

Antitumoraktive Platin(II)-Komplexe mit substituierten 2-Aminomethylpyridin-Liganden

Henri Brunner* und Georg Nerl

Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg, D-8400 Regensburg

Erwin v. Angerer und Norbert Knebel

Institut für Pharmazie, Universität Regensburg, D-8400 Regensburg

Eingegangen am 8. August 1990

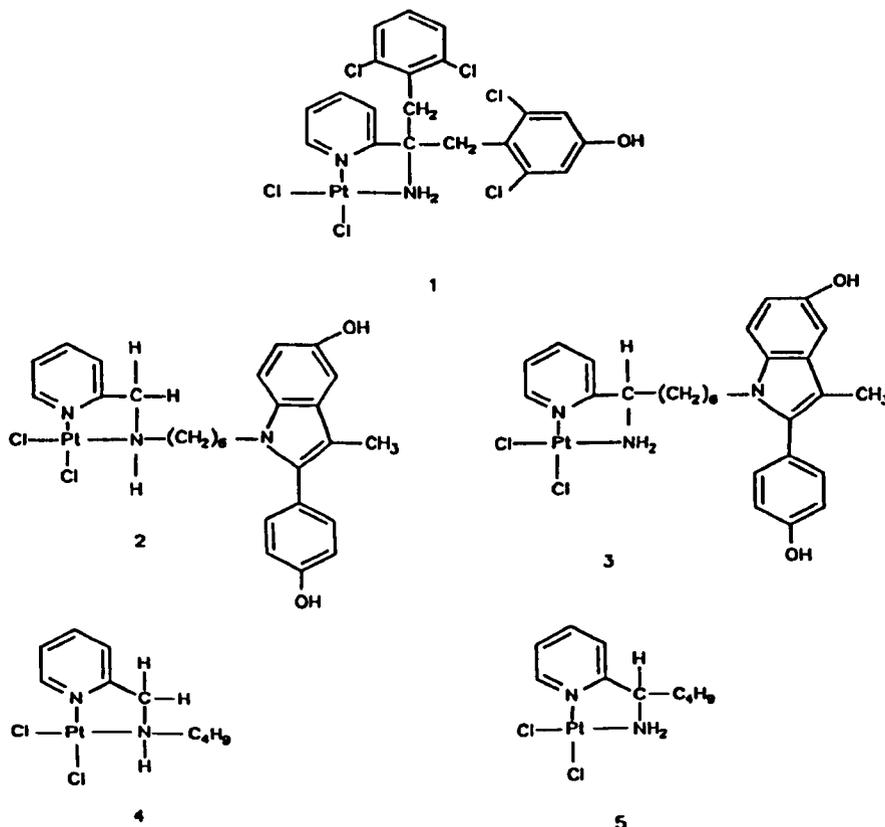
Durch Umsetzung von K_2PtCl_4 mit den 2-Aminomethylpyridinliganden 9, 14 und 22 sind die entspr. Dichloroplatin(II)-Komplexe 3-5 erhältlich. Die Verbindungen 3 und 22 zeigen beachtliche Bindungsaffinitäten zum Estrogenrezeptor. Gegen den hormonunabhängigen Tumor P388 der CD_2F_1 -Maus erwiesen sich die Platin(II)-Komplexe 4 und 5 als schwach wirksam, Komplex 3 ist unwirksam. An der hormonunabhängigen MDA-MB 231-Zelllinie ist mit den Verbindungen 3-5, 9, 14 und 22 keine signifikante Wirkung erkennbar. An der hormonabhängigen MCF-7-Zelllinie zeigen die Verbindungen 3-5, 9, 14 geringe Antitumorwirkung, der Ligand 22 dagegen hemmt stark.

Antitumor-active Platinum(II) Complexes with Substituted 2-Aminomethylpyridine Ligands

