



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106132408 B

(45)授权公告日 2018.02.13

(21)申请号 201580002750.5

(72)发明人 刘晓忠 许继睿 赵晔 张良

(22)申请日 2015.04.10

(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 11038

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106132408 A

代理人 李程达

(43)申请公布日 2016.11.16

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.25

A61K 31/282(2006.01)

C07F 15/00(2006.01)

C07F 17/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/025334 2015.04.10

(56)对比文件

US 6699901 B1,2004.03.02,

US 20060216360 A1,2006.09.28,

WO 2008155727 A1,2008.12.24,

US 20090082438 A1,2009.03.26,

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/164040 EN 2016.10.13

(73)专利权人 新纳特产品公司
地址 美国新泽西州爱迪生镇奥古斯塔大道
12号

审查员 刘桂英

专利权人 湖南湘源美东医药科技有限公司

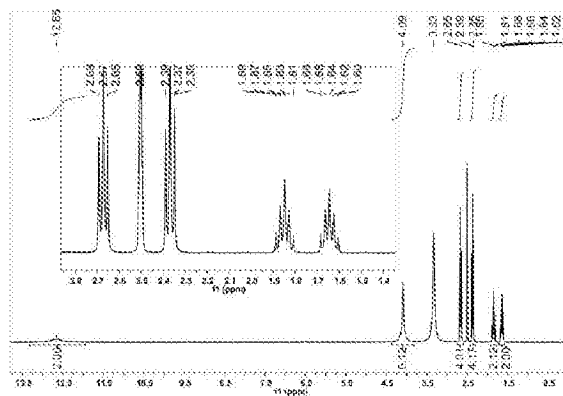
权利要求书2页 说明书13页 附图4页

(54)发明名称

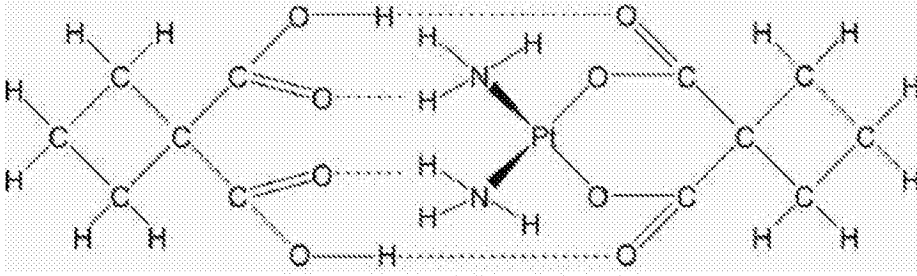
一种双环铂的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种在温和的反应条件下以快速的反应速率制备双环铂的方法。该方法可重现性好且易于放大到工业化应用。



1. 一种制备如结构式 (I) 所示的双环铂的方法，



(I)

包括：

将摩尔比范围为1:1.15至1:50的卡铂与1,1-环丁烷二羧酸以及溶剂于0℃至80℃的反应温度混合形成悬浮液，其中所述溶剂是水或选自二氯甲烷 (DCM)、乙酸乙酯 (EtOAc)、二甲基甲酰胺 (DMF)、1,4-二噁烷、丙酮、甲苯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、氯仿、2-甲氧基乙醇、甲基异丁基酮 (MIBK)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、1,2-二氯乙烷，及其混合物；

从悬浮液中分离出形成的沉淀固体；和

干燥所述的固体，其中所述的固体包含如结构式 (I) 所示的双环铂，不包含可检测量的卡铂。

2. 如权利要求1所述的方法，其中所述的固体包含如结构式 (I) 所示的双环铂，不包含XRPD可检测的任何量的卡铂。

3. 如权利要求1所述的方法，进一步包括在所述的分离步骤之前冷却沉淀的固体。

4. 如权利要求1所述的方法，进一步包括在所述的混合步骤后和所述的分离步骤前搅拌所述的悬浮液。

5. 如权利要求1所述的方法，其中所述的固体基本上由双环铂组成。

6. 如权利要求1所述的方法，其中所述的固体由双环铂组成。

7. 如权利要求1所述的方法，其中所述的混合步骤中，卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为1:15至1:50。

8. 如权利要求1所述的方法，其中所述的混合步骤中，卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为1:1.15至1:2。

9. 如权利要求1所述的方法，其中所述的混合步骤中，卡铂的g重量与溶剂的mL体积的比例范围为1:2至1:50。

10. 如权利要求1所述的方法，其中所述的混合步骤中，卡铂的g重量与溶剂的mL体积的比例范围为1:3至1:5。

11. 如权利要求1所述的方法，其中所述的双环铂的X射线粉末衍射图谱如图2所示。

12. 如权利要求1所述的方法，其中所述的混合步骤的反应温度范围为10℃至25℃。

13. 如权利要求1所述的方法，其中所述的溶剂为水与有机溶剂的混合物，所述的有机溶剂选自：DCM, EtOAc, DMF, 1,4-二噁烷, 丙酮，及其混合物。

14. 如权利要求11所述的方法，其中所述的混合步骤的反应温度范围为20℃至35℃。

15. 如权利要求11所述的方法，其中所述的混合步骤中卡铂和1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为1:3至1:50。

16. 如权利要求11所述的方法,其中所述的混合步骤中卡铂和1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为1:5至1:10。

一种双环铂的制备方法

发明领域

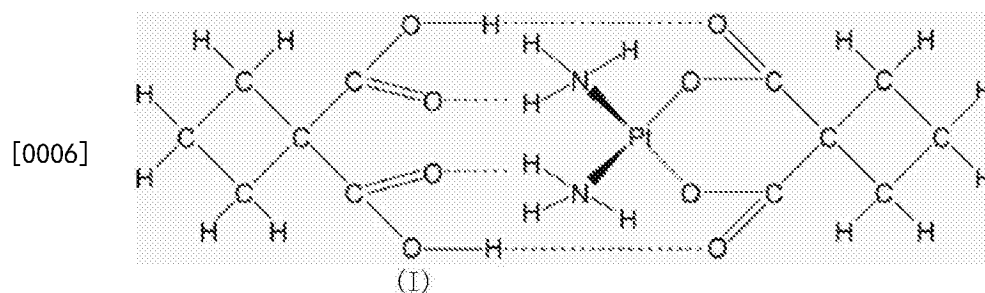
[0001] 本发明涉及一种制备抗肿瘤衍生物的新方法,该抗肿瘤药物是一种双二羧酸二胺配铂复合物,被命名为双环铂。

[0002] 背景介绍

[0003] 自顺-二氯二胺配铂的抗肿瘤作用被发现后(Rosenberg et al.Nature,1965, 205:698;Nature,1972,222:385),顺铂作为一种抗肿瘤药物已经被广泛应用于临床医学中。这类药物虽然对例如泌尿生殖器癌,鼻咽癌,头孢圆形癌以及肺癌等癌症具有治疗效果,但药物具有毒性,会产生严重的副作用。一些不良影响如肾毒性、神经毒性、耳毒性、恶心和呕吐等都制约了其剂量与长期使用。卡铂是第二代铂类似物抗肿瘤药物之一,其具有类似于顺铂的抗肿瘤范围并且容易产生交叉抗药性。卡铂的抗肿瘤效果稍逊于顺铂。尽管卡铂的毒性以及相关的副作用显著小于顺铂,并且顺铂不能作为水溶液稳定存在,但卡铂仍然存在对骨髓抑制的副作用。因此,从铂的类似物中寻找具有低毒性、抗肿瘤图谱广的高效抗肿瘤药物的研究仍在继续。

