



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/282 (2021.08); A61K 31/295 (2021.08); A61P 35/00 (2021.08); C07F 15/0013 (2021.08); C07F 15/0066 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021102159, 29.01.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.01.2021

Дата регистрации:
17.03.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.01.2021

(45) Опубликовано: 17.03.2022 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

450075, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Ахметова Внира Рахимовна (RU),
Бикбулатова Эльмира Минуровна (RU),
Ахмадиев Наиль Салаватович (RU),
Дьяконов Владимир Анатольевич (RU),
Джемилева Лиля Усеиновна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

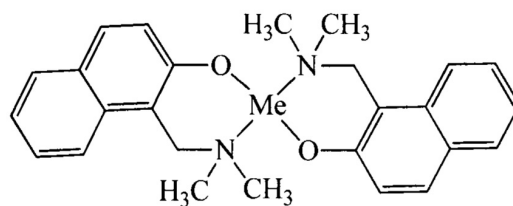
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: JAMIESON E.R. et al., Structure,
Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA
Adducts, Chem. Rev., 1999, v. 99, no. 9, p. 2467-
2498. RU 2739317 C1, 22.12.2020. IWATA S. et
al., Synthesis, structures, and solid-state
phosphorescence characteristics of trans-
bis(salicylaldiminato)Pt(II) complexes bearing
perpendicular N-aryl functionalities, Trans. (см.
прод.)

(54) МНОГОЯДЕРНЫЕ БИЛИГАНДНЫЕ N,O-КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ(II) И ПЛАТИНЫ(II) с 1-[ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТИЛ]-2-НАФТОЛОМ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Предлагаемое изобретение относится к области координационной и медицинской химии, в частности к новым мооядерным билигандным N,O-комплексам палладия(II) и платины(II) с 1-[диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1). Предложенные комплексные соединения проявляют цитотоксическую активность и могут использоваться в качестве средств, обладающих противоопухолевой активностью. 3 н.п. ф-лы, 2 ил., 2 табл., 2 пр.



1

Me = Pd (a), Pt (b)

(56) (продолжение):

Met. Chem., 2018, v. 43, p. 115-125. RU 2666898 C1, 13.09.2018. RU 2086559 C1, 10.08.1997.

R U 2 7 6 7 4 5 7 C 1

R U 2 7 6 7 4 5 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)*A61K 31/282* (2006.01)*A61K 31/295* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/282 (2021.08); *A61K 31/295* (2021.08); *A61P 35/00* (2021.08); *C07F 15/0013* (2021.08); *C07F 15/0066* (2021.08)

(21)(22) Application: **2021102159, 29.01.2021**

(24) Effective date for property rights:
29.01.2021

Registration date:
17.03.2022

Priority:

(22) Date of filing: **29.01.2021**(45) Date of publication: **17.03.2022 Bull. № 8**

Mail address:

**450075, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I
KATALIZA UFITS RAN**

(72) Inventor(s):

**Akhmetova Vnira Rakhimovna (RU),
Bikbulatova Elmira Minurovna (RU),
Akhmadiev Nail Salavatovich (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

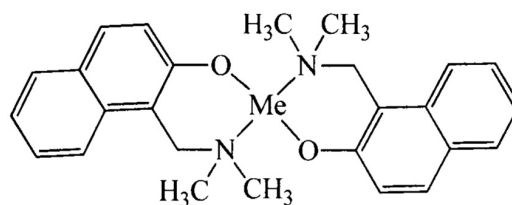
**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)**

(54) **POLYNUCLEAR BILIGAND N,O-COMPLEXES OF PALLADIUM (II) AND PLATINUM (II) WITH 1-[(DIMETHYLAMINO)METHYL]-2-NAPHTHOL, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS AGENTS HAVING ANTICANCER ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

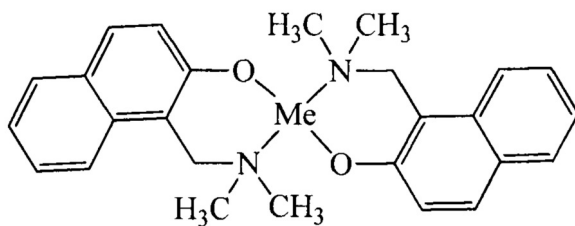
SUBSTANCE: proposed invention relates to coordination and medical chemistry, in particular to new mononuclear biligand *N,O*-complexes of palladium (II) and platinum (II) with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol of general formula (1).

**1****Me = Pd (a), Pt (b)**

EFFECT: disclosed complex compounds exhibit cytotoxic activity and can be used as agents having anticancer activity.