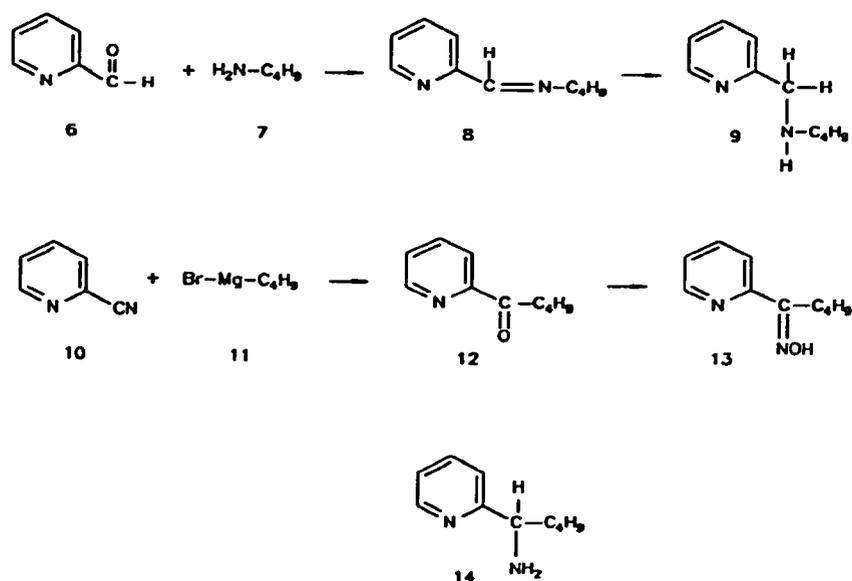
Reaction of K_2PtCl_4 with the substituted 2-aminomethylpyridines 9, 14, and 22 affords the corresponding dichloroplatinum(II) complexes 3-5. Compounds 3 and 22 show remarkable relative binding affinities for the estrogen receptor. Towards the hormone-independent P388-tumor of the CD_2F_1 -mouse the platinum(II) complexes 4 and 5 are weakly active, complex 3 is inactive. Towards the hormone-independent MDA-MB 231-cell line, compounds 3-5, 9, 14, and 22 exhibit no significant antitumor activity. Towards the hormone-dependant MCF-7 cell line, compounds 3-5, 9, 14 show weak antitumor activity, whereas compound 22 exhibits strong inhibition.

Aryl- bzw. benzylsubstituierte 2-Aminomethylpyridin-dichloroplatin(II)-Komplexe wie z.B. 1 wurden bereits beschrieben und an diversen Tumormodellen eingehend untersucht^{1,2}. Dabei zeigten sich im uterotropen Test gute östrogene Eigenschaften, wogegen cytotoxische Effekte, untersucht an

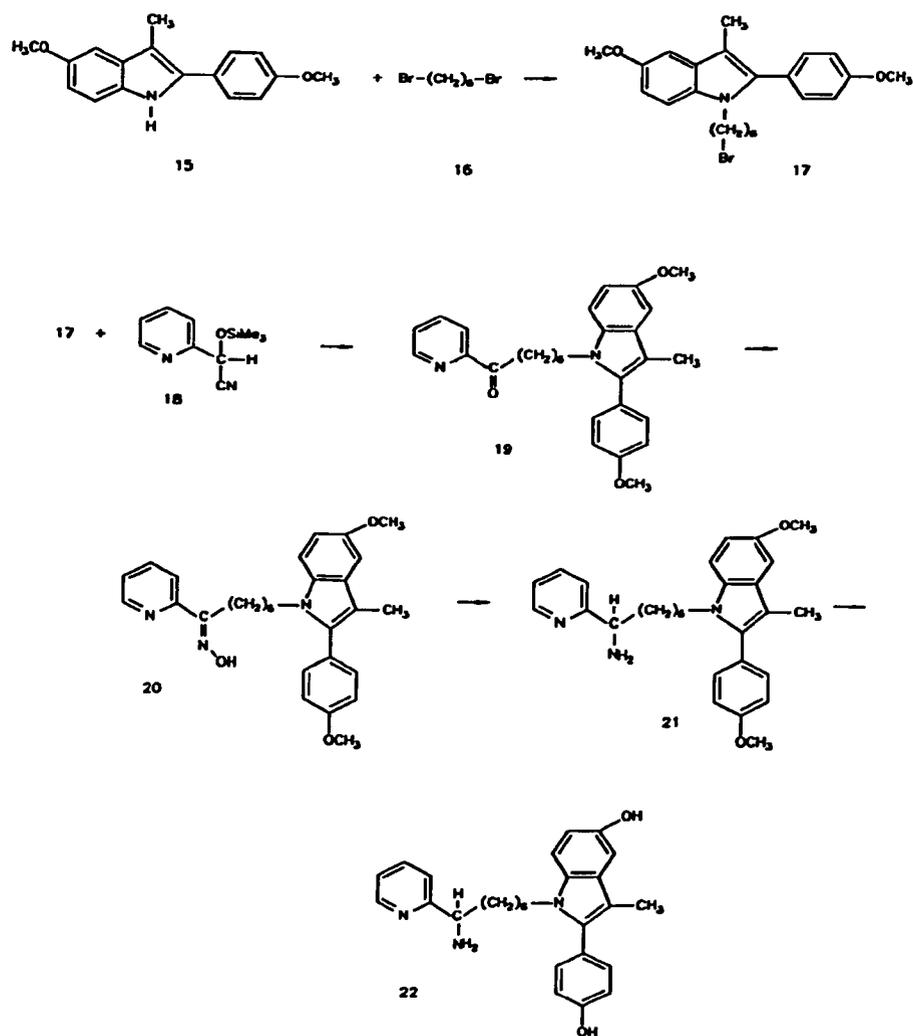
der Zelllinie MDA-MB 231 und *in vivo* an der Leukämie P388, nur in geringem Maß erkennbar waren. Dichloroplatin(II)-Komplexe von substituierten 2-Phenylindolen wiesen beim Uterusgewichtstest wie auch an der hormonunabhängigen Zelllinie MDA-MB 231 geringe Wirkung auf, dage-



