

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **228633**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **409927**

(51) Int.Cl.
C07F 15/00 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **30.10.2014**

(54) **Trihydrat cis-dichloro(imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo-metanoamina)platyna (II)
oraz sposób jego otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
09.05.2016 BUP 10/16

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.04.2018 WUP 04/18

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
**MAGDALENA MALIK, Torzeniec, PL
DANUTA MICHALSKA-FAK, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:
recz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 228633 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest trihydrat *cis*-dichloro(imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoamina)platyna(II), *cis*-[PtCl₂(C₈H₉N₃)₂]₂·3H₂O, oraz sposób jego otrzymywania znajdujący zastosowanie w szczególności w medycynie.

Znany jest z amerykańskiego zgłoszenia patentowego nr US 4335087 proces otrzymywania *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] w reakcji *cis*-[Pt(NH₃)₃(H₂O)₂](NO₃)₂ z wodnym roztworem KCl w temperaturze pokojowej, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 70°C, następnie ochładza się otrzymany produkt, mieszając w temperaturze nie niższej niż 10°C.

W amerykańskim zgłoszeniu patentowym nr US5665771 opisano związek *cis*-aminadichloro(2-metylopirydyna)platyna(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)(2-pic)], tzw. pikoplatyna o właściwościach przeciwnowotworowych. Związek ten otrzymano w dwuetapowej syntezie.

Znany jest z publikacji [F. Huq, A. Abdullah, A. Chowdhury, H. Tayyem, P. Beale, K. Fisher, International Journal of Pure and Applied Chemistry, 1 (2006) 91–100] sposób otrzymania dwóch postaci kompleksów platyny(II) o wzorach ogólnych: *cis*-PtCl₂L₂ i *cis*-PtCl₂(NH₃)L, gdzie L to 3-hydroksypirydyna lub imidazo[1,2-*a*]pirydyna.

Dotychczas nie jest znana z literatury patentowej i naukowej struktura oraz sposób wytwarzania związku trihydrat *cis*-dichloro(imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoamina)platyna(II) ani hydratów tego związku.

Istotą wynalazku jest trihydrat *cis*-dichloro(imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoamina)platyna(II) o wzorze 1.

Sposób otrzymania trihydratu *cis*-dichloro(imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoamina)platyny(II) o wzorze 1 polega na tym, że wodny roztwór K₂[PtCl₄] poddaje się reakcji syntezy z monohydratem dichlorowodoru imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoaminy o wzorze 2 w stosunku molowym 1:1. Reakcję prowadzi się pod chłodnicą zwrotną utrzymując temperaturę 50°C, przy czym całość miesza się przez okres 6 godzin. Następnie zostawia się schłodzony do temperatury pokojowej roztwór na mieszadle magnetycznym na okres jednej doby.

Korzystnie reakcję syntezy prowadzi się w roztworze wodnym.

Korzystnie reakcję prowadzi się przy pH poniżej 3.

Otrzymany związek trihydrat *cis*-dichloro(imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoamina)platyna(II), *cis*-[PtCl₂(C₈H₉N₃)₂]₂·3H₂O, charakteryzuje się potencjalnymi właściwościami przeciwnowotworowymi.

Związek *cis*-[PtCl₂(C₈H₉N₃)₂]₂·3H₂O hydrolizuje w podobny sposób jak cisplatyna i pikoplatyna odszczepiając jony chlorkowe. Kationowy kompleks *cis*-[Pt(C₈H₉N₃)₂]²⁺ zawierający imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoaminę stanowi aktywną formę, która może wiązać się do DNA podobnie jak aktywna forma cisplatyny (*cis*-[Pt(NH₃)₂]²⁺) oraz aktywna forma pikoplatyny, *cis*-[Pt(NH₃)(2-pic)]²⁺.

Związki zawierające imidazo[1,2-*a*]pirydynę wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, m.in. posiadają właściwości przeciwrzybiczne i przeciw pasożytnicze [Z.G. Le, Z.B. Xie, J.P. Xu, Molecules 17 (2012) 13368–13375]. Ponadto, wykazano, że pochodna cisplatyny i imidazo[1,2-*a*]pirydyny wykazuje właściwości przeciwnowotworowe [F. Huq, A. Abdullah, P. Beale, International Journal of Cancer Research, 2 (2006) 367–365].

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładzie wykonania oraz na schemacie reakcji.

P r z y k ł a d

W pierwszym etapie rozpuszcza się 0,5 mmola K₂[PtCl₄] w 20 cm³ wody destylowanej w temperaturze pokojowej, mieszając, aż do rozpuszczenia się soli. Następnie rozpuszcza się 0,5 mmola imidazo[1,2-*a*]pirydyn-2-ylometanoamina dichlorowodoru monohydratu o wzorze 2 w minimalnej ilości wody destylowanej (około 3 cm³) i dodaje mieszając do wodnego roztworu K₂[PtCl₄].

