

制备式（I）化合物的另一方法是首先将 2 摩尔式（II）胺与反式铂反应，其中通过用 2 分子二甲基甲酰胺取代两个氯原子而预先将反式铂激活，得到式（VI）中间体：



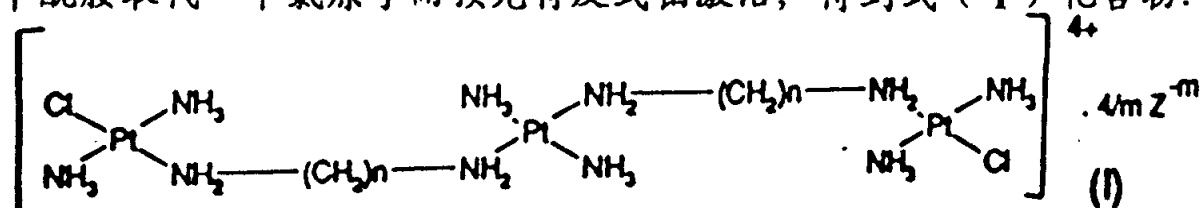
其中 P 如上定义。基团 P 的断裂产生式（VII）中间体，其中 Q^{-}

^m 如上定义, 随后将其转变为式 (VIII) 中间体:



通过在 Q^{-m} 离子和硝酸根离子之间的交换反应进行所述的转变。当 Q^{-m} 为氯阴离子时, 可在硝酸银存在下, 并且在溶剂如水或醇 (甲醇, 乙醇) 中进行所述交换反应。

然后, 将中间体 (VIII) 与 2 摩尔反式铂反应, 其中通过用二甲基甲酰胺取代一个氯原子而预先将反式铂激活, 得到式 (I) 化合物:



其中, Z^{-m} 为硝酸根阴离子。然后, 通过文献在大量报道的常规交换反应, 如用碱金属或碱土金属的卤化物或硫酸盐处理, 可将所述化合物转变成其中 Z^{-m} 为卤化物或硫酸根的式 (I) 化合物。或者, 通过用硫酸银处理, 可从其中 Z^{-m} 为卤化物的相应的式 (I) 化合物得到其中 Z^{-m} 为硫酸根阴离子的式 (I) 化合物。

从其中 $\text{Z}^{-m} = \text{硝酸根}$ 的化合物 (I) 制备其中 $\text{Z}^{-m} = \text{氯化物}$ 的化合物 (I) 的优选方法为在 $0^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$ 的温度范围内与过量摩尔的盐酸反应。

除去基团 P 的可能方法包括用无机酸 (如含水的盐酸或在醇或醚溶液中) 或有机酸 (如三氟乙酸) 处理。当 P 为叔丁氧基羰基时, 优选的断裂条件是使用在醇溶液中的氯化氢。如上所述, 在这种情况下, 反离子 Q^{-m} 将为氯离子。

通常, 本发明化合物在水中, 在生理和在能与水混合的溶剂中, 具

有良好的溶解。

本发明化合物不仅具有显著的抗肿瘤活性，而且具有较低的毒性，因此，其治疗指数是相当有利的。

而且，本发明三铂络合物的高水溶性使得制备非肠道和口服药物剂型更容易。

对各种肿瘤细胞系，其中包括鼠白血病 L - 1210，人卵巢癌 A2780 或各自的耐顺铂的亚系 L - 1210/CDDP 和 A2780/CDDP，在体外试验本发明化合物的细胞毒性作用。在细胞系 A2780 上的试验已被确立为用于评估铂络合物作为抗肿瘤剂的方法。而且，在体内试验中试验本发明化合物，其中将 L - 1210 肿瘤细胞在小鼠腹膜内孵育并且在肿瘤细胞孵育后 24，120 和 216 小时，通过腹膜内给予该化合物。在上述试验模型中，本发明化合物显示较高的抗肿瘤作用。

