

© Коллектив авторов, 2009

Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб, С. М. Алдошин,
З. Г. Алиев, Л. О. Атовян, Н. П. Коновалова, Т. Е. Сашенкова,
Т. А. Кондратьева, С. В. Блохина

СИНТЕЗ И АНТИМЕТАСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ТЕТРАХЛОРИДА ПЛАТИНЫ

Институт проблем химической физики Российской академии наук (ИПХФ РАН), Черноголовка,
Московская обл., Россия; boris-45@inbox.ru

Взаимодействием дикалий- и динатрийгексахлорплатинатов с рядом замещенных амидов никотиновой и изоникотиновой кислот осуществлен синтез ранее неизвестных производных тетрахлорида платины, которые показали высокую антималярийскую активность при экспериментальных меланоме В-16 и карциноме легких Льюис при низкой общей токсичности.

Ключевые слова: производные тетрахлорида платины, динатриевая и дикалиевые соли гексахлорплатината, металлокомплексы, замещенные амиды никотиновой и изоникотиновой кислот, меланома В-16, карцинома легких Льюис, токсичность, метастазирование

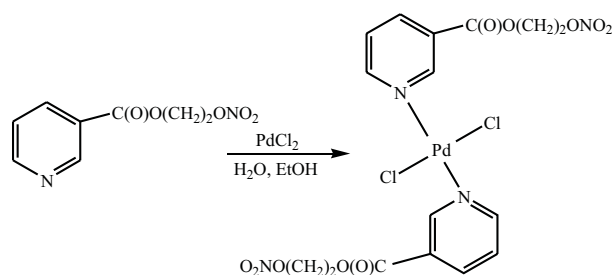
В современной клинической практике при лечении злокачественных опухолей широко используются комплексы соединения платины (цисплатин, карбоплатин) [1 – 3] или их комбинации с другими цитостатиками. Существенным недостатком этих препаратов является высокая токсичность и связанный с этим узкий интервал терапевтических доз, что ограничивает возможности их практического применения. Другим недостатком современных противоопухолевых препаратов на основе двухвалентной платины является низкая селективность действия. Анализ литературных данных показывает, что попытки модификации цисплатина с целью повышения эффективности препарата, снижения его токсичности и повышения растворимости в воде уже предпринимались ранее [4 – 6]. При этом стремились получить целевые комплексы Pt (II), имеющие *цис*-строение, которые имеют более высокую противоопухолевую активность в сравнении с комплексами *транс*-строения [7, 8]. Для этого в качестве лигандов использовали такие соединения как этилендиамин, триметилендиамин, незамещенный пиридин и ряд других, которые сами по себе являются высокотоксичными. Полученные на их основе металлокомплексы также проявляют высокую токсичность, что является одной из причин, ограничивающих их практическое применение.

В настоящей работе в качестве лигандов выбраны биогенные малотоксичные соединения, а именно никотиновая и изоникотиновая кислоты, которые широко используются для получения на их основе ряда лекарственных средств: никотиотиамид (витамин РР) [9], диэтилникоотиамид (кордиамин) [10], изоникотингидрида (изониазид) [11] и др. Структурную модификацию проводили по карбоксильным группам пиридинкарбонновых кислот, вводя в их молекулы эта-

ноламинные, диэтанолламинные, триметилоламинометановые и ряд других группировок.

В результате такой модификации мы рассчитывали получить металлокомплексы, различающиеся по растворимости в воде и мембранотропности. Нитратную, а также оксиамидную группировку вводили с целью изучения влияния монооксида азота, образующегося в условиях биотрансформации, на противоопухолевую и антималярийскую активность комплексов Pt(IV). Как известно, биологическое действие монооксида азота обусловлено активацией системы циклических нуклеотидов, определяющих функциональную активность различных органов и тканей, а также способных корректировать иммунитет [12 – 14].

