



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255958

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 29 07 85
(21) PV 5536-85

(40) Zveřejněno 13 08 87
(45) Vydáno 14 10 88

(51) Int. Cl.⁴

C 01 G 55/00

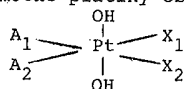
(75)

Autor vynálezu

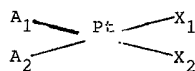
KISS FRANTIŠEK ing., NOVOTNÝ JIŘÍ ing., ZÁVODNÁ IVANKA RNDr.,
RŮŽIČKA DAG PhMr., BRNO

(54) Způsob přípravy koordinační sloučeniny čtyřmocné platiny

Způsob přípravy koordinační sloučeniny
čtyřmocné platiny obecného vzorce



kde A_1 a A_2 je NH_3 , alifatický nebo/a alicyklický amin nebo/a diamin, X_1 a X_2 je halogenid, ligand mono- nebo/a bi- nebo/a tridentátní organické kyseliny nebo/a hydroxykyseliny, jehož podstata spočívá v tom, že se na koordinační sloučeninu dvojmocné platiny vzorce



působí ultrazvukovými vlnami za současné oxidace vodným roztokem obsahujícím oxidační činidlo a popřípadě alifatický alkohol při teplotě 5 až 100 °C.

Vynález se týká způsobu přípravy koordinačních sloučenin čtyřmocné platiny obecného vzorce I



kde A_1 a A_2 je NH_3 alifatický anebo alicyklický amin anebo diamin, X_1 a X_2 je halogenid, ligand mono- anebo bi- anebo tri-dentátní organické kyseliny anebo hydroxykyseliny, dále označovaných jako komplexy I, vyznačujících se protinádorovou aktivitou.

Některé z těchto komplexů I jsou v současné době předmětem zájmu nejen experimentální, ale také již klinické protinádorové chemoterapie (např. "Cisplatin, Current Status and New Developments", Ed.A.W.Prestayko, S.T.Tobe, S.K.Carter, Academic Press, New York, 1980; "Fourth NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy" Brussels, December 1983).

Podobně jako převážná většina účinných cytostatik i komplexy I jsou poměrně toxickými látkami a jejich výsledný léčebný efekt je daný poměrem protinádorového účinku a toxicity, z něhož vyplývá, že všechny vedlejší příměsi doprovázející komplexy I snižují výsledek léčení vzhledem k tomu, že přispívá k toxicitě, avšak nikoliv anebo jen málo k protinádorovému účinku. Týká se to především koordinačních sloučenin dvojmocné platiny, které jsou podstatně toxičtější než odpovídající komplexy I čtyřmocné platiny, o čemž svědčí až 10násobně nižší hodnoty LD_{50} pro myš.

Příprava některých komplexů I oxidací odpovídající sloučeniny dvojmocné platiny koncentrovaným peroxidem vodíku za horka je popsána v literatuře (Izv.Sekt.platiny IONCH AN SSSR 17, 19 (1940); patent NSR č. 2 715 492). Nevýhodou těchto postupů je vedle tvorby nesnadno identifikovatelných a nestabilních vedlejších produktů, např. peroxosloučenin, neúplná oxidace výchozí dvojmocné sloučeniny platiny na komplex I přes poměrně agresivní reakční podmínky, což se projeví zvýšenou toxicitou produktu - znečištěného komplexu I. Další nevýhodou uvedených postupů je nemožnost přípravy tepelně labilních komplexů I.

Studiem chování řady koordinačních sloučen platiny ve vodných roztocích různých oxidačních činidel, vystavených účinku ultrazvukových vln, byl vypracován původní postup přípravy koordinačních sloučenin čtyřmocné platiny vzorce I spočívající v tom, že 1 díl hmot. příslušné koordinační sloučeniny dvojmocné platiny vzorce II



se pod vlivem ultrazvukových vln o frekvenci 5 až 500 kHz, výhodně 25 až 100 kHz, oxiduje ve 3 až 50 dílech hmot. vodného roztoku o hodnotě pH 1 až 8, obsahujícího oxidační činidlo o koncentraci 10^{-5} % hmot. až 40 % hmot., výhodně 1 až 30 % hmot., a popřípadě alifatický alkohol, výhodně s počtem uhlíků 2 až 4 v množství 0,01 až 5 dílů hmot., při teplotě 20 °C až 100 °C.

Dále se výhodně postupuje tak, že se produkt separuje, výhodně filtrací a následným promytím vodným roztokem, vodou anebo alkoholem a suší, případně se dále rafinuje rekrytalizací. Je výhodné, aby vodný roztok oxidačního činidla obsahoval peroxid vodíku anebo jeho meziprodukty tvořené účinkem ultrazvukových vln a tepla anebo peroxidy alkalických kovů anebo alicyklické anebo aromatické peroxokyseliny.

