

## 에틸렌디아민을 배위자로 한 백금(II) 착체의 합성과 항암효과

이경태<sup>†</sup> · 정지창\* · 노영수

경희대학교 약학대학 약화학실, \*의과대학 약리학실  
(1994년 6월 20일 접수)

### Synthesis and Antitumor Activity of Pt(II) Complexes Containing Ethylenediamine

Kyung-Tae Lee<sup>†</sup>, Jee-Chang Jung\* and Young-Soo Roh

Department of Medical Chemistry, College of Pharmacy

\*Department of Pharmacology, College of Medicine,

Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received June 20, 1994)

An attempt was made to develop new water-soluble antitumor Pt(II) complexes containing ethylenediamine, and their structures were determined by infrared spectroscopy, <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance and elemental analysis. Their antitumor activities *in vitro* against L-1210, P-388 leukemia cells and M-14 melanoma cells were investigated and acceptable antitumor activity was found as compared with cisplatin.

**Keywords**—Platinum(II) complexes, Antitumor activity, L-1210, P-388 leukemia cells, M-14 melanoma cells

1969년 영국의 Rosenberg 등은 *E. coli* 성장에 대한 전장 (electric field)의 영향을 검사하던 중 *E. coli*의 성장을 저해한 물질이 전해 생성물인 *cis*-dichlorodiaminoplatinum(II) (cisplatin)이었다고 보고한 이래<sup>1)</sup> 이후 백금 착체의 항암활성이 연구되어 왔다.<sup>2)</sup>

Cisplatin은 종양세포를 이용한 항종양 실험에서 항암활성이 강한 물질로 나타났으며 임상시험에서도 탁월한 효과가 인정되어 고환암, 난소암, 방광암, 자궁암, 전립선암 등의 고형암 치료제로서 지금까지 널리 사용되고 있다.<sup>3,4)</sup> 그러나 cisplatin은 강한 신독성과 오심, 구토 및 내이신경독성 등의 부작용을 나타내기 때문에<sup>5,6,7)</sup> 그 사용에 상당한 제약을 받아 왔다. Cisplatin의 신독성은 주로 용량증가에 따른 세뇨관 괴사인 것으로 알려졌으며 신피질, 원위세

세관, 집합관에도 독성을 나타내나 근위 세뇨관에 가장 심한 영향을 준다고 보고되었다.<sup>8,9)</sup> 또한 cisplatin에 대한 교차내성을 나타내지 않고, 우수한 항암효과와 광범위한 스펙트럼을 가지면서도 부작용이 경감되고 수용화 및 안정화 등을 목적으로 하는 새로운 백금 착체들이 발견되어 왔다.<sup>10)</sup>

제2세대 백금 착체인 carboplatin은 cisplatin과 항암 스펙트럼 및 항암활성이 유사하며 용해성이 뛰어나고 신독성, 구역 및 구토 등의 독성이 경감되어 hydration이 필요없으나 내성종양에 교차내성을 나타낸다.

Carrier ligand는 백금 착체가 DNA 사슬과 결합할 때 amine 배위자의 구조에 의해 DNA사슬과 상호작용하여 DNA가 광학활성을 가진다. 따라서 배위자의 활성화에 의해 영향을 받으므로 항암 활성에

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

중요한 요소가 된다. 유효한 carrier ligand로서 1, 2-cyclohexanediamine (dach) 이성체를 배위자로 한 백금착체가 보고된 바 있다.<sup>11,12)</sup>