当给予可以以每平方米体表 0.1mg-1.2g 的剂量范围用铂络合物治疗的患肿瘤的人或动物式 (I) 化合物时，该化合物可引起所述肿瘤退化。

因此，本发明的另一目的是利用式 (I) 化合物来制备用于治疗肿瘤的药物。

按照常规方法，由有经验的医生可确定本发明化合物的有效剂量。Freirech, E.J. 等人在 Quantitative Comparison of Toxicity of Anticancer Agents in Mouse, Rat, Hamster, Dog, Monkey and Man, Cancer Chemother. Rep., 50, N.4, 219-244 (1966) 中描述了各个种类和大小的动物所用剂量和人类所用剂量 (以 mg/m^2 体表为单位) 之间的关系。

然而，通常病人接受 0.1-1200mg/kg 体重剂量的络合物，有经验的医生对依赖各种因素变化的剂量方案是熟知。

有时，将本发明铂络合物与一种或多种促进抗肿瘤活性或减轻不需要的铂络合物副作用的试剂一起给予是更有利的。

例如，如 GB 2174905 和 US 4, 871, 528 中所公开的，可以将本发明铂络合物与还原的谷胱甘肽一起给予。

而且，将本发明铂络合物与其它具有抗肿瘤活性的铂络合物联合给予可能是有利的。

本发明进一步的目的是提供含至少一种式 (I) 化合物和具有抗肿瘤活性的铂络合物的药用组合物。

可以用本发明铂络合物治疗的病人所患的肿瘤为那些已知用顺铂易于治疗的肿瘤。对于某些耐顺铂的肿瘤，本发明络合物也具有活性。

通常，本发明化合物可用于治疗使用顺铂治疗的相同的病理形式。这包括肿瘤的治疗，放射致敏或促进 [Douple 等人, *Cisplatin Current Status and Developments*, Ed. A.W. Prestayk 等人, Academic Press, 125 (1980); Douple 等人, *Platinum Metals Res.*, 29, 118 (1985)] 和寄生病如非洲锥虫病的治疗 [Farrell 等人, *Biochem. Pharmacol.*, 33, 961 (1984)] 。

如有经验的医生公知的那样，根据要治疗肿瘤的类型和病人的状况，可适当地改变治疗方案。

本发明进一步的目的是提供含有与常规载体和赋形剂混合的治疗有效量的至少一种式 (I) 化合物的药用组合物。

优选以适宜浓度 (0.1-0.9mg/ml) 含或不含氯化钠的无菌水溶液形式给予本发明化合物。尽管在特殊状态下可以使用其它给药形式，但优选通过静脉内或动脉内给予该溶液。

如上定义用于非肠道给药的药用组合物包括无菌的盐水溶液，或供临时制备溶液用的无菌粉剂，及供肌内或腹膜内给药的油状制剂。

其它有用的药物组合物可以为糖浆剂或类似的液体剂型以及固体剂型如片剂，胶囊剂等。

按照已知的方法，如在 *Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook*, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A. 中报道的那些方法，可制备本发明药用组合物。

下列实施例进一步说明本发明。

制备 1

从 N - BOC 己二胺的盐酸盐 (市售产品) 开始制备 N - BOC 己二胺。

将 2.1g N - BOC 己二胺盐酸盐溶解在乙醚 (20ml) 中并在搅拌下，用 16ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。

然后，用盐水洗涤有机相，经硫酸钠干燥并在减压下蒸发掉溶剂，得到具有理论产率的 N - BOC 己二胺游离碱。

实施例 1

制备 $t - [PtCl(NH_3)_2H_2N-(CH_2)_6-NH-BOC]^+ NO_3^-$

将 2g 反式铂溶解在 133ml 无水二甲基甲酰胺 (DMF) 中并一次加入 1.13g 硝酸银。在搅拌下，将反应混合物避光 18 小时。然后，过滤掉沉淀的氯化银，将澄清的滤液冷却至 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 并加入 N - BOC - 1, 6 - 己二胺 (1.36g) 在 40ml 无水 DMF 中的溶液，加入过程持续约 30 分钟。在搅拌下，将溶液保持在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下 3 小时并在室温下保持 1 小时。然后在减压下蒸掉溶剂并保持溶液的温度不超过 $40\text{ }^\circ\text{C}$ ，将残余物溶解在 200ml 乙醚中，在搅拌下保持 20 分钟，然后过滤。将得到的固体溶解在 200ml 甲醇中，并在搅拌下保持 15 小时以便沉淀出任何微量的反式铂。将析出的反式铂滤掉并将溶液用活性炭 (1g) 处理，再过滤并且最后在减压下蒸发掉溶剂。通过在搅拌下，将残余物悬浮在丙酮 (100ml) 中 30 分钟来纯化残余物。过滤后，得到 2.3g 产品。