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

gen signifikante Hemmung an den hormonabhängigen Modellen MCF-7 und MXT³). Durch Kombination von 2-Aminomethylpyridin mit substituierten 2-Phenylindolen über einen Alkylspacer wurden Verbindungen wie 2 dargestellt, die im uterotrophen Test deutliche östrogene Eigenschaften besitzen und sowohl an der hormonabhängigen Zelllinie MCF-7 als auch im hormonabhängigen in-vivo-Test MXT starke Hemmeffekte aufweisen⁴).

Es ist bekannt, daß sich die tumorhemmenden Eigenschaften von Platinkomplexen beim Übergang von Liganden mit sekundären Aminogruppen zu primären Aminogruppen steigern lassen^{5,6}). Unser Ziel war es daher, den Indolstrukturteil mit dem Aminomethyl-C des 2-Aminomethylpyridingerüsts zu verknüpfen. Der Komplex 3 mit dem primären Aminliganden sollte in seinen tumorhemmenden Eigenschaften den Komplex 2 mit dem sekundären Aminliganden übertreffen.

In den Verbindungen 2 und 3 ist das substituierte Indol vom 2-Aminomethylpyridin durch einen *n*-Alkylspacer getrennt. Um den Einfluß von *n*-Alkylgruppen am 2-Aminomethylpyridinliganden festzustellen, wurden als Modells-substanzen die Komplexe 4 und 5 mit *n*-Butylsubstituenten dargestellt und in die Untersuchungen einbezogen.

Synthesen

Die Darstellung des sekundärenamins 9 erfolgt aus 2-Pyridinaldehyd 6 und *n*-Butylamin 7 über das Imin 8, das mit NaBH₄ zu 9 reduziert wird.

Zur Synthese des primärenamins 14 wird 2-Cyanopyridin 10 mit *n*-Butylmagnesiumbromid 11 zum Keton 12 umgesetzt, das mit H₂NOH in das Oxim 13 überführt wird. 13 wird mit Zink in ethanolisch-ammoniakalischer Lösung zum Amin 14 reduziert.

N-6-Bromhexyl-5-methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-indol (17) wird durch Reaktion von 5-Methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-indol 15 mit 1,6-Dibromhexan 16 dargestellt. 2-Pyridinaldehyd (6) wird mit dem Umpolungsreagens Me₃SiCN⁷) zu 2-Pyridyltrimethylsilyloxyacetoneitril 18 umgesetzt, aus dem in einer nucleophilen Acylierung mit 17 das Keton 19 dargestellt wird. 19 wird analog der Sequenz zur Bildung von 14 über das Oxim 20 in das primäre Amin 21 überführt. Die abschließende Stufe zur Bildung der Dihydroxyverbindung 22 stellt die Etherspaltung der beiden Methoxygruppen in 21 mit BBr₃ dar.

Die Komplexierung der Liganden 9 und 14 zu den PtCl₂-Komplexen 4 und 5 erfolgt mit K₂PtCl₄ in Wasser, die Komplexierung von 22 zum Komplex 3 mit K₂PtCl₄ im Gemisch DMF/Wasser.

