[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07F 15/00
A61K 31/555

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95106821.0

[45]授权公告日 2000 年 5 月 3 日

[11]授权公告号 CN 1052009C

[22]申请日 1995.6.1 [24]颁证日 2000.1.22
[21]申请号 95106821.0
[30]优先权
[32]1994.6.3 [33]JP [31]122209/94
[73]专利权人 爱诗爱诗制药株式会社
地址 日本东京都
[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
[56]参考文献
EP98135 1984. 1.11
审查员 曾武宗

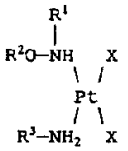
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 铂配合物和含有它们的治疗恶性瘤的药物

[57]摘要

公开了式(1)的二胺－铂配合物和含有该配合物作为活性成分的治疗恶性瘤 的药物。所述的二胺－铂配合物具有高的水溶性和优良的抗肿瘤效果。式(1)中各基团如说明书中所定义。

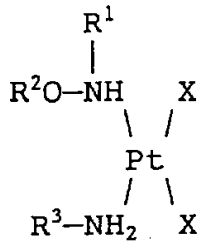


(1)

ISSN1008-4274

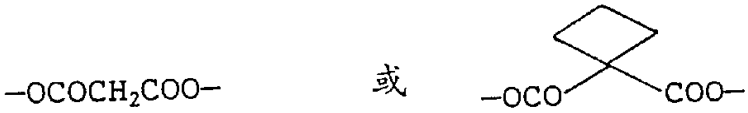
权 利 要 求 书

1. 下式(1)所示的二胺－铂配合物:



(1)

式中 R^1、R^2和 R^3可以相同或不同，各表示氢原子、具有 1 至 9 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3 至 9 个碳原子的环烷基或具有 7 至 19 个碳原子的芳烷基，X 是卤原子，或两个 X 基团相互结合形成可以带有取代基的丙二酸残基



上述定义的前提是，R^1、R^2和 R^3不同时为氢原子。

2. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述烷基具有 1－9 个碳原子。

3. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述烷基选自甲基、乙基、直链或支链的丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和壬基。

4. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述环烷基具有 3－9 个碳原子。

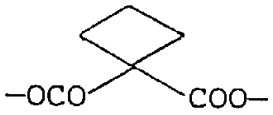
5. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环壬基。

6. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述芳烷基选自苄基、3－羟基苄基、4－羟基苄基、苯乙基、二苯甲基和三苯甲基。

7. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述卤原子选自氟、氯、溴和碘。

8. 权利要求 1 的二胺－铂配合物，其中所述丙二酸残基选自下二式所示的基团：

$$-OCOCH_2COO-$$



。

9. 一种药物组合物，其中包含权利要求 1 的二胺－铂配合物和可药用的载体。

说　　明　　书

铂配合物和含有它们的治疗恶性瘤的药物

本发明涉及新的具有优良抗肿瘤作用的铂配合物和含有所述铂配合物的治疗恶性瘤的药物。

已经开发了各种抗肿瘤物质用来治疗各种恶性瘤，这些恶性瘤现在是致死率最高的。

在这些物质中，一种抗肿瘤铂化合物，顺氯氨铂，具有广谱抗肿瘤活性，在各种肿瘤的化疗中起着重要的作用。

然而，顺氯氨铂的问题是引起一些副作用如肾毒性、血液毒性、消化器官疾病、神经毒性等。因此，开发了一些具有低毒性和高抗肿瘤作用的抗肿瘤药物。

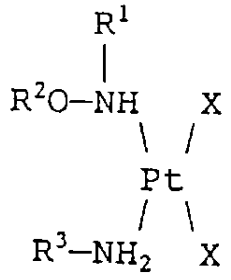
例如，在USP4，329，299、JP－A－60－109521（这里所用的“JP－A”一词是指未审查的公开的日本专利申请）、JP－A－61－15892、JP－A－61－83194、JP－A－2－96523 和 JP－A－2－4797 中已报道了通式 cis－[PtAA'Y_2] 所示的二胺－铂（Ⅱ）化合物的抗肿瘤效果，所述通式中，A 和 A' 是相互不同的胺，Y 表示离去基团如卤原子、羧酸酯基团等。

