



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 241 713** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **C 07 F 15/00, A 61 K 31/4406,
31/4409, A 61 P 35/00**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2003123045/04, 25.07.2003**

(24) Дата начала действия патента: **25.07.2003**

(45) Опубликовано: **10.12.2004**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SU 991705 A1, 20.11.1996. RU 2007413 C1, 15.02.1994. WO 0220027 A1, 14.03.2002. EP 0281463 A1, 07.09.1988.**

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., Ногинский р-н, г. Черноголовка, Институтский пр-т, 18, ИПХФ РАН, дир. С.М.Алдошину

(72) Автор(ы):

**Федоров Б.С. (RU),
Фадеев М.А. (RU),
Козуб Г.И. (RU),
Коновалова Н.П. (RU),
Волкова Л.М. (RU)**

(73) Патентообладатель(ли):

Институт проблем химической физики РАН (RU)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАХЛОРИДА ПЛАТИНЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным тетрахлорида платины, а также к способу их получения. Сущность изобретения заключается в том, что получены соединения формулы $PtCl_4 \cdot 2Li$, где Li представляет собой N,N-диэтанолникотинамид, или N,N-диэтаноллизоникотинамид, N-(триметилполметан)никотинамид; или N-(триметилполметан)изоникотинамид, или N-этанолникотинамид, или N-этанолизоизоникотинамид. Предложен способ получения указанных соединений, заключающийся

в том, что алканолламины подвергают воздействию алкиловым эфиром пиридинкарбоновой кислоты с последующим отделением образующегося алканоламида пиридинкарбоновой кислоты, обработкой его гексахлорплатинатом калия или натрия и выделением целевого продукта. Технический результат состоит в том, что полученные соединения могут быть использованы в медицинской практике взамен цисплатина в качестве эффективных малотоксичных антиметастатических лекарственных средств. 2 с.п. ф-лы.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 241 713** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 F 15/00, A 61 K 31/4406,
31/4409, A 61 P 35/00**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003123045/04, 25.07.2003**

(24) Effective date for property rights: **25.07.2003**

(45) Date of publication: **10.12.2004**

Mail address:

**142432, Moskovskaja obl., Noginskij r-n, g.
Chernogolovka, Institutskij pr-t, 18, IPKhF
RAN, dir. S.M.Aldoshinu**

(72) Inventor(s):

**Fedorov B.S. (RU),
Fadeev M.A. (RU),
Kozub G.I. (RU),
Konovalova N.P. (RU),
Volkova L.M. (RU)**

(73) Proprietor(s):

Institut problem khimicheskoy fiziki RAN (RU)

(54) **DERIVATIVES OF PLATINUM TETRACHLORIDE AND METHOD FOR THEIR PREPARING**

(57) Abstract:

FIELD: metallorganic compounds, chemical technology, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to derivatives of platinum tetrachloride and to a method for their preparing. Compounds of the formula: $PtCl_4 \times 2 Li$ have been prepared wherein Li represents N,N-dithanolnicotinamide or N,N-diethanolisonicotinamide, N-(trimethylolmethane)-nicotinamide, or N-ethanolnicotinamide, or N-ethanolisonicotinamide. Invention proposes a method for preparing indicated compounds that

involves treatment of alkanolamines with pyridine carboxylic acid alkyl ester followed by separation of formed pyridine carboxylic acid alkanolamide, its treatment with potassium or sodium hexachloroplatinate and isolation of the end product. Prepared compounds can be used in medicinal practice instead cisplatin as effective low-toxic antimetastatic medicinal agents.

EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds.

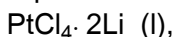
2 cl, 6 ex

RU 2 2 4 1 7 1 3 C 1

RU 2 2 4 1 7 1 3 C 1

Изобретение относится к производным тетрахлорида платины, которые являются физиологически активными веществами, обладающими антиметастатическим эффектом и могут быть использованы в медицинской практике при лечении онкологических больных.

