



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015128920, 17.07.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.07.2015Дата регистрации:
16.03.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.07.2015

(43) Дата публикации заявки: 23.01.2017 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 16.03.2017 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-кт
Академика Семенова, 1, ФГБУН Институт
проблем химической физики Российской
Академии наук (ИПХФ РАН), директору
ИПХФ РАН, академику С.М.Алдошину

(72) Автор(ы):

Сень Василий Дмитриевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

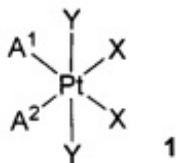
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт проблем
химической физики Российской Академии
наук (ИПХФ РАН) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 6503943 B1, 01.07.2003. RU
2130941 C1, 27.05.1999. US 6350737 C1,
26.02.2002.

(54) Способ получения комплексов платины (IV) с аминитроксильными радикалами

(57) Реферат:

Изобретение относится к процессу получения комплексов платины(IV) с аминитроксильными радикалами, полученных при этом продуктов и их использования. Описан способ получения комплексов платины(IV) с аминитроксильными радикалами общей формулы 1



где A¹ - гетероциклический нитроксильный радикал пиперидинового ряда с аминогруппой, A² - NH₃, X - галоид-лиганды или X+X - дикарбоксилатные лиганды, Y - гидроксид- или ацилокси-лиганды -OCOR, включающий взаимодействие комплексов платины(II) M[Pt

(NH₃)Cl₃], где M - катион щелочного металла, с 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидином до получения промежуточных смешанно-лигандных комплексов платины(II) с последующим их окислением и ацилированием до комплексов платины(IV), отличающийся тем, что в качестве замещенного амина берут пространственно затрудненный гетероциклический амин 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин, окисление проводят органическими надкислотами в среде полярного органического растворителя, а ацилирование ведут без катализатора или в присутствии катализатора - 4-диметиламинопиридина, с последующим выделением целевого продукта. Технический результат: разработан экономичный и эффективный метод получения комплексов платины(IV) с аминитроксильными радикалами. 3 ил., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2015128920, 17.07.2015**(24) Effective date for property rights:
17.07.2015Registration date:
16.03.2017

Priority:

(22) Date of filing: **17.07.2015**(43) Application published: **23.01.2017** Bull. № 3(45) Date of publication: **16.03.2017** Bull. № 8

Mail address:

142432, Moskovskaya obl., g. Chernogolovka, pr-kt
Akademika Semenova, 1, FGBUN Institut problem
khimicheskoy fiziki Rossijskoj Akademii nauk
(IPKHF RAN), direktoru IPKHF RAN, akademiku
S.M.Aldoshinu

(72) Inventor(s):

Sen Vasilij Dmitrievich (RU)

(73) Proprietor(s):

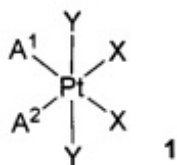
**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie nauki Institut problem
khimicheskoy fiziki Rossijskoj Akademii nauk
(IPKHF RAN) (RU)**

(54) **METHOD FOR PRODUCING PLATINUM COMPLEXES (IV) WITH AMINONITROXYLE RADICALS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to producing platinum complexes (IV) with amino-nitroxyle radicals, the resulting products and use thereof. Claimed a method for producing platinum complexes (IV) with amino-nitroxyle radicals of a general formula 1

, where A¹ - a heterocyclic piperidine

nitroxyle radical with amino group, A² - NH₃, X - haloid ligands or X+X - dicarboxylate ligands, Y - hydroxy- or acyloxy-ligands -OCOR, enabling

interactions between platinum complexes (II) M[Pt (NH₃)Cl₃], where M - alkaline cation, and 4-amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine resulting in intermediate mixed ligand complexes of platinum (II) followed by their oxidizing and acylation into complexes of platinum (IV), wherein substituted amine is a sterically hindered heterocyclic amine 4-amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine; organic peracids are used for oxidation in a polar organic solvent, acylation is a catalyst-free reaction or 4-dimethylaminopyridine is used as catalyst, followed by recovery of the target product.