然而，这些抗肿瘤物质的缺点是，它们的效果和安全性不总是令人满意的，并且由于它们的水溶性低而限制了其注射给药。

因此，本发明的目的是提供具有优良抗肿瘤作用、高安全性和好的水溶性的铂配合物以及含有所述铂配合物的治疗恶性瘤的药物。

鉴于上述，本发明人已进行了广泛地研究，并发现下式（1）所示的二胺－铂配合物显示出优良的抗肿瘤效果并具有高安全性和好的水溶性。在此发现的基础上完成了本发明。

因此，按照本发明，提供了下式(1)所示的二胺－铂配合物：



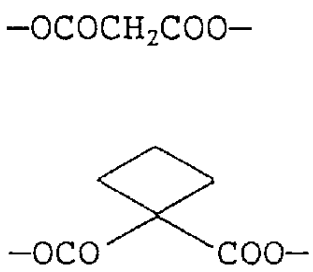
(1)

式中 R^1、R^2和 R^3可以相同或不同，各表示氢原子、直链或支链烷基、环烷基或芳烷基，X 是卤原子，或两个 X 基团相互结合形成可以带有取代基的丙二酸残基，上述定义的前提是，R^1、R^2和 R^3不同时为氢原子。

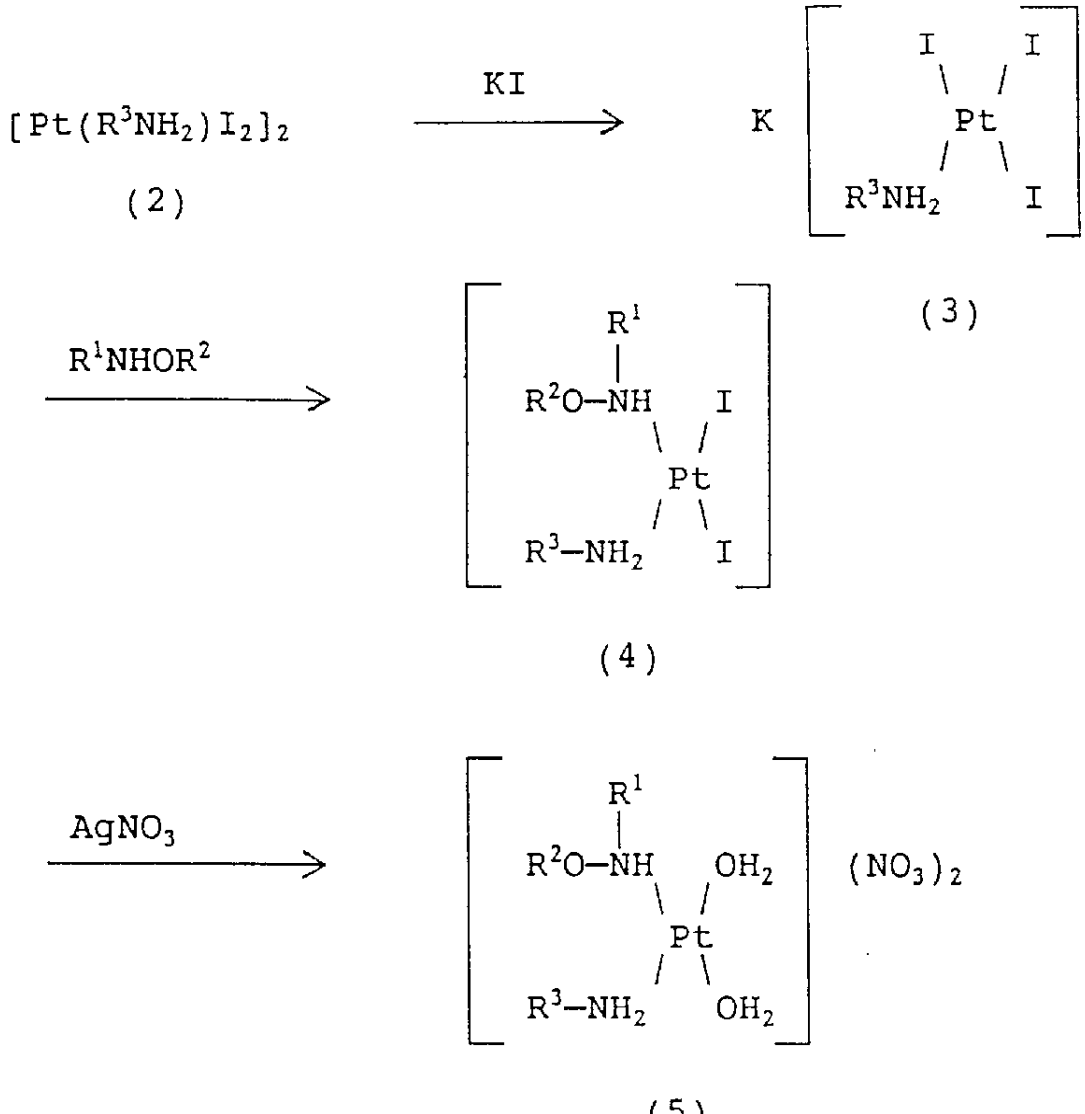
本发明还提供了用于治疗恶性瘤的药物，它含有上述式(1)所示的二胺－铂配合物作为活性成分。