[0004] 双环铂(DCP)是由卡铂(CBP)与1,1-环丁烷(CBDCA)通过氢键连接形成的超分子。铂复合物的溶解度以及稳定性与该复合物的活性、毒性以及药物代谢动力学具有直接关系。临床前研究表明,DCP克服了CBP不能在水溶液中稳定存在的问题,同时保持了CBP的抗癌作用。在肿瘤患者的临床I期剂量递增实验中,临床评价表明DCP的耐受剂量范围为100至550mg/m²,且对中国癌症患者表现出潜在的治疗效果。DCP具有良好的生物利用度以及体内稳定性,对含有DCP的化疗推荐临床II期使用剂量为450mg/m²。DCP目前正被研究作为单药治疗应用于多种癌症,例如前列腺癌,和紫杉醇联合用药用于非肺癌癌症的临床II期研究中。

[0005] DCP的化学结构如结构式I所示:



[0007] 双环铂(DCP)首次报道于美国专利6,699,901中,专利中公开了DCP的化学结构与制备方法。

[0008] DCP的晶体结构已被确定并已在文献(Yang X.et al.,Structural studies of dicycloplatin-an antitumor supramolecule.Science China Chemistry,40(5):485-491(2010))中报道。该文献表明双环铂是由卡铂与1,1-环丁烷二羧酸盐组成的共晶。

[0009] 然而经本发明发明人的测试,美国专利6,699,901中公开的制备方法并不能得到令人满意的产品,且制备过程难以工业扩大化生产。根据美国专利6,699,901中的制备方法得到的双环铂是卡铂和双环铂的混合物,是具有高毒性的不可接受的产品。

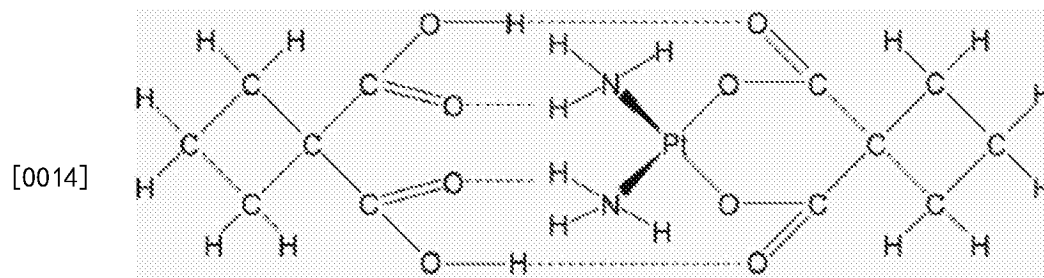
[0010] 因此,为了高产率制备纯双环铂,非常有必要研发一种有效且易于放大的结晶纯化过程。

发明内容

[0011] 本发明提供一种制备双环铂的令人惊讶的新方法,该方法具有操作方便,反应条件温和,反应时间短以及再现性高的优点。

[0012] 因此,本发明提供的制备双环铂的方法包括:使每单位的卡铂悬浮于相应比例的1,1-环丁烷二羧酸和溶剂中;随后通过搅拌使双环铂结晶或沉淀析出,蒸发溶剂和/或冷却该固体。

[0013] 本发明的一个方案是制备如结构式(I)所示的双环铂,



(I)

[0015] 包括:将卡铂与相应比例的1,1-环丁烷二羧酸以及溶剂混合形成悬浮液;从悬浮液中分离出形成的沉淀固体;干燥所述的固体,其中所述的固体包含如结构式(I)所示的双环铂,不包含XRPD(X-射线粉末衍射)可检测量的卡铂。

[0016] 在一个实施例中,所述的方法进一步包括在所述的分离步骤之前冷却沉淀的固体。

[0017] 在一个实施例中,所述的方法进一步包括在所述的混合步骤后和所述的分离步骤前搅拌所述的悬浮液。

[0018] 在一个实施例中,所述的固体基本上由双环铂组成。

[0019] 在一个实施例中,所述的固体由双环铂组成。

[0020] 在一个实施例中,所述的溶剂为水。

[0021] 在一个实施例中,所述的混合步骤中,卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为约1:15至约1:50。

[0022] 在一个实施例中,所述的混合步骤中,卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为约1:15至1:2。

[0023] 在一个实施例中,所述的混合步骤中,卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为1:3至约1:50。

[0024] 在一个实施例中,所述的混合步骤中,卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为1:5至1:10。

[0025] 在一个实施例中,所述的混合步骤中,卡铂的质量(g)与溶剂的体积(mL)的比例范围为约1:2至约1:50。

[0026] 在一个实施例中,所述的混合步骤中,卡铂的质量(g)与溶剂的体积(mL)的比例范围为约1:3至约1:5。

- [0027] 在一个实施例中,所述的双环铂的X射线粉末衍射图谱基本上如图2所示。
- [0028] 在一个实施例中,所述的混合步骤的反应温度范围为0℃至80℃。
- [0029] 在一个实施例中,所述的混合步骤的反应温度范围为10℃至25℃。
- [0030] 在一个实施例中,所述的溶剂为有机溶剂,选自由以下的有机溶剂和有机溶剂中的多种混合组成的群组:四氢呋喃、二氯甲烷、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、1,4-二恶烷、丙酮、甲苯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、氯仿、2-甲氧基乙醇、甲基异丁基酮、甲基叔丁基醚、1,2-二氯乙烷。
- [0031] 在一个实施例中,所述的溶剂为水与有机溶剂的混合物,所述的有机溶剂选自由以下的有机溶剂和有机溶剂中的多种混合组成的群组:四氢呋喃,二氯甲烷,异丙醇,乙醇,乙酸乙酯,二甲基甲酰胺,1,4-二恶烷,丙酮,甲苯,乙酸异丁酯,乙酸异丙酯,氯仿,2-甲氧基乙醇,甲基异丁基酮,甲基叔丁基醚,1,2-二氯乙烷。
- [0032] 在一个实施例中,所述的混合步骤的反应温度范围为0℃至80℃。
- [0033] 在一个实施例中,所述的混合步骤的反应温度范围为20℃至35℃。
- [0034] 在一些实施例中,采用X射线粉末衍射(XRPD)在最终产物中检测不到卡铂。
- [0035] 在一些实施例中,采用差示扫描量热法(DSC)在最终产物中检测不到卡铂。
- [0036] 在一些实施例中,采用XRPD或DSC在最终产物中检测不到卡铂。