Конкретно настоящее изобретение относится к комплексным соединениям
5 четырехвалентной платины формулы



где Li=N,N-диэтанолникотинамид, или N,N-диэтанолизононикотинамид, N-(триметилметан) никотинамид; или N-(триметилметан) изоникотинамид или N-этанолникотинамид, или N-этанолизононикотинамид.

10 Известно, что цисплатин (цисдиамминдихлороплатина) широко используется в химиотерапии онкологических больных для ингибирования как первичной опухоли, так и процесса метастазирования. Однако он обладает высокой общей токсичностью, а также нефро- и нейротоксичностью. Кроме того, некоторые виды опухолей резистентны по отношению к цисплатину.

15 Задачей настоящего изобретения является разработка ранее неизвестных комплексных соединений платины, которые обладают меньшей токсичностью и более высокой антиметастатической активностью.

Предлагаемые соединения являются новыми, в литературе не описаны, не описан и способ их получения.

20 Поставленная цель достигается способом, отличающимся тем, что алканоламины подвергают воздействию алкиловым эфиром пиридинкарбоновой кислоты с последующим отделением образующегося алканоламида пиридинкарбоновой кислоты, обработкой его гексахлороплатинатом калия или натрия и выделением целевого продукта.

При этом необходимыми и достаточными условиями для проведения данной реакции
25 являются а) использование этиловых или метиловых эфиров пиридинкарбоновых кислот; б) проведение процесса взаимодействия эфиров пиридинкарбоновых кислот с алканоламинами в среде органического растворителя, предпочтительно в среде этанола или диоксан-1,4-а при молярном соотношении реагентов от 1:1 до 1:2; в) проведение процесса взаимодействия амидоалканола с гексахлороплатинатом калия или натрия при
30 температуре от 20 до 40° С и молярном соотношении гексахлороплатинат калия или натрия -амидоалканол, равном 1:2. Отклонение от найденных условий проведения реакции в ту или иную сторону приводит к падению выхода целевого продукта.

Изобретение характеризуется следующими примерами.

35 Пример 1. Цис-Бис[N,N-диэтанолникотинамид-N']-тетрахлороплатина (IV). Смесь 1,05 г (10 ммоль) диэтаноламина и 1,51 г (15 ммоль) этилникотината нагревали при 60-70° С в течение 1,5-2 ч, после чего отгоняли при пониженном давлении избыток этилникотината и спирта, остаток при стоянии кристаллизуется, получено 2,01 г диэтаноламида никотиновой кислоты, т.пл. 71-72° С.

40 К раствору 2,3 г гексахлороплатината калия в 250 мл воды прибавили при перемешивании раствор 2,32 г диэтаноламида никотиновой кислоты. Реакционную массу перемешивали еще 3 ч при 40° С и оставляли стоять при комнатной температуре на 2 суток. Отфильтровывали желтый кристаллический осадок, промывали его спиртом, высушивали на воздухе при 30° С. Получено 1,77 г цис-бис[N,N-

45 диэтанолникотинамид-N']тетрахлороплатины (IV). Найдено (%): С 31,86; Н 3,94; N 7,43; Cl 18,37; Pt 25,32. C₂₀H₂₈N₄O₆PtCl₄. Вычислено: С 31,71; Н 3,72; N 7,39; Pt 25,0; Cl 18,72. ИК-спектр ν , см⁻¹: 344 с, 348 с, 548 сл, 644 сл, 688 ср, 744 сл, 816 ср, 744 сл, 816 ср, 856 сл, 1064 с, 112 сл. 1200 ср, 1288 ср, 1364 сл, 1428 с, 1468 с, 1572 ср, 1624 с, 3116 сл, 3368 ср. ν ЯМР-спектр ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д, J, Гц): 8,83 (с, д, д, дд, 2H, J_{Pt-H}=28,6, J_{Pt-H}=26,2, H(2), H(6)); 8,37 (д, 1H, J=7,7, H(4)); 7,81 (дд, 1H, J=5,7, 7,7 H(5)); 4,70 (т, 2H, J=4,6, OH); 3,83 (уш.м. 8H -NCH₂CH₂O-).