Tab. 1: Antitumoreffekt der Verbindungen 3, 4, 5, 9, 14 und 22 an der hormonunabhängigen menschlichen Mammatumorzelllinie MDA-MB 23

Verbindung	T/C, %		
	Konzentrationen (mol/l)		
	1x10 ⁻⁵	5x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁶
3	92	98	101
4	79	-a)	95
5	69	-a)	81
9	92	-a)	92
14	93	-a)	97
22	65	76	92

a) nicht durchgeführt

Tab. 2: Antitumoreffekt der Platin(II)-Komplexe 3, 4 und 5 an der Leukämie P 388 der Maus

Verbindung	Dosis ^{a)} (mol/kg x 10 ⁻⁵)	G ^{c)} (g)	mediane	
			Überlebenszeit (d)	T/C, %
3	1 ^{b)}	+0.8	11	110
	2 ^{b)}	+1.1	11	110
	4 ^{b)}	+0.6	10	100
4	1	+0.7	14	140
	2	+0.3	14	140
	4	-0.7	13.5	135
5	1	+0.5	16	160
	2	+0.3	15	150
	4 ^{b)}	+0.5	16	160

a) Die Verbindungen wurden ip als Lösung in Polyethylenglycol 400/doppelt physiologische NaCl-Lösung an den Tagen 1, 5 und 9 appliziert.

b) als Suspension appliziert.

c) G = Körpergewichtsdifferenz (Tag 1 - Tag 5) der behandelten Tiere.

Pharmakologische Ergebnisse

Zunächst wurde die Affinität von **3** und **22** zum Östrogenrezeptor bestimmt⁸⁾. Unter Verwendung von Kalbsuteruscytosol wurde für **22** eine relative Bindungsaffinität (RBA-Wert) von 10.1 und für **3** von 5.3 ermittelt (RBA-Wert Östradiol = 100). Somit weisen sowohl der freie Ligand **22** als auch der Platin(II)-Komplex **3** eine deutliche Affinität zum Östrogenrezeptor auf.

Zum Nachweis der tumorhemmenden Eigenschaften wurden die Verbindungen **3**, **4**, **5**, **9**, **14** und **22** an der hormonunabhängigen MDA-MB 231-Mammatumorzelllinie *in vitro* geprüft⁹⁾. Dabei zeigen die Verbindungen **3**, **9** und **14** keine, die Verbindungen **4**, **5** und **22** schwache Antitumoraktivität (Tab. 1).

Als weiteres hormonunabhängiges Testmodell wurde die lymphocytische Leukämie P 388 der Maus gewählt, die sehr sensitiv gegenüber Platinkomplexen ist¹⁰⁾. Demgemäß wurden nur die Komplexe **3**, **4** und **5** an diesem Modell auf tumorhemmende Wirkung untersucht.

Tab. 2 zeigt, daß die Wirkung beim Übergang vom sekundären Aminderivat **4** zum primären Aminderivat **5** zunimmt. Überraschend ist allerdings, daß der Komplex **3** am P 388 Modell keinerlei Wirkung aufweist. Bei dem zu **3** analogen Platin(II)-Komplex **2** ist allerdings bei vergleichbaren Konzentrationen ebenfalls keine Wirkung festzustellen⁴⁾.

Die Antitumorwirkung an einem hormonabhängigen Modell wurde an der menschlichen Brustkrebszelllinie MCF-7 untersucht¹¹⁾ (Tab. 3).

Tab. 3: Antitumoreffekt der Verbindungen **3**, **4**, **5**, **9**, **14** und **22** an der hormonabhängigen Zelllinie MCF-7

Verbindung	T/C, % ^{a)}		
	Konzentrationen		
	1x10 ⁻⁵	5x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁶
3	74	71	90
4	53	88	104
5	32	66	84
9	32	81	81
14	90	94	107
22	8	42	60

a) T/C, %: Masse der behandelten Zellen / Masse der Kontrollzellen x 100

Beim MCF-7-Tumormodell werden gute Hemmeffekte nur in den höchsten Konzentrationen erreicht. Außer beim Paar **5/14** sind die freien Liganden den entspr. Platin(II)-Komplexen überlegen. Erwartungsgemäß weist der indolylsubstituierte Ligand **22** in allen Konzentrationsbereichen eine deutlich stärkere Wirkung auf als die *n*-butylsubstituierten Verbindungen **9** und **14**.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Degussa AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Elementaranalysen: Analytisches Laboratorium Univ. Regensburg.- ¹H-NMR: Varian EM 360-L (60 MHz), Bruker WM 250 (250 MHz), TMS als interner Standard.- IR: Beckman IR 4240.- Schmelzpunktmessungen in abgeschmolzenen Kapillarröhrchen.