3 cl, 2 dwg, 2 tbl, 2 ex

Предлагаемое изобретение относится к области координационной и медицинской химии, в частности, к синтезу новых металлоорганических соединений, проявляющих противоопухолевую активность, конкретно, моноядерным билигандным N,O-комплексам палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1):

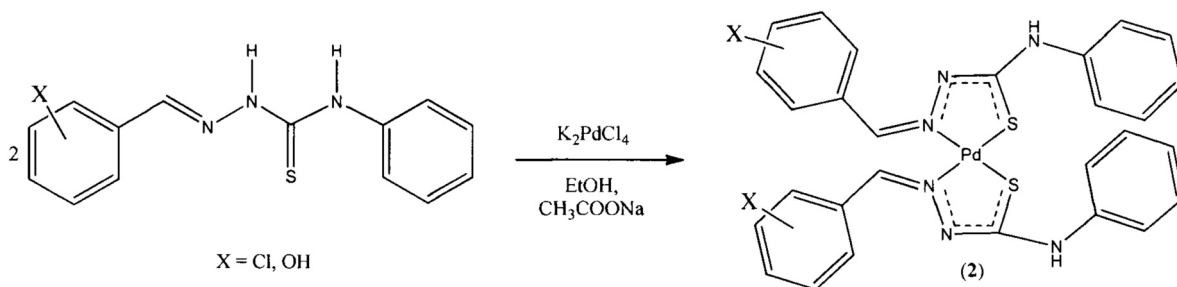


1

Me = Pd (a), Pt (b)

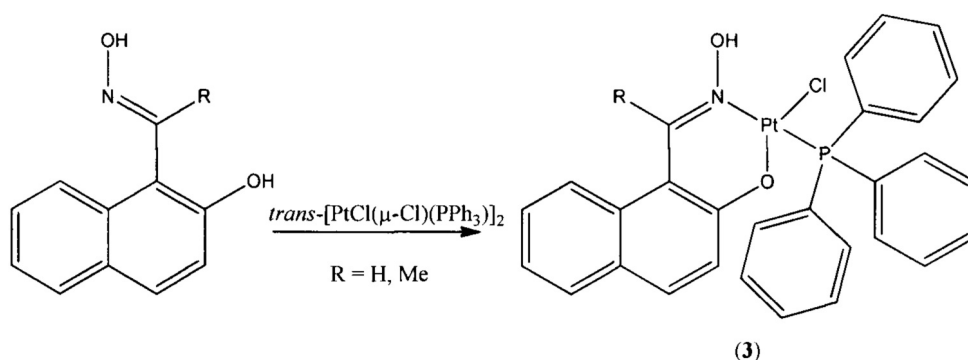
N,O-Комплексы палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1) проявляют противоопухолевую активность и могут найти применение в медицине в качестве лекарственных средств.

Известен способ [Hernández W., Paz J., Carrasco F., Vaisberg A., Spodine E., Manzur J., Hennig L., Sieler J., Blaurock S., Beyer L. Synthesis and Characterization of New Palladium(II) Thiosemicarbazone Complexes and Their Cytotoxic Activity against Various Human Tumor Cell Lines // Bioinorg. Chem. Appl. 2013, 2-12] получения моноядерного билигандного N,S-комплекса палладия (2) реакцией 4-фенил-тиосемикарбазона с K_2PdCl_4 при мольном соотношении 2:1. Комплекс (2) проявляет противоопухолевую активность в отношении карциномы простаты DU145 и клеток хронического миелогенного лейкоза K562 с низкими значениями ингибирующей концентрации.



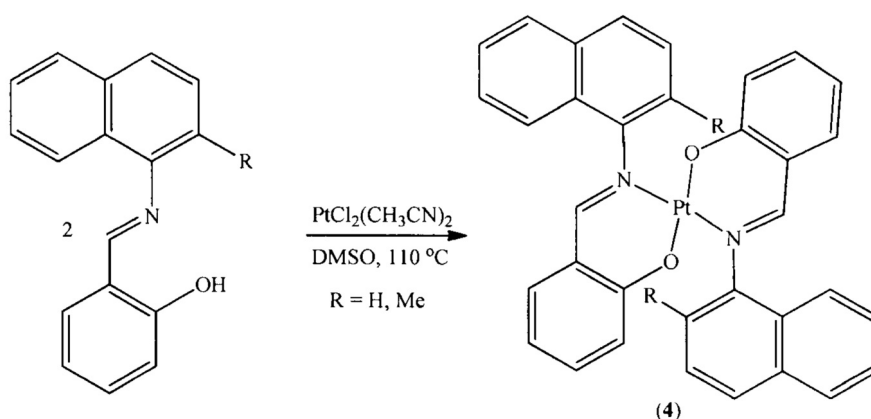
Известным способом не могут быть получены N,O-комплексы палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1).

