薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
108 (4) 317-324 (1988)

2-Aminoalkylpyridine をキャリアリガンドとする白金錯体の 合成とその制癌活性について

森川一実,* 本多成光, 遠藤弘一, 松本智子, 赤松健一,
光井碩樹, 小泉益男
中外製薬探索研究所

Synthesis of Platinum Complexes of 2-Aminoalkylpyridine as Carrier Ligand and Their Antitumor Activities

KAZUMI MORIKAWA,* MASAMITSU HONDA, KO-ICHI ENDOH,
TOMOKO MATSUMOTO, KEN-ICHI AKAMATSU,
HIROKI MITSUI, and MASUO KOIZUMI

Exploratory Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., 705-1,
Komakado, Gotenba-shi, 412, Japan

(Received November 4, 1987)

Platinum complexes of 2-aminoalkylpyridine as a carrier ligand were synthesized and evaluated for antitumor activities against P388 leukemia in mice. Among the analogues, (2-aminomethylpyridine)oxalatoplatinum (II) (X₋₁), (2-aminomethylpyridine)malonatoplatinum (II) (X₋₂), (2-aminomethylpyridine)(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum (II) (X₋₃), (2-(1-aminoethyl)pyridine)oxalatoplatinum (II) (X₋₁₂) and (2-(1-aminopropyl)pyridine)oxalatoplatinum (II) (X₋₁₇) exhibited excellent activity and were comparable to *cis*-diamminedichloroplatinum (II) and superior to (1,1-cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum (II). Structure-activity relationships are discussed.

Keywords—platinum complex; 2-aminoalkylpyridine; antitumor activity; P388 leukemia; structure-activity relationship

緒 言

cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) が強い制癌活性を有すること¹⁾が発見されて以来, 制癌性白金錯体の研究が盛んに行われている。

一般に, 白金錯体はキャリアリガンドとリービンググループが白金と結合した構造であり, キャリヤーリガンドは種々の構造変換を行うことにより, 制癌活性とキャリアリガンドのアミンの構造活性相関が種々検討されている。その中で, 制癌活性はアミンが $\text{NH}_3 \approx \text{RNH}_2 > \text{R}_2\text{NH} > \text{R}_3\text{N}$ の順で低下し, 更に, ピリジンのような芳香複素環系アミンでは活性が弱いと報告されている。²⁾ しかしながら, それらは主に, キャリヤーリガンドが対称ジアミンの白金錯体で論じられており, 非対称ジアミンの場合についての報告は見出すことができない。そこで著者らは, 非対称なキャリアリガンドが制癌活性に及ぼす影響を検討する目的で, 二座配位子 2-aminoalkylpyridine 誘導体から導かれる錯体を合成し, P388 白血病担癌マウス (ip-ip 系) を用いてスクリーニングを行った。その結果, 強い制癌活性を有する白金錯体を見出し得たのでキャリアリガンドの構造活性相関を合わせて報告する。

合成の部

キャリアリガンドに用いた 2-aminomethylpyridine 及び 2-(2-aminoethyl)pyridine は市販品 (Aldrich 社製) を使用した。2-(1-Aminoethyl)pyridine 及び 2-(1-aminopropyl)pyridine は Bower ら,³⁾ 2-aminomethyl-6-methylpyridine は Fuentes らの方法⁴⁾ に従って合成した。また, 2-(1-aminobutyl)pyridine 及び 2-(1-aminohexyl)pyridine は Bertucat らの方法⁵⁾ 及び Bower らの方法³⁾ に準じて, Chart 1 に示す経路で合成した。2-(Methylaminomethyl)pyridine は pyridine-2-carboxyaldehyde を methylamine と反応させて imine とした後, sodi-

Chart 1

um borohydride で還元して合成した (Chart 2).

白金錯体は常法⁶⁾に従い Chart 3 に示す経路で合成し, それらを Table I 及び II に示した.⁷⁾

薬理活性

合成した白金錯体の抗癌活性は, 腹水型白血病担癌マウスに対する 延命活性で検討した. すなわち

P388 白血病細胞を腹腔継代して 7 日目の DBA/2 マウスの腹水を採取し, RPMI 1640 medium で 1 回遠心洗浄 (1000 rpm, 5 min) した後, トリパンブルー染色法にて生細胞を選別, カウント (血球計算盤) した. そして最終的に RPMI 1640 medium を用いて, 5×10^6 個/ml の細胞懸濁液を調整し, その 0.2 ml (10^6 個) を CDF₁ マウスの腹腔内に移植した. 移植翌日これらの被験マウスを無作為に群分け (1 群 5—7 匹) した後, 薬物を腹腔内投与した. また対照群には 0.2% Tween 80-saline 溶液を投与し, 以後, 被験マウスの死亡経過を観察し, 対照群

