



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1570649

A3

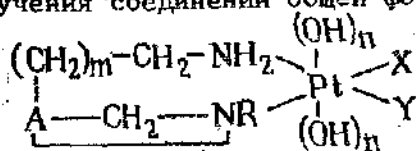
(51)5 C 07 F 15/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

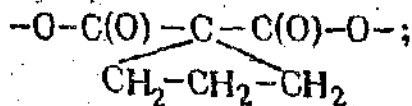
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3953959/23-04
(22) 11.09.85
(31) 189655/84, 189656/84, 189657/84,
8383/85, 87615/85, 87616/85;
168539/85, 168560/85
(32) 12.09.84, 22.01.85, 25.04.85,
01.08.85
(33) JP
(46) 07.06.90. Бюл. № 21
(71) Чуган Сейяку Кабусики Кайся (JP)
(72) Масамитсу Хонда, Кацуми Мори-
кава и Кожити Эндох (JP)
(53) 547.259.2(088,8)
(56) Патент США № 4410544,
кл. C 07 F 15/00, 1983.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ
(57) Изобретение касается комплекс-
ных соединений платины, в частности
получения соединений общей формулы

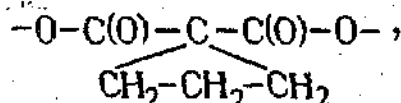


где A - C₁-C₃-алкилен; R - H или от-
сутствует; X и Y - галоген или (X+Y) -

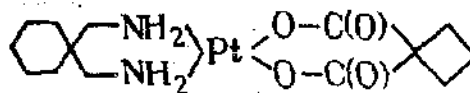


п, m = 0 или 1 при условии, когда n = 1,
то X и Y - галоген, которые проявля-
ют противоопухолевую активность, что
может быть использовано в медицине.
Цель - создание новых более активных
соединений указанного класса. Синтез
ведут реакцией диамина ф-лы

2
NH₂-(CH₂)_m-A-CH₂-NH₂ с платина (2+) ка-
лийхлоридом (взятым лучше в эквимо-
лярном количестве, в водной среде
при комнатной температуре 3 ч или
1 день) с получением соединения с
n=0 и X и Y - галоген, которое либо
выделяют, либо при необходимости
обрабатывают H₂O₂ (взятой в избытке
в водной среде при комнатной темпе-
ратуре или при нагревании до 80°C
0,5-1 ч) с получением соединения
с n=1 и X и Y - галоген, либо обра-
батывают нитратом серебра (лучше
взятыми в молярном соотношении 1:2,
при комнатной температуре в водной
среде в течение 3 дней), либо динит-
рат обрабатывают циклобутан-1,1-ди-
карбоновой кислотой (взятой в экви-
молярном количестве, при комнатной
температуре в течение 4 дней) с по-
лучением соединения с n=0 и X и Y -



которое в сравнении с известным сое-
динением ф-лы



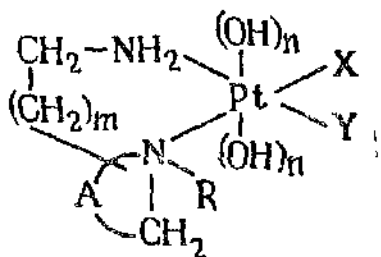
обладает лучшей активностью в отно-
шении Колон 26 карциномы (при дозе
40 мг/кг степень подавления развития
опухоли повышается от 14 до 79%, а
при дозе 80 мг/кг - от 45 до 98%).
4 з.п. ф-лы, 7 табл.

№ SU (11) 1570649

A3

Р110-Р

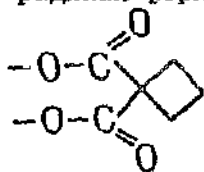
Изобретение относится к способу получения новых соединений платины общей формулы



где A - C₁-C₃-алкилен;

R - водород или отсутствует;

X и Y - галоген, или вместе образуют радикал формулы



n, m - 0 или 1 при условии, когда n=1, X и Y - галоген, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - синтез новых соединений, проявляющих более высокую противоопухолевую активность по сравнению с известными аналогами.