Известен способ [Belli Dell' Amico D., Colalillo M., Via L.D., Dell' Acqua M., Garcia-Argaez A.N., Hyeraci M., Labella L., Marchetti F., Samaritani S. Synthesis and reactivity of cytotoxic platinum(II) complexes of bidentate oximes: a step towards the functionalization of bioactive complexes // Eur. J. Inorg. Chem. 2018, 1589] получения моноядерного монолигандного N,O-комплекса платины(II) (3) реакцией оксима с $trans-[PtCl(\mu-Cl)(PPh_3)]_2$ при мольном соотношении 1:1. Комплекс (3) проявляет антипролиферативную активность на клеточных линиях HeLa и A2780.



Известным способом не могут быть получены N,O-комплексы палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1).

Наиболее близким к заявляемому способу (прототип) является способ [Iwata S., Takahashi H., Ihara A., Hiramatsu K., Adachi J., Kawamorita S., Komiya N., Naota T. Synthesis, structures, and solid-state phosphorescence characteristics of trans-bis(salicylaldiminato)Pt(II) complexes bearing perpendicular N-aryl functionalities // Trans. Met. Chem. 2018, 43, 115] получения транс-бис(салицилальдиминато)Pt(II) комплексов (4) реакцией N-(салицилидин)арилиминов с $\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ при мольном соотношении 2:1 в среде диметилсульфоксида при 110°C в течение 18 ч.



Изучение противоопухолевой активности данных мооядерных билигандных комплексов платины не проводилось. Известным способом не могут быть получены N,O-комплексы палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1).

При изучении цитотоксической активности новых мооядерных билигандных Pd- и Pt-комплексов в качестве препарата сравнения взят эталонный противораковый препарат цисплатин - комплекс хлорид-аммиаката платины(II), противораковая активность которого описана в многочисленных источниках [E.R. Jamieson, S.J. Lippard. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts // Chem. Rev., 1999, 99, 2467-2498; S. Dasari, P.B. Tchounwou Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action // Eur. J. Pharmacol, 2014, 740, 364-378; Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. - М: Новая Волна, 2005. - 989 с.].

Цисплатин оказывает ряд побочных действий на пищеварительную, кроветворную, сердечно-сосудистую и центрально-нервную системы.

Задачей изобретения является расширение арсенала биологически активных веществ на основе металл(Pd,Pt)органических соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью.

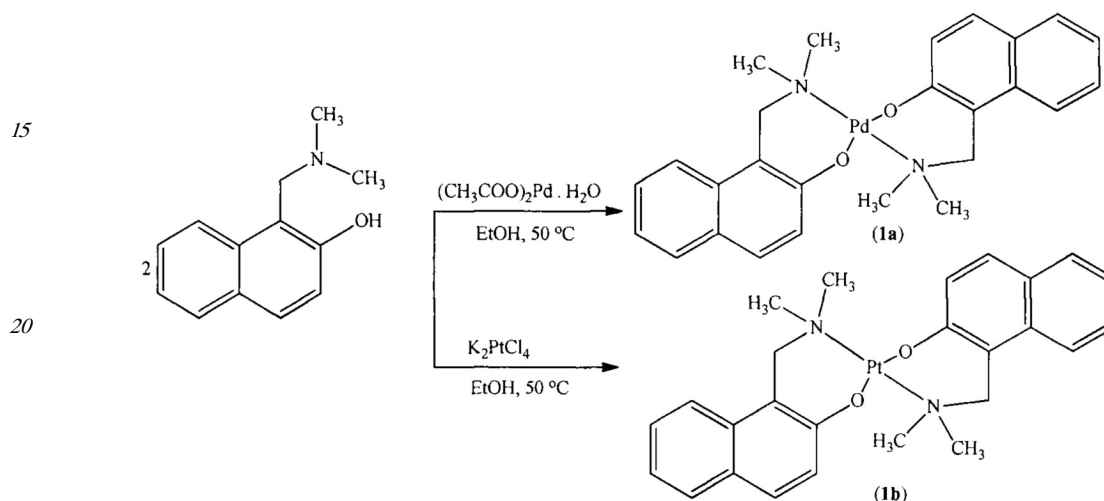
Решение задачи достигается тем, что в качестве металл органических веществ с

противораковой активностью используются мооядерные билигандные N,O-комплексы палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1).