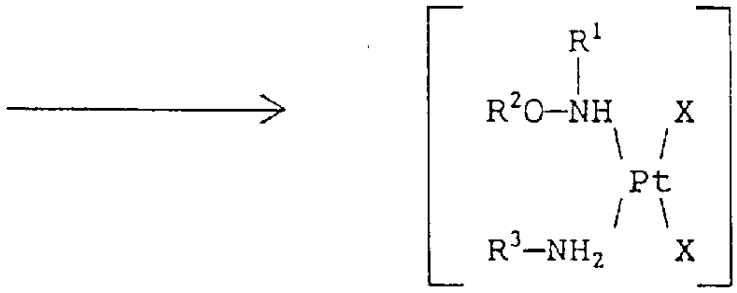
本发明的其它目的和优点将随着下面的描述而显而易见。

在上述式 (1) 所示的本发明的二胺－铂配合物中，优选的 R^1～R^3的烷基的实例是具有 1－9 个碳原子的那些烷基如甲基、乙基、直链或支链的丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等，更优选的是甲基、乙基、直链或支链的丙基、丁基、戊基和己基。优选的环烷基的实例是具有 3－9 个碳原子的环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基等，更优选的是其中的环丁基、环戊基和环己基。优选的芳烷基的实例包括苄基、3－羟基苄基、4－羟基苄基、苯乙基、二苯甲基、三苯甲基等。其中更优选的是苄基。在式(1)中，X 表示的卤原子的实例包括氟、氯、溴和碘。由两个 X 基团形成的丙二酸残基的实例是下二式所示的那些：



本发明的二胺－铂配合物(1)可以按照例如下述反应式制备，所述反应式是已知方法 (Canadina Journal of Chemistry, vol. 64, p1984, 1986)的部分改进。





(1)

在上述各式中，R^1、R^2、R^3和 X 如前所定义。

也就是说，本发明利益范围内的铂配合物 (1) 可以通过下述方法得到，即，使铂化合物 (2) 与碘化钾反应，再使所得化合物 (3) 与式 R^1NHOR^2所示的胺反应，所得化合物 (4) 再与硝酸银反应形成二水合配合物 (5)，然后使二水合配合物 (5) 在水溶液中与丙二酸或其盐或含卤原子的酸或其盐反应。

更具体地讲，理想的是以下述方法制备本发明的铂配合物。

首先，使 1 摩尔化合物 (2) 与优选 2－20 摩尔、更优选 4－10 摩尔的碘化钾反应。通过在 0－100℃、优选室温至 60℃温度下搅拌反应混合物来进行该反应，反应时间一般为 20 分钟至 2 小时。优选地，该反应中所用溶剂是水或水与乙醇的混合物。

由于如此得到的化合物 (3) 与化合物 (2) 相比是高度水溶性的，所以随后的反应可以十分流畅地进行。

接着，使得到的化合物 (3) 与式 R^1NHOR^2的胺反应。通过将碱金属氢氧化物水溶液加到胺的盐酸盐中来使用所述胺。就每摩尔胺而

言，所述碱金属氢氧化物的用量可优选为大约0.5－1摩尔，而就每摩尔化合物(3)而言，所述胺的用量可优选为1－4摩尔。化合物(3)与胺的反应通过在优选0－40℃、更优选0－20℃的温度下搅拌反应混合物进行，反应时间一般为大约10分钟至2小时。

化合物(4)可以这种方法得到，但也可以直接从化合物(2)得到。在后一种情况下，理想的是通过就每摩尔化合物(2)而言加入0.1－10摩尔、优选0.2－5摩尔碘化钾，再就每摩尔化合物(2)而言加入已与0.5－1摩尔碱金属氢氧化物水溶液混合的大约2－6摩尔R^1NHOR^2盐酸盐来进行反应。该反应通过在0－40℃、优选0－20℃温度下搅拌反应混合物来进行，反应时间一般为10分钟至4小时。

化合物(5)如下制备，即，将所得化合物(4)悬浮于水中，向悬浮液中加入硝酸银进行反应，同时在优选0－60℃、更优选0－40℃温度下搅拌反应混合物，反应时间一般为30分钟至2小时。在这种情况下，硝酸银优选以每摩尔化合物(4)大约1.8－2摩尔的量使用。反应完成后，过滤除去碘化银沉淀，得到了二水合配合物(5)的水溶液。