Пример 1. К раствору платина(II)хлорида (4,15 г, 0,01 моль) в 100 мл воды добавляют раствор 2-аминометилпирролидина (1 г, 0,01 моль) в 10 мл воды. Полученную смесь перемешивают в течение 1 дня при комнатной температуре. Образовавшееся твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и высушивают при 60°C и пониженном давлении в течение 3 ч с получением 3 г дихлор(2-аминометилпирролидин)платины(II). Выход 82%, т. пл. 255-276°C (с разложением).

Вычислено, %: C 16,39; H 3,3; N 7,65.

C₅H₁₀Cl₂NPt

Найдено, %: C 16,4; H 3,26;

N 7,5.

ИК-спектр (KBr), ν_{макс}, см⁻¹: 3420, 3230, 3170 (=NH).

К суспензии описанного продукта (3 г, 0,0082 моль) в 300 мл воды добавляют нитрат серебра (2,78 г, 0,0164 моль). Полученную смесь перемешивают в темноте в течение 3 дней при комнатной температуре. Выпавший белый осадок хлорида серебра удаляют фильтрованием, используя миллионистый фильтр (0,22 мкм). Фильтрат,

содержащий непрореагировавший нитрат серебра, обрабатывают водным раствором хлорида натрия. Образовавшийся хлорид серебра удаляют фильтрованием, а фильтрат упаривают при температуре ниже 40°C при пониженном давлении до 60 мл. К полученному раствору прибавляют динатриевую соль циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты (1,54 г, 0,0082 моль) при перемешивании и смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 4 дней.

Образовавшееся белое кристаллическое вещество выделяют фильтрованием, промывают водой и высушивают при 60°C и пониженном давлении в течение 3 ч с получением сухого циклобутан-1,1-дикарбоксилат(2-аминометилпирролидин)платины(II) в количестве 1,86 г. Выход 52%, т. пл. 235-255°C (с разложением).

Вычислено, %: C 30,2; H 4,15; N 6,4.

C₁₁H₁₆N₂O₄Pt

Найдено, %: C 30,0; H 4,11; N 6,61.

ИК-спектр (KBr), ν_{макс}, см⁻¹: 3080 (=NH), 1640, 1860 (=C=O).

Полученный сухой продукт перекристаллизовывают из воды с получением в виде очищенного продукта 1,61 г циклобутан-1,1-дикарбоксилат(2-аминометилпирролидин)платины(II) (соединение 1). Общий выход 45%, т. пл. 215-220°C (с разложением).

Вычислено, %: C 30,2; H 4,15; N 6,4.

C₁₁H₁₆N₂O₄Pt

Найдено, %: C 30,02; H 4,13; N 6,43.

ИК-спектр (KBr), ν_{макс}, см⁻¹: 3100, 3190 (=NH), 1590, 1635 (=C=O).

Пример 2. К раствору (S)-пролина (25 г, 0,22 моль) и гидроокиси натрия (8,7 г, 0,22 моль) в 150 мл воды медленно добавляют раствор бензилхлорформата (43,5 г, 0,26 моль) и гидроокиси натрия (11,6 г, 0,29 моль) в 35 мл воды при перемешивании и охлаждении льдом в течение 30 мин, после чего перемешивание продолжают при той же температуре в течение 15 мин. Избыток бензилхлорформата удаляют из реакционной среды экстрагированием 150 мл хлороформа. Водный слой подкисляют 5 н. раствором соляной кислоты и полученный маслянистый продукт экстрагируют хлороформом. После высушива-

ния раствора хлороформа над сульфатом магния хлороформ удаляют испарением с получением 52,2 г (S)-1-карбобензоксипирролидин-2-карбоновой кислоты в виде масла. Выход 96%.

К раствору полученной (S)-1-карбобензоксипирролидин-2-карбоновой кислоты (52,2 г, 0,21 моль) и триэтиламина (21,2 г, 0,21 моль) в 525 мл хлороформа добавляют при перемешивании и охлаждении льдом изобутилхлорформат (28,7 г, 0,21 моль), после чего перемешивание продолжают 15 мин. В течение 1 ч в смесь пробулькивают сухой аммиак, затем повышают температуру до комнатной и оставляют на ночь. Выпавший белый осадок удаляют фильтрованием, а фильтрат испаряют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 200 мл хлороформа и промывают разбавленной водной соляной кислотой и водой, высушивают над сульфатом магния. Хлороформ отгоняют с получением 45,8 г (S)-карбобензоксипирролидин-2-карбоксамид. Выход 88%.