Схема 1

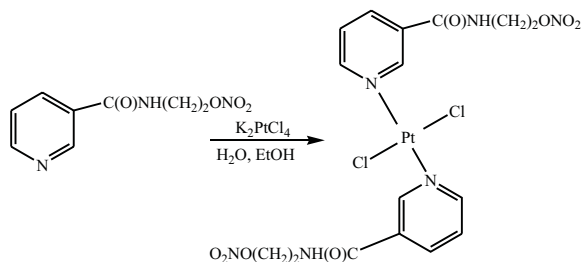


Ранее соединения, обладающие донорным атомом азота в пиридиновом цикле, были использованы нами в качестве лигандов для получения на их основе комплексов с Pt(II) и Pd(II) с целью модификации *цис*-платина и получения новых противоопухолевых препаратов с пониженной токсичностью [15, 16]. В этих работах приведены структуры лигандов и комплексов, определенные методом РСА. Производные никотиновой кислоты образуют комплексы *транс*-строения,

что обусловлено стерическими факторами. Так, 2-нитроксиэтилникотинат образует с PdCl_2 *транс*-бис-[2-нитроксиэтилникотинат-N]дихлоропалладий (II) (схема 1) [15].

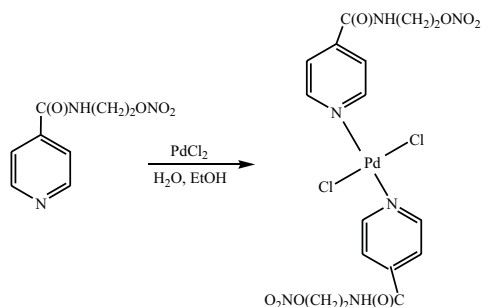
В реакции N-2-нитроксиэтилникотинамида с K_2PtCl_4 также получен комплекс *транс*-строения (схема 2).

Схема 2



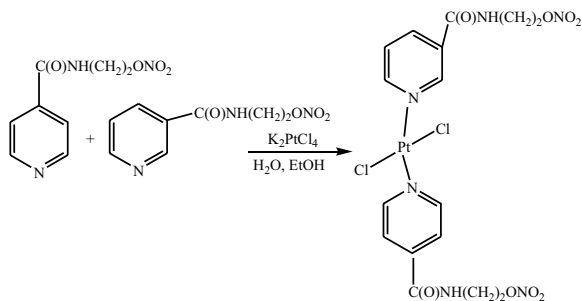
Изомер N-(2-нитроксиэтил)никотинамида — N-(2-нитроксиэтил)изоникотинамид дает с K_2PtCl_4 комплекс *цис*-строения [16]. В реакции этого же лиганда с PdCl_2 получается комплекс *транс*-строения [16] (см. схему 3).

Схема 3



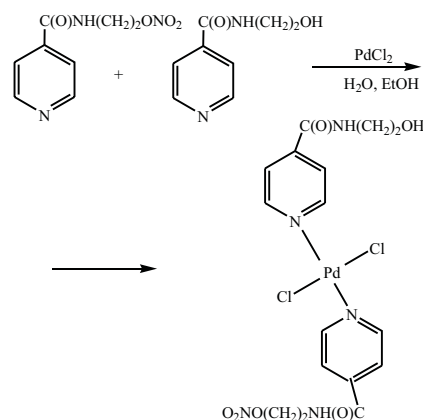
По-видимому, структура комплекса определяется не только положением заместителя, но и способностью d_{xy} -орбиталей ионов Pd и Pt(II) вступать в π -сопряжение с лигандами. При этом выходы комплексных соединений достаточно высоки (76–92%). В реакцию комплексообразования можно вводить и различные лиганды, если их реакционные способности по отношению к металлу-акцептору близки, в этом случае также удастся получить комплексы с высокими выходами. Интересно, что комплекс Pt(II) с 2 различными изомерными лигандами [17] имеет *транс*-строение (схема 4).

Схема 4

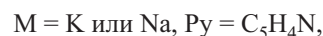
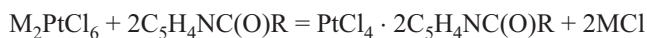


Синтезирован также комплекс Pd(II), в котором один из лигандов содержит нитроксиэтильную группу, а другой — гидроксиэтильную (схема 5) [16].