50 Пример 2. Цис-Бис[N,N-диэтанолизононикотинамид-N']-тетрахлороплатина (IV). Смесь 1,05 г (10 ммоль) диэтаноламина и 1,51 г (15 ммоль) этилизоникотината в 5 мл этанола

нагревали при 60-70° С в течение 2-4 ч, после чего отгоняли при пониженном давлении спирт, к маслу приливали ацетон и выдерживали сутки в холодильнике. Кристаллы диэтаноламида изоникотиновой кислоты отфильтровали и сушили в вакууме. Вес 1,4 г, т.пл. 121-123° С.

5 К раствору 1,62 г K_2PtCl_6 в 160 мл воды при комнатной температуре прибавляли раствор 1,4 г диэтаноламида изоникотиновой кислоты в 20 мл воды. Реакционную смесь выдерживали 4 ч при 40° С, а затем оставляли в холодильнике на 2 суток.

Отфильтровывали выпавший осадок, промывали его спиртом и высушивали на воздухе при 30° С. Получено 2,03 г (78,6%) цис-бис[N,N-диэтаноллизоникотинамид-N']тетрахлорплатины (IV), т.пл. 178° С. Найдено (%): С 31,47; Н 4,05; N 7,34; Cl 18,56; Pt 25,01. $C_{20}H_{28}N_4O_6PtCl_4$.

10 Вычислено (%): С 31,71; Н 3,72; N 7,39; Cl 18,72; Pt 25,05. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 344 ср, 352 ср, 496 сл, 580 ср, 644 ср, 756 сл, 840 ср, 848 ср, 1080 с, 1064 с, 1216 ср, 1232 ср, 1376 ср, 1428 с, 1468 с, 1504 с, 1636 с, 3112 сл, 3480 ср. ЯМР-спектр 1H (ДМСО- d_6 , δ ,

15 м.д, J, Гц): 8,80 (д.дд, 2H J=6,7; $J_{Pt-H}=28,6$, H(2), H(6)); 7,82 (д. 2H J=6,7, H(3), H(5)); 3,56 (м, 10H, -NCH₂CH₂OH).

Пример 3. Цис-Бис[N-(триметилметан)никотинамид-N']тетрахлороплатина (IV).

Смесь 2 г этилникотината, 1,5 г триметилоламинометана и 1 мл диоксана выдерживали при 110-115° С в течение 4 ч до полной гомогенизации, затем охлаждали и разбавляли 3 мл 20 изопропанола. Получен N-(триметилметан)никотинамид, вес 1,7 г, т.пл. 152-154° С.

К раствору 0,3 г (0,61 ммоль) гексахлорплатината калия в 30 мл воды прибавляли при перемешивании и комнатной температуре раствор 0,28 г (1,23 ммоль) N-(триметилметан)никотинамида в 7 мл воды. Реакционную смесь выдерживали в течение 24 ч, а затем отфильтровывали желтый кристаллический осадок, который промывали 25 ледяной водой и охлажденным спиртом, высушивали на воздухе. Получено 0,29 г (59,5%) цис-бис[N-(триметилметан) никотинамид-N']тетрахлорплатины (IV), т.пл. 135° С