然后，使得到的二水合配合物(5)与稀盐酸或氯化钠、氯化钾等盐或丙二酸(盐)或取代的丙二酸(盐)反应，得到了本发明的二胺－铂配合物(1)。就每摩尔所述二水合配合物而言，稀盐酸或所述盐的用量可优选为大约1－20摩尔，更优选为大约2－10摩尔，反应可以在优选大约0－60℃、更优选大约10－40℃温度下进行，反应时间优选为20分钟至2小时。

反应完成后，按常规方法纯化产物，由此得到了高纯度的二胺－铂配合物(1)。

所得到的二胺－铂配合物(1)可用作治疗恶性瘤的药物，因为它具有优良的抗肿瘤作用、低毒性以及高的水溶性。

当将所述二胺－铂配合物(1)作为治疗恶性瘤的药物对包括人在内的哺乳动物给药时，理想的是将所述配合物与可药用的载体混

合将其制成药物组合物。这样的药物组合物的实例包括供静脉注射、肌内注射、肿瘤处注射等用的组合物、供口服给药的组合物、供直肠给药用的组合物等，其中优选的是注射用组合物。这里所用的可药用载体的实例包括注射用蒸馏水、生理盐水、缓冲液等。

本发明的治疗恶性瘤的药物的剂量随各病人的疾病状况、年龄、体重等而变，在注射情况下，所述剂量就二胺－铂配合物 (1) 而言可优选为每天 3－150 mg/m^2，可将日剂量分成每天 1－3 个分剂量给药。

提供下述实施例进一步具体说明本发明。然而，应该理解，实施例仅是为说明目的的，并不是用来限制本发明的范围。

实施例 1

(化合物 1)

将 4.66g (5mmol) [Pt (NH_3) I_2]$_2$悬浮在 50ml 水中，向悬浮液中加入 8.3g (50mmol) 碘化钾，在 60℃将所得混合物搅拌 30 分钟，得到了K [Pt (NH_3) I_3] 水溶液 (^{195}Pt NMR δ：－4228)。在搅拌和冰浴冷却条件下用 20 分钟向所述水溶液中滴加 1.26g (15mmol) 溶在 10ml 1N氢氧化钠中的 N－甲基羟胺盐酸盐。过滤收集沉淀的黄色结晶，用水洗涤，然后干燥，得到 3.01g 顺式－二碘氨合 (N－甲基羟胺) 铂 (Ⅱ) 结晶 (收率 58.7%)。

熔点：105－110℃ (分解)

元素分析数据：

计算值 (%)：C, 2.34; H, 1.57; N, 5.46;

测定值 (%)：C, 2.69; H, 1.75; N, 5.37。

将 1.54g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (N－甲基羟胺) 铂 (Ⅱ) 悬浮于 20ml 水中，向悬浮液中加入 1.02g (6mmol) 硝酸银，接着将所得混合物在室温下搅拌 60 分钟。反应后，过滤除去沉出的碘化银，将滤液与0.70g (12mmol) 氯化钠混合，在室温下反应 1 小时。当反应

液浓缩至大约3ml并在0℃放置3小时时，沉出黄色结晶。过滤收集这些结晶，用水洗涤，然后干燥，得到0.53g顺式－二氯氨合(N－甲基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(化合物1)(收率53.9%)。

熔点：134－137℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF－d_7) δ：－2184

^{13}C NMR (DMF－d_7) δ：47.8

元素分析数据：

计算值(%)：C, 3.64; H, 2.44; N, 8.49;

测定值(%)：C, 3.57; H, 2.48; N, 8.72。

实施例2

(化合物2)

重复实施例1的步骤，但用1.26g (15mmol) O－甲基羟胺盐酸盐代替1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了4.11g顺式－二碘氨合(O－甲基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(收率80.1%)。

熔点：117－120℃(分解)

元素分析数据：

计算值(%)：C, 2.34; H, 1.57; N, 5.46;

测定值(%)：C, 2.40; H, 1.32; N, 5.31。

用1.54g (3mmol)所得顺式－二碘氨合(O－甲基羟胺)铂(Ⅱ)，重复实施例1的步骤，得到了0.64g顺式－二氯氨合(O－甲基羟胺)铂(Ⅱ)(化合物2)，为黄色结晶(收率64.8%)。

熔点：148－149℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF－d_7) δ：－2249

^{13}C NMR (DMF－d_7) δ：62.1

元素分析数据：

计算值(%)：C, 3.64; H, 2.44; N, 8.49;

测定值(%): C, 3.52; H, 2.45; N, 8.76。

实施例 3

(化合物 3)

