



(51) МПК  
*C07C 229/08* (2006.01)  
*C07C 227/38* (2006.01)  
*C07C 227/18* (2006.01)  
*A61K 31/131* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009148636/04**, **29.12.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**29.12.2009**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **29.12.2009**

(45) Опубликовано: **20.09.2011** Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Санина Н.А., Жукова О.С., Смирнова З.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., Алдошин С.М. Противоопухолевая активность нитрозильных комплексов железа - нового класса доноров монооксида азота VII Всероссийская научно-практическая конференция «Отечественные противоопухолевые препараты». - М., 17-19 марта 2008 г. Алдошин С.М., Санина Н.А., Васильева (см. прод.)**

Адрес для переписки:

**142432, Московская обл., г. Черноголовка,  
 пр-кт Академика Семенова, 1, директору  
 ИПХФ РАН, академику С.М. Алдошину**

(72) Автор(ы):

**Федоров Борис Сергеевич (RU),  
 Фадеев Михаил Арсеньевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии наук  
 Институт проблем химической физики РАН  
 (ИПХФ РАН) (RU)**

## (54) СМЕШАННЫЙ АНГИДРИД ДИХЛОРУКСУСНОЙ И АМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к смешанному ангидриду дихлоруксусной и аминоксусной кислот и способу его получения. Данный ангидрид является физиологически активным веществом и может быть использован, например, в химиотерапии в качестве малотоксичного средства для торможения роста карциномы 755 (рака молочной железы). Задачей настоящего изобретения является синтез ранее неизвестного смешанного ангидрида на основе дихлоруксусной и аминоксусной кислот, который в монотерапии позволяет, например, тормозить рост карциномы 755 (рак молочной железы). Поставленная задача решается синтезом ранее

неизвестного смешанного ангидрида на основе дихлоруксусной - и аминоксусной кислот, формулы 1, который может быть использован в медицинской практике в качестве противоопухолевого средства, позволяющего, например, тормозить рост карциномы 755. Другой задачей изобретения является разработка способа получения смешанного ангидрида на основе дихлоруксусной и аминоксусной кислоты. Поставленная задача достигается способом, заключающимся в том, что аминоксусную кислоту подвергают воздействию последовательно гидроокисью щелочного металла в водной среде с последующей обработкой реакционной массы хлорангидридом дихлоруксусной кислоты в

растворе хлоралкана, подкислением реакционной среды водным раствором соляной кислоты и выделением целевого продукта известными приемами. Заявляемое соединение может быть использовано в медицинской

практике в качестве противоопухолевого соединения. Использование данного соединения в онкологической практике позволяет тормозить рост карциномы 755 на 51%. 2 н.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

**С.В., Стрельцова Д.А. Цито- и генотоксическая активность катионных нитрозильных комплексов железа с природными аминотиолилами. Программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки - Медицине», Тезисы докладов. - М.: Фирма «Слово» 2008. Алдошин С.М. и др. Противоопухолевая активность *in vivo* и *in vitro* нитрозильных комплексов железа с азатетероциклическими тиолилами, Тезисы докладов, Конференция 3-4 декабря 2007 г.**

R U 2 4 2 9 2 2 4 C 1

R U 2 4 2 9 2 2 4 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*C07C 229/08* (2006.01)  
*C07C 227/38* (2006.01)  
*C07C 227/18* (2006.01)  
*A61K 31/131* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009148636/04, 29.12.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**29.12.2009**

Priority:

(22) Date of filing: **29.12.2009**

(45) Date of publication: **20.09.2011 Bull. 26**

Mail address:

**142432, Moskovskaja obl., g. Chernogolovka, pr-kt  
Akademika Semenova, 1, direktoru IPKhF RAN,  
akademiku S.M. Aldoshinu**

(72) Inventor(s):

**Fedorov Boris Sergeevich (RU),  
Fadeev Mikhail Arsen'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut  
problem khimicheskoy fiziki RAN (IPKhF RAN)  
(RU)**

**(54) MIXED ANHYDRIDE OF DICHLOROACETIC AND AMINOACETIC ACID AND PRODUCTION METHOD THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: anhydride is a physiologically active substance and can be used, for example, in chemotherapy as a low-toxic agent for inhibiting growth of carcinoma 755 (breast cancer). The object of the present invention is synthesis of a novel mixed anhydride based on dichloroacetic and aminoacetic acid which, for instance, enables to inhibit growth of carcinoma 755 (breast cancer) in monotherapy. The given task is solved through synthesis of a novel mixed anhydride based on dichloroacetic acid and aminoacetic acid of formula 1, which can be used in medical practice as an anti-tumour agent which enables, for example, to inhibit growth of carcinoma 755. The other objective of the

invention is designing a method of producing the mixed anhydride based on dichloroacetic acid and aminoacetic acid. This task is solved using a method which involves successive reaction of aminoacetic acid with an alkali metal hydroxide in an aqueous medium followed by treatment of the reaction mass with dichloroacetyl chloride in a chloroalkane solution, acidation of the reaction medium with aqueous hydrochloric acid solution and extraction of the end product using existing techniques. The disclosed compound can be used in medical practice as an anti-tumour compound.

EFFECT: use of said compound in oncological practice inhibits growth of carcinoma.

2 cl, 1 ex

Изобретение относится к ангидридам карбоновых кислот и к способу их получения. Конкретно изобретение относится к смешанному ангидриду дихлоруксусной и аминоксусной кислот формулы:



и к способу его получения. Данное соединение может быть использовано в медицине как перспективное противоопухолевое средство, например, для торможения роста карциномы 755 (рака молочной железы).