(разл.). Найдено (%) С 30,63; Н 3,86; N 6,94; Cl 17,59; Pt 24,68; $C_{20}H_{28}N_4O_6PtCl_4$. Вычислено (%) С 30,43; Н 3,57; N 7,09; Cl 17,96; Pt 24,74. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 344 с, 348 с, 564 сл, 624 сл, 684 ср, 740 ср, 820 сл, 892 сл, 1059 с, 1116 сл, 1200 с, 1284 сл, 1320 ср, 30 1432 ср, 1472 ср, 1528 с, 1652 с, 3110 с, 3400 ср. ЯМР-спектр 1H (ДМСО- d_6 , м.д. J, Гц: 9,42 (с, д, 1H, $J_{Pt-H}=28,6$; Н (2)); 9,15 (д, дд, 1H, $J_{(Pt,H)}=26,2$, Н(2)); 9,15 (д, дд, 1H, J=5,7; $J_{Pt-H}=26,2$, Н(6)); 8,72(д, 1H, J=7,7, Н(4)); 7,92(д.д, 1H, J 5,7; 7,7, Н(5)); 7,83 (т, 1H, J=5,1, NH); 4,66 (т, 3H, J=5,0, OH); 3,72 (д, 6H, J=5,0, CH₂O).

Пример 4. Цис-Бис[N-(триметилметан) изоникотинамид-N']тетрахлорплатина (IV).

35 Смесь 8,2 г метилизоникотината, 7 г триметилоламинометана и 5 мл диоксана выдерживали при кипении 2,5 ч, затем охлаждали и добавляли 10 мл спирта. Выпавшие кристаллы N-(триметилметан) изоникотинамида отфильтровывали, сушили на воздухе. Получено 9 г, т.пл. 125-126,5° С.

40 К раствору 0,3 г (0,61 ммоль) K_2PtCl_6 в 30 мл воды прибавляли раствор 0,28 г (1,23 ммоль) N-(триметилметан)изоникотинамида в 5 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, а затем оставляли в холодильнике на сутки. Отфильтровывали выпавший кристаллический осадок, промывали холодной водой, спиртом и эфиром, затем высушивали на воздухе при 30° С. Получена цис-бис[N-

45 (триметилметан) изоникотинамид-N']тетрахлорплатина (IV), вес 0,35 г (71%), т.пл. >160° С. Найдено (%): С 30,40; Н 3,77; N 6,83; Cl 17,82; Pt 25,36. $C_{20}H_{28}N_4O_8PtCl_4$.

Вычислено (%): С 30,43; Н 3,57; N 7,09; Cl 17,96; Pt 24,71. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 344 ср, 348 ср, 556 сл, 684 сл, 744 сл, 824 сл, 892 сл, 1044 ср, 1068 ср, 1120 сл, 1204 сл, 1284 ср, 1320 ср, 1432 ср, 1464 ср, 1540 ср, 1652 с, 3122 сл, 3376 ср. ЯМР-спектр 1H (ДМСО- d_6 , 50 м.д. J, Гц): 8,81(д, дд, 2H, J=6,7, $J_{Pt-H}=28,6$, Н(2), Н(6)); 7,94(д, 2H, J=6,7, Н(3), Н(5)); 7,82 7,82 (с, 1H, NH); 4,58 (т, 3H, OH); 3,67 (д, 6H, CH₂O).

Пример 5. Цис-Бис[N-этаноллизоникотинамид-N']тетрахлорплатина (IV). Синтез N-этаноллизоникотинамида проводили аналогично примеру 2. Из этилизоникотината и

этанолamina получено г N-этаноллизоникотинамида. К раствору 1,2 г (2,46 ммоль) гексахлорплатината калия в 125 мл воды добавляли при перемешивании раствор 0,83 г (4,9 ммоль) N-этаноллизоникотинамида в 40 мл этанола и перемешивали при 40° С в течение 4 ч, затем охлаждали и выдерживали при комнатной температуре 20 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и эфиром. Сушили на воздухе при 30° С. Получена цис-бис[N-этаноллизоникотинамид-N']тетрахлороплатина (IV), вес 1,4 г (84,8%), т.пл. 215° С (с разл.) Найдено (%): С 28,65; Н 3,64; N 8,42; Cl 21,63; Pt 28,65. C₁₆H₂₀N₄O₄PtCl₄. Вычислено (%): С 28,71; Н 3,01; N 8,37; Cl 21,18; Pt 29,15. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 344 с, 352 с, 556 сл, 588 сл, 692 ср, 774 с, 852 с, 916 сл, 964 сл, 1064 с, 1468 сл, 1548 с, 1624 ср, 1664 с, 3060 сл, 3368 с. ЯМР-спектр ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д, J, Гц): 9,11 (т, 1H, J=5,9, NH); 8,86 (д, дд, 2H, J 6,7; J J_{Pt-H}=28,6; H (2), H (6)); 8,03 (д, 2H, J=4,9; H (3), H (5)); 4,78 (т, 1H, J=4,6; OH); 3,51 (д.т, 2H, J=6,1, 6,0, OCH₂); 3,38 (д.т, 2H, J=6,1, 6,0, NCH₂).