EFFECT: cost-effective and efficient method for producing platinum complexes (IV) with amino-nitroxyle radicals.

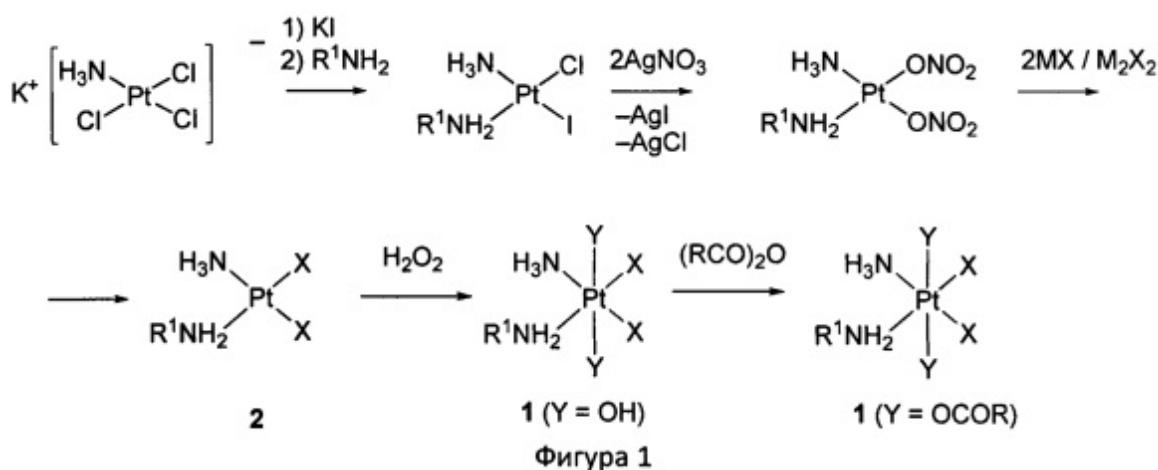
3 dwg, 3 ex

Настоящее изобретение относится к процессу получения комплексов платины (IV) с аминитроксильными радикалами, полученных при этом продуктов и их использования.

Аминок комплексы платины широко применяются в лечении злокачественных опухолей (N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Oun, Dalton Transactions 2010, 39, 8113-8127; Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer Chemotherapy (Eds.: A. Leone, R. Bonetti, F.M. Muggia, S.B. Howell), Springer, New York, 2009). Нитроксильные радикалы сами обладают противоопухолевым эффектом (M.B. Gariboldi, S. Lucchi, C. Caserini, R. Supino, C. Oliva, E. Monti, Free Radical Biol. Med. 1998, 24, 913-923) и могут усиливать противоопухолевое действие платинового фармакофора (эффект синергизма). Как специфические антиоксиданты - миметики фермента супероксиддисмутаза (S. Goldstein, G. Merenyi, A. Russo, A. Samuni, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 789-795), нитроксильные радикалы способны снижать побочное токсическое действие основного противоопухолевого фармакофора и усиливать избирательность действия на опухолевые клетки по сравнению с нормальными клетками (N.M. Emanuel, N.P. Konovalova, in Bioactive Spin Labels (Ed.: R.I. Zhdanov), Springer, Berlin, 1992, pp. 439-460).

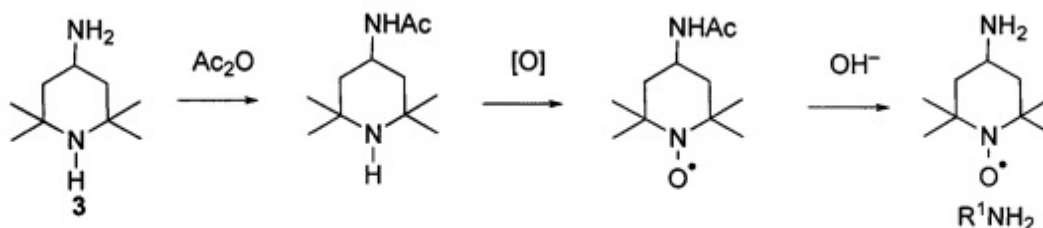
Улучшенные химиотерапевтические свойства комплексов платины (IV) с аминитроксильными радикалами обусловлены сочетанием платинового и нитроксильного фармакофоров (V.D. Sen', A.A. Terentiev, N.P. Konovalova, in Nitroxides - Theory, Experiment and Applications (Ed.: A.I. Kokorin), InTech, Rijeka, Croatia, 2012, pp. 385-406).