Leaving group은 생체내 투여된 백금착체가 세포막을 투여한 후 가수분해를 받아 이탈되며 이 배위 부위가 DNA와 결합하여 복제를 억제함으로써 항암 활성을 나타낸다. 즉, 백금착체의 항암성은 생체내에서 leaving group의 치환속도에 관계되므로 leaving group의 선택성에 따라 항암 활성과 용해도도 변화한다. Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, -2NO<sub>3</sub> 등 monodentate leaving group은 치환이 용이하므로 신속히 가수분해를 받지만, oxalate, malonate 등 bidentate leaving group은 킬레이트 구조를 가지는 백금 착체를 이루기 때문에 안정하다. 이러한 실험결과로 leaving group 등의 이탈능력은 항암 활성에 중요한 요인이지만 이탈정도가 너무 큰 경우에는 백금착체가 DNA와 결합하기도 전에 다른 단백질과 결합할 수도 있고, 반대로 leaving group이 잘 이탈되지 않는다면 항암제로서 작용하지 못할 뿐만 아니라 DNA와 결합하기 전에 체외로 배설되고 말 것이다. 따라서 leaving group의 이탈능력 정도 즉, 불안정성은 항암 활성의 중요 인자가 된다.

임상적으로 현재 여러 악성 종양에 사용되고 있는 항암성 백금착체는 효과면에서는 인정되고 있으나 투여에 따른 여러 문제점이 제시되고 있으며 특히 문제시되고 있는 신독성을 경감시키려는 노력으로 새로운 백금 착체의 합성을 비롯한 다각적인 연구가 이루어지고 있는 실정이다. 따라서 본 연구는 우수한 항암효과를 나타내고 신독성을 경감시킨 새로운 백금 착체를 개발할 목적하에 carrier ligand로서 에칠렌디아민을 선택하고 1,3-bis(diphenylphosphino) propane (DPPP), 1,2-bis(diphenylphosphino) ethane (DPPE)를 leaving group으로 하는 수용성 백금(II) 착체 화합물을 합성하여 그 구조를 확인하고 L-1210, P-388 leukemia cell lines 및 M-14 melanoma cell lines에 대한 항암 효과를 측정하였다.

## 실험방법

### 시료

1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane, 1,3-bis(di-

phenylphosphino)propane는 Tokyo Chemicals (Japan), platinum(II) chloride는 Aldrich Chemical Co.(U.S.A)에서 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide(MTT)은 Sigma에서, soybean trypsin inhibitor, RPMI 1640 medium, mimimum essential medium (MEM), fetal bovine serum (FBS), penicillin G 및 streptomycin (10,000 unit/ml)는 Gibco(Grand island, N.Y.)에서 각각 구입하였다.

L-1210, P-388 leukemia cell lines 및 M-14 melanoma cell lines 은 미국의 National Cancer Institute (NCI)로부터 냉동상태로 공급받은 것을 사용하였다.

### 백금(II)착체의 합성

1,3-Bis(diphenylphosphino)propane dichloro platinum(II) [Pt(DPPP)Cl<sub>2</sub>]-PtCl<sub>2</sub>(M.W. 266) 1 g(3.76 mmol)과 DPPP 1.55 g (3.76 mmol)을 클로로포름 150 ml에 가하고 유욕에서 3시간 환류반응시켰다. 경사여과하여 잔사는 앞의 조작을 5회 반복 실시하고, 여액은 40 ml 정도로 감압농축한 후 n-헥산 40 ml를 가하여 생성하는 백색 침전을 3G4 규격의 유리필터로 감압 여과한 후 감압하에 아세톤으로 수회 세척하여 [Pt(DPPP)Cl<sub>2</sub>](M.W. 678.5) 2.06 g (수득률 80.7%)을 얻었다. IR(KBr cm<sup>-1</sup>) 1440(vP-C).

1,3-Bis(diphenylphosphino)propane dinitro platinum(II) [Pt(DPPP)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-[Pt(DPPP)Cl<sub>2</sub>] 1 g (1.47 mmol)과 AgNO<sub>3</sub> 0.5 g(2.94 mmol)을 차광한 용기에 넣고, 디클로로메탄 100 ml와 에탄올 100 ml의 혼합액을 가한 후 24시간 교반 반응시켰다. 차광하에 자연여과하고 잔사를 제거한 후 여액을 감압농축하여 메탄올 200 ml를 가한 후 2시간 동안 유욕에서 환류시켰다. 자연여과 후 여액을 감압 농축하여 메탄올을 제거하고 생성한 백색 결정을 증류수로 재정제하여 [Pt(DPPP)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](M.W. 731.6) 560 mg (수득률 52.1%)을 얻었다. IR(KBr cm<sup>-1</sup>) 1441(vP-C), 1385(vNO<sub>3</sub>).