N-n-Butyl-2-pyridinaldimin (**8**)

0.1 mol (10.7 g) 2-Pyridinaldehyd (**6**) und 0.1 mol (7.3 g) *n*-Butylamin (**7**) werden mit 200 ml absol. Ether unter Rückfluß erhitzt. Zur Entfernung des bei der Iminbildung entstehenden Wassers wird Na₂SO₄ als Trocknungsmittel direkt in das Reaktionsgefäß gegeben. Nach 5 h Rückfluß filtriert man und zieht den Ether ab. Das Imin **8** bleibt als gelbes Öl zurück. Ausb. 14.74 g (91%).- ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.4-1.2 (m; 7H, C₃H₇), 2.65 (t; 2H, NCH₂), 6.9-8.5 (m; 5H, Py und CHN).

2-(*N-n*-Butylaminomethyl)-pyridin (**9**)

85 mmol (13.75 g) *N-n*-Butyl-2-pyridinaldimin (**8**) werden in 100 ml Ethanol aufgenommen und auf -10°C gekühlt. In Zeitabständen von ca. 5 min gibt man 150 mmol (5.67 g) NaBH₄ in Portionen von ca. 0.5 g zu. Nach 2 h Rühren läßt man auf Raumtemp. kommen und rührt 3 h weiter. Nun wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 70 ml Wasser hydrolysiert. Anschließend extrahiert man mit 3 x 80 ml Ether und trocknet über MgSO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt i. Ölpumpenvak. destilliert. Ausb. 7.53 g (54%), gelbliches Öl.- C₁₀H₁₆N₂ (164.3) Ber. C 73.1 H 9.82 N 17.1 Gef. C 72.8 H 9.71 N 17.3.- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.55-7.15 (m; 4H, Py), 3.90 (s; 2H, PyCH₂); 2.66 (t; J = 7 Hz, 2H, NCH₂), 1.96 (s; 1H, NH), 1.53-1.38 (m; 4H, CH₂CH₂), 0.91 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₃).

2-Pyridyl-*n*-butyl-*keton* (**12**)

Zu einer Lösung von 0.20 mol (32.26 g) *n*-Butylmagnesiumbromid in 220 ml absol. THF tropft man langsam bei Raumtemp. die Lösung von 0.18 mol (18.74 g) 2-Cyanopyridin in 100 ml absol. THF. Die graue Suspension verfärbt sich dabei nach tiefbraun. Nach 10 h Rückflußerhitzen läßt man abkühlen, hydrolysiert mit 3N HCl bis pH 3 und rührt 4 h weiter. Nun wird mit 3N NaOH auf pH 10 gebracht und die org. Phase abgetrennt. Nach Trocknung über MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand bei 18 Torr destilliert. Ausb. 11.09 g (38%), gelbliches Öl.- ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.4-1.0 (m; 7H, C₃H₇), 2.27 (t; J = 7 Hz, 2H, COCH₂), 6.3-7.8 (m; 4H, Py).

2-Pyridyl-*n*-butyl-*ketoxim* (**13**)

Zur Lösung von 65 mmol (10.61 g) 2-Pyridyl-*n*-butyl-*keton* (**12**) in 30 ml EtOH werden 105 mmol (7.23 g) Hydroxylaminhydrochlorid in 15 ml H₂O gegeben. Dazu gibt man unter leichter Kühlung 325 mmol (13.03 g) NaOH, gelöst in 30 ml Wasser, wobei sich die Lösung rötlich verfärbt. Nach 3 h Rückfluß läßt man auf Raumtemp. kommen und neutralisiert mit halbkonz. HCl. Dabei scheidet sich eine organische Phase ab, die mit 3 x 100 ml Ether ausgeschüttelt wird. Man zieht das Lösungsmittel nach Trocknen über MgSO₄ ab und erhält Produkt **13**. Ausb. 9.27 g (80%), rotes Öl.- ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.9-1.8 (m; 9H, C₄H₉), 7.3-8.1 (m; 4H, Py).