附图说明

- [0037] 下面的附图是以实施例1-9为基础,应用于此处仅仅是为了阐述本发明中的具体实施例,并无意限制本发明的范围。
- [0038] 图1所示的是产物的一个代表性的¹H-NMR谱图,该产物含有双环铂,溶解于DMSO-d₆。
- [0039] 图2所示的是产物一个代表性的XRPD谱图,该产物中含有双环铂(底部图谱),并与双环铂的标准XRPD谱图(顶部图谱)进行了比较。
- [0040] 图3所示的是产物一个代表性的XRPD谱图,该产物中含有双环铂(底部图谱),并与卡铂的标准XRPD谱图(顶部图谱)进行了比较。
- [0041] 图4所示的是产物一个代表性的差示扫描量热法温谱图(DSC),该产物含有双环铂(底部图谱),并与1,1-环丁烷二羧酸盐的DSC温谱图(顶部图谱)进行了比较。
- [0042] 图5所示的是产物一个代表性的热解重量分析温谱图(TGA),该产物中含有双环铂(底部图谱)。
- [0043] 图6所示的是产物一个代表性的XRPD谱图,并与双环铂以及卡铂的标准XRPD谱图进行了比较。
- [0044] 图7所示的是产物一个代表性的XRPD谱图,该产物中含有双环铂,并与双环铂以及卡铂的标准XRPD谱图进行了比较。

具体实施方式

[0045] 以下实施例的阐述本质上仅仅是示范性的,不以任何方式限制本发明的应用或用途。如各处使用的,范围作为速记,描述了该范围内的每个数值。该范围内的任何值都可被选作该范围的终点。此外,其中引用的所有参考文献通过引用以其整体并入本文。如果本发

明中的相关定义与引用的文献中的定义有所冲突,以本发明公开为准。

[0046] 本发明提供了一种制备双环铂的新方法,该方法易于操作,反应条件温和并且反应时间短。新工艺重现性好,易于放大进行工业化应用。

[0047] 在一些实施例中,仅使用水作为溶剂(即不使用有机溶剂)。在一些实施例中,仅使用一种有机溶剂或一种由多种有机溶剂混合而成的混合物作为溶剂。在一些实施例中,使用有机溶剂与水的混合物作为溶剂。

[0048] 在示范性实施例中,本发明提供了一种生产双环铂的方法,包括:将卡铂与相应的比例的1,1-环丁烷二羧酸以及溶剂混合形成悬浮液;搅拌悬浮液,形成沉淀固体;干燥固体。其中所述固体包含如结构式(I)所示的双环铂,并且不含卡铂。

[0049] 在一些实施例中,所述方法进一步包括冷却沉淀的固体。在一些实施例中,所述方法进一步包括过滤沉淀的固体。在一些实施例中,所述方法进一步包括重结晶所述固体。

[0050] 在一些实施例中,溶剂为水。

[0051] 在一些实施例中,卡铂和1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比小于1:1。在一些实施例中,卡铂和1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比低于1:1.5,1:2,1:2.5,1:3,1:3.5,1:4,1:4.5,1:5,1:5.5,1:6,1:6.5,1:7,1:7.5,1:8,1:8.5,1:9,1:9.5,1:10,1:11,1:12,1:13,1:14,1:15,1:20,1:25,1:30,1:35,1:40,1:45,或1:50。

[0052] 在一些具体的实施例中,卡铂与1,1-环丁烷二羧酸的摩尔比范围为约1:1.15至约1:2,约1:1.15至约1:3,约1:1.15至约1:4,约1:1.15至约1:5,约1:1.15至约1:6,约1:1.15至约1:7,约1:1.15至约1:8,约1:1.15至约1:9,约1:1.15至约1:10,约1:1.15至约1:15,约1:1.15至约1:20,约1:1.15至约1:25,约1:1.15至约1:30,约1:1.15至约1:40,约1:1.15至约1:50。

[0053] 在一些实施例中,卡铂(重量,g)和溶剂的比例范围为(体积,mL)在约1:2至约1:50。在一些具体的实施方案中,卡铂(重量,g)和溶剂的比例(体积,mL)范围为约1:3至约1:5。

[0054] 在一些实施例中,最终的双环铂产品中,卡铂占有的质量百分比不超过5%、3%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%、0.005%,或0.001%。

[0055] 在一些实施例中,最终的双环铂产物纯度不低于95%、96%、97%、98%、99%,或99.9%。

[0056] 所述反应通常是在温和的温度下进行。然而,反应也可以在高温或低温下进行。该反应通常在常压下进行。然而,反应也可以在高压或低压下进行。

[0057] 在一些实施例中,有机溶剂可以用作溶剂以生产所需的产物。示例性有机溶剂包括但不限于:四氢呋喃,二氯甲烷,异丙醇,乙醇,乙酸乙酯,二甲基甲酰胺,1,4-二恶烷,丙酮,甲苯,乙酸异丁酯,乙酸异丙酯,氯仿,2-甲氧基乙醇,甲基异丁基酮,甲基叔丁基醚,1,2-二氯乙烷,以及两种或更多种有机溶剂的混合物,或水与有机溶剂的混合物。在一些具体的实施例中,有机溶剂是二氯甲烷。

[0058] 以下非限制性的实施例进一步阐述了本发明的某些方面的内容。

[0059] 实施例

[0060] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0061] 分析仪器:Panalytical Empyrean.X射线粉末衍射通过将晶体材料样品安装于Si

单晶低背景的台座上,并在显微镜载玻片的辅助下将样品扩散成薄片进行的。2-theta (2- θ)的位置通过Panalytical 640硅粉末标准位置进行校准。用在45KV和40mA的条件下运行的细长焦点铜管产生的K α 1波长为1.540589埃,K α 2波长为1.544426埃(K α 2/K α 1强度比为0.50)的X射线辐射。准直的X射线源通过一个长度设定在10毫米的可程序化的发散狭缝进行传递,被反射的辐射通过一长度为5.5毫米的抗散射狭缝。theta-theta模式中2-theta为3°-40°的范围内样品以连续扫描的模式(2-theta以16.3秒/0.013°的速率递增)进行曝光。运行时间为3分57秒。该仪器配备有RTMS检测器。通过配备数据采集软件的De11 Optiplex780 XP控制与以及采集数据。

[0062] 众所周知,峰的相对强度会受到如下因素的影响,例如微粒的尺寸大于30微米以及微粒的宽高比不均一性。此外,反射的位置会受到样品位于衍射仪中的准确高度以及衍射仪的零点校正所影响。样品的表面平整性也具有一定的影响。因此,呈现的衍射图案数据不局限于绝对值。

[0063] 差示扫描量热法(DSC)

[0064] DSC作为热分析法被用于测量样品升温所需要的热量,同时对作为温度函数的参考值也进行了测量。测定DSC的一般过程已知,在描述的实施例中使用的特定仪器与采用的条件如下:

[0065] 分析仪器:TA Instruments Q2000 DSC;

[0066] 升温速率:10°C每分钟;

[0067] 吹扫气体:氮气。

[0068] 热解重量分析(TGA)

[0069] TGA用来测量样品的物理与化学性质的变化与升高的温度(以恒定的加热速率)之间的函数关系,或者与时间的函数(具有恒定温度和/或恒定的质量损失)。测定TGA的一般过程已知,在描述的实施例中使用的特定仪器与采用的条件如下:

[0070] 分析仪器:TA Instruments Q5000 TGA;

[0071] 升温速率:10°C每分钟;

[0072] 吹扫气体:氮气。

[0073] ^1H 核磁共振(^1H NMR)

[0074] 测度 ^1H NMR谱图的一般方法已知的,在描述的实施例中使用的特定仪器与采用的条件如下:溶液的核磁共振使用DMSO-d₆作为溶剂,核磁共振仪型号为Bruker400M。