(S)-1-Карбобензоксипирролидин-2-карбоксамид (45,8 г, 0,18 моль) растворяют в 400 мл абсолютного метанола и восстанавливают каталитически обычным способом добавлением 10 г 10% палладия на угле в токе водорода. После завершения восстановления катализатор удаляют и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из н-гексана и бензола, промывают н-гексаном с получением 18,8 г (S)-пирролидин-2-карбоксамид в виде белого кристаллического вещества. Выход 89%, т. пл. 85-90°C.

К раствору (S)-пирролидин-2-карбоксамид (18,8 г, 0,16 моль) в 1 л сухого тетрагидрофурана при перемешивании и охлаждении льдом медленно добавляют литийалюминийгидрид (33,9 г, 0,89 моль), после чего смесь кипятят 48 ч. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают обычным способом водой и тетрагидрофураном с получением масла.

Масло перегоняют при пониженном давлении с получением 6,07 г (S)-2-аминометилпирролидина в виде бесцветной жидкости. Выход 37%, т. кип. 80-85°C (20 мм Hg). $[\alpha]_D^{20} +10,02^\circ$ (H₂O).

На основе (S)-2-аминометилпирролидина по методике примера 1 получена (S)-циклобутан-1,1-дикарбоксилат(2-аминометилпирролидин)платина(II) (соединение 2), т. пл. 240-255°C (с разложением).

Вычислено, %: C 30,2; H 4,15; N 6,40.

10 $C_{14}H_{16}N_2O_4Pt$
Найдено, %: C 30,14; H 4,12; N 6,33.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3100, 3190 (=NH), 1590, 1635 (=C=O).

15 $[\alpha]_D^{20} +39,17^\circ$ (H₂O).
Пример 3. На основе (R)-пролина по методике примера 2 получен (R)-2-аминометилпирролидин, т. кип. 79-85°C (20 мм Hg), $[\alpha]_D^{20} -8,67^\circ$ (H₂O).

20 По методике примера 1 на основе (R)-2-аминометилпирролидина получена (R)-циклобутан-1,1-дикарбоксилат(2-аминометилпирролидин)платина(II) (соединение 3), т. пл. 248-257 (с разложением).

25 Вычислено, %: C 30,2; H 4,15; N 6,4.

30 $C_{14}H_{16}N_2O_4Pt$
Найдено, %: C 30,08; H 4,09; N 6,37.
ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3100, 3190 (=NH), 1590, 1635 (=C=O).
 $[\alpha]_D^{20} -40,1^\circ$ (H₂O).

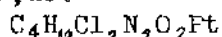
35 Примеры 4-18. По методике, описанной в примере 1, получены различные соединения (соединения 4-18), приведенные в табл. 1.

40 Пример 19. К раствору платины(II)калийхлорида (4,15 г, 0,01 моль) в 60 мл воды прибавляют раствор 2-аминометилазетидина (0,86 г, 0,01 моль) и полученную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Образовавшееся твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат 3 ч при 60°C и пониженном давлении с получением 2,64 г дихлоро(2-аминометилазетидин)платины(II) в виде белого твердого вещества. Выход 75%, т. пл. 215-235°C (с разложением).

55 К суспензии описанного продукта (1,76 г, 0,005 моль) в 3 мл воды при комнатной температуре и перемешивании добавляют 18 мл 31%-ной водной перекиси водорода. Реакционную смесь выдерживают 30 мин при комнатной температуре и 1 ч при 80°C. После охлаждения образовавшееся вещество со-

бирают фильтрованием, промывают водой, сушат 3 ч при 60°C и пониженном давлении 1,16 г дис-дихлоро-транс-дигидрокси(2-аминометилазетидин) платины(IV) (соединение 19) в виде светло-коричневого вещества. Выход 60%, т. пл. 200-220°C (с разложением).

Вычислено, %: С 12,44; Н 3,13; N 7,25.



Найдено, %: С 12,61; Н 3,16; N 7,13.

2-Аминометилазетидин, использованный в примере 19 в качестве исходного соединения, получен восстановлением азетидин-2-карбоксамида в тетрагидрофуране литийалюминийгидридом.

Примеры 20-27. По методике примера 19 получены соединения, приведенные в табл. 2 (соединения 20-27).

Испытание 1.

Испытание *in vivo* противоопухолевой активности против ракового новообразования колон 26.

