

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **228526**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **414145**

(22) Data zgłoszenia: **29.09.2015**

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

(54) **Cis-bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)dichloroplatyna(II) oraz sposób jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

16.08.2016 BUP 17/16

(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, Wrocław, PL

DANUTA MICHALSKA-FĄK, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 228526 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dichloroplatyna(II) oraz sposób jej wytwarzania, znajdująca zastosowanie w szczególności w medycynie.

Znany jest z amerykańskiego zgłoszenia patentowego nr US4335087 proces otrzymywania *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] w reakcji *cis*-[Pt(NH₃)₃(H₂O)₂](NO₃)₂ z wodnym roztworem KCl o temperaturze pokojowej, przy czym podnosi się temperaturę reakcji do 70°C, następnie ochładza się otrzymany produkt, miesza się go w temperaturze nie niższej niż 10°C.

W publikacji [F. Huq, A. Abdullah, A. Chowdhury, H. Tayyem, P. Beale, K. Fisher, International Journal of Pure and Applied Chemistry, 1 (2006) 91–100] przedstawiono 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.

Znana jest z publikacji [M.A. Chowdhury, F. Huq, A. Abdullah, P. Beale, K. Fisher, Journal of Inorganic Biochemistry, 99 (2005), 1098–1112] metoda otrzymywania kompleksów platyny(II) o konformacji *trans* i wzorze ogólnym *trans*-PtCl₂L₂, gdzie L to 3-hydroksypirydyna, 4-hydroksypirydyna lub imidazo[1,2-*a*]pirydyna. W metodzie tej wodny roztwór K₂[PtCl₄] poddaje się reakcji z ligandem L w stosunku molowym 1:4. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze (50°C).

Z kolejnej publikacji [P. Starha, Z. Travnicek, A. Popa, I. Popa, T. Muchova, V. Brabec, Journal of Inorganic Biochemistry, 115 (2012) 57–63] znany jest sposób otrzymywania kompleksów *cis*-[PtCl₂(XAza)₂], gdzie Xaza oznacza pochodne halogenowe 7-azaindoli. Syntezę prowadzi się pod chłodnicą zwrotną utrzymując temperaturę 50°C. Zbadano aktywność cytotoksyczną otrzymanych kompleksów na liniach komórkowych szeregu nowotworów. Wykazano, że związki kompleksowe platyny(II), których struktury oparte są na halogenopochodnych 7-azaindoli, wykazują aktywność przeciwnowotworową podobną do cisplatyny, natomiast analogiczne kompleksy z 7-azaindolami nie mają tych właściwości.

Dotychczas nie jest znana z literatury patentowej i naukowej struktura i sposób wytwarzania *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dichloroplatyny(II), *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂].

Istotą wynalazku jest *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dichloroplatyna(II) o wzorze 1. Związek ten charakteryzuje się potencjalnymi właściwościami przeciwnowotworowymi, wykazując jednocześnie niską toksyczność wobec zdrowych komórek.

Sposób otrzymywania *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dichloroplatyny(II), *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] polega na tym, że wodny roztwór K₂[PtCl₄] miesza się z uprzednio rozpuszczonym w wodzie KI, następnie dodaje się etanolowy roztwór 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyny o wzorze 2. Otrzymany produkt *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dijodoplatyna(II), *cis*-[PtI₂(C₇H₅N₂Cl)₂], poddaje się reakcji z AgNO₃, po czym w końcowym etapie syntezy odsącza się wytrącony osad AgI, a do przesącza zawierającego azotan *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)platyny(II), *cis*-[Pt(C₇H₅N₂Cl)₂](NO₃)₂, dodaje się roztwór KCl w celu otrzymania produktu końcowego, tj. *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dichloroplatyny(II), *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] o wzorze 1.

Korzystnie wszystkie etapy syntezy prowadzi się w temperaturze pokojowej, w zaciemnieniu.

Korzystnie reakcję syntezy prowadzi się w roztworze wodno-etanolowym.

Związek *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] hydrolizuje w podobny sposób jak cisplatyna i pikoplatyna odszczepiając aniony chlorkowe. Powstający kationowy kompleks *cis*-[Pt(C₇H₅N₂Cl)₂]²⁺ zawierający dwa ligandy (6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna) stanowi aktywną formę, która może wiązać się do DNA podobnie jak aktywna forma cisplatyny (*cis*-[Pt(NH₃)₂]²⁺). Związki zawierające imidazo[1,2-*a*]pirydynę wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, m.in. posiadają właściwości przeciwnowotworowe i przeciwpasożytnicze [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) 367–375].

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładzie realizacji, na schemacie reakcji syntezy *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)dichloroplatyny(II), *cis*[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] oraz na rysunku który przedstawia strukturę monokryształu *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-*a*]pirydyna)platyny(II), przy czym, atomy wodoru na C(1), C(2), C(3), C(5), C(6), C(8), C(9), C(10), C(12), C(13) zostały pominięte na rysunku.