Известен способ получения комплексов платины(IV) с аминитроксильными радикалами 1, в котором соответствующие комплексы платины(II) с аминитроксильными радикалами 2 подвергают окислению перекисью водорода и ацилированию ангидридами кислот до целевых комплексов платины (IV) 1 (Y=OH) (В.Д. Сень, В.В. Ткачев, Л.М. Волкова, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.П. Коновалова, Изв. АН. Сер. хим. 2003, 403-408) и 1 (Y=OCOR) (В.Д. Сень, В.А. Голубев, Н.Ю. Луговская, Т.Е. Сашенкова, Н.П. Коновалова, Изв. АН. Сер. хим. 2006, 60-63) (Фигура 1).



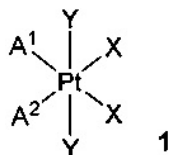
Исходные комплексы платины(II) 2 получают из Na/K[Pt(NH₃)Cl₃] и аминитроксильных радикалов в три стадии с общим выходом 46% (В.Д. Сень, Н.А. Рукина, В.В. Ткачев, А.В. Письменский, Л.М. Волкова, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, А.Г. Тихомиров, Л.Б. Горбачева, Н.П. Коновалова, Изв. АН. Сер. хим. 2000, 1624-1630). Выход комплексов 2 и 1 (Y=OH), среди прочего, может снижаться из-за ограниченной устойчивости нитроксильных радикалов в ходе превращений, показанных на фигуре

1. При этом сами нитроксильные радикалы, например R^1NH_2 , являются продуктами многостадийных синтезов (Фигура 2), а их цена примерно в два раза выше цены металлической платины. Общий выход целевого продукта 1 ($Y=OCOMe$) из $Na/K[Pt(NH_3)Cl_3]$ в известном способе составляет 32%.



Фигура 2

Поэтому задачей настоящего изобретения является разработка более экономичного и эффективного метода получения комплексов платины(IV) с аминонитроксильными радикалами. Настоящее изобретение решает указанные проблемы путем разработки нового способа получения соединений общей формулы 1



где A^1 - гетероциклический нитроксильный радикал пиперидинового ряда с аминогруппой, A^2 - NH_3 , X - галоид-лиганды или X+X - дикарбоксилатные лиганды, Y - гидроксид- или ацилокси-лиганды, и включает следующие стадии (Фигура 3):

а) взаимодействия водного раствора, который содержит от 1 до 10 вес. % соли $Na/K[Pt(NH_3)Cl_3]$ (предпочтительно от 5-6 вес. %; при ≤ 1 вес. % снижается выход продукта, а при ≥ 10 вес. % исходное соединение не полностью растворимо) в присутствии от 1 до 5-кратного (предпочтительно 3-кратном) стехиометрического количества иодида щелочного металла, с от 1 до 1.2-кратным (предпочтительно 1.05-кратным) стехиометрическим количеством 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидина 3,

б) охлаждения полученной суспензии при $0-10^\circ C$ и фильтрации промежуточного продукта 4,

с) обработки водного раствора, содержащего от 1 до 20 вес. % продукта 4 в присутствии стехиометрического количества HNO_3 стехиометрическим количеством $AgNO_3$, отделения образующихся галогенидов серебра,

д) последовательной обработки полученного водного раствора продукта 5 от 1.5 до 3-кратного стехиометрического количества MCl , где M - щелочной металл, и затем от 3 до 6-кратного стехиометрического количества концентрированного, например 30%-ного, водного раствора NH_3 ,