Небольшие кусочки опухоли колон 26 (1-2 мм³) имплантируют подкожно в боковой области живота мужским особям мышей штамма CDF₁/Crj (возраст 6 недель). Через 4 дня после имплантации мыши с почти одинаковым размером опухоли разделены на группы по 5-6 зверьков в каждой, и каждой мыши внутрибрюшинно вводилось испытуемое соединение. Через 10 дней после начала приема соединения каждую мышь умерщвляли, опухоль взвешивали для вычисления отношения ингибирования роста (ОИР) по следующему уравнению:

$$\text{ОИР (\%)} = \frac{C - T}{C} \cdot 100, \quad (1)$$

где С и Т - средняя масса опухоли соответственно контрольной и подвергнутой лечению группы.

Полученные результаты приведены в табл. 3-7. Для сравнения использовано известное соединение цисплатин (ЦДП) и известное соединение по патенту США № 4410544.

Испытание 2.

Испытание *in vivo* противоопухолевой активности против ракового новообразования колон 26.

Небольшие кусочки опухоли колон 26 (1-2 мм³) имплантируют подкожно в боковой области живота мужских особей мышей штамма CDF₁/Crj (возраст 7 недель). Спустя 4 дня после имплантации мыши с почти одинаковым размером опухоли разделяют на группы по 5-6 зверьков в каждой группе, и каждой мыши внутрибрюшинно вводят испытуемое соединение на 4, 6 и 8-й день после имплантации в дозировке 40 мг/кг в день. Через четырнадцать дней после имплантации каждую мышь умерщвляют и взвешивают опухоль каждой мыши для подсчета ОИР по уравнению (1).

Полученные результаты приведены в табл. 4.

Испытание 3.

Сравнение *in vitro* способности связываться белками плазмы испытуемых соединений.

Раствор испытуемого соединения добавляют к плазме, полученной от крыс штамма SD в отношении по объему 1:19, что соответствует 5 мкг/мл Pt. Полученную смесь инкубируют в темноте при 37°C. В заранее обусловленное время из смеси отбирают образцы, которые фильтруют через мембраны из молекулярных сит при центрифугировании. Содержание Pt в фильтрате (несвязанная Pt) определяют с помощью атомной абсорбционной спектрофотометрии.

Полученные результаты приведены в табл. 5.

Испытание 4.

Определение побочных эффектов.

Мужским особям мышей штамма BDF₁/Crj (возраст 6 недель) вводят внутрибрюшинно испытуемое соединение и спустя 1, 3 и 5 дней после введения по 3 мыши умерщвляют с целью определения массы тела и уровня мочевинового азота в крови (сокращение КМА).

Полученные результаты (масса тела и КМА) приведены в табл. 6.

Из результатов, полученных в испытаниях 1 и 2 (табл. 3 и 4), можно видеть, что предлагаемые соединения проявляют более сильную противоопухолевую активность и они эффективны в более широком интервале дозировок по сравнению с теми же показателями для ЦДП.

Кроме того, несмотря на то, что комплексные соединения платины связы-

ваются белками плазмы с образованием неактивных форм, предлагаемые соединения проявляют значительно более низкую склонность к связыванию белками плазмы по сравнению с ЦДЛП. Предлагаемые соединения обладают пониженной токсичностью и высокой растворимостью в воде, и могут применяться в противоопухолевой терапии.

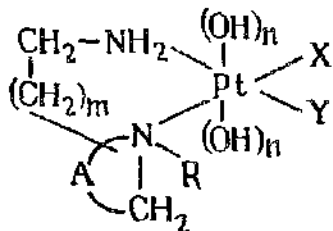
Результаты испытаний на противоопухолевую активность против колон 26 карциномы приведены в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что известное соединение обладает гораздо меньшей противоопухолевой активностью по сравнению с любым предлагаемым соединением.