重复实施例 1 的步骤, 不同的是, 用 1.68g (15mmol) 溶在 10ml 1N 氢氧化钠中的 N－异丙基胺盐酸盐代替 1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐, 在冰浴中搅拌反应混合物的同时, 用 1 小时滴加所述化合物。过滤收集形成的黄色结晶, 用水洗涤, 然后干燥, 得到了 3.75g 顺式－二碘氨合(N－异丙基羟胺)铂(Ⅱ) (收率: 69.4%)。

熔点: 106－110℃ (分解)

元素分析数据:

计算值(%): C, 6.66; H, 2.24; N, 5.18;

测定值(%): C, 6.51; H, 2.13; N, 5.31。

用 1.62g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (N－异丙基羟胺) 铂(Ⅱ), 重复实施例 1 的步骤, 得到了 0.77g 顺式－二氯氨合 (N－异丙基羟胺) 铂(Ⅱ) (化合物 3), 黄色结晶 (收率 71.5%)。

熔点: 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

元素分析数据:

计算值(%): C, 10.06; H, 3.38; N, 7.82;

测定值(%): C, 9.84; H, 3.29; N, 7.72。

实施例 4

(化合物 4)

重复实施例 1 的步骤, 不同的是, 用 2.28g (15mmol) N－环己基羟胺盐酸盐代替 1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐, 所述的 N－环己基羟胺盐酸盐是溶解在 35ml 甲醇中, 然后向其中加入了 10ml 1N 氢氧化钠。在冰浴冷却下, 将所得溶液滴加到 K [Pt (NH_3) I_3] 水溶

液中，搅拌2小时后形成了黄色结晶，过滤收集之，用水洗涤，然而干燥，得到了3.12g顺式－二碘氨合(N－环己基羟胺)铂(Ⅱ)(收率53.7%)。

熔点：113－115℃(分解)

元素分析数据：

计算值(%)：C, 12.40; H, 2.78; N, 4.82;

测定值(%)：C, 12.19; H, 2.75; N, 4.58。

用1.74g (3mmol)所得顺式－二碘氨合(N－环己基羟胺)铂(Ⅱ)，重复实施例1的步骤，得到了0.96g顺式－二氯氨合(N－环己基羟胺)铂(Ⅱ)(化合物4)，黄色结晶(收率80.4%)。

熔点：143－145℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF－d_7) δ：－2192

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

元素分析数据：

计算值(%)：C, 18.10; H, 4.05; N, 7.03;

测定值(%)：C, 17.77; H, 4.17; N, 6.93。

实施例5

(化合物5)

重复实施例1的步骤，但用1.46g (15mmol)O－乙基羟胺盐酸盐代替1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了3.68g顺式－二碘氨合(O－乙基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(收率68.9%)。

熔点：103－108℃(分解)

元素分析数据：

计算值(%)：C, 4.56; H, 1.91; N, 5.32;

测定值(%)：C, 4.31; H, 1.81; N, 5.31。

用1.58g (3mmol)所得顺式－二碘氨合(O－乙基羟胺)铂(Ⅱ)，重复实施例1的步骤，得到了0.80g顺式－二氯氨合(O－乙基羟

胺)铂(Ⅱ)(化合物5),为黄色结晶(收率77.4%)。

熔点:180－183℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF－d_7) δ:－2242

^{13}C NMR (DMF－d_7) δ:13.3, 71.2

元素分析数据:

计算值(%):C, 6.98; H, 2.93; N, 8.14;

测定值(%):C, 6.78; H, 3.15; N, 8.08。

实施例6

(化合物6)

重复实施例1的步骤,但用1.46g (15mmol) N, O－二甲基羟胺盐酸盐代替1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐,由此得到了3.30g顺式－二碘氨合(N, O－二甲基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(收率62.6%)。

熔点:105－111℃(分解)

元素分析数据:

计算值(%):C, 4.56; H, 1.91; N, 5.32;

测定值(%):C, 4.35; H, 1.76; N, 5.28。

用1.58g (3mmol)所得顺式－二碘氨合(N, O－二甲基羟胺)铂(Ⅱ),重复实施例1的步骤,得到了0.63g顺式－二氯氨合(N, O－二甲基羟胺)铂(Ⅱ)(化合物6),为黄色结晶(收率60.7%)。

熔点:158－164℃(分解)

^{195}Pt NMR (DMF－d_7) δ:－2234

^{13}C NMR (DMF－d_7) δ:46.3, 59.8

元素分析数据:

计算值(%):C, 6.98; H, 2.93; N, 8.14;

测定值(%):C, 6.88; H, 3.00; N, 8.29。

实施例 7

(化合物 7)