Схема 5



Таким образом, использование в качестве лигандов замещенных амидов пиридинкарбоновых кислот с нитроксиэтильными группировками позволяет получить набор комплексов с Pt(II) и Pd(II) различного строения, в том числе и разнолигандных комплексов, содержащих в своем составе гидрофильные группы. К сожалению, растворимость в воде комплексов Pt(II) и Pd(II) на основе замещенных амидов пиридинкарбоновых кислот оказалась весьма низкой. В этой связи мы остановили свое внимание на получении металлокомплексов этих лигандов с тетрахлоридом платины. Заметим, что соединения двухвалентной платины получают исходя из четырехвалентной платины при ее восстановлении. Следует отметить и сравнительно простое оформление реакции комплексообразования четырехвалентной платины. Практически синтез сводится к смешению исходных реагентов в воде или водно-спиртовой среде при температурах от 40 до 80 °С, последующей выдержке при комнатной температуре от 5 ч до 3 сут и выделению целевых веществ путем фильтрации. Реакция комплексообразования носит общий характер. В ней с успехом могут участвовать лиганды, представленные ниже:



где (I) Py-3-C(O)R, R=NHCH₂CH₂OH; (II) Py-4-C(O)R, R=NHCH₂CH₂OH; (III) Py-3-C(O)R, R=N(CH₂CH₂OH)₂; (IV) Py-4-C(O)R, R=N(CH₂CH₂OH)₂; (V) Py-3-C(O)R, R=(NHC(CH₂OH))₃; (VI) Py-4-C(O)R, R=(NHC(CH₂OH))₃; (VII) Py-3-C(O)R, R=NHCH₂CH₂ONO₂; (VIII) Py-4-C(O)R, R=NHCH₂CH₂ONO₂; (IX) Py-4-C(O)R, R=N¹HCH₂C(O)N²HCH₂CH₂ONO₂; (X) Py-4-C(O)R, R=NHOH; (XI) Py-3-C(O)R, R=N¹HCH₂CH₂C(O)N²HCH₂CH₂ONO₂

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре "Bruker-200", замещенные амиды пиридинкарбоновых кислот получали по известным методикам, описанным в работе [17].

цис-Бис[(2-нитроксиэтил)никотинамид-N]тетрахлороплатина-IV (VII). К раствору 3 г (6,6 ммоль) гексахлороплатината натрия в 50 мл воды при 40–60 °С и перемешивании прибавляли раствор 2,79 г (13,2 ммоль) N-(2-нитроксиэтил)никотинамида

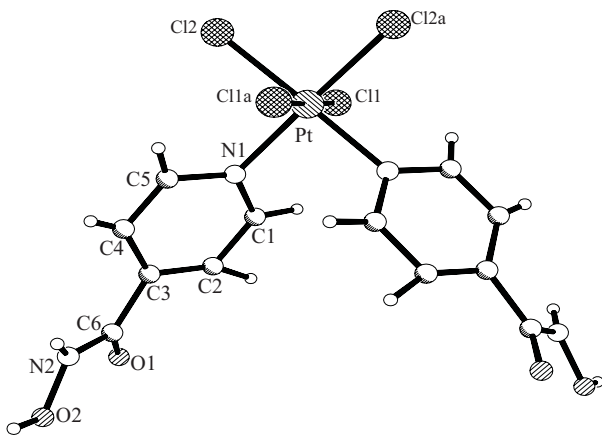


Рис. 1. Комплекс PtCl₄ с изоникотингидроксамовой кислотой

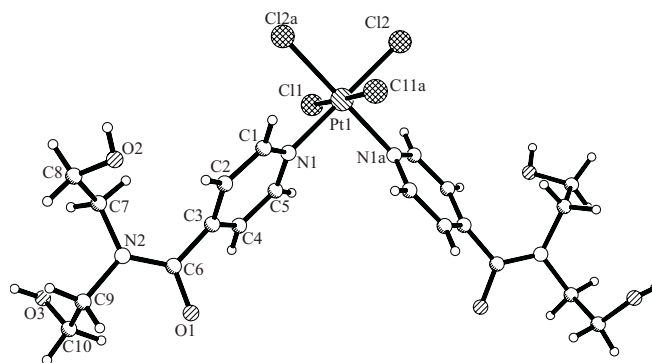


Рис. 2. Комплекс на основе N,N-диэтаноламида и тетрахлорида платины (IV)

в 180 мл воды. После смешения реагентов реакционную смесь перемешивали еще 5 час при комнатной температуре и отфильтровывали желтый кристаллический осадок, высушивали его на воздухе при комнатной температуре. Получено 3,8 г (75,8 %) VII с т. пл. 183 – 184,5 °С. C₁₆H₁₈N₆O₈Cl₄Pt. Спектр ЯМР ¹H см. в табл. 1.