[0075] 实施例1双铂环的制备步骤

[0076] 1) 将5.0g卡铂(13.47mmol)与2.232g 1,1-环丁烷二羧酸(15.50mmol)加入20mL的玻璃小瓶中。

[0077] 2) 在上述玻璃小瓶中加入12.5mL去离子水,并在室温下搅拌该混合物以形成均匀的悬浮液,同时保持小瓶远离光源。

[0078] 3) 以0.33°C/min的速度冷却混合物至5°C,并在5°C恒温20小时以形成沉淀。

[0079] 4) 真空过滤,并用5mL去离子水清洗滤饼,然后真空干燥。

[0080] 5) 计算从干燥滤饼中收集到的固体,测定双环铂的量。

[0081] 6) 获得6.49g双环铂,总收率为93.2%。

[0082] 产物通过XRPD,DSC,TGA与 ^1H NMR分析。

[0083] ^1H NMR结果: (400MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J=7.9Hz, 4H), 2.37 (t, J=8.0Hz, 4H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 2H)。

[0084] XRPD数据列于表1。

[0085] 表1

[0086]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.5	11.8	100.0
15.0	5.9	46.7
16.4	5.4	6.0
16.8	5.3	12.7
18.5	4.8	9.8
20.8	4.3	8.6
21.1	4.2	5.1
21.5	4.1	7.7
22.0	4.0	10.7
22.8	3.9	15.6
24.0	3.7	16.6
26.5	3.4	5.4
29.7	3.0	5.5
30.5	2.9	6.5
33.2	2.7	4.6

[0087] 实施例2双环铂的制备步骤

[0088] 1) 将1.0g卡铂 (2.69mmol) 与776.4mg 1,1-环丁烷二羧酸 (5.39mmol) 加入20mL的玻璃小瓶中。

[0089] 2) 在上述玻璃小瓶中加入5mL去离子水, 并在室温下搅拌6h以形成均匀的悬浮液, 同时保持小瓶远离光源。

[0090] 3) 真空过滤, 并用2.8mL去离子水快速清洗滤饼, 然后真空干燥。

[0091] 4) 从干燥滤饼中收集到固体并测量双环铂的量。

[0092] 产物通过XRPD, DSC, TGA与 ^1H NMR分析。

[0093] ^1H NMR结果: (400MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J=7.9Hz, 4H), 2.37 (t, J=8.0Hz, 4H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H)。

[0094] XRPD数据列于表2。

[0095] 表2

[0096]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.6	11.7	100.0
15.1	5.9	66.3
16.5	5.4	11.8
16.8	5.3	23.6

18.5	4.8	17.1
20.8	4.3	15.3
21.5	4.1	12.1
22.1	4.0	17.8
22.8	3.9	33.8
24.0	3.7	34.2
26.5	3.4	12.3
29.8	3.0	11.6
30.6	2.9	18.6
31.5	2.8	11.7
33.3	2.7	11.8

[0097] 实施例3双环铂的制备步骤

[0098] 1) 将5.0g卡铂(13.47mmol)与2.523g 1,1-环丁烷二羧酸(17.52mmol)加入100mL的玻璃小瓶中。

[0099] 2) 在上述玻璃小瓶中加入25mL去离子水,并在室温下搅拌5h以形成均匀的悬浮液,同时保持小瓶远离光源。

[0100] 3) 真空过滤,并用5mL去离子水快速清洗滤饼,然后真空干燥。

[0101] 4) 从干燥滤饼中收集到固体,测量双环铂的质量。

[0102] 5) 获得5.88g双环铂,总收率为84.2%。

[0103] 产物通过XRPD,DSC,TGA与¹H NMR分析。

[0104] ¹H NMR结果:(400MHz,DMSO-d₆) δ12.63 (s,2H),4.09 (s,6H),2.67 (t,J=7.9Hz,4H),2.37 (t,J=8.0Hz,4H),1.90-1.80 (m,2H),1.70-1.59 (m,2H)。

[0105] XRPD数据列于表3。

[0106] 表3

[0107]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.5	11.8	100.0
15.0	5.9	90.9
16.4	5.4	13.8
16.8	5.3	24.2
18.5	4.8	22.9
21.1	4.2	10.8
22.0	4.0	11.4
22.8	3.9	30.9
24.0	3.7	37.4
26.5	3.4	6.5
29.7	3.0	8.8
30.5	2.9	16.9
31.4	2.8	8.4

31.6	2.8	8.0
33.2	2.7	10.6

[0108] 实施例4双环铂的制备步骤

[0109] 1) 称取5.0g卡铂(13.47mmol)与2.523g 1,1-环丁烷二羧酸(17.52mmol)加入100mL的玻璃小瓶中。

[0110] 2) 在上述玻璃小瓶中加入25mL去离子水,并在室温下搅拌以形成均匀的悬浮液,同时保持小瓶远离光源。

[0111] 3) 以0.33°C/min的速度冷却混合物至5°C,并在5°C恒温19小时以形成沉淀。

[0112] 4) 真空过滤,并真空干燥滤饼。

[0113] 5) 从干燥滤饼中收集到固体,测量双环铂的质量。

[0114] 6) 获得6.11g双环铂,总收率为87.1%。

[0115] 产物通过XRPD,DSC,TGA与¹H NMR分析。

[0116] ¹H NMR结果:(400MHz,DMSO-d₆) δ12.65 (s,2H),4.09 (s,6H),2.67 (t,J=7.9Hz,4H),2.37 (t,J=8.0Hz,4H),1.94-1.77 (m,2H),1.74-1.51 (m,2H)。

[0117] XRPD数据列于表4。

[0118] 表4

[0119]

2-theta	d-spacing	强度(%)
7.6	11.7	100.0
15.1	5.9	20.6
16.4	5.4	2.9
16.8	5.3	8.9
18.5	4.8	4.7
20.3	4.4	2.8
20.8	4.3	4.0
21.5	4.1	2.5
22.1	4.0	4.5
22.8	3.9	11.4
24.0	3.7	9.6
26.5	3.4	3.0
29.8	3.0	2.4
30.6	2.9	5.1
31.5	2.8	2.7

[0120] 实施例5双环铂的制备步骤

[0121] 1) 将60.08g 1,1-环丁烷二羧酸(417.22mmol)与593mL的去离子加入至1L避光结晶器中。

[0122] 2) 在上述结晶器加入118.6g卡铂(319.46mmol),并在室温下搅拌6h。

[0123] 3) 以0.33°C/min的速度冷却混合物至5°C,并在5°C恒温19小时以形成沉淀。

[0124] 4) 真空过滤,用120mL去离子水清洗滤饼,然后真空干燥滤饼。

- [0125] 5) 从干燥滤饼中收集到固体,测量双环铂的质量。
- [0126] 6) 获得148.52g双环铂,总收率为90.2%。
- [0127] 产物通过XRPD,DSC,TGA与¹H NMR分析。
- [0128] ¹H NMR结果:(400MHz,DMSO-d₆) δ12.63 (s,2H) ,4.09 (s,6H) ,2.67 (t,J=7.9Hz,4H) ,2.37 (t,J=8.0Hz,4H) ,1.95-1.77 (m,2H) ,1.73-1.55 (m,2H) 。
- [0129] XRPD数据列于表5。
- [0130] 表5
- [0131]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.5	11.8	100.0
15.0	5.9	23.5
16.4	5.4	3.1
16.8	5.3	8.3
18.5	4.8	4.7
20.3	4.4	2.8
21.1	4.2	2.4
22.0	4.0	1.5
22.8	3.9	17.4
24.0	3.7	9.5
26.5	3.4	1.0
27.7	3.2	2.4
30.6	2.9	7.3
31.4	2.8	3.3
39.2	2.3	2.5

