

洛铂的合成

冯秀珍,张锋,许玉丽,周志红(浙江海正药业股份有限公司,浙江 椒江 318000)

摘要:目的 合成洛铂并进行工艺改进。方法 以 1,2-二氰基环丁烷为原料,经还原、缩合、环合三步反应得到洛铂。结果 所得产物经熔点测定、元素分析确证其结构。结论 采用此法合成洛铂是可行的,并合成工艺简单,易于工业化生产。

关键词:洛铂;抗肿瘤;合成

中图分类号:TQ460.6 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2006)06-0465-02

Synthesis of lobaplatin

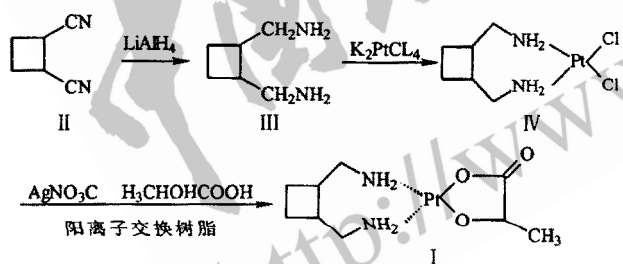
FENG Xiu-zheng, ZHANG Feng, XU Yu-li, ZHOU Zhi-hong (Zhejiang Hisun Pharmaceutical CO., LTD, Jiaojiang 318000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize lobaplatin and optimize the process. **METHODS** The compound was synthesized by steps of reduction, condensation and cyclic condensation from 1,2-dicyanocyclobutane. **RESULTS** Chemical structure of the product was confirmed by melting point and element analysis. **CONCLUSION** This synthetic method is feasible, simple and suitable for industrialization.

KEY WORDS: lobaplatin; antineoplastic; synthesis

洛铂化学名为 1,2-二氨基甲基环丁烷乳酸合铂 (I), 是由德国 Zentaris AG 公司研制^[1]的又一个第三代铂类抗肿瘤药物。研究表明, 该药的抗肿瘤效果与顺铂和卡铂的作用相当或者更好, 毒性作用与卡铂相同, 且与顺铂无交叉耐药^[2], 主要用于治疗乳腺癌、小细胞肺癌及慢性粒细胞白血病^[1]。我国于 1998 年批准洛铂进口, 由海南长安国际制药有限公司独家生产, 并于 2003 年在中国首次上市^[1], 本品专利保护期到 2014 年。

笔者合成路线主要参考文献^[3], 以 1,2-二氰基环丁烷 (II) 为原料, 通过还原、缩合、环合三步反应得到, 并作如下改进: 第一步反应中四氢铝锂文献是一次加入, 我们改为分批加入, 使反应温和便于工业化生产; 第二步反应中 (III) 也改为分次加入, 避免了反应时聚合物生成, 使收率、纯度都获得提高; 成品制备中我们以银离子检测来控制反应终点, 使反应更完全, 收率提高到 70.5%。合成路线如下:



1 实验仪器

熔点采用毛细管法测定, 温度计未经校正; 红外光谱仪为 Perkin-Elmer, KBr 压片; 元素分析仪为 Carlo Erba-1160 型、德国 Heraeus CHN-O-RAPID 型。

2 1,2-二甲氨基环丁烷 (III) 的制备

将 (II) 53 g (0.5 mmol) 溶解在绝对无水乙醚 500 mL 中, 降温到 -10℃, 分次加入四氢铝锂 115 g (3 mmol), 加完再加绝对无水乙醚 1500 mL, 搅拌过夜, 次日用乙酸乙酯 185 mL 和水 350 mL 水解, 抽滤, 用乙醚淋洗, 滤液分层, 有层机干燥, 浓缩至干, 得 (III) 42.5 g, 收率 74.6% (文献值 66%)。

3 二氯-1,2-二甲氨基环丁烷合铂 (IV) 的制备

将四氯铂酸钾 3.05 g (0.0073 mol) 溶解在水 10 mL 中, 加入 0.81 g (0.014 mol) 的氢氧化钾及分次加入 1.35 g (0.0073 mol) 的 (III), 搅拌下升温至 50℃, 保温反应 3 h 后, 冷却至室温, 混合液抽滤, 依次用冷水、乙醇、乙醚淋洗, 得固体 (IV) 1.9 g, 收率 67.8% (文献值 51.0%), m. p. 225 ~ 226℃ (文献 mp 225 ~ 226℃)。

4 洛铂 (I) 的制备

将 (IV) 3.8 g (0.01 mol) 悬浮于水 20 mL 中, 加入硝酸银 3.4 g (0.02 mol), 升温到 40℃ 保温反应 4 h, 取样检测有无银离子 (取上清液 1 滴加几粒氯化钠, 看有无沉淀生产, 若无则反应完全; 若有沉淀生成, 则继续反应, 直到无沉淀生成为止), 停搅拌, 于冰箱中放置过夜, 使氯化银沉淀完全。抽滤, 用冷水 10 mL 淋洗滤饼, 滤液加阴离子交换树脂 20 g 及 L-乳酸 1 g (0.01 mol), 于室温下搅拌 3 h, 抽滤, 滤液浓缩, 残余物加甲醇 10 mL 使完全溶解, 再加活性炭脱色 30 min, 抽滤, 滤液搅拌下加乙醚 10 mL, 直至溶液变浑浊, 停搅拌, 于冰箱中结晶过夜, 用三角漏斗抽滤, 用乙醚淋洗滤饼, 干燥 (40℃), 得目标产物 (I) 2.8 g, 收率 70.5% (文献值 62.2%), mp 219.5 ~ 220℃ (文献 mp 220℃)。

元素分析 (C₉H₁₈N₂O₃Pt): 实测值 (%): C 27.18, H 4.50, N 7.13, O 12.10, Pt 49.07; 计算值 (%): C 27.21, H 4.57, N 7.05, O 12.08, Pt 49.10。

参考文献

- [1] LAIS Q. antineoplastic drug-lobaplatin[J]. World Clinical Drugs (世界临床药物), 2005, 26(5): 316.
- [2] HOU J L. Progress of Pt antineoplastic drug[J]. Foreign Medical Sciences (Oncology Section) (国外医学肿瘤学分册), 2000, 27(5): 296-298.
- [3] SCHUMACHER W, RESPONDEK J, et al. 1,2-bis(aminomethyl)cyclobutane-platinum complexes. US 5023335, 1991, Jun. 11; CA 114:1140777h.

收稿日期: 2005-09-12