цис-Бис[(2-нитроксиэтил)изоникотинамид-N]-тетрахлороплатина-IV (VIII). К раствору 3,5 г (7,19 ммоль) гексахлорплатината калия в 100 мл воды при 40 – 60 °С прибавляли раствор 3,1 г (14,6 ммоль) N-(2-нитроксиэтил)изоникотинамида в 250 мл воды. Реакционную смесь перемешивали еще 5 ч и отфильтровывали желтый кристаллический осадок, промывали его спиртом и высушивали при комнатной температуре. Получено 3,8 г (69,5 %) VIII, желтые кристаллы

с т. пл. 200 (разл.). C₁₆H₁₈N₆O₈Cl₄Pt. Спектр ЯМР ¹H см. в табл. 1.

цис-Бис[гидроксиизоникотинамид-N]тетрахлороплатина-IV (X). К раствору 2,5 г (5,14 ммоль) гексахлорплатината калия в 250 мл воды при комнатной температуре прибавляли раствор 1,5 г (10,84 ммоль) изоникотингидроксамовой кислоты в 7 мл воды. Реакционную смесь нагревали до 60 – 80 °С и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч, после чего охлаждали реакционную смесь до 10 °С и отфильтровывали желтый кристаллический осадок, промывали его ледяной водой и спиртом, высушивали на воздухе при комнатной температуре. Получено 1,65 г (52,3 %) X с т. пл. 175 °С. C₁₂H₁₂N₄O₄Cl₄Pt. Спектр ЯМР ¹H см. табл. 1. Остальные комплексы PtCl₄ с замещенными амидами никотиновой и изоникотиновой кислот синтезированы по методикам [18, 19].

Таблица 1

Характеристики соединений I – XI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ПМР-спектр ДМСО-d ₆ , м. д., J, Гц
I	86,7	172 – 173	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, OCH ₂); 3,35 (д. т. 2H, J 6,0, 5,9, NCH ₂)
II	84,8	215(p)	9,11 (т, 1H, J 5,9, NH); 8,86 (д, дд, 2H, J 6,7, 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, OCH ₂); 3,38 (д. т. 2H, J 6,1, 6,0, NCH ₂)
III	76,8	178 – 179	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 (д. д. 1H, J 5,7, 7,7, H (5)); 4,70 (т, 2H, J 4,6, OH); 3,83 (уш. м, 8H, NCH ₂ CH ₂ O)
IV	78,6	178 – 179	8,80 (д. дд, 2H, J _{Pt-H} 28,6, H (2), H (6)); 7,82 (д, 2H, J 6,7, H(3), H(5)); 3,56 (м, 10H, NCH ₂ CH ₂ OH)
V	59,5	135	9,42 (с. д, 1H, J _{Pt-H} 28,6, H(2)); 9,15 (д, дд, 1H, J _{Pt-H} 26,2, H(2)); 9,15 (д, дд, 1H, J 5,7; J _{Pt-H} 26,2, H(6)); 8,72 (д, 1H, J 7,7, H(4)); 7,92 (д. д, 1H, J 5,7; 7,7, H(5)); 7,83 (т. 1H, J 5,1, NH); 4,66 (т, 3H, J 5,0, OH); 3,72 (д, 6H, J 5,0, CH ₂ O)
VI	71,0	> 160	8,81 (д, дд, 2H, J 6,7, J _{Pt-H} 28,6, H(2), H(6)); 7,94 (д, 2H, J 6,7, H(3), H(5)); 7,82 (с, 1H, NH); 4,58 (т, 3H, OH); 3,67 (д, 6H, CH ₂ O)
VII	75,8	183 – 184,5	9,26 (уш. т, 1H, NH); 9,23 (с. д, 1H, J _{Pt-Cl} 26,8); 8,82 (д, дд, 1H, J _{Pt-H} 26,6, H(6)); 8,77 (д, 1H, J 6,7, H(4)); 7,85 (м, 1H, J 6,7, H(5)); 4,66 (т, 2H, J 4,6, CH ₂ O); 3,65 (д. т. 2H, J 4,6, 5,9 CH ₂ N)
VIII	69,5	200 (разл)	9,37(уш.т, 1H, J 5,9, NH); 8,90 (д. 2H, J 5,6, J _{Pt-H} 28,3; H(2), H(6)); 8,02 (д, 2H, J 5,6, H(3), H(4)); 4,67 (т, 2H, J 4,7, CH ₂ O); 3,66 (д. т. 2H, J 4,7, 5,9, CH ₂ N)
IX	71,3	153 – 154	9,44 (уш. т, 1H, J 5,5, NH); 8,92 (д + дд, 2H, J 6,8, J _{(Pt-H)}} 28,3; H ₄ , H ₆); 8,27 (уш. т, 1H, J 5,5, NH), 8,07 (д, 2H, J 6,8; H ₃ , H ₅); 4,53(т, 2H, J 5,1; CH ₂ O); 3,92 (д, 2H, J 5,5, CH ₂ N); 3,44 (д. т. 2H, J 5,1; 5,5, CH ₂ N)
X	33	175 – 176	11,90 (с, 1H, OH); 9,64 (уш. с, 1H, NH); 8,85 (д, дд, 2H, J _{Pt-H} 28,0; J _{H-H} 6,6; H(2), H(6)); 8,01 (д, 2H, J _{H-H} 6,6; H(3), H (5))
XI	68	220 (разл)	9,21 (стд, 1H, J _{(Pt-H)}} 28,9, H(2)); 9,11 (уш. т, 1H, J 5,1, N ¹ H); 8,76 (д, дд, 1H, J 5,7, J _{(Pt-H)}} 26,2, H (6)); 8,68 (д, 1H, J 7,7, H (4)); 8,21 (уш. т, 1H, J 5,1, N ² H); 7,81 (дд, 1H, J 5,7, 7,7, H(5)); 4,51 (т, 2H, J 4,9, CH ₂ O); 3,46 (дт, 2H, J 5,1; 6,7, CH ₂ N ²); 3,39 (дт, 2H, J 4,9; 5,1, CH ₂ N ²); 2,39 (т, 2H, J 6,7, CH ₂ CO)