Chart 2

Chart 3

TABLE I. Dichloro and Dinitrato Platinum Complexes with 2-Aminoalkylpyridine

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	n	Leaving group	Yield (%)	mp (°C, dec.)	Formula	Analysis (%)			IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹
									Calcd	(Found)	N	
VIII-1 ⁸⁾	H	H	H	0	/Cl	98.5	>300	C ₆ H ₈ Cl ₂ N ₂ Pt	19.25	2.15	7.48	3180
					\Cl				(19.01)	(2.03)	(7.21)	
VIII-2 ^{8a)}	H	H	H	1	/Cl	83.0	245—255	C ₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ Pt	21.65	2.60	7.21	3450 3260 3190
					\Cl				(21.47)	(2.46)	(6.90)	
IX-1	H	H	H	0	/NO ₃	84.6	>300	C ₆ H ₈ N ₄ O ₆ Pt	16.86	1.89	13.11	3420 3265 3190
					\NO ₃				(16.58)	(1.80)	(13.41)	
IX-2	H	H	H	1	/NO ₃	73.7	235—245	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₆ Pt	19.05	2.28	12.69	3430 3250 3220
					\NO ₃				(18.78)	(2.09)	(12.80)	

TABLE II. Carboxylato Platinum Complexes with 2-Aminoalkylpyridine

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	n	Leaving group	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)			IR ν_{max} cm ⁻¹
									Calcd	Found	N	
X-1	H	H	H	0		91.2	290—295 ^{b)}	C ₈ H ₈ N ₂ O ₄ Pt	24.55 (24.68)	2.06 2.08	7.16 6.99	3195 1650
X-2	H	H	H	0		68.8	255—270 ^{b)}	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ Pt	26.66 (26.64)	2.49 2.45	6.91 6.80	3400 1640
X-3	H	H	H	0		67.0	250—275 ^{b)}	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt	32.35 (32.13)	3.17 3.12	6.29 6.29	3420 3080
X-4	H	H	H	0		61.6	290—300 ^{b)}	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ Pt	28.63 (28.66)	2.88 2.86	6.68 6.65	3440 1660
X-5	H	H	H	0		59.7	245—260 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt	25.65 (25.36)	2.39 2.41	6.65 6.49	3370 1645
X-6	H	H	H	0		51.0	245—260 ^{b)}	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₈ Pt	35.22 (35.06)	2.36 2.30	5.48 5.29	3400 1690
X-7	H	H	H	1		91.2	>300 ^{b)}	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ Pt	26.66 (26.63)	2.49 2.49	6.91 6.84	3420 1695
X-8 ^{b)}	H	H	H	1		54.9	250—260 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt	28.63 (28.56)	2.88 2.65	6.68 6.70	3450 1640
X-9	H	H	H	1		77.3	200—205 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt	27.58 (27.29)	2.78 2.69	6.43 6.23	3400 1640
X-10	H	H	H	1		32.9	245—255 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt	30.48 (30.25)	3.26 2.96	6.46 6.25	3400 1660
X-11	H	H	H	1		53.8	265—280 ^{b)}	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₈ Pt	36.57 (36.28)	2.69 2.52	5.33 5.03	3420 1700
X-12	CH ₃	H	H	0		92.3	>300 ^{b)}	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ Pt	26.66 (26.68)	2.49 2.46	6.91 6.98	3420 1690
X-13	CH ₃	H	H	0		72.0	220—250 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt	28.63 (28.38)	2.88 2.72	6.68 6.45	3430 1655
X-14	CH ₃	H	H	0		61.0	270—285 ^{b)}	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	33.98 (33.76)	3.51 3.45	6.10 6.38	3420 1625

TABLE II. (Continued)