Výhodou výše popsaného postupu je možnost reprodukovatelné přípravy biologicky aktivních komplexů I, jejichž čistota zjišťovaná tenkovrstvou a vysokotlakou kapalinovou chromatografií je vyšší než komplexů I, připravených známým způsobem.

Výhody tohoto postupu potvrzují také výsledky biologického testování některých komplexů I připravených postupem podle tohoto vynálezu. Např. pro *cis*-dichloro-bis-(izipropylamin)-*-trans*-dihydroxoplatičitý komplex připravený výše uvedeným postupem byla pro myš stanovena hodnota $LD_{50} = 98 \text{ mg/kg}$, zatímco švýcarský patent č. 632 672 uvádí 54 mg/kg , což představuje téměř dvakrát vyšší toxicitu.

P ř í k l a d 1

Způsob přípravy komplexu I-1



10 g *cis*-diammindichloroplatnatého komplexu vzorce $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ se rozsuspenduje ve 100 g vodného roztoku o pH 4,5 obsahujícího 7 % hmot. peroxidu vodíku a při teplotě 40°C se na suspenzi působí ultrazvukovými vlnami o frekvenci 25 kHz po dobu 30 minut.

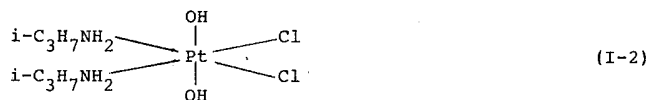
Vzniklý světle žlutý mikrokrystallický produkt se separuje filtrací na skleněné fritě, promyje po částech asi 50 ml vody, dokonale odsaje a suší do konstantní hmotnosti.

Získá se 8 g produktu obsahujícího méně než 1 % hmot. výchozího toxičtějšího komplexu dvojmocné platiny.

Hodnota LD_{50} pro myši při intravenózním podání vodného roztoku komplexu I-1 je vyšší než 120 mg/kg , zatímco výchozí sloučenina dvojmocné platiny má hodnotu $LD_{50} = 13 \text{ mg/kg}$.

P ř í k l a d 2

Způsob přípravy komplexu I-2



Na suspenzi tvořenou 20 g *cis*-($\text{i-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$) $_2\text{PtCl}_2$ a 200 g vodného roztoku peroxidu vodíku o koncentraci $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}_2} = 25 \%$ hmot. a pH roztoku 4 se při teplotě 45°C působí ultrazvukovými vlnami o frekvenci 25 kHz po dobu 30 minut. Poté se do reakční směsi přidá 30 g izopropylalkoholu a dalších 100 g roztoku peroxidu vodíku a v reakci se za stejných podmínek pokračuje ještě 30 minut. Vzniklá světle žlutá mikrokrystallická látka se separuje filtrací, promyje vodou a rekrystalizuje.

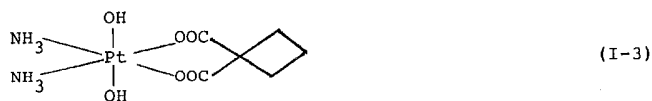
Konečný produkt po usušení má obsah hlavní látky o vzorce I-2 minimálně 97 % hmot..

Hodnota LD_{50} pro myš po intravenózní aplikaci vodného roztoku produktu je asi 98 mg/kg .

Protinádorová účinnost vyjádřená přežitím myši s implantovanou leukémií P 388 léčených komplexem I-2 proti neléčeným zvířatům dosahuje při dávce 20 až 40 mg/kg hodnoty 150 až 200 %.

P ř í k l a d 3

Způsob přípravy komplexu I-3



Na suspenzi tvořenou 10 g cis-diammin-1,1-cyklobutandikarboxylátplatnatého komplexu a 100 g vodného roztoku peroxidu vodíku o koncentraci $c_{H_2O_2} = 15$ % hmot. a pH roztoku 5 se při teplotě 35°C působí ultrazvukovými vlnami o frekvenci 25 kHz po dobu 10 minut. Produkt se separuje filtrací na fritě, promyje ledovou vodou a suší do konstantní hmotnosti při teplotě do 55°C .

Získá se 6 g mikrokrytalické látky obsahující minimálně 90 % hmot. komplexu I-3, jehož hodnota LD_{50} pro myš při intraperitoneálním podání je vyšší než 150 mg/kg.