В настоящее время в онкологической практике при проведении химиотерапии онкологических больных широко используются цисплатин и карбоплатин. Однако и цисплатин, и карбоплатин обладают высокой токсичностью ( $\text{LD}_{50}$  для цисплатина и карбоплатина составляет соответственно 12,5 и 36 мг/кг). Кроме того, карцинома легких Льюис и карцинома 755 резистентны к этим цитостатикам. Известны также металлокомплексы на основе замещенных амидов никотиновой и изоникотиновой кислот, способные тормозить процесс метастазирования при экспериментальных карциноме легких Льюис и меланоме В-16 на 96-98% [Б.С.Федоров, М.А.Фадеев, Г.И.Козуб, Н.П.Коновалова, Л.М.Волкова. Пат РФ №2241713 и 2245328. Б.С.Федоров, М.А.Фадеев, Г.И.Козуб, З.Г.Алиев, С.М.Алдошин, Н.П.Коновалова, Т.Е.Сашенкова, С.П.Блохина. Химико-терапевтический журнал, 2009, Т.13, №3, с 6-12]. К сожалению, эти металлокомплексы не воздействуют на первичную опухоль, а воздействуют преимущественно на кальций-магний зависимую АТФ-азу саркоплазматического ретикулула и тормозят транспорт ионов кальция через биологические мембраны. В результате этого нарушается нормальное соотношение ионов кальция на вне- и внутриклеточной поверхностях мембраны, с последующим нарушением агрегации тромбоцитов и их связывания с метастатическими клетками, что способствует прекращению адгезии последних к стенкам сосудов. Другими словами, комплексные соединения на основе четырехвалентной платины и замещенных амидов никотиновой и изоникотиновой кислот действуют не на те ферменты, которые отвечают за рост первичной опухоли [Л.В.Татьяненко, Н.П.Коновалова, Г.Н.Богданов, О.В.Доброхотова и Б.С.Федоров. Биомедицинская химия, 2006, Т.52, Выпуск 1, с 52-59].

Задачей настоящего изобретения является разработка неизвестного ранее смешанного ангидрида на основе аминоксусной кислоты (глицина) и дихлоруксусной кислоты, обладающего удовлетворительной токсичностью. Данный ангидрид позволяет тормозить рост карциномы 755.

Другой задачей изобретения является разработка способа получения смешанного ангидрида дихлоруксусной и аминоксусной кислот.

Поставленная задача достигается способом, заключающимся в том, что аминоксусную кислоту подвергают последовательно воздействию гидроокисью щелочного металла в водной среде с последующей обработкой хлорангидридом дихлоруксусной кислоты в растворе хлоралкана, подкислением реакционной среды водным раствором соляной кислоты и выделением целевого продукта известными приемами.

Изобретение характеризуется следующим примером.

Пример. К суспензии 7,5 г глицина в 10 мл воды при перемешивании и температуре 10-15°C прибавили раствор 4 г гидроокиси натрия в 4 мл воды. Полученный раствор охладили до 2-5°C и при этой температуре прибавили раствор 10,1 г хлорангидрида дихлоруксусной кислоты в 15 мл дихлорэтана или метилхлорида. После смешения реагентов перемешивали еще 10 мин, а затем

добавили несколько капель концентрированной соляной кислоты. Охладили реакционную смесь до 0°C и отфильтровали бесцветный осадок. Вещество отжали на вакуум-филт্রে и просушили на воздухе. Получено 10.2 г (54.8%) смешанного ангидрида дихлоруксусной и аминоксусной кислот с т.пл. 130-131°C. Найдено (%):  
5 С 25.6, Н 2.57; N 7.42; Cl 38.06; C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>, N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 25.81, Н 2.69, N 7.53, Cl 38.17. ИК-спектр (ν, см<sup>-1</sup>): 740, 864, 880, 916, 1088, 1224, 1232, 1032, 1276, 1308, 1384, 1540, 1620, 2080, 2748, 2840, 3116, 3280, 650, 700, 750, 1470, 1484, 2510 (C-Cl); 668, 690, 708, 1276, 3264 (N-H<sub>2</sub>); 1624 (C=O); 1380 (CH, CH<sub>2</sub>).

10 Таким образом, предлагаемый способ позволяет достичь поставленной задачи и получить смешанный ангидрид дихлоруксусной и аминоксусной кислот формулы 1.

Испытания на общую токсичность и противоопухолевую активность проводились в лаборатории экспериментальной химиотерапии опухолей ИПХФ РАН на мышцах  
15 линии BDF<sub>1</sub>. Показано, что заявляемое соединение имеет общую токсичность в 380 мг/кг. Эти данные позволяют отнести заявляемое вещество к разряду малотоксичных соединений. Использование этого соединения в монотерапии экспериментальной карциномы 755 позволяет тормозить рост первичной опухоли на 51%.

#### 20 Формула изобретения

1. Смешанный ангидрид дихлоруксусной и аминоксусной кислот формулы 1  
 $\text{HC}(\text{Cl}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ . (1)

2. Способ получения смешанного ангидрида дихлоруксусной и аминоксусной  
25 кислот путем воздействия на аминоксусную кислоту последовательно гидроокисью щелочного металла в водной среде с последующей обработкой реакционной массы хлорангидридом дихлоруксусной кислоты в растворе хлоралкана, подкислением реакционной среды водным раствором соляной кислоты и выделением целевого  
30 продукта известными приемами.