е) охлаждения полученной суспензии при $0-10^\circ C$ и фильтрации промежуточного продукта 6,

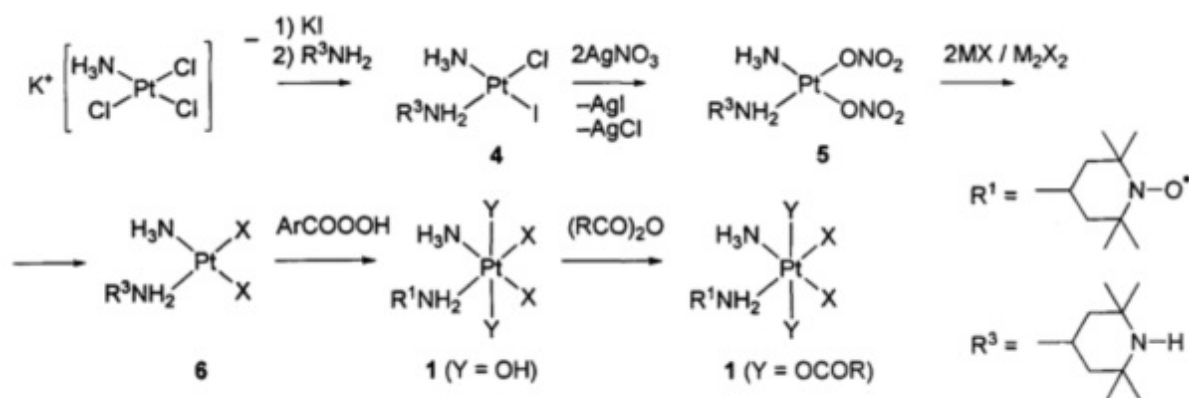
ф) обработки раствора, содержащего от 5 до 20 вес. % продукта 6, в диметилацетамиде, диметилсульфоксиде или диметилформамиде 2.5-3-кратным стехиометрическим количеством органической надкислоты, например м-хлорнадбензойной или п-нитронадбензойной кислоты, осаждения продукта 1 ($Y=OH$) избытком смешиваемого малополярного органического растворителя, например диэтилового эфира, и фильтрации 1 ($Y=OH$),

г) реакции продукта 1 (Y=OH) с 20-100-кратным мольным избытком ангидридов органических кислот без катализатора либо в присутствии катализатора ацилирования (4-диметиламинопиридина, 1-2 моль %) и осаждения продукта 1 (Y=OCOR) избытком смешиваемого малополярного органического растворителя и фильтрации 1 (Y=OCOR).

5

10

15



Фигура 3

Преимуществом предлагаемого способа является использование вместо дорогого исходного аминонитроксильного радикала значительно более дешевого пространственно затрудненного 4-амино-2,2,6,6-тетрамethylпиперидина 3, который является исходным продуктом в производстве термо-/светостабилизаторов полимеров, производится в больших количествах и его цена в десятки раз ниже соответствующего радикала - 4-амино-2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-1-оксила, применяющегося в известном методе. При этом в известном методе выходы промежуточных продуктов относительно невысокие и имеют место значительные потери нитроксильного радикала, присоединенного к платине на первой стадии синтеза. В предлагаемом методе окисление пиперидинового фрагмента до пиперидин-1-оксила и Pt(II) до Pt(IV) в составе комплекса 6 осуществляется под действием органической надкислоты, совмещено в одной стадии и протекает с высоким выходом. Применение надкислот для окисления пространственно затрудненных аминов до нитроксильных радикалов известно (H. Karoui, F.L. Moigne, O. Ouari, P. Tordo, in *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds* (Ed.: R.G. Hicks), Wiley, Chichester, 2010, pp. 173-229), а их использование для окисления Pt(II) до Pt(IV) не описано. Применение на заключительной стадии катализатора ацилирования - 4-диметиламинопиридина - позволяет снизить применяемый в известном методе (M.J. Abrams, C.M. Giandomenico, B.A. Murrer, J.F. Vollano, in *Google Patents*, US 5,244,919, 1993) ~100-кратный избыток ацилирующего агента (ангидрида карбоновой кислоты) до 20-30-кратного и достичь более высокого выхода целевых продуктов 1 (Y=OCOR) по сравнению с известным методом (В.Д. Сень, В.А. Голубев, Н.Ю. Луговская, Т.Е. Сашенкова, Н.П. Коновалова, *Изв. АН. Сер. хим.* 2006, 60-63). Общий выход целевого продукта 1 (Y=OCOMe) из Na/K[Pt(NH3)Cl3] в предлагаемом способе составляет 53%.