Syntezę prowadzi się pod chłodnicą zwrotną, na mieszadle magnetycznym ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temperatury 50°C przez 6 godzin. Następnie ochładza się roztwór do temperatury pokojowej i kontynuuje mieszanie przez 24 godziny.

Podczas syntezy pH roztworu utrzymuje się poniżej 3. Powstaje żółty osad *cis*-[PtCl₂(C₈H₉N₃)₂]₂·3H₂O, który suszy się na powietrzu.

Na podstawie wyników z analizy elementarnej, analizy widm IR i Ramana oraz TGA-DTA ustalono strukturę związku.

Wyniki z analizy elementarnej [%]

wartości doświadczalne: C, 20,97; H, 2,45; N, 9,04:

wartości teoretyczne: C, 20,57; H, 3,24; N, 8,00;

Wydajność syntezy:

wydajność otrzymywania *cis*-[PtCl₂(C₈H₉N₃)]·3H₂O = 65,3% pH (roztworu końcowego) = 2,8

Strukturę otrzymanego związku potwierdzono widmami w podczerwieni (IR, FIR) i Ramana.

Charakterystyczne liczby falowe (w cm⁻¹) pasm w widmie Ramana: 3083 s, 2960 m, 1639 m, 1583 s, 1535 m, 1512 m, 1299 m, 1247 m, 1129 m, 1052 m, 956 m, 535 m, 448 m, 341 vs. 170 s.

Charakterystyczne liczby falowe (w cm⁻¹) pasm w widmie podczerwieni:

3420 m, 3034 s, 1640 m, 1605 m, 1510 vs, 1299 m, 1245 m, 1177 s, 1095 s, 761 vs, 611 s, 323 vs. 303 s, 176 m, 113 m.

(vs bardzo silne pasmo, s = silne, m = średniej intensywności pasmo).

Obecność wody krystalizacyjnej (tj. 3 cząsteczek) potwierdziły wyniki analizy TGA-DTA.

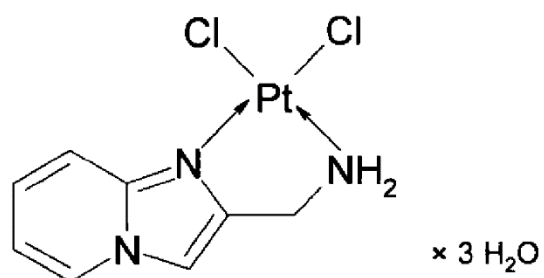
Obliczona, teoretyczna ilość wody w związku (%): 11,57 (3 cząsteczki wody)

Eksperymentalna ilość wody w związku wynikająca z analizy TGA-DTA: dla masy próbki m=7,010 mg ubytek wody stanowił ok. 12,64% tj. ok. 3 cząsteczki wody.

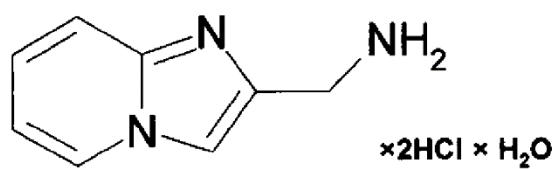
Zastrzeżenia patentowe

1. Trihydrat *cis*-dichloro(imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo-metanoamina)platyna(II) *cis*-[PtCl₂(C₈H₉N₃)]·3H₂O o wzorze 1.
2. Sposób otrzymywania trihydratu *cis*-dichloro(imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo-metanoamina)platyny(II) o wzorze 1, **znamienny tym**, że polega na tym, że wodny roztwór K₂[PtCl₄] poddaje się reakcji syntezy z monohydratem dichlorowodorku imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo-metanoaminy o wzorze 2 w stosunku molowym 1:1, przy czym całość miesza się przez okres 6 godzin utrzymując temperaturę 50°C, a następnie schłodzoną mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej przez okres 24 godz.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję syntezy prowadzi się w roztworze wodnym.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję syntezy prowadzi się przy pH poniżej 3.

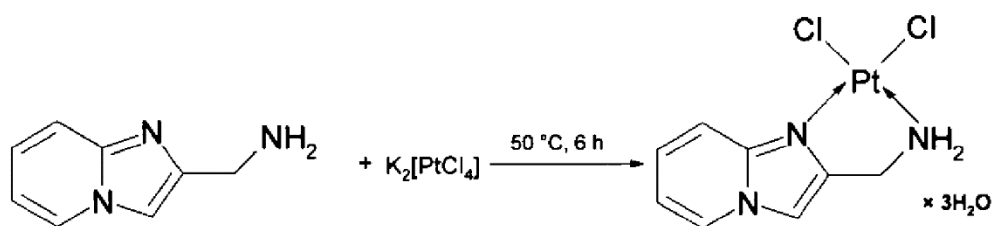
Rysunki



Wzór 1



Wzór 2



Schemat syntezy trihydrat *cis*-dichloro(imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo-metanoamina)platyna(II)