Кроме того, в связи с противоопухолевой активностью в дозировке, примерно равной МПД (максимально переносимая дозировка), каждое из предлагаемых соединений проявляет противоопухолевую активность, приближающуюся к 100%, в то время как для известного соединения этот показатель равен менее 60%.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

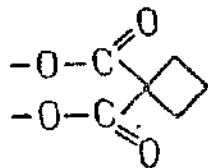
Способ получения комплексных соединений платины общей формулы I



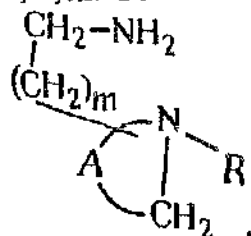
где A - C₁-C₃-алкилен;

R - водород или отсутствует;

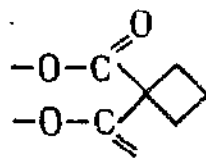
X и Y - галоген, или вместе образуют радикал формулы



n, m - 0 или 1 при условии, когда n=1, X и Y - галоген, отличающийся тем, что производное диамина формулы II



где A, R, m имеют указанные значения, подвергают взаимодействию платина(II) калийхлоридом с получением соединения общей формулы (Ia), где n=0, X и Y - галоген, и выделением его или, в случае необходимости, обрабатывают его перекисью водорода, с получением целевого продукта (Ib), где n=1, X и Y - галогенид, либо обрабатывают соединение (Ia) нитратом серебра с последующей обработкой полученного динитрата циклобутан-1,1-дикарбоновой кислотой с получением целевого продукта общей формулы (Iв), где n=0, X и Y - вместе -



2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что производное диамина подвергают взаимодействию с эквимольным количеством платина(II) калийхлоридом в водной среде при комнатной температуре 3 ч или один день.

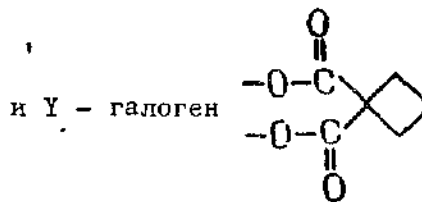
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (Ia) подвергают взаимодействию с избытком перекиси водорода в водной среде при 20-80°C в течение 0,5-1 ч.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (Ia) подвергают взаимодействию с нитратом серебра в молярном соотношении 1:2 при комнатной температуре, в водной среде в течение трех дней.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что динитрат подвергают взаимодействию с эквимольным количеством дикарбоновой кислоты в водной среде при комнатной температуре в течение четырех дней.

П р и о р и т е т н о п р и з н а к а м:

12.09.84 при A - C₃-алкилен, X.



n - 1, 0;
m - 0, 1; R-H или R - отсутствует,
22.01.85 при A - C₁-алкилен, X

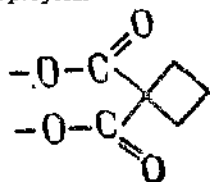
11

1570649

12

и Y - галоген, n = 1, m = 0, R - водород.

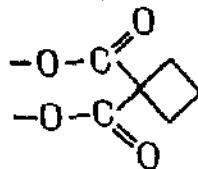
25.04.85 при A - C₂-алкилен, X и Y - галоген, n = 1, m = 0, R - водород или X и Y вместе образуют радикал формулы



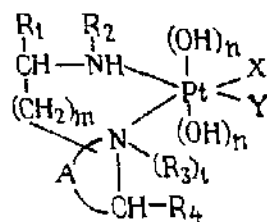
n = m = 0, R - водород.

01.08.85 при A - C₂-алкилен,

X и Y вместе образуют радикал формулы

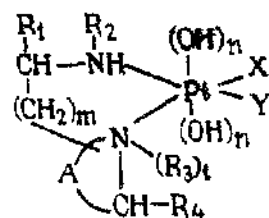


m = n = 0, R - водород.