- [0132] 实施例6双环铂的制备步骤
- [0133] 1) 将2.239g 1,1-环丁烷二羧酸(15.55mmol) 与15mL的去离子加入至20mL玻璃小瓶中。
- [0134] 2) 在上述玻璃小瓶中加入5g卡铂(13.47mmol) ,并在室温下搅拌。
- [0135] 3) 以0.33℃/min的速度冷却混合物至5℃,并在5℃恒温19小时以形成沉淀。
- [0136] 4) 真空过滤,用5mL去离子水清洗滤饼,然后真空干燥滤饼。
- [0137] 5) 从干燥滤饼中收集到固体,测量双环铂的质量。
- [0138] 6) 获得6.40g双环铂,总收率为92.2%。
- [0139] 产物通过XRPD,DSC,TGA与¹H NMR分析。
- [0140] ¹H NMR结果:(400MHz,DMSO-d₆) δ12.63 (s,2H) ,4.09 (s,6H) ,2.67 (t,J=7.9Hz,4H) ,2.37 (t,J=8.0Hz,4H) ,1.93-1.75 (m,2H) ,1.74-1.51 (m,2H) 。
- [0141] XRPD数据列于表6。
- [0142] 表6
- [0143]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
---------	-----------	--------

7.6	11.7	100.0
15.2	5.8	30.9
16.5	5.4	3.7
16.9	5.2	9.8
18.6	4.8	5.9
20.4	4.3	3.6
20.9	4.3	5.5
22.1	4.0	5.6
22.9	3.9	21.0
24.1	3.7	12.4
26.6	3.3	3.0
27.8	3.2	3.4
30.7	2.9	8.7
31.6	2.8	4.5
39.3	2.3	3.6

[0144] 实施例1-6的代表性结果

[0145] 实施例1-6的¹H NMR谱图高度相似。图1所示代表了在实施例1中获得的产物的¹H NMR谱图。¹H NMR谱图显示产品中含有双环铂并且双环铂中的两大成分(1,1-环丁烷二羧酸以及卡铂)的摩尔比为1:1。

[0146] 实施例1-6的XRPD结果高度相似。图2是实施例1与2中得到的产物的XRPD图谱,与双环铂的标准XRPD的图谱(来自于文献Yang et al., Science China Chemistry, 40(5): 485-491 (2010))相比可知,得到的产品为双环铂。

[0147] 图3是实施例5中得到的产物的XRPD图谱,与卡铂的标准XRPD图谱比较可知在上述实施例中获得的产物不含卡铂。

[0148] 实施例1-6获得的产物的DSC温谱图高度相似。图4代表了实施例5中获得的双环铂的DSC温谱图,温谱图表明在上述实施例获得的产物中不含1,1-环丁烷二羧酸(也就是说:在1,1-环丁烷二羧酸的熔点159.7℃处没有出现信号)。

[0149] 实施例1-6中获得的TGA温谱图高度相似。图5表示的为实施例5中获得的产物的TGA温谱图。双环铂的TGA温谱图中出现了在温度高达150℃时重量损失0.5%的情况。

[0150] 实施例7双环铂的制备步骤

[0151] 1) 在室温条件下,将50.0mg卡铂(135μmol)溶解于2.8mL水中,放入3mL玻璃小瓶中。

[0152] 2) 将19.4mg(135μmol)的1,1-环丁烷二羧酸加入上述玻璃小瓶中。

[0153] 3) 在室温下搅拌上述悬浮液,得到澄清溶液。

[0154] 4) 将上述澄清溶液转移至25mL的圆底烧瓶中,在50~55℃下旋转蒸发得到白色晶体。

[0155] 5) 在空气中干燥得到产物。

[0156] 产物通过XRPD, DSC and TGA测试手段分析。

[0157] XRPD数据列于表7。

[0158] 表7

[0159]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.6	11.6	100.0
15.1	5.9	82.9
16.5	5.4	23.4
16.9	5.3	13.9
18.6	4.8	44.9
21.2	4.2	15.0
22.9	3.9	16.5
24.1	3.7	33.2
24.1	3.7	15.8
24.8	3.6	7.8
30.6	2.9	10.3
31.7	2.8	11.9
33.3	2.7	11.7
33.4	2.7	6.2
37.6	2.4	9.2

[0160] 实施例8双环铂的制备步骤

[0161] 1) 将15.1mg (41 μ mol) 卡铂与5.9mg (41 μ mol) 1,1-环丁烷二羧酸溶解于1.0mL水中, 置于3mL玻璃小瓶中。

[0162] 2) 用孔径为0.45 μ m的微滤膜过滤, 滤液转移入4mL玻璃瓶中。用铝箔纸包裹小瓶使其远离光源, 在室温下让溶液自由挥发。

[0163] 产物通过XRPD, DSC and TGA测试手段分析。

[0164] XRPD数据列于表8。

[0165] 表8

[0166]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.5	11.8	100.0
15.1	5.9	41.3
16.8	5.3	18.0
18.5	4.8	11.4
20.8	4.3	11.1
22.0	4.0	11.2
22.8	3.9	34.8
24.0	3.7	28.9
26.5	3.4	10.5
27.6	3.2	8.4
30.6	2.9	19.4

31.5	2.8	8.0
------	-----	-----

[0167] 实施例9双环铂的制备步骤

[0168] 1) 将49.7mg (134 μ mol) 的卡铂溶解在2.8mL去离子水中,放入于3mL小瓶中;在室温搅拌上述悬浮液,得到澄清溶液。

[0169] 2) 在上述小瓶中加入19.4mg (135 μ mol) 1,1-环丁烷二羧酸。

[0170] 3) 用铝箔纸包裹的小瓶,在室温下搅拌。

[0171] 4) 搅拌15min钟后可以观察到固体,离心分离。

[0172] 产物通过XRPD,DSC and TGA测试手段分析。

[0173] XRPD数据列于表9。

[0174] 表9

[0175]

2-theta	d-spacing	强度 (%)
7.6	11.6	23.4
14.7	6.0	6.1
15.0	5.9	14.2
15.2	5.8	100.0
15.4	5.8	4.6
16.5	5.4	9.0
22.9	3.9	5.9
24.1	3.7	9.2
24.2	3.7	4.4
29.8	3.0	11.3
29.9	3.0	6.0
31.7	2.8	13.7
31.8	2.8	7.3
33.4	2.7	6.7
33.5	2.7	4.0

[0176] 验证已报道的制备方法

[0177] 实施例7-9根据美国专利6,699,901报道的方法进行实验。简单来说,卡铂溶解在水中,搅拌,环丁烷二羧酸加入到该溶液中。卡铂和环丁烷二羧酸的摩尔比为1:1。待混合物完全溶解后蒸发该溶液,得到干燥产物。产物的X射线粉末衍射谱图如图6所示。