40

Пример 1

К раствору K[Pt(NH3)Cl3]·3H2O (N. Margiotta, N. Denora, R. Ostuni, V. Laquintana, A. Anderson, S.W. Johnson, G. Trapani, G. Natile, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 5144-5154) (1.22 г, 2.96 мМоль) в 20 мл H2O при ~20°C и перемешивании прибавляли последовательно раствор 1.47 г (8.8 мМоль) NaI в 1 мл H2O и раствор 0.47 г (2.96 мМоль) 4-амино-2,2,6,6-тетрамethylпиперидин 3 в 1 мл H2O. Образовавшуюся суспензию перемешивали 2 ч, охладили в ледяной бане, осадок отфильтровали, промыли холодной водой (3 мл×2) и

45

высушили на воздухе. Получено 1.27 г (2.40 мМоль, 81%) комплекса 4, $R^3=2,2,6,6$ -тетраметилпиперидин-4-ил. Его растворяли в 15 мл воды, содержащей 2.4 мМоль HNO_3 , к полученному раствору при перемешивании в темноте прибавляли $AgNO_3$ (748 мг, 4.4 мМоль). После 2-часового перемешивания осадок галогенидов серебра центрифугировали, к фильтрату прибавляли KCl (745 мг, 10 мМоль), выдерживали 1 ч и подщелачивали 2 мл 30%-ного водного NH_3 . Суспензию продукта выдерживали в ледяной бане, комплекс 6 фильтровали, промывали холодной водой (2 мл×2), спиртом и высушили на воздухе. Выход 0.74 г (1.69 мМоль, 70%), бледно-желтые кристаллы.

Гидрохлорид $6 \cdot HCl \cdot H_2O$ (из 1 М HCl), т. пл. 240-245°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} в вазелиновом масле: 3510, 3453, 3400, 3260, 3165, 3070, 2460, 1622, 1582, 1373, 1308, 1237, 1092, 752, 720. Найдено, %: С 21.1; Н 5.4; N 8.3; Pt 38.8. $C_{12}H_{13}N_5O_5$. Вычислено, %: С 21.89; Н 5.31; N 8.51; Pt 39.51.

Пример 2

К суспензии комплекса 6 (438 мг, 1 мМоль) в 5 мл диметилацетамида, содержащего 0.2 мл воды, при перемешивании мелкими порциями прибавляли м-хлорнадбензойную кислоту (77%-ная, 590 мг, 2.63 мМоль). Перемешивание продолжали 2 ч, раствор разбавляли 50 мл сухого эфира и выдерживали 3 ч при 0-5°C. Осадок продукта фильтровали и тщательно промывали эфиром. После высушивания в вакууме получено 440 мг (0.87 мМоль, 87%) моногидрата комплекса $1a \cdot H_2O$ ($R^1=2,2,6,6$ -тетраметил-1-оксилпиперидин-4-ил, $Y=OH$). УФ-спектр (H_2O), λ_{max}/nm (ϵ): 309 пл (550), 396 пл (60).

ИК-спектр, ν , cm^{-1} в вазелиновом масле: 3607, 3490, 3410, 3330, 1630, 1614, 1598, 1375, 1240, 1037, 544. ЭПР-спектр (H_2O): 3 линии, g-фактор 2.0056, $a_N=1.697$. Найдено (%): С, 21.8; Н, 5.1; Cl, 14.0; N, 8.4; Pt, 38.2. $C_9H_{24}Cl_2N_3O_3Pt \cdot H_2O$. Вычислено (%): С, 21.35; Н, 5.18; Cl, 14.00; N, 8.30; Pt, 38.53.