1,3-Bis(diphenylphosphino)propane ethylenediamine platinum(II) dinitrate [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O-[Pt(DPPP)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 500 mg(0.68 mmol)과 에칠렌디아민 0.68 mmol에 해당하는 양을 반응용기에 넣고 150 ml의 증류수를 가한 후 2시간 교반 반응시켰다. 자연여과하여 잔사를 제거한 후

여액을 감압농축하여 생성한 백색 결정을 증류수로 재정제하여 [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O(M.W. 841.7) 137 mg(수득률 23.9%)을 얻었다. IR(KBr cm<sup>-1</sup>) 3068(vNH<sub>2</sub>), 1441(vP-C), 1398(vNO<sub>3</sub>). Anal. cald. for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>PtP<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: C, 41.15; H, 4.73; N, 6.62 Found: C, 41.03; H, 4.59; N, 6.78

1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane dichloro platinum(II) [Pt(DPPE)Cl<sub>2</sub>]-PtCl<sub>2</sub>(M.W. 266) 1 g (3.76 mmol)과 DPPE 1.50 g(3.76 mmol)을 2-methoxyethanol 150 ml에 가하고 유욕에서 3시간 환류반응시켰다. 감압 농축하여 용매를 제거하고 아세톤 150 ml를 가하여 유욕에서 1시간 환류 추출하였다. 방치한 후 경사여과하고 여액을 감압농축하여 백색 결정물을 얻고, 잔사는 다시 아세톤을 가하여 환류 추출 조작을 거쳐 동일한 조작을 5회 반복 실시하고 얻은 백색 결정물을 감압하에 3G4 규격의 유리여과기를 통하여 아세톤으로 수회 세척하여 [Pt(DPPE)Cl<sub>2</sub>](M.W. 664.4) 1.82(수득률 72.8%)을 얻었다. IR(KBr cm<sup>-1</sup>) 1443(vP-C).

1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane dinitro platinum(II) [Pt(DPPP)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-[Pt(DPPE)Cl<sub>2</sub>] 1 g (1.51 mmol)과 AgNO<sub>3</sub> 0.51 g(3.02 mmol)을 차광한 용기에 넣고, 디클로로메탄 100 ml와 에탄올 100 ml의 혼합액을 가한 후 24시간 교반 반응시켰다. 차광하에 자연여과하고 잔사를 제거한 후 여액을 감압농축하여 메탄올 200 ml를 가한 후 2시간 동안 유욕에서 환류시켰다. 자연여과 후 여액을 감압 농축하여 메탄올을 제거하고 생성한 백색 결정을 증류수로 재정제하여 [Pt(DPPE)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](M.W. 717.5) 560 mg(수득률 48.0%)을 얻었다. IR(KBr cm<sup>-1</sup>) 1445(vP-C), 1391(vNO<sub>3</sub>).

1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane ethylenediamine platinum(II) dinitrate [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O-[Pt(DPPE)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 500 mg(0.70 mmol)과 에틸렌디아민 0.70 mmol에 해당하는 양을 반응용기에 넣고 150 ml의 증류수를 가한 후 2시간 교반 반응시켰다. 자연여과하여 잔사를 제거한 후 여액을 감압농축하여 생성한 백색 결정을 증류수로 재정제하여 [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O(M.W. 831.6) 127 mg(수득률 23.3%)을 얻었다. IR(KBr cm<sup>-1</sup>) 3090(vNH<sub>2</sub>), 1450(vP-C), 1399(vNO<sub>3</sub>). Anal. cald. for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>PtP<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: C, 40.40; H, 4.57; N, 6.73 Found:

C, 40.54; H, 4.62; N, 6.59

### 항암활성 실험

쥐 백혈병 암세포 L-1210 및 P-388 2×10<sup>6</sup>개를 10% FBS 및 100 unit/l의 penicillin G와 streptomycin을 첨가한 RPMI배지 20 ml에 이식하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다. 한편 쥐 흑색종 암세포 M-14는 백혈병 암세포 L-1210 및 P-388의 경우와 동일한 조건하에 DMEM배지에서 배양하였다. 이식한 후 제 3일에 1000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 세포를 모은 다음 배지를 교환하였다. 세포 증식기인 제 4일에 다시 배지를 교환한 후 10<sup>6</sup> cells/ml 농도로 희석하고, 합성한 백금(II)착체를 500 μM에서 5 μM 농도로 제조하였다. 96 well titer plate에 세포 희석액 0.1 ml 및 각종 농도의 검체 0.1 ml를 가하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 5 μM 농도의 MTT용액 0.05 ml 씩을 가하여 4시간 배양한 후 상등액을 제거하고, DMSO 0.05 ml를 가하여 침전물을 용해시킨 다음, ELISA reader로 630 nm에서 흡광도를 측정하였다. 비교 약물로는 cisplatin을 사용하였고, 검체없이 동일한 조건하에 배양된 세포군을 대조군으로 하였으며, 측정은 다음 식에 의해 %로 나타내었다.

$$\text{항암 활성(\%)} = \left(1 - \frac{\text{검액의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}}\right) \times 100$$

## 결과 및 고찰

### 백금(II) 착체의 합성과 구조

먼저 PtCl<sub>2</sub>에 soft한 배위자로 알려진 DPPP와 DPPE를 결합시켜 [Pt(DPPP)Cl<sub>2</sub>] 및 [Pt(DPPE)Cl<sub>2</sub>]를 합성하였다. 이 착체는 백색 결정으로서 물에 난용성이므로 Cl<sup>-</sup> 부분을 NO<sub>3</sub><sup>-</sup>로 치환시켜 질산염인 수용성 착체 [Pt(DPPP)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 및 [Pt(DPPE)(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]로 전환시켰다. 여기에 carrier ligand로서 각각 에틸렌디아민을 1:1 결합시켜 diphosphine류와 diamine류를 함유하는 수용성 혼합배위자 백금(II) 착체 [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>를 합성하였으며, 그 원소분석치는 Table I과 같다. Diphosphine류를 배위자로 함유하는 백금(II) 착체를 IR spectra로 측정하여 검토한 결과 금속착체의 형성에 따른 현저한 IR spectra상의 차이는

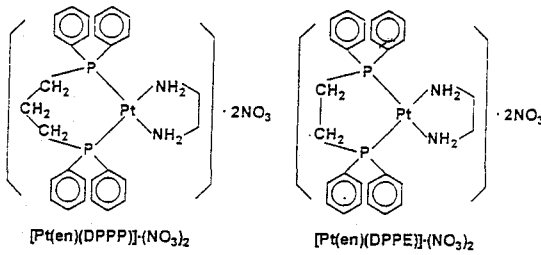


Figure 1—Structures of Pt(II) complexes containing ethylenediamines and diphosphines.

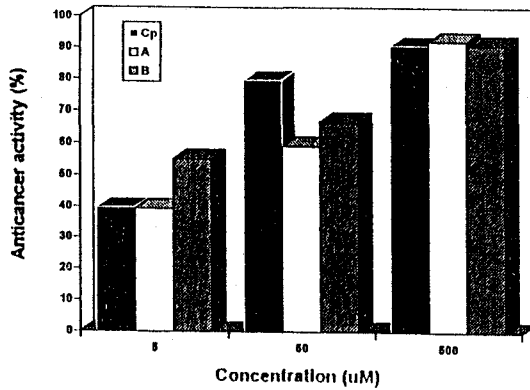


Figure 2—Anticancer activities of Pt(II) complexes on the L-1210 leukemia cells.

Cp: cisplatin  
 A: [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 B: [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

나타나지 않았다. [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>의 중요한 관능기에 따른 흡수파수를 Table II에 나타내었다.