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	n	Leaving group	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)			IR ν_{max} cm ⁻¹	
									Calcd	Found			
									C	H	N		
X-15	CH ₃	H	H	0		81.8	245—260 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt	27.58 (27.45)	2.78 2.74	6.43 6.64)	3420 3180 3070 1685 1640	
X-16	CH ₃	H	H	0		80.7	275—300 ^{b)}	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ Pt	36.56 (36.26)	2.69 2.56	5.53 5.15)	3430 3220 1600	
X-17	C ₂ H ₅	H	H	0		50.1 ^{a)}	210—220 ^{b)}	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt	28.63 (28.43)	2.88 2.70	6.68 6.39)	3150 3050 1680 1660	
X-18	C ₂ H ₅	H	H	0		41.6 ^{a)}	185—210	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ Pt	35.51 (35.32)	3.83 3.99	5.92 5.63)	3400 3170 1610	
X-19	C ₂ H ₅	H	H	0		92.5 ^{a)}	240—245 ^{b)}	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ Pt	37.85 (37.56)	2.99 2.83	5.19 4.99)	3400 3210 1700 1610	
X-20	C ₃ H ₇	H	H	0		15.3 ^{a)}	260—275 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄ Pt	30.48 (30.19)	3.26 3.18	6.46 6.37)	3420 1695 1640	
X-21	C ₃ H ₇	H	H	0		13.9 ^{a)}	210—220	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ Pt	36.95 (36.65)	4.13 4.07	5.75 6.04)	3405 3220 1610	
X-22	C ₃ H ₇	H	H	0		27.5 ^{a)}	220—225 ^{b)}	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆ Pt	39.05 (38.76)	3.28 3.33	5.06 5.15)	3410 3200 3070 1700 1605	
X-23	C ₄ H ₉	H	H	0		58.4 ^{a)}	240—285 ^{b)}	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ Pt	32.21 (31.91)	3.60 3.37	6.26 6.32)	3420 3220 3150 3040 1690 1655 1605	
X-24	C ₄ H ₉	H	H	0		48.7 ^{a)}	230—285 ^{b)}	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ Pt	38.31 (38.02)	4.42 4.45	5.59 5.58)	3510 3260 3110 1650 1615	
X-25	H	CH ₃	H	0		64.5 ^{a)}	290—300 ^{b)}	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ Pt	26.66 (26.43)	2.49 2.38	6.91 6.70)	3480 3420 3150 1685	
X-26	H	CH ₃	H	0		44.5 ^{b)}	260—275 ^{b)}	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ Pt	37.15 (36.98)	2.69 2.53	5.33 5.13)	3400 3110 1700 1610	
X-27	H	H	CH ₃	0		62.6	250—290 ^{b)}	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ Pt	26.66 (26.37)	2.49 2.62	6.91 6.62)	3230 3160 1700 1660	

a) From dichloro complexes. b) (dec.).

の平均生存日数 (c) と薬物投与群のそれ (T) から延命率 (ILS: increase in life span) を下式によって求めた. なお観察期間は 30 日間とした.

$$\text{ILS}(\%) = \frac{T-c}{c} \times 100$$

結 果 及 び 考 察

2-Aminoalkylpyridine をキャリアーリガンドとする白金錯体の制癌活性を, Table III 及び Table IV に示した.⁹⁾

まず, 白金とジアミン部分から成るキレート環の大きさと活性の強さについて比較すると, リービンググループの種類に関係なく, 2-aminomethylpyridine 体 (5 員環) は 2-(2-aminoethyl)pyridine 体 (6 員環) より活性が強かった. この中で特に, X-₁, X-₂, 及び X-₃ は活性が強く, 100% 以上の延命率を示した.

次に, aminomethylpyridine の置換基効果についての検討結果は, 以下のようであった.

i) アミンは一級の方が二級より活性が強かった.

ii) ピリジン環の 6 位に methyl 基を導入すると活性は弱くなった.

iii) 側鎖の methylene 部分に alkyl 基を導入すると, それらの効果は $\text{H} \leq \text{Me} \leq \text{Et} > n\text{-Pr} > n\text{-Bu}$ の順になり, Et 基よりかさ高い基を導入すると活性が減弱した.

この中で特に, X-₁₂ 及び X-₁₇ の活性が強く, 100% 以上の延命率を示した.

一般的に, キャリヤーリガンドは二級アミンより一級アミンの方が活性が強いと報告されており,^{2a,b)} 非対称ジアミンである 2-aminoalkylpyridine をキャリアーリガンドとする場合も, 同様の結果が得られた.

喜谷ら^{9b)}は, 白金錯体の制癌活性の強さは標的である deoxyribonucleic acid (DNA) との相互作用のし易さによって左右され, DNA に対しより立体的に障害の少ない錯体の方が強い活性を示すと報告している. 本研究でも, キャリヤーリガンドのジアミンと白金より成るキレート環が, より平面性を帯びている 5 員環の方が, 立体的にかさ高い 6 員環のときより活性が強かった. また, 2-aminomethylpyridine の methylene 部分に $n\text{-Pr}$ 基, あるいは $n\text{-Bu}$ 基を導入すると活性が減弱したのも, 錯体が立体障害により DNA に近づき難くなったためと考えられる.