元素分析 (计算值/实测值%)：C 24.33/24.05; H 5.57/5.64; N 12.90/12.84; Cl 6.53/6.40; Pt 35.93/36.06。

^{195}Pt -NMR (在 DMF/ d^7 - DMF 中)： -2433ppm 。

实施例 2

制备 $t - [PtCl(NH_3)_2H_2N-(CH_2)_6-NH_3]^{2+} 2NO_3^-$

将 21ml 6.5M 氯化氢在乙醇中的溶液加入到 1.5g $t - [PtCl(NH_3)_2H_2N-(CH_2)_6-NH-BOC]^+ NO_3^-$ 在 150ml 甲醇的溶液中。在室温下，在搅拌下，将反应混合物保持 24 小时，然后将固体过滤，在过滤器上用甲醇和乙醚洗涤并最后干燥。

将得到的固体溶解在 180ml 甲醇中并加入硝酸银 (0.825g) 在 45ml 甲醇中的溶液。在室温搅拌下，将反应混合物保持 30 分钟，滤掉氯化银并将澄清的滤液蒸发至干。将残余物溶解在丙酮中，在搅拌下保持 15 分钟，过滤并干燥，得到 0.925g 产品。

元素分析 (计算值/实测值%)：C 14.65/14.19; H 4.71/4.66; N 14.24/16.62; Cl 7.21/6.91; Pt 39.67/36.10。

$^{195}\text{Pt-NMR}$ (在 DMF/ d^7 - DMF 中): - 2433ppm.

实施例 3

制备 $t,t,t - [\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2]^{4+} 4\text{NO}_3^-$

将 61mg 反式铂悬浮在 2ml 无水二甲基甲酰胺中并加入 69.1mg 硝酸银。在 65℃ 搅拌下，将混合物保持 6 小时，然后将其冷却至室温并将氯化银沉淀过滤掉。往滤液中加入 $t - [\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_3]^{2+} 2\text{NO}_3^-$ (200mg) 在 2ml 二甲基甲酰胺中的溶液和 0.4ml 1N 氢氧化钠在甲醇中的溶液。在室温下，将得到的反应混合物保持过夜，然后用乙醚稀释直至析出固体，过滤，用乙醚洗涤，再用丙酮洗涤，最后干燥，得到 220mg 产品。

将所述产品悬浮在 DMF (5ml) 中并在搅拌下保持 10 分钟，然后过滤回收并再悬浮于丙酮 (10ml) 中，在搅拌下再保持 30 分钟。过滤并干燥后，得到 150ml 产品。

元素分析 (计算值/实测值 %): C 11.63/11.70; H 4.07/3.95; N 15.83/15.20; Cl 5.72/4.60; Pt 47.24/47.10.

$^{195}\text{Pt-NMR}$ (在 0.3 % NaCl 水溶液中): - 2416ppm; - 2667ppm.

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (200Mhz, 在 D_2O 中): 1.35ppm(m, 8H); 1.68ppm (m, 8H); 2.65ppm(br m, 8H).

实施例 4

制备 $t - [\text{BOC-NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH-BOC}]^{2+} 2\text{NO}_3^-$

将 1.16g 硝酸银加入 1.028g 反式铂在 35ml 无水二甲基甲酰胺的悬浮液中。将反应混合物加热至 60℃，避光 5 小时，然后滤掉氯化银沉淀。之后，加入 N - BOC - 1, 6 - 己二胺 (1.48g) 在 5ml 二甲基甲酰胺中的溶液并在室温下，将得到的反应混合物保持过夜。通过用 300ml 乙醚稀释，析出白色固体，过滤，再溶解于甲醇中并通过 0.2 μm 的 Millex 过滤器过滤以便除去微量的银盐。然后用乙醚稀释甲醇溶液。白色固体结晶出来，过滤并干燥，得到 1.94g 产品。

元素分析 (计算值/实测值 %): C 33.63/33.44; H 6.93/7.00; N

14.26/14.30;Pt 24.83/25.06 .

$^{195}\text{Pt-NMR}$ (在 DMF/ d^7 -DMF 中): - 2687ppm .

