

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

C01G 55/00 (2006.01)

A61K 33/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[21] 申请号 200810058095.7

[43] 公开日 2008 年 8 月 6 日

[11] 公开号 CN 101234788A

[22] 申请日 2008.2.5

[21] 申请号 200810058095.7

[71] 申请人 昆明贵研药业有限公司

地址 650106 云南省昆明市高新技术开发区
科技路 988 号(昆明贵研药业有限公司)

[72] 发明人 丛艳伟 普绍平 彭娟 高传柱
朱泽兵 李学杰

[74] 专利代理机构 昆明今威专利代理有限公司
代理人 赛晓刚

权利要求书 1 页 说明书 3 页

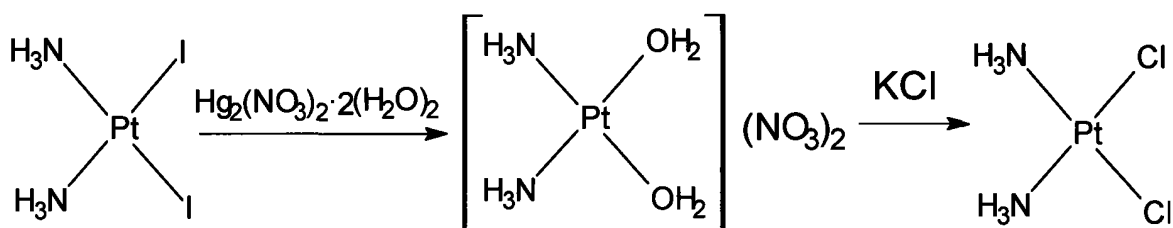
[54] 发明名称

一种合成抗肿瘤药物顺铂的新方法

[57] 摘要

本发明涉及抗肿瘤药物顺铂 $H_6N_2Cl_2Pt$ 的制备方法, 工艺流程以顺式-二碘二氨合铂(II) 为反应物, 加水搅拌均匀, 水浴加热至 $50 \sim 60^\circ C$, 避光, 缓慢加入 $Hg_2(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ 悬浊液, 反应 $6 \sim 8$ 小时后过滤, 滤液加热至 $60^\circ C$ 后加入氯化钾反应 $2 \sim 4$ 小时, 摩尔比 $Pt(NH_3)_2I_2 : Hg_2(NO_3)_2 \cdot 2H_2O : KCl = 1 : 1 : 2$, 可得顺铂固体。本发明的顺铂制备方法流程短, 避免了杂质 Ag^+ 的引入, 同时 HgI 的溶度积小, 易除尽, 目标产物收率高, 达 90% 以上。

1. 抗肿瘤药物顺铂的制备方法,其特征为以顺式-二碘二氨合铂(II)为反应物,加入离子水搅拌均匀后,在避光条件下加入 $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 悬浊液反应,滤除碘化亚汞,滤液升温后加入 KCl 反应,其反应流程为:



2. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物顺铂的制备方法,其特征在于所述反应过程中 $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$: $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: KCl 三者的摩尔比为1:1:1。

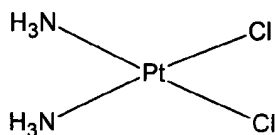
3. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物顺铂的制备方法,其特征在于所述的在避光条件下加入 $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 悬浊液反应的温度为 $50^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$, 时间为8~10小时。

4. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物顺铂的制备方法,其特征在于所述的滤液升温后加入 KCl 反应是指滤液升温至 60°C 后加入 KCl , 反应3~5小时。

一种合成抗肿瘤药物顺铂的新方法

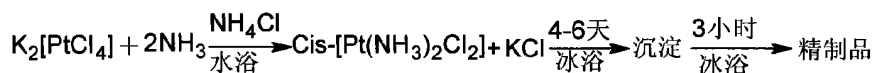
技术领域 本发明涉及抗肿瘤药物顺铂的合成制备。

背景技术 顺铂是第一代铂类抗肿瘤药物，英文名称 Cisplatin，缩写为 CDDP，全称为顺式-二氯二氨合铂(II)[Cis-dichlorodiammineplatinum(II)]，分子量为 300.1，化学结构式为：

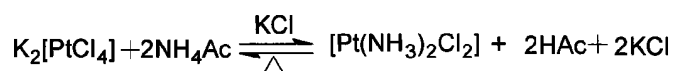


顺铂为第一代铂类抗肿瘤药物，1976 年经美国 FDA 批准上市使用，主要用于治疗前列腺癌，卵巢癌，晚期非小细胞肺癌等，以其卓越的疗效和独特的作用机理成为治疗癌症药物中的佼佼者。顺铂的特点是同其它非铂抗肿瘤药物不存在交叉耐药性，现在临床采用的联合化疗方案中，70%~80%的方案以顺铂为主或有顺铂参与配伍。《湖南化工》1990 年第 3 期的“广谱抗癌新药—顺铂的制备及其应用”一文中报道了三种合成顺铂的方法，其合成路线如下：