Указанные соединения и их свойства в литературе не описаны.

Заявляемые соединения формулы (1) синтезируют взаимодействием 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола с ацетатом палладия (для получения соединения 1а), или с тетрахлороплатинатом калия (для получения соединения 1б) при мольном соотношении 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол : ацетат палладия(II) или при мольном соотношении 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол : тетрахлороплатинат калия(II) 2:1 в этаноле при температуре 50°C и атмосферном давлении в течение 1-3 ч, предпочтительно 2 ч. Выход N,O-комплексов 1а,б составляет 47-92%.

Реакции протекают по схеме:



N,O-Комплекс палладия(II) общей формулы (1а) образуется только с участием 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола и ацетата палладия(II), взятыми в мольном соотношении 2:1.

N,O-Комплекс платины(II) общей формулы (1б) образуется только с участием 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола и тетрахлороплатината калия, взятыми в мольном соотношении 2:1.

Методика получения мооядерных N,O-комплексов палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом формулы (1).

Пример 1. В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0,2 г (1 ммоль) 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола и 5 мл этанола, затем добавляют 0,11 г (0,5 ммоль) ацетата палладия(II) и перемешивают при 50°C в течение 2 ч, растворитель упаривают, полученный порошок промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси CHCl_3 -EtOH (1:1) при -15°C, выделяют кристаллы мооядерного N,O-комплекса {1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол}палладия(II) (1а) с выходом 89%.

Пример 2. В стеклянный реактор, установленный на магнитной мешалке, загружают 0,2 г (1 ммоль) 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола в 5 мл этанола, затем добавляют 0,21 г (0,5 ммоль) тетрахлороплатината(II) калия растворенного в 5 мл воды и перемешивают при 50°C в течение 2 ч, растворитель упаривают, полученный порошок промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси CHCl_3 -EtOH (1:1) при -15°C, выделяют кристаллы мооядерного N,O-комплекса {1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол}платины(II) (1б) с выходом 52%.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Зависимость выходов мооядерных билигандных *N,O*-комплексов
палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом (**1a,b**) от
условий реакций

№ п/п	Соли палладия(II) и платины(II)	Время реакции, ч	Выход 1 , %
1	Диацетат палладия(II)	2	(1a), 89
2	Тетрахлороплатинат(II) калия	2	(1b), 52
3	Диацетат палладия (II)	1	(1a), 73
4	Тетрахлороплатинат(II) калия	1	(1b), 47
5	Диацетат палладия(II)	3	(1a), 92
6	Тетрахлороплатинат(II) калия	3	(1b), 54

Все опыты проводили при мольном соотношении 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол: соль палладия(II) или платины(II), равном 2:1, в этаноле при 50°C.

Спектральные характеристики соединений (**1a,b**).

N,O-Комплекс {1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол}палладия(II) (**1a**).

Желтые кристаллы. Т.пл. 222-224°C. Структура соединения доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 Hz), δ , м. д. (J, Гц): 2.75 (с, 12H; $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3.65 (с, 4H, CH_2N); 7.08-7.76 (с, 12H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 Hz), δ , м. д. (J, Гц): 48.25 ($\text{CH}_3)_2\text{N}$); 57.06 (CH_2N); 116.88, 119.50, 121.02, 124.44, 126.28, 127.07, 128.96, 129.82, 134.21 (C_{Ar}), 165.71 (C-OH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 588, 747, 818, 844, 979, 1024, 1246, 1590, 1615. УФ-спектр (CHCl_3 , λ_{max} , нм): 280.92, 291.56, 321.29, 406.22. MALDI TOF/TOF: m/z (%): 506.0835 [M]⁺, M (mass calculated) 506.1186. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$.

N,O-Комплекс {1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол}платины(II) (**1b**).

Оранжевые кристаллы. Т.пл. 150-152°C. Структура соединения доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 Hz), δ , м. д. (J, Гц): 2.75 (с, 12H; $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3.65 (с, 4H, CH_2N); 7.09 - 7.76 (с, 12H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 Hz), δ , м. д. (J, Гц): 48.25 ($\text{CH}_3)_2\text{N}$); 57.08 (CH_2N); 116.84, 119.49, 121.00, 124.45, 126.27, 127.08, 128.96, 129.82, 134.23 (C_{Ar}), 165.77 (C-OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 304, 340, 483, 610, 733, 843, 1011, 1270, 1377, 1462, 1568. УФ-спектр (CHCl_3 , λ_{max} , нм): 279.64, 292.94, 320.11, 644.52. MALDI TOF/TOF: m/z (%): 595.1375 [M]⁺, M (mass calculated) 595.1799. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$.