Т а б л и ц а 1

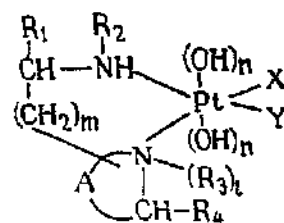
Соединение	R ₁	R ₂	m	n	-X -Y		Формула молекулы	T _{пл} , °C	Элементный анализ, %			ИК-спектр (KBr), ν _{макс} , см ⁻¹
									C	H	N	
4	CH ₃	H	0	0			C ₄₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ Pt	253-257*	31,92 31,72	4,46 4,48	6,20 6,16	3140, 3060 (=NH), 1630, 1600 (>C=O)
5	H	CH ₃	0	0	"	"	C ₄₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ Pt	272-277*	31,92 31,87	4,46 4,40	6,20 6,19	3140 (=NH), 1610, 1660 (>C=O)
6	H	CH ₂ CH ₃	0	0	"	"	C ₄₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ Pt	270-277*	33,54 33,49	4,76 4,56	6,02 6,05	3140 (=NH), 1610, 1660 (>C=O)
7	H	H	0	0	"		C ₄₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ Pt	234-237	31,92 31,65	4,46 4,50	6,20 6,25	3150, 3070 (=NH), 1630, 1595 (>C=O)
8	H	CH ₃	0	0	"	"	C ₄₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ Pt	260-263*	33,54 33,51	4,76 4,77	6,02 6,13	3110 (=NH), 1625, 1655 (>C=O)
9	H	H	0	0			C ₄₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ Pt	264-274*	33,54 33,47	4,76 4,62	6,02 5,92	3150, 3080 (=NH), 1620 (>C=O)
10	H	H	0	0	"		C ₄₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	220-245*	28,36 28,33	3,81 3,77	6,62 6,59	3170, 3100 (=NH), 1640, 1600 (>C=O)
11	H	H	0	0			C ₄₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ Pt	271-275*	21,93 21,73	3,15 3,15	7,31 7,51	3120 (=NH), 1690, 1665, 1635, 1600 (>C=O)
12	CH ₃	H	0	0	"	"	C ₄₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt	263-270*	24,17 23,92	3,55 3,65	7,05 7,04	3120 (=NH), 1690, 1660, 1630, 1605 (>C=O)



Соединение	R ₁	R ₂	m	n	-X -Y		Формула молекулы	Т _{пл} , °C	Элементный анализ, %			ИК-спектр (KBr), ν _{макс} , см ⁻¹
									C	H	N	
13	H	CH ₃	0	0	"	"	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt	277-281*	24,17	3,55	7,05	3120 (=NH), 1638, 1662, 1691 (>C=O)
									24,11	3,53	7,01	
14	H	CH ₂ CH ₃	0	0	"	"	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	265-270*	26,27	3,92	6,81	3120 (=NH), 1660, 1690 (>C=O)
									26,21	3,85	6,63	
15	H	CH ₃	0	0			C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	259-268*	26,27	3,92	6,81	3140 (=NH), 1645, 1670, 1690 (>C=O)
									26,22	3,89	6,75	
16	H	H	1	0	"	"	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt	205-215*	24,17	3,55	7,05	3135, 3210 (=NH), 1655, 1698 (>C=O)
									24,11	3,47	7,13	
17	H	H	0	0	"		C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	264-269*	26,27	3,92	6,81	3080, 3155 (=NH), 1650, 1670, 1695 (>C=O)
									26,18	3,83	6,57	
18	H	H	0	0	"		C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	275-285*	26,27	3,92	6,81	3250, 3220, 3140 (=NH), 1700, 1680, 1660, 1615 (>C=O)
									26,30	3,86	6,55	

*Точка плавления с разложением.

Таблица 2



Соединение	R ₁	R ₂	m	n	-X -Y		Брутто-формула	Т.пл., °C	Элементный анализ, %			ИК-спектр (KBr), ν _{макс} , см ⁻¹
									C	H	N	
20	H	H	0	1	-Cl -Cl		C ₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	220-230*	15,00	3,53	7,00	540 (Pt-O)
									15,19	3,37	6,90	
21	CH ₃	H	0	1	"	"	C ₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	>300	17,39	3,89	6,76	545 (Pt-O)
									17,27	3,78	6,68	
22	H	CH ₃	0	1	"	"	C ₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	200-205*	17,39	3,89	6,76	540 (Pt-O)
									17,22	3,84	6,51	
23	H	H	0	1	"		C ₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	225-232*	17,39	3,89	6,76	540 (Pt-O)
									17,09	3,81	6,59	
24	H	H	0	1	"		C ₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	183-185*	19,63	4,24	6,54	530 (Pt-O)
									19,70	4,16	6,51	
25	H	H	0	1	-Cl -Cl		C ₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	199-201*	19,63	4,24	6,54	535 (Pt-O)
									19,60	4,17	6,25	
26	H	H	1	1	"		C ₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	190-195*	17,39	3,89	6,76	545 (Pt-O)
									17,17	3,95	6,65	
27	H	H	0	1	"		C ₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ Pt	220-240*	9,68	2,71	7,53	540 (Pt-O)
									9,63	2,71	2,42	

*Точка плавления с разложением.