实施例 5

制备 $t - [\text{NH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2 - \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_3]^{4+} 4\text{Cl}^-$

将 500mg $t - [\text{BOC} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2 - \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH} - \text{BOC}]^{2+} 2\text{NO}_3^-$ 溶解在 50ml 甲醇中并加入 5ml 6.5M 氯化氢在乙醇中的溶液。在室温搅拌下将反应混合物保持 42 小时,然后将固体过滤并用乙醚洗涤,得到 340mg 产品。

元素分析 (计算值/实测值 %): C 23.81/23.14;H 6.66/6.73;N 13.88/13.51;Cl 23.42/22.03;Pt 32.23/31.68 .

$^{195}\text{Pt-NMR}$ (在水中): - 2674ppm .

实施例 6

制备 $t,t,t - [\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2 - \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2]^{4+} 4\text{NO}_3^-$

将 200mg $t - [\text{NH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2 - \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_3]^{4+} 4\text{Cl}^-$ 溶解在 10ml 蒸馏水中并用 224mg 硝酸银处理。在室温搅拌下,将得到的悬浮液保持 10 分钟,然后过滤除掉氯化银沉淀。将滤液浓缩近干,然后用丙酮稀释。白色固体析出,过滤,用丙酮洗涤并干燥,得到 204mg $t - [\text{NH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2 - \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_3]^{4+} 4\text{NO}_3^-$ 。

用 98mg 硝酸银处理 172mg 反式铂在 21.5ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液。在室温搅拌下,将得到的悬浮液保持过夜,避光,然后滤掉氯化银沉淀。用 0.57ml 1N 氢氧化钠在甲醇中的溶液处理 204mg $t - [\text{NH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_2 - \text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH}_3]^{4+} 4\text{NO}_3^-$ 在 7ml 二甲基甲酰胺中的溶液,然后在室温下,将所述溶液加到先前含用二甲基甲酰胺激活的反式铂的滤液中。6 小时后,通过 $0.2 \mu\text{m}$ 的 Millex 过滤器将溶液过滤以便除去任何微量的银盐,然后用乙醚稀释滤液。过滤分离沉淀的固体,得到 326mg 产品。

$^{195}\text{Pt-NMR}$ (在 0.3 % NaCl 水溶液中): - 2416ppm;-2667ppm .

^1H - NMR (200Mhz, 在 D_2O 中): 1.35ppm(m,8H); 1.68ppm (m,8H); 2.65ppm(br m,8H).

实施例 7

制备 t,t,t- [$\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2$] $^{4+} 4\text{Cl}^-$

将 326mg t,t,t- [$\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2$] $^{4+} 4\text{NO}_3^-$ 溶解在盐水溶液 (0.9 % 氯化钠) 中, 然后, 通过 0.2 μm Millex 过滤器将溶液过滤并浓缩直至析出白色固体, 过滤, 得到 187mg 产品.

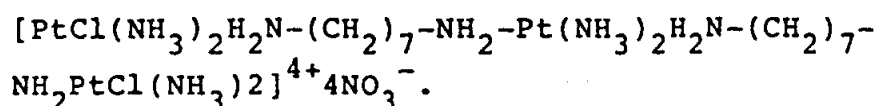
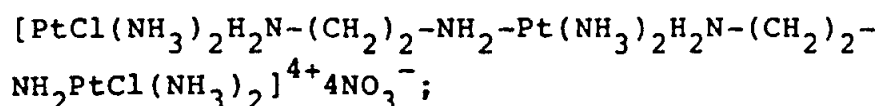
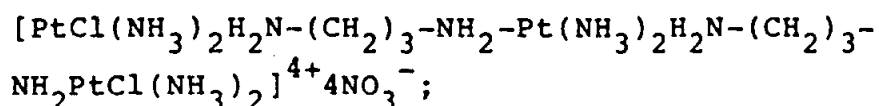
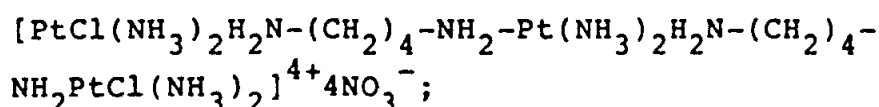
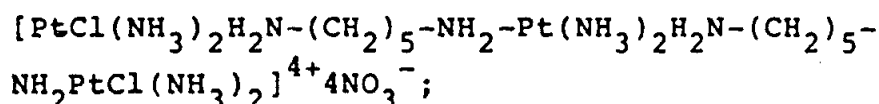
元素分析 (计算值/实测值 %): C 12.73/12.60; H 4.45/4.45; N 12.37/12.85; Cl 18.78/14.77; Pt 51.68/48.33 .