[0178] X射线粉末衍射谱图如图6所示。图6中的产物XRPD谱图出现了与卡铂标准XRPD谱图相似的峰;因此,当反应的规模超过250mg时,最终的产品中不仅包含双环铂,而且含有大量的卡铂。此外,卡铂难以去除,使得整个产品无法使用。

[0179] 最终产物中卡铂占有大量的比例可能是由若干原因造成。使用1:1的摩尔比可能是原因之一。

[0180] 报道中的制备方法中存在蒸发的步骤,但是由于双环铂对高温敏感,因此产物中双环铂的纯度会下降。

[0181] 在针对双环铂多晶型物的额外研究中,人们认识到,使用较短脂肪醇(正如美国专

利6,699,901中所报道),如甲醇,乙醇,异丙醇和丁醇会由于歧化反应的导致大量卡铂被留在产物中。此外,双环铂在水中的溶解度是有限的(室温下40mg/mL),并且人们观察到在热水中双环铂的悬浮液会发生部分水解。因此,在水中重结晶是没有效果的,且难以放大。

[0182] 正如目前的实施例所表明的,美国专利6,699,901所报道的制备过程并不是有效的,且难以放大。

[0183] 实施例10使用二氯甲烷(DCM)作为溶剂制备双环铂。

[0184] 1) 将500mg (1.347mmol) 卡铂溶解在20mL DCM中,放入50mL烧瓶中;在室温下搅拌该悬浮液得到透明溶液。

[0185] 2) 将582mg的1,1-环丁烷二羧酸(4.038mmol) 加入至上述烧瓶中。

[0186] 3) 使用铝箔纸包裹上述烧瓶,在20~35℃温度下搅拌该溶液。

[0187] 4) 搅拌超过12小时,过滤,用DSM洗涤。

[0188] 本实施例得到的产物通过XRPD,DSC和TGA分析。根据实施例10制备方法得到的产物的XRPD谱图如图7所示。结果表明该产品含有双环铂,且不含卡铂。

[0189] 实施例11使用不同的溶剂制备双环铂。

[0190] 使用不同的溶剂包括有机溶剂制备双环铂。有关产品的信息总结于表10中。

[0191] 表10.

摩尔比 (A/B) 溶剂(v/v)	10:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10
乙醇/H ₂ O (19:1)	A	A	A	A+C		(A+B+C)
乙腈/H ₂ O (9:1)	A	A	A	A		(A+B+C)
丙酮/H ₂ O (19:1)	A	A	A	A		(B+C)*
1,4-二恶烷/H ₂ O (9:1)	A	A	A	A		(B+C)*
[0192] H ₂ O	A	A	(A+B+C)	(B+C)*	(B+C)*	(B+C)*
二氯甲烷	A	A	A	(A+B+C)	(B+C)*	(B+C)*
异丙醇	A	A	A	A+C		(A+B+C)
异丙醇/H ₂ O (3:1)						(A+B+C)
甲苯						(B+C)*
四氢呋喃						(A+B+C)
丙酮						(B+C)*
乙酸乙酯	A	A	A	A+B		(B+C)*