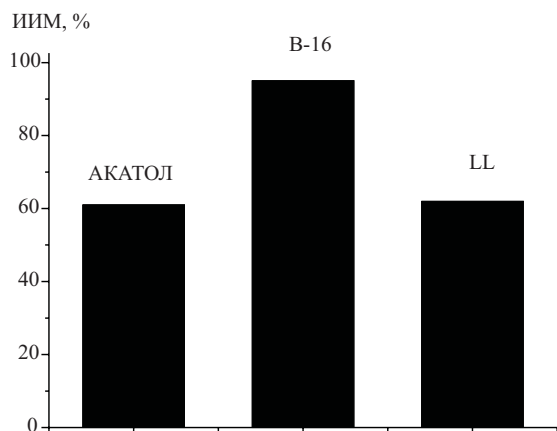


Рис. 3. Антиметастатический эффект комплекса VIII на трех метастазирующих опухолях.

Все синтезированные комплексы хорошо растворимы в ДМСО и ДМФА, однако в воде и этаноле растворимость очень низкая, что существенно затрудняет работу с биологическими объектами. Экспериментально показано, что растворимость комплексов VII и VIII, содержащих NO₂ группы в лигандах, — 1 мМ/л, причем растворы без изменения сохраняются в течение 7–10 сут. Введение ОН-групп в лиганды увеличивает растворимость комплексов в воде и этаноле, растворимость соединений I и II в воде — 3 мМ/л, в этаноле — 2,5 мМ/л, причем растворы стабильны в течение 7 сут. Растворимость в воде соединения IV, обладающего двумя ОН-группами, составляет 2,5 мМ/л, в этаноле — 8,5 мМ/л. Увеличение числа ОН-групп до 3 у соединений V и VI снижает устойчивость растворов до 2 сут, растворимость V в воде — 2,2 мМ/л, а в спирте — 7,5 мМ/л. Устойчивость водного раствора комплекса X составляет 7 сут, растворимость в воде — 1,15 мМ/л. В этаноле комплекс устойчив от 10 дней до 3 недель, его растворимость — 4,5 мМ/л. Таким образом, меняя строение лигандов, можно влиять на растворимость и стабильность комплексов; данные по их характеристике представлены в табл. 1.

Для соединения X (комплекс PtCl₄ с изоникотин-гидроксамовой кислотой) проведен рентгеноструктурный анализ и доказано *цис*-строение комплекса (см. рис. 1).