P r z y k ł a d

W pierwszym etapie rozpuszcza się 1,0 mmol K₂[PtCl₄] w 10 cm³ wody destylowanej mieszając aż do rozpuszczenia się soli. Następnie rozpuszcza się 12,0 mmol KI w 5 cm³ wody destylowanej.

Do wodnego roztworu $K_2[PtCl_4]$ dodaje się uprzednio rozpuszczony w wodzie KI. Roztwór miesza się na mieszadle magnetycznym przez 30 minut, w temperaturze pokojowej, w zaciemnieniu. 2,0 mmole liganda, tj. 6-chloroimidazo[1,2-a]pirydynę (związek o wzorze 2) rozpuszcza się w 2 cm³ etanolu. Rozpuszczony ligand dodaje się do roztworu zawierającego jony $[PtCl_4]^{2-}$. Zawiesinę miesza się przez okres jednej doby chroniąc przed dostępem światła. Po upływie tego czasu odsącza się otrzymany ciemno-żółty osad $cis-[PtCl_2(C_7H_5N_2Cl)_2]$, przemywa się go kilkoma porcjami zimnej wody destylowanej i etanolem, a następnie pozostawia do wysuszenia w eksykatorze nad P_4O_{10} , chroniąc przed dostępem światła.

W kolejnym etapie sporządza się zawiesinę żółtego osadu $cis-[PtCl_2(C_7H_5N_2Cl)_2]$, w ok. 10 cm³ wody destylowanej i dodaje się rozpuszczoną w 4 cm³ wody destylowanej naważkę $AgNO_3$ (stosunek molowy 1:2). Zawiesinę reakcyjną miesza się na mieszadle magnetycznym przez 24 godziny, w temperaturze pokojowej, w zaciemnieniu. W końcowym etapie syntezy odsącza się wytrącony osad AgI , a do przesycającego azotan cis -bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)platyny(II), $cis-[Pt(C_7H_5N_2Cl)_2(NO_3)_2]$, dodaje się roztwór wodny KCl . Stosunek molowy $cis-[Pt(C_7H_5N_2Cl)_2(NO_3)_2]$ do KCl w otrzymanym roztworze wynosił 1:3,5. Roztwór miesza się w temperaturze pokojowej przez minimum 24 godziny chroniąc przed dostępem światła. Podczas ostatniego etapu syntezy pH roztworu utrzymuje się poniżej 2.

Powstaje żółty osad $cis-[PtCl_2(C_7H_5N_2Cl)_2]$, który przemywa się 4 cm³ zimnej wody destylowanej i 3 cm³ zimnego etanolu. Następnie suszy się go na powietrzu. Pojedynczy kryształ otrzymano w procesie powolnego odparowania roztworu otrzymanego związku: $cis-[PtCl_2(C_7H_5N_2Cl)_2]$ w N,N -dimetyloformamidzie.

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

Wyniki z analizy elementarnej [%]

wartości doświadczalne: C, 29,5; H, 1,6; N, 9,7;

wartości teoretyczne: C, 29,4; H, 1,7; N, 9,8;

Wydajność syntezy $cis-[PtCl_2(C_7H_5N_2Cl)_2]$ = 37,8%

pH (roztworu końcowego) = 1,7

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

3096 m, 3065 m, 1541 m, 1509 vs, 1419 m, 1360 s, 1319 vs, 1136 m, 976 m, 798 s, 724 m, 406 m, 342 m, 216 m, 173 m.

Charakterystyczne liczby falowe (w cm⁻¹) pasm w widmie podczerwieni: 3086 m, 3063 m, 1503 vs, 1317 s, 1225 s, 1161 s, 1136 m, 1080 s, 925 m, 877 m, 843 m, 807 vs, 748 s, 722 vs, 465 m, 432 s, 427 s, 343 s, 321 s

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

Analiza rentgenograficzna

Analizę rentgenograficzną monokryształu cis -bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)platyny(II) (Rysunek 1) wykonano w temperaturze 296 K na czterokołowym dyfraktometrze Kappa, z wykorzystaniem promieniowania $MoK\alpha$ (długość fali: $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

Związek ten krystalizuje w układzie jednoskośnym, grupie przestrzennej $C2/c$, $Z=8$. Parametry komórki elementarnej podano w Tabeli 1.