ところで, ピリジンのような芳香複素環系アミンをキャリアーリガンドとする白金錯体の制癌活性は弱いと報告されている^{2c,d)}が, ピリジン環と一級アミンを合わせ持つ非対称なキャリアーリガンドの場合には上記経験則とは異なり, 活性の強い白金錯体が得られる事が判明した. このうち X-₁, X-₂, X-₃, X-₁₂ 及び X-₁₇ の活性は, (1,1-cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum (II) (CBDCA) より強く CDDP と同程度であった.

現在, 活性の強かった化合物について更に研究を進めている.

TABLE III. Antitumor Activity of Platinum Complexes

Compd.	Dose (mg/kg)	ILS (%)	Compd.	Dose (mg/kg)	ILS (%)
VIII- ₁	40	61	IX- ₁	40	44
	80	74		80	61
	160	82 (1/6) ^{a)}		160	-72 (6/6) ^{a)}
VIII- ₂	40	34	IX- ₂	40	11
	80	34		80	44
	160	9 (2/6) ^{a)}		160	-72 (5/5) ^{a)}
CDDP	4	54	CBDCA ¹¹⁾	40	85
	8	72		60	94
	12	110 (1/5) ^{b)}		80	72 (2/6) ^{a)}
	16	-3 (4/6) ^{a)}		160	-42 (6/6) ^{a)}

a) Number of mice of toxic death/number of mice used. b) Number of mice that survived 30 d after receiving agent/number of mice used.

TABLE IV. Antitumor Activity of Carboxylato Platinum Complexes

Compd.	Dose (mg/kg)	ILS (%)	Compd.	Dose (mg/kg)	ILS (%)	Compd.	Dose (mg/kg)	ILS (%)
X ₁	40	84	X ₋₁₀	40	20	X ₋₁₉	40	48
	80	105		80	30		80	67
	160	115 (3/7) ^{a)}		160	44		160	82
X ₋₂	40	48	X ₋₁₁	40	13	X ₋₂₀	40	60
	80	91		80	10		80	73
	160	101		160	14		160	85
X ₋₃	40	55	X ₋₁₂	40	73	X ₋₂₁	40	27
	80	80		80	102		80	29
	160	122		160	-13 (4/6) ^{a)}		160	32
X ₋₄	40	39	X ₋₁₃	40	53	X ₋₂₂	40	33
	80	48		80	63		80	36
	160	-13 (4/6) ^{a)}		160	86		160	39
X ₋₅	40	57	X ₋₁₄	40	43	X ₋₂₃	40	44
	80	85		80	56		80	48
	160	-41 (5/6) ^{a)}		160	69		160	57
X ₋₆	40	16	X ₋₁₅	40	43	X ₋₂₄	40	25
	80	26		80	55		80	31
	160	15		160	63		160	33
X ₋₇	40	25	X ₋₁₆	40	8	X ₋₂₅	40	47
	80	35		80	8		80	49
	160	46		160	31		160	0 (3/6) ^{a)}
X ₋₈	40	16	X ₋₁₇	40	80	X ₋₂₆	40	21
	80	35		80	106		80	26
	160	-1		160	>159 (2/6) ^{b)}		160	29
X ₋₉	40	25	X ₋₁₈	40	47	X ₋₂₇	40	24
	80	25		80	51		80	36
	160	38		160	61		160	49

a) Number of mice of toxic death/number of mice used. b) Number of mice that survived 30 d after receiving agent/number of mice used.

実 験 の 部

融点は未補正, 赤外吸収 (IR) スペクトルは日立 260-30 型で測定. 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは日立 24B 型を使用し, tetramethylsilane を内部標準とし, δ ppm で示し, 結合定数 (J) は Hz で表した.