重复实施例 1 的步骤，但用 1.88g (15mmol) O－叔丁基羟胺盐酸盐代替 1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了3.82g 顺式－二碘氨合(O－叔丁基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(收率 68.9%)。

熔点: 105－108℃(分解)

元素分析数据:

计算值(%): C, 8.66; H, 2.54; N, 5.04;

测定值(%): C, 8.61; H, 2.36; N, 4.91。

用 1.67g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (O－叔丁基羟胺) 铂(Ⅱ)，重复实施例 1 的步骤，得到了 0.93g 顺式－二氯氨合 (O－叔丁基羟胺) 铂(Ⅱ) (化合物 7)，为黄色结晶(收率 83.0%)。

熔点: 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

元素分析数据:

计算值(%): C, 12.91; H, 3.79; N, 7.53;

测定值(%): C, 13.03; H, 3.84; N, 7.18。

实施例 8

(化合物 8)

重复实施例 1 的步骤，但用 1.67g (15mmol) O－丙基羟胺盐酸盐代替 1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了2.86g 顺式－二碘氨合(O－丙基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(收率 52.9%)。

熔点: 108－113℃(分解)

元素分析数据:

计算值(%): C, 6.66; H, 2.24; N, 5.18;

测定值(%): C, 6.72; H, 2.24; N, 5.14。

用 1.62g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (O－丙基羟胺) 铂 (Ⅱ)，重复实施例 1 的步骤，得到了 0.78g 顺式－二氯氨合 (O－丙基羟胺) 铂 (Ⅱ) (化合物 8)，为黄色结晶 (收率 72.4%)。

熔点: 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

元素分析数据:

计算值 (%): C, 10.06; H, 3.38; N, 7.82;

测定值 (%): C, 9.98; H, 3.34; N, 7.84。

实施例 9

(化合物 9)

重复实施例 1 的步骤，但用 2.28g (15mmol) O－环己基羟胺盐酸盐代替 1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了3.47g 顺式－二碘氨合 (O－环己基羟胺) 铂 (Ⅱ) (收率 59.7%)。

用 1.74g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (O－环己基羟胺) 铂 (Ⅱ)，重复实施例 1 的步骤，得到了 0.66g 顺式－二氯氨合 (O－环己基羟胺) 铂 (Ⅱ) (收率 55.2%)。

实施例 10

(化合物 10)

重复实施例 1 的步骤，但用 2.39g (15mmol) O－苄基羟胺盐酸盐代替 1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了4.93g 顺式－二碘氨合 (O－苄基羟胺) 铂 (Ⅱ) (收率 82.5%)。

用 1.77g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (O－苄基羟胺) 铂 (Ⅱ)，重复实施例 1 的步骤，得到了 0.73g 顺式－二氯氨合 (O－苄基羟胺) 铂 (Ⅱ) (收率 60.3%)。

实施例 11

(化合物 11)

重复实施例1的步骤，但用2.09g (15mmol) N－新戊基羟胺盐酸盐代替1.26g (15mmol) N－甲基羟胺盐酸盐，由此得到了3.58g顺式－二碘氨合(N－新戊基羟胺)铂(Ⅱ)结晶(收率62.9%)。

用1.71g (3mmol) 所得顺式－二碘氨合 (N－新戊基羟胺) 铂(Ⅱ)，重复实施例1的步骤，得到了0.75g顺式－二氯氨合 (N－新戊基羟胺) 铂(Ⅱ)，黄色结晶(收率65.1%)。

实施例12

(化合物12)

将5.08g (5mmol) $[Pt(异丙胺)I_2]_2$悬浮在由30ml水和55ml乙醇组成的混合液中，向悬浮液中加入0.83g (5mmol) 碘化钾。在室温下搅拌混合物的同时，用3小时向所得混合物中滴加溶在10ml 1N氢氧化钠中的1.46g (15mmol) O－乙基羟胺盐酸盐。反应后，过滤收集形成的结晶，用水洗涤，然后干燥，得到了3.86g顺式－二碘(异丙胺) (O－乙基羟胺) 铂(Ⅱ)，黄色结晶(收率67.9%)。

用1.71g (3mmol) 所得顺式－二碘 (异丙胺) (O－乙基羟胺) 铂(Ⅱ)，重复实施例1的步骤，得到了0.54g顺式－二氯 (异丙胺) (O－乙基羟胺) 铂(Ⅱ) (收率46.4%)。

实施例13

(化合物13)

重复实施例12的步骤，不同的是，用5.48g (5mmol) $[Pt(环己胺)I_2]_2$代替$[Pt(异丙胺)I_2]_2$，由此得到了5.29g顺式－二碘(环己胺) (O－乙基羟胺) 铂(Ⅱ) (收率86.8%)。