Phosphine류에서의 공통점인 vP-C(phenyl)에 유래하는 흡수파수는 유리 배위자의 경우 DPPP는 1437 cm<sup>-1</sup>, DPPE는 1432 cm<sup>-1</sup> 부근에서 나타나지만, 금속 착체인 [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>에서는 각각 약간씩 고파수 쪽으로 shift되어 1441 및 1450 cm<sup>-1</sup>에서 관측할 수 있었다. 이는 P-C의 phosphorine이 착체 형성에 관여하고 있음을 암시하였으며 금속착체형성에 따른 counterion인 NO<sub>3</sub><sup>-</sup>에 유래되는 강한 흡수대가 1398 cm<sup>-1</sup> 부근에서 공통적으로 관측되었다.

유리배위자 DPPP, DPPE 및 합성한 백금(II) 착체를 <sup>13</sup>C-NMR spectrophotometer로 측정하였다. 유리 배위자는 CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에서, 각 착체는 CD<sub>3</sub>OD 중에서 측정하였고 외부 표준물질로서 TMS를 사용

Table I—Results of Elemental Analysis of Pt(II) Complexes

Complexes	Calculated (%)			Found (%)		
	H	C	N	H	C	N
[Pt(en)(DPPP)](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	4.73	41.15	6.62	4.59	41.03	6.78
[Pt(en)(DPPE)](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	4.57	40.40	6.73	4.62	40.54	6.59

en: ethylenediamine

Table II—IR Spectra of DPPP, DPPE and Pt(II) Complexes

Compounds	vNH <sub>2</sub>	vP-C(phenyl)	vNO <sub>3</sub> (cm <sup>-1</sup> )
DPPP		1437	
[Pt(en)(DPPP)](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3068	1441	1398
DPPE		1432	
[Pt(en)(DPPE)](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3090	1450	

en: ethylenediamine

하였다(Table III). 배위자 DPPP 및 DPPE는 대칭성이기 때문에 phenyl기의 C 원자 spin계는 특수한 예라고 생각되고 있다. 즉 대칭적인 DPPP 또는 DPPE에서 한쪽의 P는 <sup>13</sup>CH<sub>2</sub>에 결합하고, 다른 쪽의 P는 <sup>12</sup>CH<sub>2</sub>에 결합하므로써 생기는 동위체효과에 의하여 원자의 chemical shift의 차이는 없다. Table III에 나타낸 <sup>13</sup>C-NMR의 해석은 Abraham의 문헌<sup>13)</sup>을 참고로 하였다. 이러한 사실을 종합하여 볼 때, 에틸렌디아민과 DPPP 및 DPPE가 Pt(II)와 배위결합하여 질산염으로 존재하고 있음을 알 수 있었으며, 그 예상되는 구조는 Fig. 1에 나타내었다.

항암 효과 백혈병 암세포 L-1210, P-388, 흑색종 암세포 M-14에 대한 *in vitro* MTT법에 따라 항암 활성 실험에서 cisplatin과 비교하여 실험하였다. L-1210 백혈병 암세포에서 5 μM의 저농도에서 [Pt(en)(DPPP)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>는 cisplatin과 유사한 효과를 나타내었고 [Pt(en)(DPPE)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>는 cisplatin보다 약 1.4배 높은 효과를 나타내었다. 500 μM 고농도에서는 합성된 두 착체화합물은 cisplatin과 유사한 효과를 나타내므로써 높은 항암효과를 보여 주었다(Fig. 2).

백혈병 암세포 P-388에 대한 백금(II) 착체의 항암 효과는 cisplatin과 비교해 본 결과 두가지 착체 모두 공통적으로 5 μM에서는 유사하고 50 μM에서 항암 효과가 약간 낮게 나타났으며 500 μM의 고농도에서는 cisplatin보다 약간 높게 나타나 L-1210세포와 유사한 결과를 보였다(Fig. 3).