1-(2-Pyridyl)-1-butanone (II₋₁) *n*-Propylmagnesiumbromide 69.2 g (0.47 mol) の tetrahydrofuran (THF) 235 ml 溶液 (東京化成製) に, 窒素気流下 -10°C で, 2-cyanopyridine (I) 49.0 g (0.47 mol) の乾燥 THF 330 ml 溶液を 30 分間かけて滴下する. 15 分間加熱還流後, さらに 1 時間室温で攪拌する. 反応終了後, 氷冷攪拌下, 6 N 塩酸 270 ml をゆっくり加え, 室温で 30 分間攪拌する. Dean Stark 装置を用いて THF を留去した後, 水層に水酸化ナトリウム 145 g (3.625 mol) を加えて室温で 30 分間攪拌する. 析出する油状物を AcOEt で抽出し, 有機層を水洗, K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去する. 得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと, ether-hexane (1:10) 分画より無色油状の 1-(2-pyridyl)-1-butanone (II₋₁) 34.0 g (48.4%) を得る. bp $81-86^{\circ}\text{C}$ (4 mmHg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, d, $J=4$ Hz, Py-H₆), 8.20-7.20 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.18 (2H, t, $J=7$ Hz, $-\text{COCH}_2-$), 2.20-0.65 (5H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39. Found: C, 72.31; H, 7.35; N, 9.17.

II₋₁ の場合と同様にして I 53.1 g (0.51 mol) 及び *n*-butylmagnesiumbromide 59.6 g (0.51 mol) より 1-(2-pyridyl)-1-pentanone (II₋₂) 68.5 g (82.4%) を得る. bp $91-94^{\circ}\text{C}$ (4 mmHg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H,

dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, Py-H₆), 8.30—7.25 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.19 (2H, t, $J=7$ Hz, $-\text{COCH}_2$), 2.30—0.75 (7H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Anal. Calcd C₁₀H₁₃NO: C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58. Found: C, 73.31; H, 8.00; N, 8.49.

1-(2-Pyridyl)-1-butanone Oxime (III₋₁) II₋₁ 34.0 g (0.228 mol) の EtOH 330 ml 溶液に, sodium acetate 29.2 g (0.356 mol) 及び hydroxylamine hydrochloride 29.2 g (0.420 mol) の水溶液 180 ml を加える. 室温で 15 時間攪拌後, EtOH を留去し, CHCl₃ で抽出する. CHCl₃ 層を水洗, K₂CO₃ で乾燥後, 溶媒を留去する. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと, CHCl₃-MeOH (15:1) 分画より無色飴状の 1-(2-pyridyl)-1-butanone oxime (III₋₁) 35.9 g (95.9%) を得る. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.75 (1H, s, =N-OH), 8.55 (1H, d, $J=5$ Hz, Py-H₆), 8.00—6.98 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.30—2.80 (2H, m, N=C-CH₂-), 2.22—1.30 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.30—0.73 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). Anal. Calcd C₉H₁₂N₂O: C, 65.83; H, 7.37; N, 17.06. Found: C, 65.70; H, 7.26; N, 16.89.

III₋₁ の場合と同様にして II₋₂ 40.0 g (0.245 mol) より 1-(2-pyridyl)-1-pentanone oxime (III₋₂) 39.1 g (89.5%) を得る. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 10.27 (1H, s, =N-OH), 8.54 (1H, m, Py-H₆), 8.00—7.00 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.25—2.60 (2H, m, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$), 1.92—0.55 (7H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Anal. Calcd C₁₀H₁₄N₂O: C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72. Found: C, 67.21; H, 7.84; N, 15.51.

2-(1-Aminobutyl)pyridine (IV₋₁) III₋₁ 32.0 g (0.195 mol) の酢酸 370 ml 及び水 105 ml の混液に, 氷冷下, 亜鉛末 44.0 g (0.673 mol) を発熱しないようにゆっくり加える. 室温で 12 時間攪拌後, 減圧下溶媒留去して得られる残渣を水 150 ml に溶解し, さらに水酸化ナトリウム 105.0 g (2.625 mol) を加えて室温で 30 分間攪拌する. 析出する油状物を CHCl₃ で抽出し, 水洗, K₂CO₃ で乾燥後, 溶媒を留去する. 残渣を減圧蒸留に付して無色油状の 2-(1-aminobutyl)pyridine (IV₋₁) 13.0 g (44.6%) を得る. bp 88—89°C (4 mmHg). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.45 (1H, d, $J=5$ Hz, Py-H₆), 7.80—6.85 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.90 (1H, t, $J=6$ Hz, $-\text{CH}-\text{NH}_2$), 2.15—0.70 (9H, m, $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Anal. Calcd C₉H₁₄N₂: C, 71.96; H, 9.39; N, 18.65. Found: C, 71.82; H, 9.33; N, 18.57.