Кристаллы X C₁₂H₁₂Cl₄N₄O₄Pt · 3H₂O ромбические: $a = 11,221(2)$, $b = 8,320(2)$, $c = 22,398(3)$ Å, $V = 2091,0(7)$ Å³, $M = 613,15$, $d_{\text{выч.}} = 1,948$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа C22₁, 1729 независимых отражений $\mu = 7,243$ mm⁻¹. $R1 = 0,0557$, $wR2 = 0,0807$ по 1350 отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$ и $R1 = 0,1459$, $wR2 = 0,1562$ по всем 1729 отражениям, $\text{Goof} 1,074$.

Аналогичное строение имеет и комплекс на основе N,N-диэтананоламида и тетрахлорида платины-IV (см. рис. 2).

Кристаллы IV C₂₀H₂₈Cl₄N₄O₆Pt моноклинные: $a = 16,995(3)$, $b = 12,609(3)$, $c = 13,243(3)$ Å, $\beta = 118,43(3)^\circ$, $V = 2495,6(9)$ Å³, $M = 757,36$, $d_{\text{выч.}} = 2,016$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа C2/c. 3256 независимых отражений. $\mu = 6,096$ mm⁻¹. $R1 = 0,0450$, $wR2 = 0,1091$ по 1601 отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$ и $R1 = 0,1586$, $wR2 = 0,1309$ по всем 3256 отражениям, $\text{Goof} 0,935$.

Экспериментальная биологическая часть

Исследование антиметастатической активности проводили на 3 экспериментальных моделях метастазирующих опухолей: меланома В-16, карцинома легких Льюис и аденокарцинома толстой кишки (АКАТОЛ).

Меланому В-16 и карциному Льюис трансплантировали под кожу бока мышей-гибридов BDF₁. Опухоль АКАТОЛ прививали в селезенку мышам линии Balb. Прививку осуществляли по стандартной методике [20]. Инокулум опухолевых клеток для карциномы легких Льюис составлял 10⁶, а для меланомы В-16 — 5 · 10⁶ опухолевых клеток. Препараты вводили внутривенно или перорально.

Критерием антиметастатической активности служил индекс ингибирования метастазов, который считали по формуле:

Таблица 2

Острая токсичность и антиметастатическое действие платиновых комплексов при меланоме В-16

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Терапевтическая доза, мг/кг	Путь введения	Среднее число метастазов на 1 мышь	P по сравнению с контролем	ИИМ, %
I	195,0	180,0	перорально	1,0 ± 0,27	0,001	93,0
II	320,0	100,0	внутрибрюшинно	0,5 ± 0,3	0,0046	96,0
III	124,0	49,0	внутрибрюшинно	0,5 ± 0,12	0,0004	98,0
IV	800,0	230,0	внутрибрюшинно	1,0 ± 0,32	0,0001	96,0
V	200,0	85,0	внутрибрюшинно	2,0 ± 1,3	0,004	93,0
VI	450,0	127,0	внутрибрюшинно	0,5 ± 0,28	0,0001	98,0
		350,0	перорально	0,5 ± 0,17	0,0009	96,0
VIII	350,0	300,0	перорально	0,5 ± 0,03	0,0001	95,0
IX	не токсичен	160,0	внутрибрюшинно	0,5 ± 0,27	0,004	98,0
X	450,0	150,0	внутрибрюшинно	2,5 ± 0,33	0,0001	88,0
Цисплатин	12,0	1,2	внутрибрюшинно	1,5 ± 0,27	0,001	92,0
Контроль	—	—	—	16,0	—	—

Антиметастатическое действие платиновых комплексов при карциноме легких Льюиса

Соединение	Терапевтическая доза, мг/кг	Путь введения	Среднее число метастазов на 1 мышь	Р по сравнению с контролем	ИИМ, %
V	85,0	внутрибрюшинно	0,5 ± 0,28	0,0005	98,0
VIII	300,0	перорально	0,5 ± 0,11	0,0001	99,0
X	150,0	внутрибрюшинно	0,5 ± 0,17	0,0001	98,0
Цисплатин	1,2	внутрибрюшинно	4,5 ± 0,38	0,001	48,0
Контроль	–	–	18,86	–	–

$$\text{ИИМ, \%} = \frac{(A_k \cdot B_k) - (A \cdot B)}{A_k \cdot B_k} \cdot 100,$$

где A_k — частота метастазирования в контрольной группе, A — частота метастазирования в опытной группе, B_k — среднее число метастазов в контрольной группе, B — среднее число метастазов в опытной группе.