[0193] (1) A: 卡铂; B: 1,1-环丁烷羧酸; C: 双环铂

[0194] (2) *表示在经过进一步处理如过滤,洗涤和干燥后,得到了大量且纯度很高的双环铂。

[0195] 表10表示沉淀后的初期产品。1,1-环丁烷羧酸可以很容易去除,但卡铂较难去除。因此,为了获得纯的双环铂,应防止卡铂的共沉淀。

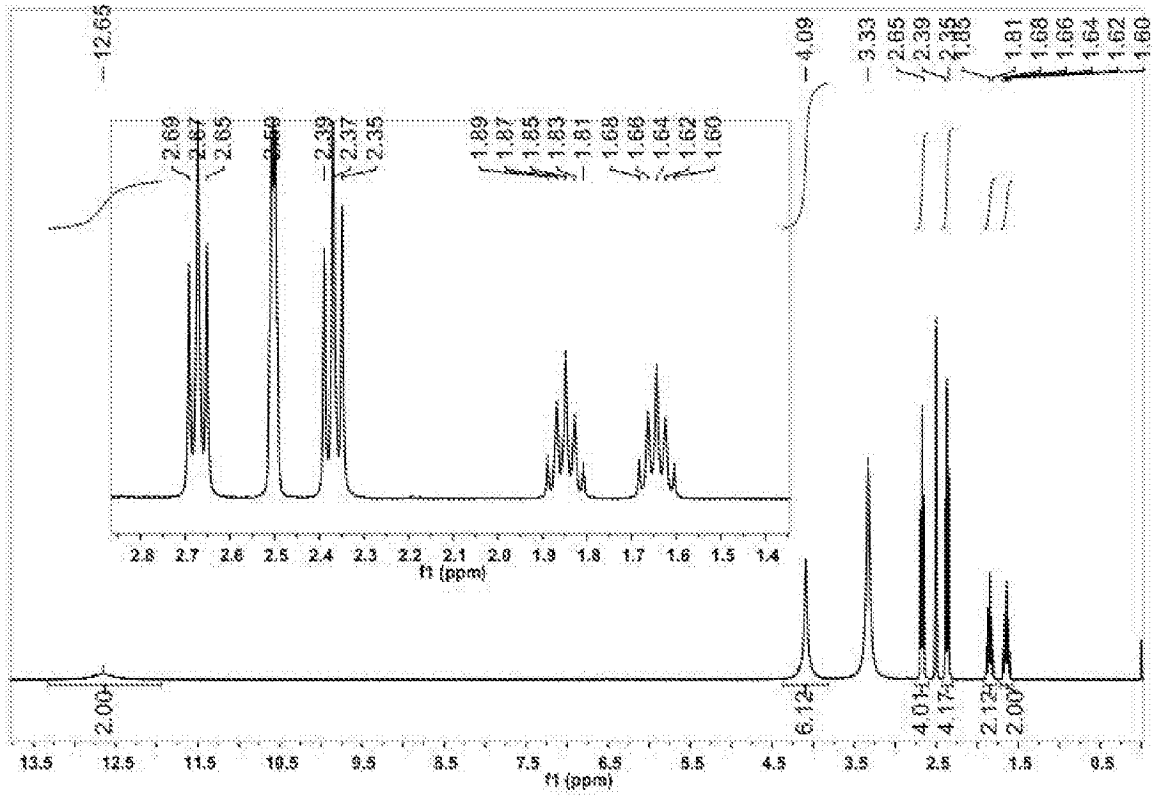


图1

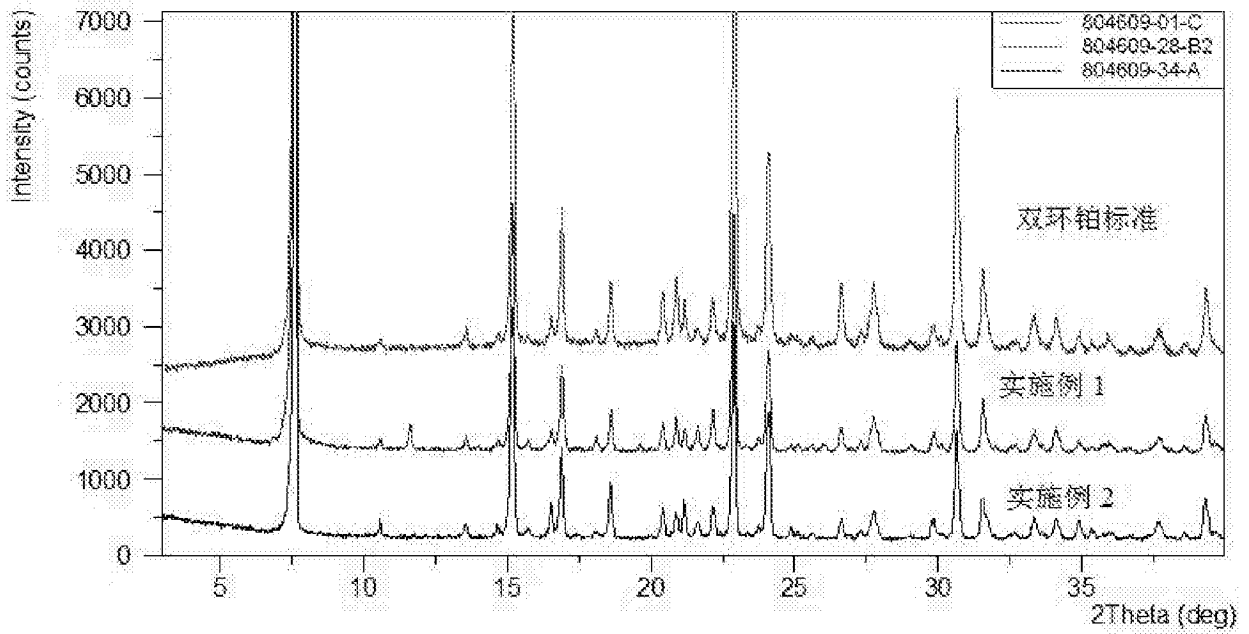