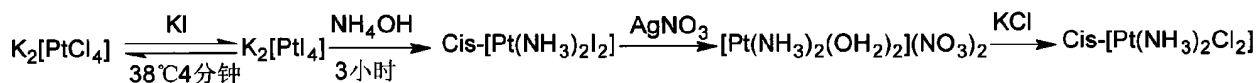
方法 1：



方法 2：



方法 3：

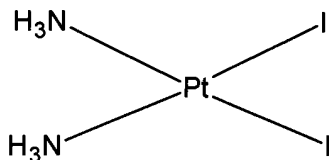


以上3种方法中，方法1的收率低，按 $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ 计算，顺铂的收率仅为60%，且生产周期较长，仅冰浴沉淀时间就长达4~6天，产品中杂质含量也较高。方法2中粗产品经DMF提纯可得光谱级精品，但产率低，小于10%，方法3的产率好，可达85%以上，但在反应过程形成的AgI颗粒较小，难除尽，导致Ag⁺带入最终产品中。

以上的合成方法存在着周期长，产率低或纯度差等缺点，因此有必要开发一种生产反应周期短、生产成本低以及产率高的顺铂制备方法。

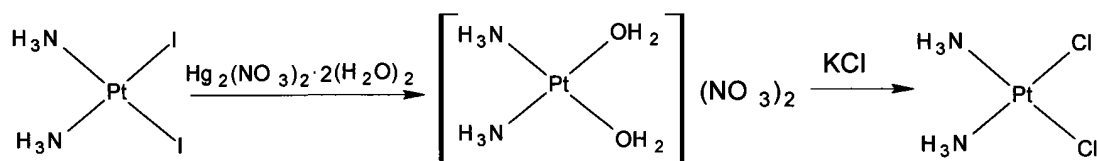
发明内容：本发明的目的在于提供一种产率高，纯度好的顺铂制备方法。以解决上述顺铂合成方法存在着周期长，产率低或纯度差等缺点。

本发明的顺铂制备方法，以顺式-二碘二氨合铂（II）为反应物，其分子式为 $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ ，结构式如下：



加入一定量离子水搅拌均匀后，在避光条件下加入 $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 悬浊液， $50^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 下反应 8~10 小时，滤除碘化亚汞，滤液升温至 60°C 后加入 KCl，反应 3~5 小时，反应过程中 $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ ： $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ：KCl 三者的摩尔比为 1:1:1，得到顺铂产品。

本发明的反应流程为：



本发明的顺铂制备方法同上述文献报道的方法相比，产率较高，反应过程中避免了杂质 Ag^+ 的引入，同时所生成的 HgI 溶度积小，颗粒大，过滤易除尽，使产物的纯度好。

具体实施方式

发明采用的试剂及材料：

1. $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ （顺式-二碘二氨合铂（II）），自制，>98%。
2. $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，市售，分析纯。
3. KCl，市售，分析纯。

实施例1：5克 $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ 加水搅拌均匀并将温度控制在 50°C 左右，加入 $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 5.2克， 50°C 下避光反应8小时，过滤出去 HgI 沉淀，滤液升温至约 60°C ，加入1.6克 KCl，反应4小时后冷却，过滤析出的黄色沉淀分别用水、无水乙醇洗涤烘干，获得2.83克顺铂固体产品，产率为91.29%。经元素分析、红外、质谱等分析结构与目标化合物一致。

元素分析：测定值为N：9.36%，H：2.04%，Pt：65.08%。理论值为N：9.33%，H：2.01%，

Pt: 65.00%。组成与理论吻合。

红外吸收光谱: IR光谱 (KBr压片 cm^{-1}): N-H(3284,3208,1630); Pt-N(481)。

质谱(MS): 采用快原子轰击法, 见表1。

表1 实施例1测试结果

m/e	相对丰度	相应碎片
301	21	分子离子峰
110	100	$[(\text{C}_3\text{O}_3\text{H}_8)\text{OH}_2]^+$
379	64	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2)\text{OH}_2]^+$
392	65	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)]^+$
485	16	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)_2]\text{H}^+$

实施例2: 5克 $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{I}_2$ 加水搅拌均匀并将温度控制在50℃左右, 加入 $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 5.3克, 60℃下避光反应9小时, 过滤出去 HgI 沉淀, 滤液升温至约60℃, 加入1.6克 KCl , 反应4小时后冷却, 过滤析出的黄色结晶分别用水、无水乙醇洗涤烘干, 获得2.82克顺铂固体产品, 产率为90.93%。经元素分析、红外、质谱等分析结构与目标化合物一致。

元素分析: 测定值为N: 9.33%, H: 2.03%, Pt: 65.10%。理论值为N: 9.33%, H: 2.01%, Pt: 65.00%。组成与理论吻合。

红外吸收光谱: IR光谱 (KBr压片 cm^{-1}): N-H(3267,3181,1620); Pt-N(474)。

质谱(MS): 采用快原子轰击法, 测试结果见表2。

表2 实施例2测试结果

m/e	相对丰度	相应碎片
301	21	分子离子峰
110	100	$[(\text{C}_3\text{O}_3\text{H}_8)\text{OH}_2]^+$
379	64	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2)\text{OH}_2]^+$
392	65	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)]^+$
468	10	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)_2]\text{H}^+ /$ $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)]\text{H}^+$
485	16	$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3)_2]\text{H}^+$