用1.83g (3mmol) 所得顺式－二碘 (环己胺) (O－乙基羟胺) 铂(Ⅱ)，重复实施例12的步骤，得到了0.83g顺式－二氯 (环己胺) (O－乙基羟胺) 铂(Ⅱ) (收率64.6%)。

实施例14

(化合物14)

重复实施例12的步骤，但用1.88g (15mmol) O－叔丁基羟胺盐酸盐代替O－乙基羟胺盐酸盐，由此得到了5.37g顺式－二碘(异丙胺)(O－叔丁基羟胺)铂(Ⅱ)(收率89.9%)。

用1.79g (3mmol)所得顺式－二碘(异丙胺)(O－叔丁基羟胺)铂(Ⅱ)，重复实施例1的步骤，得到了0.79g顺式－二氯(异丙胺)(O－叔丁基羟胺)铂(Ⅱ)(收率63.8%)。

实施例15

(化合物15)

将1.58g (3mmol)顺式－二碘氨合(O－乙基羟胺)铂(Ⅱ)悬浮于20ml水中，向悬浮液中加入1.02g (6mmol)硝酸银，接着在室温下搅拌所得混合物60分钟。反应后，过滤除去沉出的碘化银，将所得滤液与溶在6ml 1N氢氧化钠中的0.58g (4mmol) 1,1－环丁烷二羧酸混合。在室温下反应60分钟后，在减压下将反应液蒸发至干，所得残留物用乙醇重结晶，得到0.61g (1,1－环丁烷二羧化)氨合(O－乙基羟胺)铂(Ⅱ)，无色结晶(收率49.0%)。

实施例16

(化合物16)

重复实施例15的步骤，但用1.62g (3mmol)顺式－二碘氨合(O－丙基羟胺)铂(Ⅱ)代替顺式－二碘氨合(O－乙基羟胺)铂(Ⅱ)，由此得到了0.53g (1,1－环丁烷二羧化)氨合(O－丙基羟胺)铂(Ⅱ)，无色结晶(收率41.2%)。

实施例17

(化合物17)

重复实施例15的步骤，但用1.67g (3mmol)顺式－二碘氨合(O－叔丁基羟胺)铂(Ⅱ)代替顺式－二碘氨合(O－乙基羟胺)铂(Ⅱ)，由此得到了0.61g (1,1－环丁烷二羧化)氨合(O－叔丁基羟胺)铂(Ⅱ)，无色结晶(收率54.8%)。

实施例 18

(化合物 18)

重复实施例 12 的步骤，不同的是，用 4.80g (5mmol) [Pt (甲胺) I_2]$_2$代替 [Pt (异丙胺) I_2]$_2$，由此得到了 3.48g 顺式－二碘 (甲胺) (O－乙基羟胺) 铂 (Ⅱ) (收率 64.4%)。

用 1.62g (3mmol) 所得顺式－二碘 (甲胺) (O－乙基羟胺) 铂 (Ⅱ)，重复实施例 12 的步骤，得到了 0.66g 顺式－二氯 (甲胺) (O－乙基羟胺) 铂 (Ⅱ) (收率 61.1%)。

上述各实施例的数据概括在下表 1－3 中。

表 1

(式(4)所示化合物)

相应的化合物编号	熔点(分解)	元素分析 计算值 (测定值) C	H	N	收率*
		(%)	(%)	(%)	(%)
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

*: 基于式(2)化合物

表 2

(本发明化合物)

化合物编号	熔点(分解)	NMR(DMF-d_7, δ, ppm)		元素分析 计算值(%) (测定值(%))			收率*
		^{195}Pt	^{13}C	C	H	N	
	(℃)						(%)
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

*: 基于式(4)化合物

表 3

(本发明化合物)

化合物编号	熔点(分解)	NMR(DMF-d_7, δ:ppm)		元素分析 计算值(%) (测定值(%))			收率*
		^{195}Pt	^{13}C	C	H	N	
	(℃)						(%)
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

*: 基于式(4)化合物

试验实施例 1

对鼠 L1210 白血病细胞的抗肿瘤效果

在 0 天将鼠 L1210 白血病细胞 (1×10^5细胞) 通过腹膜接种到六周龄的雄性 CDF_1小鼠体内。从接种后的第一天起，每天通过腹膜给药 (本发明化合物或对比化合物) 一次，共给 5 天。观察 30 天后，如下计算寿命的百分增加 (ILS)：