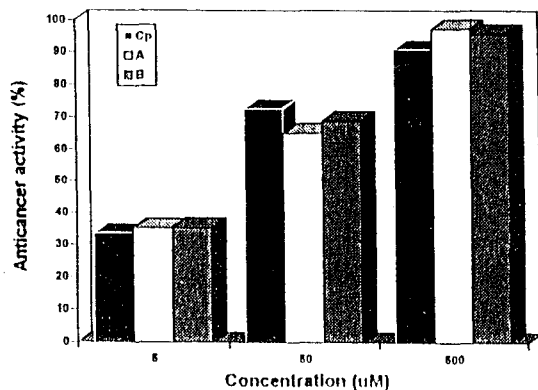


Figure 3. Anticancer activities of Pt(II) complexes on the P-388 leukemia cells.

Cp: cisplatin

A:  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$

B:  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$

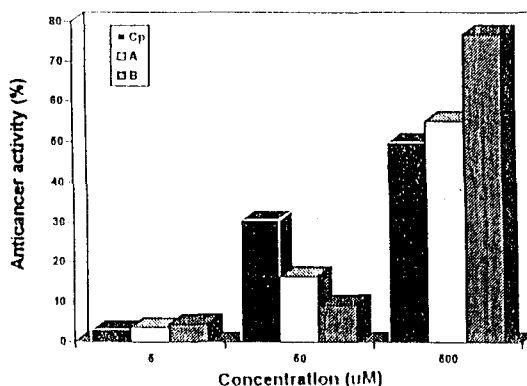


Figure 4. Anticancer activities of Pt(II) complexes on the M-14 leukemia cells.

Cp: cisplatin

A:  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$

B:  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$

흑색종 암세포 M-14에 대한 항암 효과는 모든 농도에서 L-1210, P-388에 비하여 상당히 낮은 항암활성을 보였으며, 500  $\mu\text{M}$ 에서는 항암활성이 50% 이상의 항암 효과를 보여 백금 착체 화합물이 M-14 cell에 대한 감도가 떨어짐을 알 수 있었다. 5  $\mu\text{M}$ 에서  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$ 가 cisplatin과 비슷한 효과를 보인 반면  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$ 는 약 1.4배의 효과를 나타내었다. 또한 50  $\mu\text{M}$ 에서는 두 착체 모두 cisplatin보다 다소 저하되어 나타났고, 500  $\mu\text{M}$ 에서는  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$ 와  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$ 가 cisplatin보다 각각 약 1.1 및 1.5배 효과가 높은 것으로 나타났다 (Fig. 4).

이 실험결과에서 에틸렌디아민을 carrier ligand로 하고 DPPP와 DPPE를 leaving group으로 하는 새로운 백금 착체화합물은 여러 cancer cell line에서 cisplatin과 유사한 항암효과를 보여 주었다.

## 결론

에틸렌디아민을 carrier ligand로 하고 diphosphine 류를 leaving group으로 하는 수용성 백금착체를 합성하여 백혈병 암세포 L1210, P388 및 흑색종 암세포 M-14에 대한 항암효과를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) 합성한 수용성 혼합배위자 백금착체  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$ 와  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$ 는 원소분석, IR,  $^{13}\text{C-NMR}$ 로 확인하였다.

(2) 합성한  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$ 와  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$ 는 공히 L1210, P388 및 M-14 melanoma cell에 cisplatin과 거의 동등한 효과의 항암작용을 인정할 수 있었다.