Острую токсичность определяли на мышах-гибридах линии BDF₁ путем внутрибрюшинного введения.

Результаты испытаний на общую токсичность и антиметастатическую активность металлокомплексов при экспериментальных меланоме В-16 и карциноме легких Льюиса приведены в табл. 2 и 3.

Установлено, что все изученные препараты обладают антиметастатической активностью, не уступая по эффективности цисплатину.

На рис. 3 приведены данные по ингибированию метастазов препаратом на основе комплекса VIII при экспериментальных аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ), меланомы В-16 и карциномы легких Льюиса препарат вводили внутрибрюшинно в дозе 116 мг/кг с 2 до 8 сут после трансплантации опухоли.

Таким образом, впервые осуществлен синтез металлокомплексов на основе тетрахлорида платины и замещенных амидов никотиновой и изоникотиновой кислот [18, 19], обладающих высокой антиметастатической эффективностью в сочетании с низкой острой токсичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. R. Harrap, *Fift Int. Congress of anti-cancer Chemotherapy*, Abstract, Paris (1995).

2. Y. P. Ho, S. C. Au Gerig, K. K. To, *Med. Res. Rev.*, № 23, 633 (2003).
3. R. B. Ciccareli, M. J. Solomon, A. Varshavsky, *Biochem.*, № 24, 7533 (1985).
4. Н. Н. Желиговская, Е. П. Красовская, Патент РФ № 1137698.
5. Н. Н. Желиговская, М. Я. Мельников, В. Г. Силаев, В. А. Трофимов, Патент РФ № 2151740.
6. И. И. Черняев, Н. Н. Красовская, *Неорганическая химия*, 3, 2025 (1958).
7. A. Sigel and H. Sigel, *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker, Inc., New-York (1996).
8. J. Reedijk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 801 (1996).
9. *Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарственных средств*, Издание 14 (2006) с. 567.
10. *Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарственных средств*, Издание 14 (2006) с. 442.
11. *Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарственных средств*, Издание 14 (2006), с. 318.
12. В. П. Реутов, *Успехи биол. химии*, **35**, 189 – 228 (1995).
13. F. V. De Feudus, *Drugs Today*, № 25, 115 (1989).
14. A. R. Galla, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, № 32, 378 (1993).
15. Б. С. Федоров, Н. И. Головина, М. А. Фадеев и др., *Изв. АН. Сер. Хим.*, с. 527 (1998); *Rus. Chem. Bull.*, **48**, 1584, (1999) (Engl. Transl.).
16. Б. С. Федоров, Н. И. Головина, М. А. Фадеев и др., *Изв. АН. Сер. Хим.*, **499** (2001); *Rus. Chem. Bull.*, **50**, 520 (2001) (Engl. Transl.).
17. Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, В. В. Аракчеева, А. Б. Еремеев, Патент РФ № 2147301.
18. Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб и др., Патент РФ № 2241713.
19. Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб и др., Патент РФ № 2245328.
20. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).

Поступила 02.07.07

SYNTHESIS AND ANTIMETASTATIC ACTIVITY OF METAL COMPLEXES BASED ON SUBSTITUTED PYRIDINECARBOXYLIC ACID AMIDES AND PLATINUM TETRACHLORIDE

B. S. Fedorov*, M. A. Fadeev, G. I. Kozub, S. M. Aldoshin, Z. G. Aliev, L. O. Atovmyan, N. P. Konovalova, T. E. Sashenkova, T. A. Kondrat'eva, and S. V. Blokhina

Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow oblast, 142432 Russia
*e-mail: boris-45@inbox.ru

Previously unreported platinum tetrachloride derivatives have been synthesized via the interaction between dipotassium- and disodiumhexachloroplatinates with substituted amides of nicotinic and isonicotinic acid. The synthesized compounds exhibit low general toxicity and show high antimetastatic activity with respect to experimental melanoma B-16 and Lewis lung carcinoma strains.

Key words: platinum tetrachloride derivatives, dipotassium hexachloroplatinate, disodium hexachloroplatinate, metal complexes, derivatives of nicotinic and isonicotinic acids, melanoma B-16, Lewis carcinoma of lung, toxicity.