2-(1-Amino-*n*-pentyl)-pyridin (**14**)

50 mmol (8.91 g) 2-Pyridyl-*n*-butyl-*ketoxim* (**13**) und 350 mmol (22.89 g) Zn-Staub werden mit 250 ml konz. NH₃ (25%) und 80 ml EtOH (99%) 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird filtriert, der Rückstand mit Ether gewaschen, das Filtrat mit 3 x 100 ml Ether ausgeschüttelt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt **14** als gelbliches Öl. Ausb. 12.3 g (75%).- C₁₀H₁₆N₂ (164.3) Ber. C 73.1 H 9.82 N 17.1 Gef. C

73.2 H 9.77 N 17.2.- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14-8.56 (m; 4H, Py), 3.93 (t; J = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.76 (m; 2H, NH), 1.27 (m; 9H, C₄H₉).

5-Methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-indol¹² (15)

0.4 mol (46.29 g) p-Anisidin werden in 70 ml *N,N*-Dimethylanilin vorgelegt und auf 180°C erhitzt. Zur heißen Lösung tropft man unter kräftigem Rühren 0.12 mol (29.17 g) 2-Brom-4'-methoxypropionphenon, gelöst in 200 ml Xylol. Nach beendeter Zugabe wird 2 h in der Hitze weitergerührt. Man läßt abkühlen und versetzt mit 500 ml Essigester. Zur Abtrennung des überschüssigen Anisidins wird einmal mit 450 ml und zweimal mit 200 ml 2N HCl extrahiert. Die wäßrigen Phasen werden mit 200 ml Essigester ausgeschüttelt und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels verbleibt als Rohprodukt eine zähe, braune Masse, die über Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert wird. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol (99%) kann das DC- und analysenreine Produkt 15 als farblose Kristallnadeln erhalten werden. Ausb. 13.15 g (41%).- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83 (s; 1H, NH), 7.17 (m; 7H, Ar), 3.88, 3.82 (2s; 6H, OCH₃), 2.37 (s; 3H, CH₃).

N-6-Bromhexyl-5-methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)indol¹³ (17)

70 mmol (1.68 g) NaH werden in 200 ml absol. DMF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man langsam die Lösung von 40 mmol (10.69 g) des Indols 15 in 100 ml absol. DMF. Nach beendeter Zugabe rührt man bei 0°C weiter, bis die Gasentwicklung beendet ist (ca. 1 h). Die erhaltene Suspension tropft man bei 0°C zur Lösung von 55 mmol (13.42 g) 1,6-Dibromhexan (16) in 100 ml absol. DMF. Anschließend rührt man 1 h bei 0°C und 3 h bei Raumtemp.. Mit ca. 100 ml Wasser wird nicht umgesetztes NaH zerstört, dann wird der Ansatz mit 3 x 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt als Rohprodukt ein braunes Öl, das über Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert wird. Man erhält 17 in Form farbloser Kristalle. Ausb. 8.77 g (51%).- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 (m; 7H, Ar), 4.00 (t; J = 7 Hz, 2H, NCH₂), 3.81 (s; 6H, OCH₃), 3.16 (t; J = 7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.18 (s; 3H, CH₃), 1.53 (m; 8H, (CH₂)₄).

2-Pyridyl-[*N*-*n*-hexyl-5-methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)]-indolyketon (19)

Zu einer Lösung von 20 mmol (2.17 g) Lithiumdiisopropylamid in 30 ml absol. THF tropft man bei -78°C die Lösung von 20 mmol (4.13 g) 2-Pyridyltrimethylsilyloxyacetoneitril⁷⁾ (18) in 4 ml absol. THF. Die Lösung färbt sich dabei tiefrot. Nach der Zugabe wird ca. 30 min gerührt. Anschließend tropft man langsam die Lösung von 20 mmol (8.60 g) Bromhexylindol 17 in 30 ml absol. THF zu und beläßt den Ansatz unter Rühren 10 h bei -78°C. Nachdem sich die Mischung auf Raumtemp. erwärmt hat, rührt man die klare rote Lösung 10 h, hydrolysiert schließlich mit 40 ml 2N HCl und 20 ml Methanol und rührt 12 h bei Raumtemp. Nun macht man mit 2N NaOH schwach alkalisch und extrahiert mit 1 x 100 ml und 3 x 50 ml Methylenchlorid. Nach Trocknung der vereinigten org. Phasen über MgSO₄ und Entfernung des Lösungsmittels wird über Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert. Das Produkt wird 1 x aus Ethanol (99%) umkristallisiert: DC- und analysenreines Keton 19, weiße Nadeln. Ausb. 4.23 g (47%).- ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.43-8.65 (m; 4H, Py), 7.08 (m; 7H, Ar), 3.96 (t; J = 7.5 Hz, 2H, NCH₂), 3.88, 3.85 (2s; 6H, OCH₃), 3.12 (t; J = 7.4 Hz, 2H, COCH₂), 2.19 (s; 3H, CH₃), 1.58, 1.22 (2m; 8H, (CH₂)₄).