Пример 3

К тщательно растертому $1a \cdot H_2O$ ($R^1=2,2,6,6$ -тетраметил-1-оксилпиперидин-4-ил, $Y=OH$) (1.12 г, 2.0 мМоль) при охлаждении льдом и перемешивании прибавили 5 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида и 5 мг 4-диметиламинопиридина. Перемешивание продолжали до достижения общего времени реакции 1 ч и продукт осаждали путем медленного прибавления 20 мл смеси эфир-гексан (1:1). Суспензию выдерживали 20 мин для завершения кристаллизации, продукт фильтровали, промывали смесью эфир-гексан (1:1) (3 мл×3) и высушивали в вакууме. Получено 1.01 г (1.76 мМоль, 88%) $1b$ ($R^1=2,2,6,6$ -тетраметил-1-оксилпиперидин-4-ил, $Y=OCONH_2$) в виде оранжевых кристаллов. Т. пл. 222-224°C (разл.) (из $MeOH$ -эфир). УФ-спектр (H_2O), λ_{max}/nm (ϵ): 216 (33000), 372 пл (120), 442 пл (19). ИК-спектр, ν , cm^{-1} в вазелиновом масле: 3242, 3178, 3108, 1670, 1573, 1375, 1355, 1270, 708, 692. ЭПР-спектр (H_2O): 3 линии, g-фактор 2.0056, $a_N=1.693$. Найдено (%): С, 27.1; Н, 4.8; Cl, 12.5; N, 7.2; Pt, 34.8. $C_{13}H_{28}Cl_2N_3O_5Pt$. Вычислено (%): С, 27.28; Н, 4.93; Cl, 12.39; N, 7.34; Pt, 34.08.

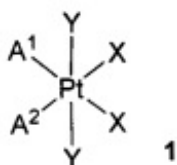
Пример 4

К тщательно растертому $1a \cdot H_2O$ ($R^1=2,2,6,6$ -тетраметил-1-оксилпиперидин-4-ил, $Y=OH$) (0.34 г, 0.67 мМоль) при охлаждении льдом и перемешивании прибавили 3.3 мл (20 мМоль) свежеперегнанного масляного ангидрида. После растворения исходного

комплекса охлаждающую баню убирали и перемешивание продолжали до достижения
 общего времени реакции 1 ч. Продукт реакции осаждали путем медленного прибавления
 14 мл смеси эфир-гексан (1:1). Суспензию выдерживали 20 мин для завершения
 кристаллизации, продукт фильтровали, промывали смесью эфир-гексан (1:1) (3 мл×3)
 и высушивали в вакууме. Получили 0.34 г (0.54 ммоль, 80%) 1с ($R^1=2,2,6,6$ -тетраметил-
 1-оксипиперидин-4-ил, $Y=OCH_2CH_2CH_3$) в виде оранжевых кристаллов. Т. пл. 183-
 185°C (разл.) (этилацетат-гексан). УФ-спектр (H_2O), λ_{max}/nm (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 216 (34400),
 372 пл (144), 442 пл-плечо (19). ИК-спектр, ν , см⁻¹ в вазелиновом масле: 3237, 3190, 3128,
 1658, 1640, 1597. ЭПР-спектр (H_2O): 3 линии, g-фактор 2.0056, $a_N=1.693$. Масс-спектр
 электрораспылительной ионизации, m/z, эксперимент (расчет): 628.1541 (628.1672) $[M+1]^+$.
 Найдено (%): C, 32.10; H, 5.82; Cl, 11.50; N, 6.44; Pt, 30.6. $C_{17}H_{36}Cl_2N_3O_5Pt$ (Мол.
 масса 628.47). Вычислено (%): C, 32.49; H, 5.77; Cl, 11.28; N, 6.69; Pt, 31.04.