^{195}Pt -NMR (在 0.3 % NaCl 水溶液中): - 2416ppm;-2671ppm .

^1H - NMR (200Mhz, 在 D_2O 中): 1.40ppm(m,8H); 1.70ppm (m,8H); 2.70ppm(br m,8H).

实施例 8

按照实施例 1, 2 和 3 所描述的程序, 或者实施例 4, 5 和 6 中所描述的程序, 以适宜的单保护二胺开始, 得到下列反式三铂络合物:

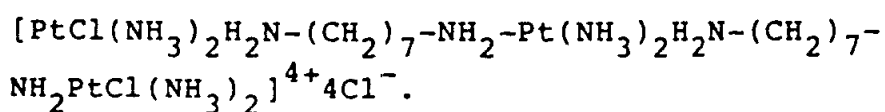
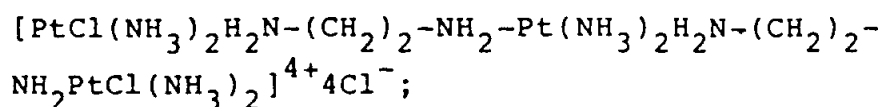
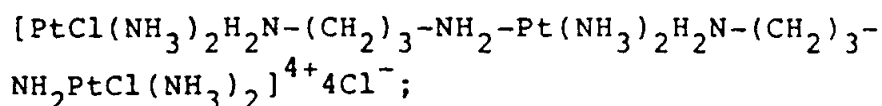
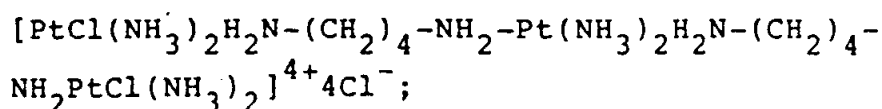
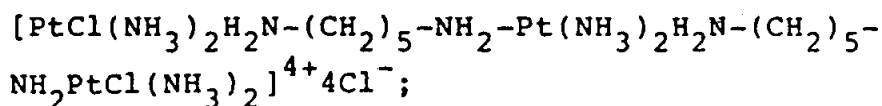


^{195}Pt -NMR (在 0.3 % NaCl 水溶液中): - 2422ppm;-2670ppm .

实施例 9

按照实施例 7 中所描述的方法, 从实施例 8 得到的反式三铂络合物

开始, 制备下列化合物:



^1H - NMR (200Mhz, 在 D_2O 中): 1.39ppm(s,12H); 1.68ppm (br m,8H); 2.67ppm(brm,8H).

实施例 10

制备 t,t,t- [$\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2$] $^{4+}4\text{Cl}^-$

在氮气氛下, 制备 t,t,t- [$\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2-\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2$] $^{4+}4\text{NO}_3^-$ (1.3g) 在 0.1N 盐酸水溶液 (65ml) 中的悬浮液, 然后在 54 °C 下溶解. 在该温度下 1 小时后, 将溶液在 20 °C 下冷却并在玻璃纤维过滤器上过滤以便除去机械杂质: 向澄清的溶液中加入 7.8ml 4N 盐酸水溶液并且在几分钟内开始沉淀. 在 20 °C 下, 将悬浮液搅拌 30 分钟, 在 10 °C 下再搅拌 30 分钟. 然后在 Buckner 漏斗上过滤沉淀物并用 0.4N 盐酸水溶液 (0.5ml) 和丙酮洗涤. 在 40 °C 真空下, 将收集到的白色固体干燥过夜, 得到 1.03g 产品.

元素分析 (计算值 / 实测值 %) $\times 2\text{H}_2\text{O}$: C 12.33/12.34; H 4.65/4.73; N 11.98/12.05; Cl 18.21/17.55; Pt 50.07/49.97 .