2-Pyridyl-[*N*-*n*-hexyl-5-methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)]-indolyketoxim (20)

11 mmol (4.98 g) 2-Pyridyl-hexylindolyketon 19, 20 mmol (1.39 g) H₂NOH-HCl und 55 mmol NaOH werden in einem Gemisch aus 30 ml

EtOH und 40 ml H₂O 12 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung analog zum 2-Pyridyl-*n*-butylketoxim (13) erhält man 20 als gelbes Öl. Ausb. 4.73 g (91%).

N-[7-(2-Pyridyl)-7-aminoheptyl]-5-methoxy-3-methyl-2-(4-methoxyphenyl)-indol (21)

10 mmol (4.70 g) 2-Pyridyl-hexylindolyketoxim 20 und 70 mmol (4.57 g) Zn-Staub werden mit 40 ml Ethanol (99%) und 60 ml konz. NH₃ (25%) vereinigt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert und der Rückstand mit 50 ml Methylenchlorid gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 50 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Essigester/Triethylamin 5:1). Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen i. Hochvak. erhält man 21 als beiges Pulver. Ausb. 2.05 g (45%).- ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.46-6.76 (m; 11 H, Ar), 3.95 (t; J = 7.2 Hz, 2H, NCH₂), 3.82, 3.79 (2s; 6H, OCH₃), 3.72 (t; J = 6.7 Hz, 1H, NCH), 2.11 (s; 3H, CH₃), 1.23 (m; 12 H, (CH₂)₅, NH₂).

N-[7-(2-Pyridyl)-7-aminoheptyl]-5-hydroxy-3-methyl-2-(4-hydroxyphenyl)indol (22)

4.4 mmol (2.01 g) 21 werden in 150 ml absol. Methylenchlorid auf -78°C gekühlt. Dazu tropft man langsam und unter kräftigem Rühren 35 mmol (8.75 g) BBr₃ in 80 ml absol. Methylenchlorid. Nach 3 h in der Kälte läßt man auf Raumtemp. erwärmen und rührt 20 h. Anschließend wird noch 2 h rückfließend erhitzt, dann vorsichtig unter Eiskühlung mit Methanol hydrolysiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels rührt man den öligen Rückstand in gesättigter NaHCO₃-Lösung 30 min und filtriert ab. Der Niederschlag wird 16 h mit 150 ml Triethylamin/Ether 2:1 zum Rückfluß erhitzt. Abschließend entfernt man die Lösungsmittel und nimmt den Rückstand in Wasser auf. Das Rohprodukt kann als braungelbes Pulver abgesaugt werden. Die Chromatographie über Kieselgel (Methanol) liefert 22 als beiges Kristallpulver. Ausb. 1.07 g (57%).- C₂₇H₃₁N₃O₂ (429.5) Ber. C 75.5 H 7.28 N 9.8 Gef. C 75.1 H 7.09 N 9.3.- ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.54 (m; 11 H, Ar), 3.89 (m; 2H, NCH₂), 3.77 (t; J = 6.7 Hz, 1H, CHN) 2.05 (s; 3H, CH₃), 1.78-0.87 (m; 12 H, (CH₂)₅, NH₂).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Dichloroplatin(II)-Komplexe

1 mmol des Liganden wird in 10 ml H₂O vorgelegt. Unter Rühren wird die Lösung von 1 mmol (0.42 g) K₂PtCl₄ in 10 ml H₂O zugetropft. In Abständen von ca. 30 min wird der pH-Wert nötigenfalls mit N NaOH auf pH 6-7 nachgestellt. Bleibt der pH-Wert über längere Zeit konstant, saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit 2N HCl und viel Wasser nach und trocknet schließlich i. Hochvak. bei 80°C. Die Komplexe fallen als blaßgelbe Pulver an.