Т а б л и ц а 3

Соединение	Дозировка, мг/кг	ОИР, %
1	2	3

1	40	79
	60	87
	80	98
	120	97
	160	Гибель
2	40	73
	60	88
	80	94
	120	98
	160	Гибель
3	40	70
	60	85
	80	90
	120	95
	160	Гибель
10	40	80
	60	88
	80	98
	120	98
	160	99
19	40	60

Продолжение табл. 3

1	2	3
20	60	77
	80	85
	120	92
	160	95
	40	70
26	60	76
	80	88
	120	91
	160	Гибель
	40	56
27	60	68
	80	71
	120	83
	160	86
	40	31
ЩДП	60	58
	80	63
	120	75
	160	88
	4	26
	6	51
	8	62
	12	79
	16	Гибель

Т а б л и ц а 4

Соединение	ОИР, %
1	2

1	98
2	99
3	95
10	99
20	82

1	2
21	91
23	87
24	90
25	85
26	85

Т а б л и ц а 5

Соединение	Время инкубирования, ч			
	1	4	8	24
1	2	9	14	38
20	9	7	11	15
26	12	10	3	14
ЦДП	16	62	86	93

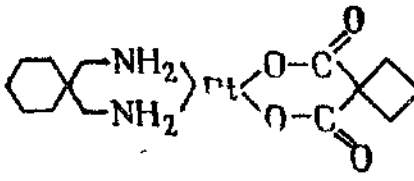
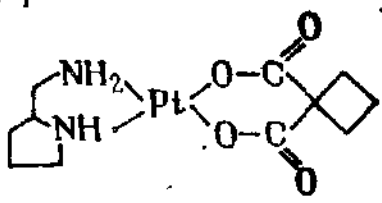
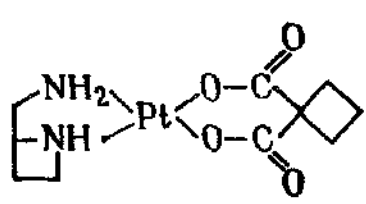
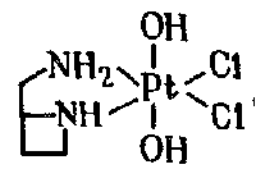
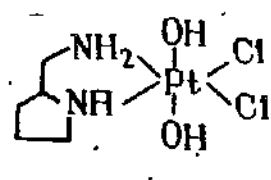
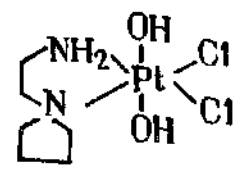
Т а б л и ц а 6

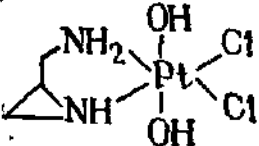
Объект измерения	Дозировка соединения, мг/кг	Дни после введения		
		1	3	5
Масса тела, г (средние стандартные отклонения)	Контроль (-)	23,6±1,0	23,7±1,4	24,4±1,4
	Соединение 2 (60)	23,1±1,4	19,9±1,6**	17,9±1,1**
	Соединение 3 (60)	23,4±1,5	20,1±1,3**	17,5±0,7**
	ЦДП (12)	24,6±1,1	22,55±1,1	19,0±1,5**
КМА, мг/кг (средние стандартные отклонения)	Контроль (-)		17,10±4,35	
	Соединение 2 (60)	20,0±2,6	17,7±3,1	15,4±5,5
	Соединение 3 (60)	18,3±3,1	13,8±1,8	13,8±7,6
	ЦДП (12)	23,3±4,7*	38,5±28,9	65,2±31,5**

*p < 0,05.

**p < 0,01.

Т а б л и ц а 7

Соединение	Формула	Доза, мг/кг	ОИР, %
1	2	3	4
Известное		40	14
		80	45
			59
		МПД	
Предлагаемое по примеру 1		40	79
		80	98
			97
		МПД	
10		40	80
		80	98
			99
		МПД	
19		40	60
		80	85
			95
		МПД	
20		40	70
		80	88
			91
		МПД	
26		40	56
		80	71
			86
		МПД	

1	2	3	4
27		40	31
		80	63
		МПД	88

Редактор Н. Рогулич Составитель О. Смирнова
 Техред Л. Сердюкова Корректор М. Кучерявая

Заказ 1461

Тираж 305

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