이상의 결과에서 Pt(II) 항체는 carrier ligand와 leaving group의 선택에 따라 항암 활성의 증가를

Table III— $^{13}\text{C-NMR}$  Spectra of DPPP, DPPE and Pt(II) Complexes

Compounds	Phenyl group				Bridging $\text{CH}_2$		Diamine moiety	solvent
	$\delta\text{C}_1(\text{J P-C})$	$\delta\text{C}_{2,5}(\text{J P-C})$	$\delta\text{C}_{3,5}(\text{J P-C})$	$\delta\text{C}_4$	$\delta\text{C}_7$	$\delta\text{C}_8$	$\delta\text{C}_{1,2}$	
DPPP	138.5 (t, 8.0)	133.5(t, 7.2)	128.2(t, 5.2)	131.4(s)	24.8(s)	17.8(s)		$\text{CD}_2\text{Cl}_2$
$[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPP})](\text{NO}_3)_2$	a)	135.0(t, 7.8)	131.4(t, 8.5)	134.5(s)	23.3(s)	18.9(s)	60.7(s)	$\text{CD}_3\text{OD}$
DPPE	139.2(t, 7.5)	133.8(t, 8.8)	129.5(t, 3.5)	130.5(s)	25.1(s)			$\text{CD}_2\text{Cl}_2$
$[\text{Pt}(\text{en})(\text{DPPE})](\text{NO}_3)_2$	a)	135.6(t, 8.0)	131.9(t, 4.8)	134.4(s)	26.0(s)		62.5(s)	$\text{CD}_3\text{OD}$

a); Resonance not observed, en; ethylenediamine,  $\delta$ ; ppm from TMS.

일으키는 요인으로 보여지며, 이는 본 연구에서 만 들어진 두 가지 Pt(II) 항체에 대한 다각적인 검토를 거쳐 새로운 항체요법제로 개발될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

### 감사의 말씀

이 논문의 경비의 일부는 1994년도 경희대학교 교수 연구 지원금에 의하여 충당되었으므로 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko and V.H. Mansour, Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature*, **222**, 385-386 (1969).
- 2) B. Rosenberg, Fundamental studies with cisplatin, *Cancer(Phila.)*, **55**, 2303-2316 (1985).
- 3) R.F. Ozoles, and R.C. Young, Chemotherapy of ovarian cancer, *Semin. Oncol.*, **11**, 251-263 (1984).
- 4) J.F. Holland, H.W. Bruckner, C.J. Cohen, R.C. Wallach, S.B. Gusberg, E.M. Greenspan and J. Goldberg: *Cisplatin Therapy of Ovarian Cancer*. In: A.W. Prestayko, S.T. Crooke, S.K. Carter, (eds) *Cisplatin-Current Status and New Developements*. Academic Press. New York, U. S.A., pp. 383-392 (1980).
- 5) T.F. Slater, M. Ahmed and S.A. Ibrahim, Studies on the nephrotoxicity of cis-diaminedichloro platinum and related substances, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, **7**, 534-544 (1977).
- 6) J. Ward and K.A. Fauvie, The nephrotoxic effects of cis-diaminedichloro platinum(II) (NSC-119875) in male F-344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **38**, 535-547 (1976).
- 7) K.R. Harrap, M. Jones, C.R. Wilkinson, H.M. Clink, S. Sparrow, B.C.V. Mitchley, S. Clarke and A. Veasey, *Antitumor, Toxic. and Biochemical Properties of Cisplatin and Eight Other Platinum Complexes*. In: A.W. Prestayko, S.T. Crooke, S.K. Carter(eds) *Cisplatin Current Status and New Developement*, Academic Press, New York, U.S.A., pp. 383-392 (1980).
- 8) I.H. Krakoff, Nephrotoxicity of cis-diaminedichloroplatinum. *Cancer. Treat. Rep.*, **63**, 1523-1528 (1979).
- 9) C.L. Litterst, Cisplatinum: A review with special reference to cellular and molecular interactions. *Agents Actions*, **15**, 520-529 (1984).
- 10) J.H. Burchenal, K. Kalaher, K. Dew, and L. Lokys, Rationale for the development of platinum analogs. *Cancer Treat. Rep.*, **63**, 1493-1498 (1979).
- 11) G.R. Gale, E.M. Walker and L.M. Atkins, Antileukemic properties of dichloro(1,2-diaminocyclohexane)platinum. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **7**, 529-534 (1974).
- 12) K. Inagaki and Y. Kidani. Differences in binding of (1,2-cyclohexandiamine) platinum(2) isomer with d(GPG). *Inorg. Chem.*, **25**, 1-8 (1986).
- 13) R.J. Abraham and A.J. Bernstein, The analysis of nuclear magnetic resonance spectra. *Can. J. Chem.*, **39**, 216-219 (1961).