Пример 6. Цис-Бис[N-этанолникотинамид-N']тетрахлороплатина (IV). К раствору 2,4 г ммоль) N-этанолникотинамида в 140 мл воды при температуре 20-40° С прибавляли раствор 1 Затем к раствору, 5 г (3,08 ммоль) гексахлорплатината калия в 150 мл воды добавляли при перемешивании раствор 1,027 г (6,18 ммоль) N-этанолникотинамида в 50 мл этанола и перемешивали при 40° С в течение 5 ч, затем охлаждали и выдерживали при комнатной температуре 20 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и эфиром. Сушили на воздухе при 30° С. Получено 1,77 г (86,7%) цис-бис[N-этаноллизоникотинамид-N']тетрахлороплатины (IV), т.пл. 172° С. Найдено (%): С 28,27; Н 3,14; N 8,12; Cl 21,18; Pt 29,20. C₁₆H₂₀N₄O₄PtCl₄. Вычислено (%): С 28,71; Н 3,01; N 8,37; Cl 21,18; Pt 29,15. ЯМР-спектр ¹H (DMCO-d₆, м.д, J, Гц): 9,21 (с.д, 1H J_{Pt-H}=28,6, H(2)); 9,04 (т, 1H, J=5,9 NH); 8,80 (м, 2H, H(4), H(6)); 7,82 (м, 1H, H(5)); 3,70 (уш.м, 1H, OH); 3,52 (т, 2H, J=6,0, OCH₂); 3,35 (д.т, 2H, J=6,0, 5,9, NCH₂).

Таким образом, предлагаемый способ получения соединений формулы (1) позволяет достичь цели изобретения и получить ранее неизвестные производные тетрахлорида платины, которые существенно расширяют спектр комплексных соединений платины и могут быть использованы в медицинской практике в качестве антиметастатических средств.

Испытания на острую токсичность проводили в лаборатории экспериментальной химиотерапии опухолей ИПХФ РАН путем внутрибрюшинного введения препарата в воде или в 10%-ном твине мышам весом 22-24 г. Результаты испытаний показали, что все заявляемые объекты имеют LD₅₀ на уровне 270-1000 мг/ кг. Для сравнения LD₅₀ для цисплатина составляет 12,5 мг/кг. Эти данные позволяют отнести синтезированные металлокомплексы к разряду малотоксичных и нетоксичных веществ. Индекс ингибирования метастазов у синтезированных соединений при меланоме В-16 и карциноме легких Льюис составляет 96-99%. Для сравнения у цисплатина индекс ингибирования метастазов при карциноме легких Льюис составляет 46-54% в зависимости от дозы и режима введения.

Формула изобретения

1. Производные тетрахлорида платины формулы (1)

PtCl₄·2Li, (1)

где Li=N,N-диэтанолникотинамид, или N,N-диэтаноллизоникотинамид, N-(триметилметан) никотинамид, или N-(триметилметан) изоникотинамид, или N-этанолникотинамид, или N-этанолизоизоникотинамид.

2. Способ получения производных тетрахлорида платины по п.1, отличающийся тем, что алканоламины подвергают воздействию алкиловым эфиром пиридинкарбоновой кислоты с последующим отделением образующегося алканоламида пиридинкарбоновой кислоты, обработкой его гексахлорплатинатом калия или натрия и выделением целевого продукта.