图2

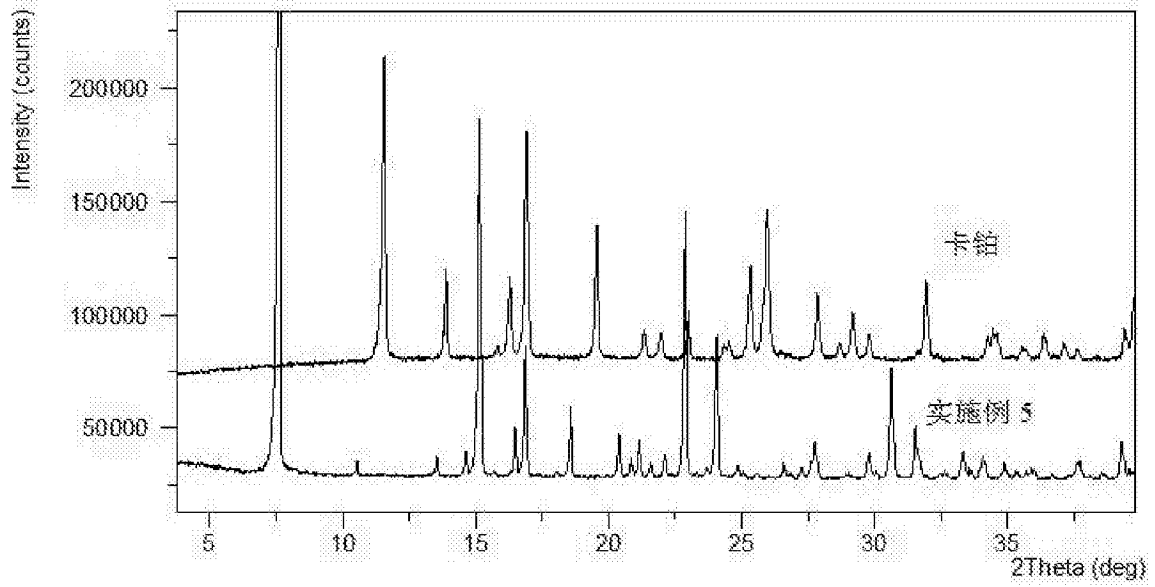


图3

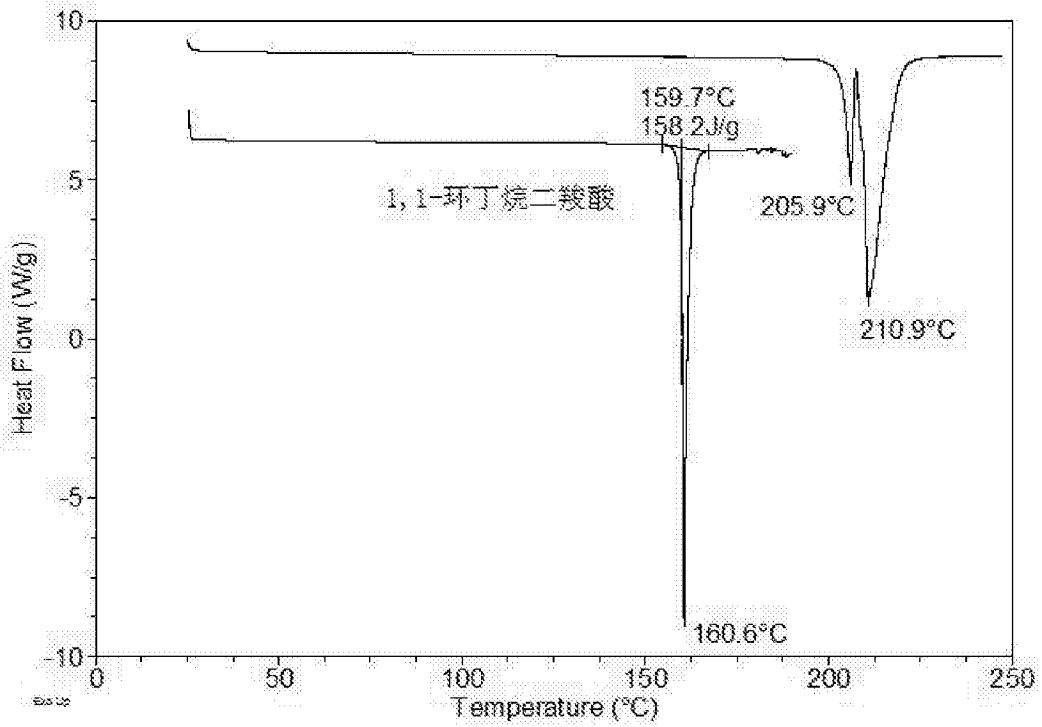


图4

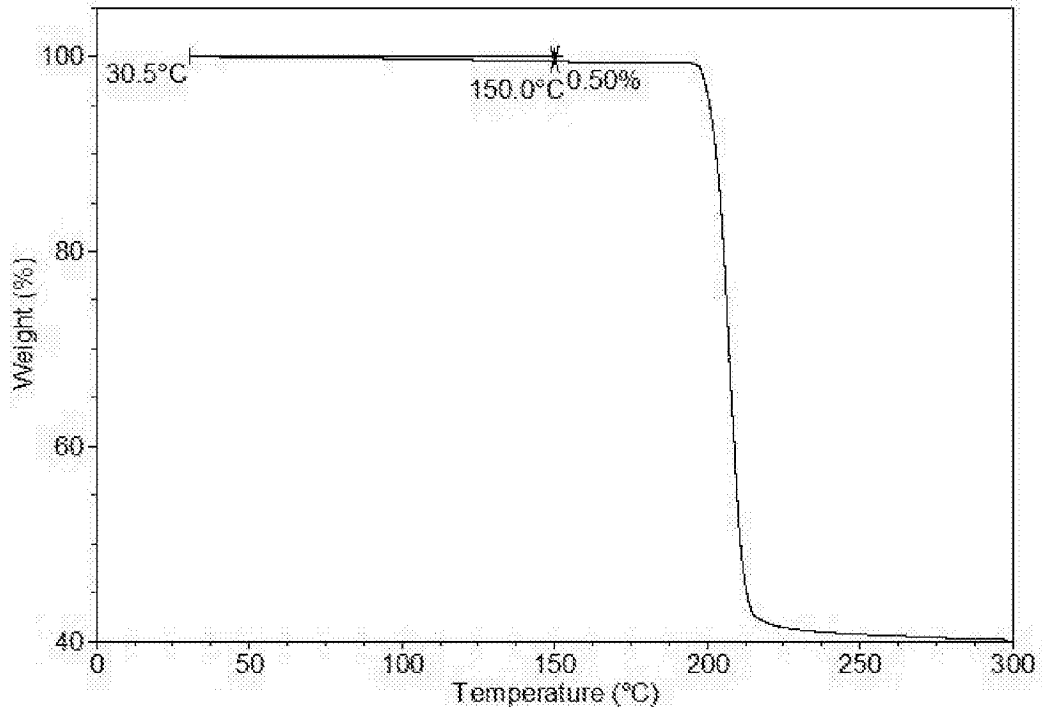


图5

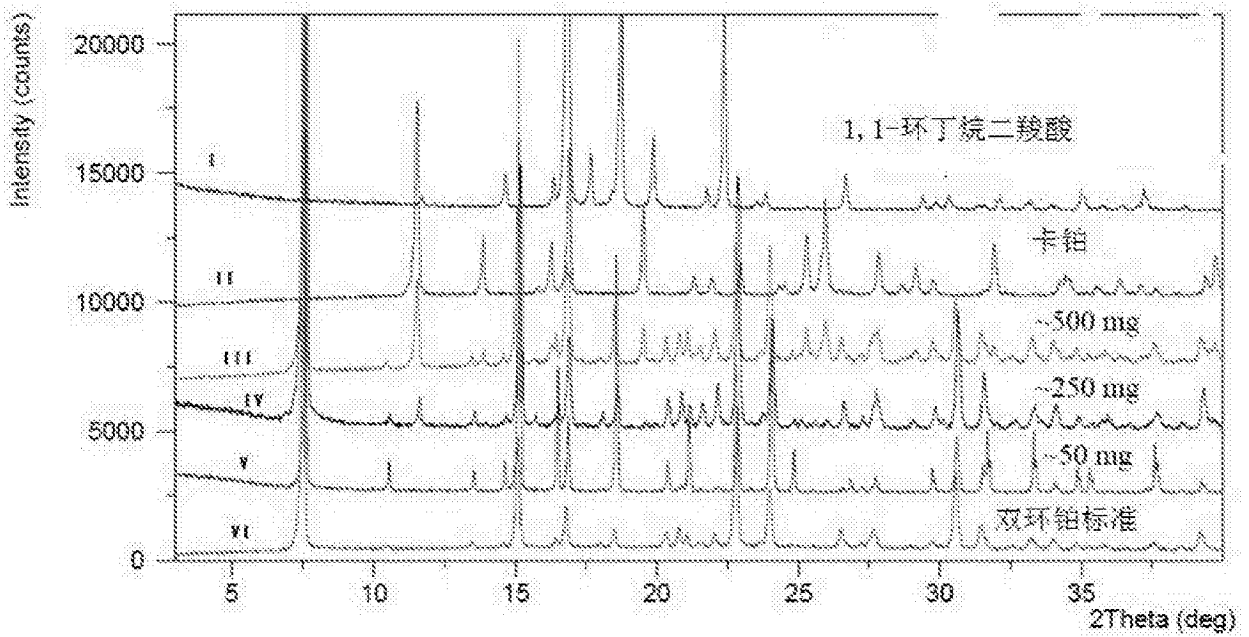


图6

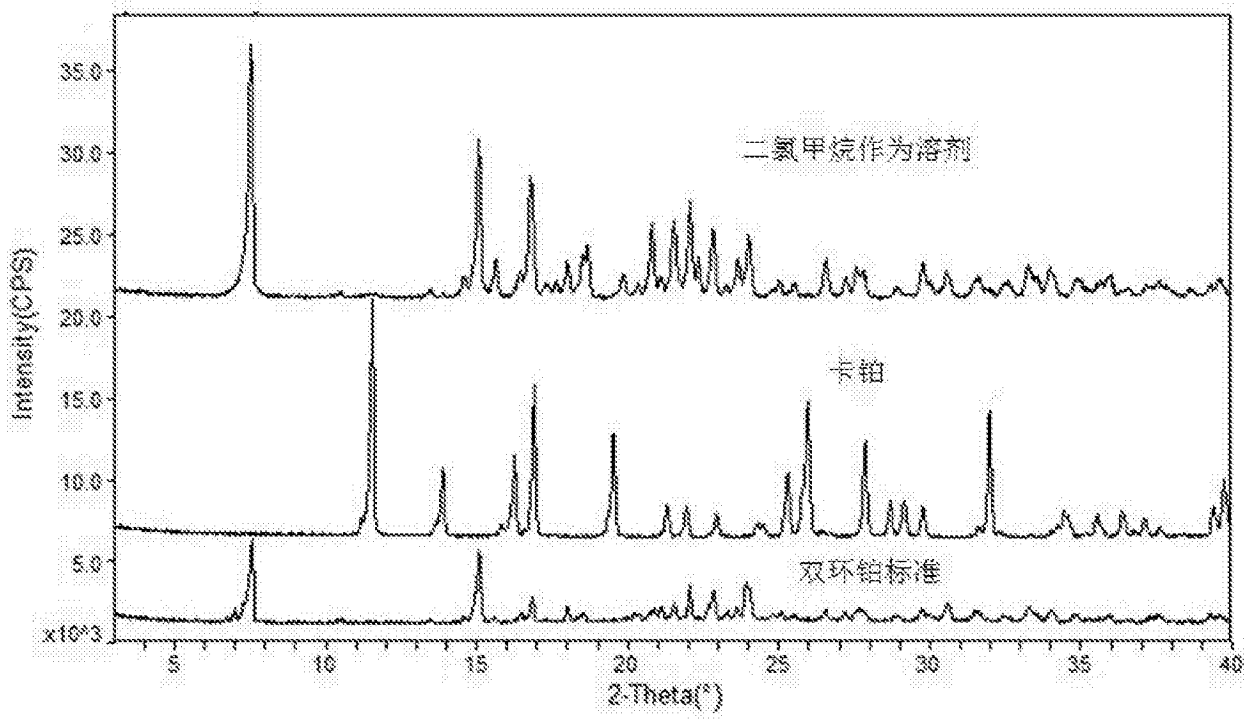


图7