T a b e l a 1. Wybrane parametry krystalograficzne *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂]

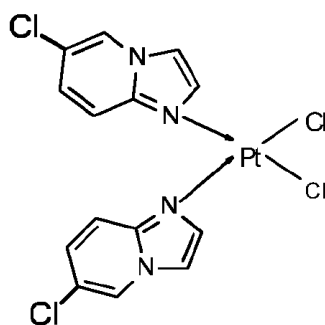
Nazwa	<i>cis</i> -bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)- platyna(II)	
Wzór cząsteczkowy	C ₁₄ H ₁₀ Pt N ₄ Cl ₄	
Masa cząsteczkowa [g/mol]	571,16	
Kolor, postać	Żółte małe kryształy	
Układ krystalograficzny	Jednoskośny	
Grupa przestrzenna	C ₂ /c	
Parametry komórki elementarnej		
<i>a</i> / Å	24,5255(12)	
<i>b</i> / Å	10,0107(2)	
<i>c</i> / Å	19,3207(9)	
α / °	90,00	
β / °	132,519(8)	
γ / °	90,00	
<i>V</i> / Å ³	3496,3(2)	
<i>Z</i>	8	
T(K)	296	
R, wR	0,0219; 0,0457	
R, wR (all data)	0,0273; 0,0477	

W kompleksie *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂], atom platyny związany jest z dwoma atomami chloru w konformacji *cis* względem siebie. Dwie cząsteczki 6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyny skoordynowane do platyny przez wolne pary elektronowe na atomach azotu (N1 i N3). Sfera koordynacji ma budowę kwadratową, co jest charakterystyczne dla kompleksów platyny(II).

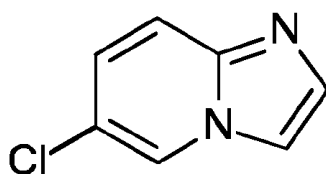
Zastrzeżenia patentowe

1. *Cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)platyna(II), *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] o wzorze 1.
2. Sposób otrzymywania *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)platyna(II) *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] o wzorze 1, **znamienny tym**, że wodny roztwór K₂[PtCl₄] miesza się z uprzednio rozpuszczonym w wodzie KI, następnie dodaje się etanolowy roztwór 6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyny (związek o wzorze 2), otrzymany produkt *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)dijodoplatyna(II), poddaje się reakcji z AgNO₃, po czym w końcowym etapie syntezy odsącza się wytrącony osad AgI, a do przesącza zawierającego azotan *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)platyna(II), *cis*-[Pt(C₇H₅N₂Cl)₂](NO₃)₂, dodaje się roztwór KCl w celu otrzymania produktu końcowego, tj. *cis*-bis(6-chloroimidazo[1,2-a]pirydyna)dichloroplatyna(II), *cis*-[PtCl₂(C₇H₅N₂Cl)₂] o wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że wszystkie etapy syntezy prowadzi się w temperaturze pokojowej, w zaciemnieniu.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję syntezy prowadzi się w roztworze wodno-etanolowym.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że końcowy etap syntezy prowadzi się przy pH poniżej 2.

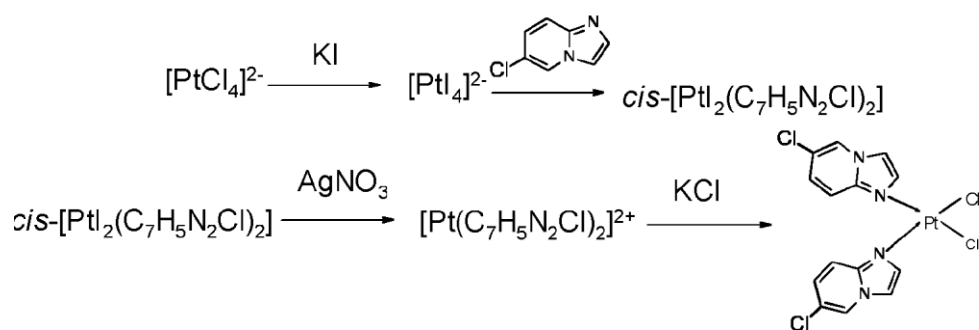
Rysunki



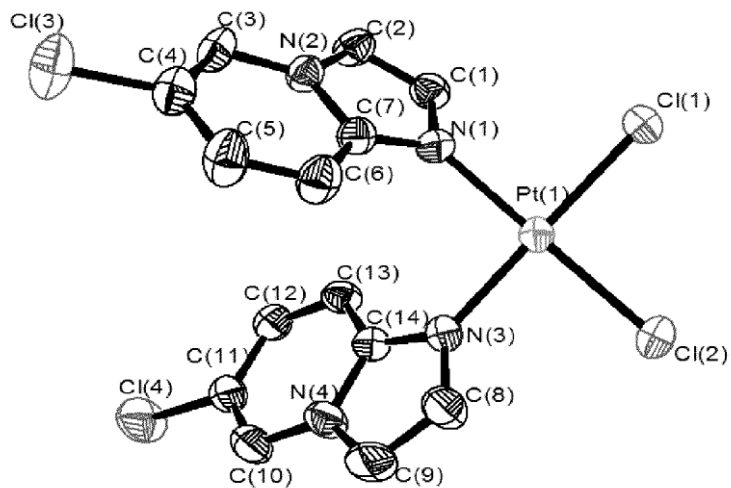
Wzór 1



Wzór 2



Schemat reakcji



Rys. 1