2-(*N*-Butylaminomethyl)-pyridin-dichloroplatin(II) (4)

Ausb. 0.29 g (67%). Schmp. >250°C - C₁₀H₁₆Cl₂N₂Pt (430.0) Ber. C 27.9 H 3.75 N 6.5 Gef. C 27.8 H 3.73 N 6.2.- ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.05-7.51 (m; 4H, Py), 7.03 (s; 1H, NH), 4.35-4.10 (m; 2H, PyCH₂), 2.75 (m; 2H, NCH₂), 1.74-0.85 (m; 7H, C₃H₇).

2-(1-Amino-*n*-pentyl)-pyridin-dichloroplatin(II) (5)

Ausb. 0.34 g (83%). Schmp. >250°C - C₁₀H₁₆Cl₂N₂Pt (430.0) Ber. C 27.9 H 3.75 N 6.5 Gef. C 28.1 H 3.89 N 6.2.- ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.11-7.51 (m; 4H, Py), 6.44, 5.82 (2m; 2H, NH₂), 4.15 (m; 1H, PyCH), 2.02-0.87 (m; 9H, C₄H₉).

N-[7-(2-Pyridyl)-7-aminoheptyl]-5-hydroxy-3-methyl-2-(4-hydroxyphenyl)indol-dichloroplatin(II) (3)

Man löst 1 mmol (0.43 g) des Liganden 22 in 15 ml DMF und erwärmt auf 40°C. Nun wird 1 mmol (0.42 g) K₂PtCl₄ in 10 ml DMF/H₂O 5:2 langsam zugetropft. Unter Lichtausschluß rührt man so lange, bis keine pH-Wertänderung mehr zu beobachten ist. Die anfangs blaßgelbe Lösung färbt sich dabei rotbraun. Das Lösungsmittel wird i. Hochvak. bis fast zur Trockne abgezogen. Der braungelbe, zähe Rückstand wird mit 10 proz. KCl-Lösung versetzt und 1 h unter N₂ gerührt. Der beige Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und i. Hochvak. über P₂O₅ getrocknet. Zur Reinigung wird in möglichst wenig absol. DMF aufgenommen und mit Wasser ausgefällt. Ausb. 0.53 (74%). Schmp. 180°C (Zers.).-C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₂Pt (695.6) Ber. C 46.6 H 4.49 N 6.0 Gef. C 46.4 H 4.49 N 5.7.- ¹H-NMR (250 MHz, DMF-d₇): δ (ppm) = 8.47-6.62 (m; 11 H, Ar), 3.89 (m; 2H, NCH₂), 3.77 (t; J = 6.7 Hz, 1H, PyCH), 2.05 (s; 3H, CH₃), 1.78-0.87 (m; 12 H, (CH₂)₅, NH₂).

Literatur

- 1 H. Brunner, W. Dafinger und H. Schönenberger, *Inorg. Chim. Acta* 156, 291 (1989).
- 2 K. Tsujihara, T. Morikawa, M. Takeda und Y. Arai, *Eur. Pat.* 0 115 929 A1 (1984); *C.A.* 101, P222710z (1984).
- 3 E. v. Angerer, H. Birnböck und N. Knebel, *Anti-Cancer Drug Design* 4, 21 (1989).
- 4 N. Knebel, Dissertation, Universität Regensburg 1988.
- 5 H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger und H. Schönenberger, *Eur. J. Med. Chem.* 25, 35 (1990).
- 6 F.K. Leh und W. Wolf, *J. Pharm. Sci.* 65, 315 (1976).
- 7 K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig und G. Wehner, *Chem. Ber.* 112, 2045 (1979).
- 8 S.G. Korenman, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28, 127 (1968).
- 9 J. Karl, R. Gust, Th. Spruß, M.R. Schneider, H. Schönenberger, J. Engel, K.-H. Wrobel, F. Lux und S. Trebert-Haeblerlin, *J. Med. Chem.* 31, 72 (1988).
- 10 R.T. Geran, N.H. Greenberg, M.M. Macdonald, A.H. Schumacher und B.J. Abbold, *Cancer Chemother. Rep.* 3, 1 (1972).
- 11 H.D. Soule, J. Vasques, A. Long, S. Albert und M. Brennan, *J. Nat. Cancer Inst.* 51, 1409 (1973).
- 12 E. v. Angerer, J. Prekajac und J. Strohmeier, *J. Med. Chem.* 27, 1439 (1984).
- 13 N. Knebel und E.v. Angerer, *J. Med. Chem.* 31, 1675 (1988).

[Ph858]