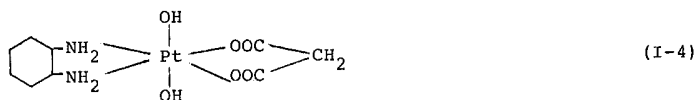
P ř í k l a d 4

10 g cis-diamin-1,1-cyklobutandikarboxylátplatnatého komplexu se rozsuspenderuje ve 100 g vody. Po dobu 1 hodiny se suspenze sytí kyslíkem při teplotě 45°C za současného působení ultrazvukových vln o frekvenci 50 kHz a tvorby oxidačních produktů o rovnovážné koncentraci $1 \cdot 10^{-3}$ % hmot. Produkt se separuje filtrací, promyje ledovou vodou a suší při teplotě do 55°C .

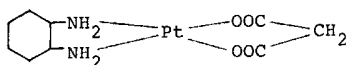
Získá se 5 g mikrokrytalické látky vyznačující se biologickou aktivitou uvedenou v příkladu 3

P ř í k l a d 5

Způsob přípravy komplexu I-4



Na suspenzi, tvořenou 10 g 1,2-diaminocyklohexanmalonátplatnatého komplexu vzorce



a 100 g vodného roztoku peroxidu vodíku o koncentraci $c_{H_2O_2} = 5$ % hmot. a pH 4 se při teplotě 30°C působí ultrazvukovými vlnami o frekvenci 100 kHz po dobu 30 minut, přičemž se v průběhu reakce přidá celkem 1 g n-butylalkoholu. Produkt se izoluje filtrací, rekrystalizuje z vodného roztoku suší při teplotě do 50°C .

Získaný produkt obsahuje 95 % hmot. komplexu I-4.

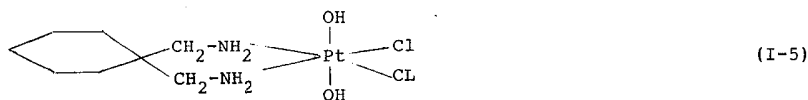
P ř í k l a d 6

Způsob přípravy komplexu I-1

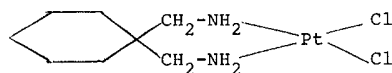
Na suspenzi, tvořenou 10 cis-diammindichloroplatinatného komplexu a 200 g 15% vodného roztoku kyseliny peroxyoctové, předem neutralizovaného hydroxidem sodným na pH 4,6 se působí ultrazvukovými vlnami o frekvenci 25 kHz při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Žlutá krystalická látka se izoluje filtrací, promyje a suší jak je uvedeno v příkladu 1.

P ř í k l a d 7

Způsob přípravy komplexu I-5



Na směs 10 g cis-dichloro-1,1-bis(aminometyl)-cyklohexanplatnatého komplexu vzorce



a 150 g 30% vodného roztoku peroxidu vodíku o pH 4,0 se působí ultrazvukovými vlnami o frekvenci 25 kHz po dobu 60 minut při teplotě 50 °C. Během dalších 60 minut se přidá po částech 9 g výše uvedeného vodného roztoku peroxidu vodíku a 3 g butylalkoholu. Produkt se izoluje filtrací, promyje vodou a etanolem a suší za sníženého tlaku $5 \cdot 10^4$ Pa.

Získá se 5 g komplexu I-5.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy koordinační sloučeniny čtyřmocné platiny vzorce I



kde A_1 a A_2 je NH_3 , alifatický a/nebo alicyklický amin a/nebo diamin, X_1 a X_2 je halogenid, ligand mono- a/nebo bi- a/nebo tridentátní organické kyseliny a/nebo hydroxykyseliny vyznačený tím, že 1 díl hmot. koordinační sloučeniny dvojmocné platiny vzorce II



se působení ultrazvukových vln o frekvenci 6 kHz až 500 kHz, výhodně 25 až 100 kHz, oxiduje ve 3 až 50 dílech hmot. vodného roztoku o hodnotě pH 1 až 8, obsahujícího oxidační činidlo o koncentraci 10^{-5} % hmot., výhodně 1 až 30 % hmot. a popřípadě alifatický alkohol, výhodně s počtem uhlíků 2 až 4 v množství 0,01 až 5 dílů hmot., při teplotě 5 až 100 °C, výhodně 20 až 60 a získaný komplex I se separuje a/nebo dále rafinuje.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že vodný roztok obsahuje jako oxidační činidlo peroxid vodíku a/nebo jeho meziprodukty tvořené účinkem ultrazvukových vln a tepla na roztok syčený kyslíkem a/nebo peroxidy alkalických kovů a/nebo alifatické a/nebo alicyklické a/nebo aromatické peroxykyseliny.