Оценка противоопухолевой активности соединений формулы (**1a,b**) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии по отношению к трем клеточным линиям:

Jurkat, K562 и U937. В качестве препарата сравнения использовали цисплатин.

В целом значение ингибирующей концентрации IC_{50} для соединения (1a,b), полученное в результате экспозиции на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD, варьируется в зависимости от клеточной культуры. Наименьшее значение IC_{50} для культур Jurkat, K562, U937 демонстрирует соединение 1a. Активность соединения (1b) превышает более чем в 139 раз препарат сравнения Цисплатин в отношении клеточной линии K562 и U937, и в 90 раз в отношении клеточной линии Jurkat (Таблица 2).

Таким образом, соединения (1a,b) являются более активными цитостатиками, чем цисплатин, причем моноядерный билигандный комплекс платины 1a проявляет большую цитотоксическую активность, чем комплекс 1b.

Таблица 2.

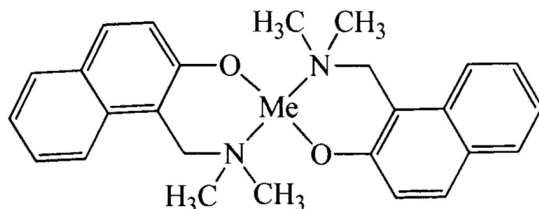
Противоопухолевая активность моноядерных билигандных *N, O*-комплексов

(1a,b), изученная на культурах опухолевых клеток, (IC_{50} , мкМ)

	Jurkat	K562	U937
(1a)	0.0013±0.0001	0.0009±0.0001	0.0016±0.0001
(1b)	0.0076±0.0006	0.0039±0.0002	0.0034±0.0002
Цисплатин	0.691±0.023	0.544±0.065	0.962±0.076

(57) Формула изобретения

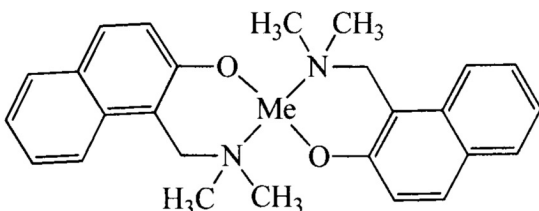
1. Моноядерные билигандные *N, O*-комплексы палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1):



1

Me = Pd (a), Pt (b)

2. Способ получения моноядерных билигандных *N, O*-комплексов палладия(II) и платины(II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1):



1

Me = Pd (a), Pt (b)

закрывающийся во взаимодействие 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтола с ацетатом

палладия(II) или тетрахлороплатинатом калия при мольном соотношении 1-[
(диметиламино)метил]-2-нафтол:ацетат палладия(II) или тетрахлороплатинат калия,
равном 2:1, в среде этанола при 50°C и атмосферном давлении в течение 1-3 ч.

3. Применение мооядерных билигандных *N,O*-комплексов палладия(II) и платины
5 (II) с 1-[(диметиламино)метил]-2-нафтолом общей формулы (1) в качестве средств,
обладающих противоопухолевой активностью.

10

15

20

25

30

35

40

45

1

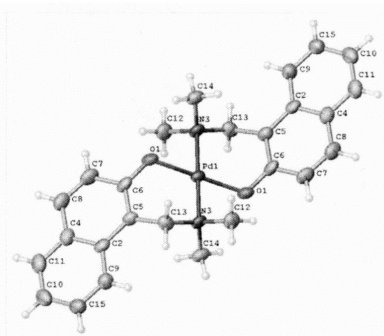


Рис 1. Молекулярная структура моноядерного билигандного *N,O*-комплекса {1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол}палладия(II) (**1a**).

2

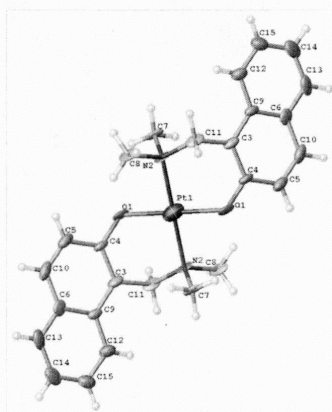


Рис 2. Молекулярная структура мооядерного билигандного *N,O*-комплекса {1-[(диметиламино)метил]-2-нафтол}платины(II) (**1b**).