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

式中 T 指药物处理组的平均存活天数，

C 指对照组的平均存活天数。

此外，基于每一样品各剂量的 ILS 值由线性回归线计算 ILS_{50}值 (通过 5 次给药显示出 50% ILS 值的剂量)，并从剂量设定时得到的 LD_{50}值 (通过单次腹膜给药的 50%致死量) 计算治疗指数 (TI，$TI = LD_{50}$值/ILS_{50}值)。结果示于表 4 和 5 中。在这些表中，ILS_{max}是指最大 ILS 值 (%)，而相应的剂量 (mg/kg) 在括号内给出。在该试验中，为了精确比较，在每组试验中都分别对顺氯氨铂和碳铂进行了测试。

表 4

化合物	ILS_{max} (%)(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
顺氯氨铂	88.2(4.0)	18.0	1.3	13.8
碳铂	50.6(64.0)	245.0	41.0	6.0
对比药A*	97.6(8.0)	31.3	<1.0	>31.3
化合物4	>120.0(8.0)	88.2	2.1	42.0
化合物5	>109.4(4.0)	22.1	0.9	24.6

*:顺式－二氯氨合环己胺铂（Ⅱ）

表 5

化合物	ILS_{max} (%)(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
顺氯氨铂	90.0(4.0)	18.0	1.1	16.4
碳铂	72.5(64.0)	245.0	33.9	7.2
化合物7	>181.3(8.0)	22.1	1.5	14.7
化合物8	>131.3(4.0)	11.0	0.8	13.8
化合物9	108.8(4.0)	22.1	1.3	17.0
化合物12	102.5(8.0)	22.1	1.5	14.7

试验实施例 2

对于耐顺氯氨铂的鼠 L1210 白血病细胞 (L1210/DDP) 的抗肿瘤效果

重复试验实施例 1，只是用耐顺氯氨铂的鼠 L1210 白血病细胞 (L1210/DDP) 代替鼠 L1210 白血病细胞。结果示于表 6 和 7 中。

表 6

化合物	ILS_{max} (%)(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
顺氯氨铂	0.9(4.0)	18.0	ND**	ND
碳铂	8.5(16.0)	245.0	ND	ND
对比药A*	>157.5(1.0)	31.3	<1.0	>31.3
化合物4	>183.0(2.0)	88.2	<1.0	>88.2
化合物5	>152.8(2.0)	22.1	0.8	27.6

*:顺式－二氯氨合环己胺铂 (II)

**: 不可计算的

表 7

化合物	ILS_{max} (%)(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
顺氯氨铂	5.1(4.0)	18.0	ND	ND
碳铂	14.3(64.0)	245.0	ND	ND
化合物7	>206.1(1.0)	22.1	<1.0	>22.1
化合物8	>175.5(1.0)	11.0	<0.5	>22.0
化合物9	>206.1(1.0)	22.1	<1.0	>22.1
化合物12	>206.1(2.0)	22.1	<1.0	>22.1

试验实施例 3

对鼠 P388 白血病细胞的抗肿瘤效果

重复试验实施例 1，只是用 1×10^{6}个鼠 P388白血病细胞代替 1×10^{5}个鼠 L1210 白血病细胞。结果示于表 8－10 中。

表 8

化合物	ILS_{max} (%)(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
顺氯氨铂	>120.4(4.0)	18.0	<0.5	>36.0
碳铂	73.1(16.0)	245.0	10.5	23.3
对比药A	101.9(4.0)	31.3	<1.0	>31.3
化合物1	>136.1(4.0)	15.6	<0.5	>31.2
化合物2	126.9(4.0)	22.1	<0.5	>44.2
化合物4	108.3(16.0)	88.2	1.1	80.2
化合物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
顺氯氨铂	>156.7(4.0)	18.0	<0.5	>36.0
碳铂	79.8(32.0)	245.0	12.1	20.2
化合物7	92.3(2.0)	22.1	<1.0	>22.1
化合物8	101.9(2.0)	11.0	<0.5	>22.0
化合物9	114.4(4.0)	22.1	<1.0	>22.1

表 10

化合物	ILS_{max} (%)(mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	ILS_{50} (mg/kg)	TI
顺氯氨铂	>120.9(4.0)	18.0	<0.5	>36.0
碳铂	57.3(32.0)	245.0	13.8	17.8
化合物15	93.6(32.0)	176.8	8.2	21.6
化合物16	72.7(8.0)	176.8	8.2	21.6
化合物17	72.7(32.0)	250.0	12.4	20.2

显然，本发明的二胺－铂配合物(1)具有高的水溶性和优良的抗肿瘤效果，因此可用作治疗恶性瘤的药物。

虽然已详细地并参照具体的实施例描述了本发明，但对于本领域技术人员来说，显而易见的是，在不离开本发明的精神和范围内可以在本发明内进行各种变化和改进。