(57) Формула изобретения

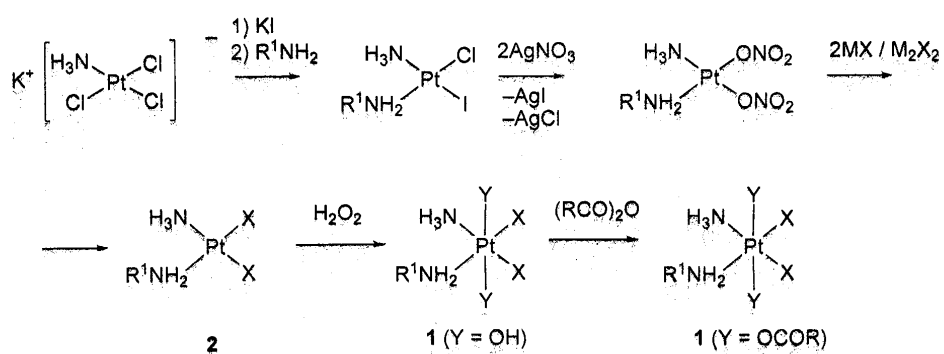
Способ получения комплексов платины(IV) с аминитроксильными радикалами общей формулы 1



где A^1 - гетероциклический нитроксильный радикал пиперидинового ряда с
 аминогруппой, A^2 - NH_3 , X - галоид-лиганды или X+X - дикарбоксилатные лиганды,
 Y - гидрокси- или ацилокси-лиганды -OCOR, включающий взаимодействие комплексов
 платины(II) $M[Pt(NH_3)Cl_3]$, где M - катион щелочного металла, с 4-амино-2,2,6,6-
 тетраметилпиперидином до получения промежуточных смешаннолигандных комплексов
 платины(II) с последующим их окислением и ацилированием до комплексов платины
 (IV), отличающийся тем, что в качестве замещенного амина берут пространственно
 затрудненный гетероциклический амин 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин, окисление
 проводят органическими надкислотами в среде полярного органического растворителя,
 а ацилирование ведут без катализатора или в присутствии катализатора - 4-
 диметиламинопиридина, с последующим выделением целевого продукта известными
 приемами.

1

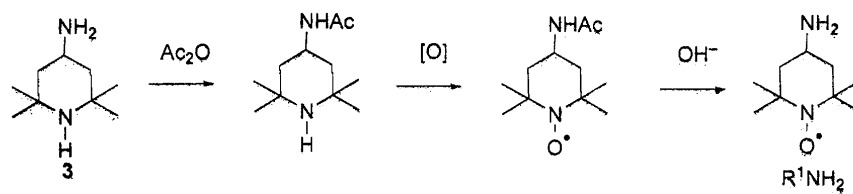
Способ получения комплексов платины (IV)
с аминитроксильными радикалами.



Фиг. 1

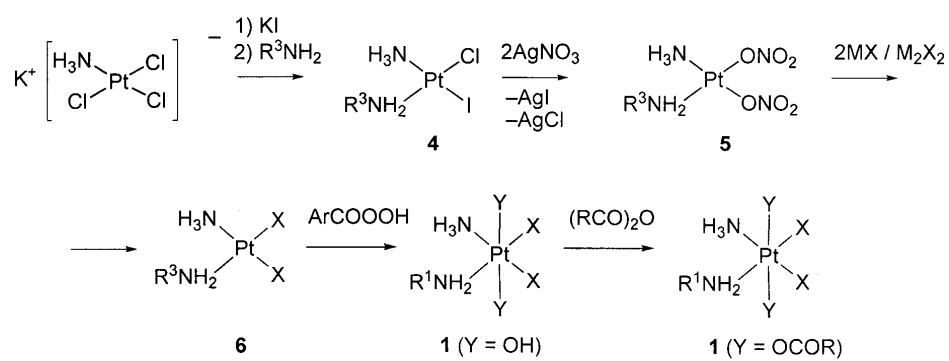
2

Способ получения комплексов платины (IV)
с аминитроксильными радикалами.



Фиг. 2

Способ получения комплексов платины (IV)
с аминонитроксильными радикалами.



Фиг. 3