IV₋₁ の場合と同様にして III₋₂ 33.0 g (0.185 mol) より 2-(1-aminopentyl)pyridine (IV₋₂) 16.4 g (53.9%) を得る. bp 84—86°C (1.5 mmHg). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (1H, d, $J=5$ Hz, Py-H₆), 7.80—6.85 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.90 (1H, t, $J=6$ Hz, CHNH_2), 2.10—0.40 (11H, m, $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Anal. Calcd C₁₀H₁₆N₂: C, 73.13; H, 9.82; N, 17.06. Found: C, 73.01; H, 9.74; N, 16.95.

2-(Methylaminomethyl)pyridine (VI) Pyridine-2-carboxyaldehyde (V) 10.0 g (0.093 mol) を EtOH 40 ml に溶解し, これにガス導入管を用いて室温で methylamine を 1 時間導入する. 次いで 1 時間加熱還流後, 溶媒を留去する. 残渣を MeOH 100 ml に溶解し, これに氷冷下, sodium borohydride 8.0 g (0.211 mol) を加え, 室温下 1 時間攪拌後, 30°C で減圧下溶媒を留去する. 残渣を CHCl₃ に溶解し, 水洗, K₂CO₃ で乾燥後, 溶媒を留去して得られる油状の残渣を減圧蒸留に付して無色油状の 2-(methylaminomethyl)pyridine (VI) 2.5 g (21.9%) を得る. bp 71—72°C (9 mmHg). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.49 (1H, d, $J=5$ Hz, Py-H₆), 7.85—6.90 (3H, m, Py-H_{3,4,5}), 3.84 (2H, s, $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CH}_3$), 2.45 (3H, s, NHCH_3), 2.17 (1H, s, $-\text{NH}-$). Anal. Calcd C₇H₁₀N₂: C, 68.82; H, 8.25; N, 22.93. Found: C, 68.61; H, 8.24; N, 22.79.

(2-Aminomethylpyridine)dichloroplatinum (II) (VIII₋₁) Potassium tetrachloroplatinate 25.0 g (0.060 mol) を水 370 ml に溶解し, これに 2-aminomethylpyridine 6.53 g (0.060 mol) を水 370 ml に溶かした溶液を加え, 室温で 2 日間攪拌する. 析出する沈殿物を汙取し, 水及び MeOH で洗浄し, 減圧乾燥して淡黄色粉末の (2-aminomethylpyridine)dichloroplatinum (II) (VIII₋₁) 22.2 g を得る.

VIII₋₁ の場合と同様にして 2-(2-aminoethyl)pyridine と potassium tetrachloroplatinate より VIII₋₂ を得る. これらの収率並びに物性値は Table I に示す.

(2-Aminomethylpyridine)dinitratoplatinum (II) (IX₋₁) VIII₋₁ 20.3 g (0.054 mol) を水 8 l に懸濁し, これに硝酸銀 18.42 g (0.108 mol) を加え, 遮光, 室温下 4 日間攪拌する. 析出する塩化銀の沈殿をミリポアフィルター (孔径 0.22 μm , ミリポア社製) を用いて汙別し, 汙液に食塩水を加え未反応の硝酸銀を塩化銀として沈殿させ, さらに汙別する. 汙液を 35°C で減圧下溶媒留去して得られる残渣を MeOH 及び acetone で洗浄し, 減圧乾燥して淡黄色粉末の (2-aminomethylpyridine)dinitratoplatinum (II) (IX₋₁) 19.6 g を得る.

IX₋₁ の場合と同様にして VIII₋₂ より IX₋₂ を得る. これらの収率並びに物性値を Table I に示す.

(2-Aminomethylpyridine)carboxylatoplatinum (II) (X) 代表例として (2-aminomethylpyridine)oxalatoplatinum (II) (X₋₁) の合成法を示す.

IX₋₁ 0.85 g (0.002 mol) を水 200 ml に溶解し, これに sodium oxalate 0.27 g (0.002 mol) を加え, 室温で 1 日

攪拌する。析出する沈殿物を濾取し、水及び MeOH で洗浄し、減圧乾燥して無色粉末の (2-aminomethylpyridine)oxalatoplatinum (II) (X-1) 0.71 g を得る。

X-1 の場合と同様にして、それぞれ対応する nitrato 体より X-7, X-12, X-17, X-20, X-23, X-25 及び X-27 を合成した。また、カルボン酸として sodium malonate を用いて X-2, X-8 及び X-13 を, sodium 1,1-cyclobutanedicarboxylate を用いて X-3, X-14, X-18, X-21 及び X-24 を, tartaronic acid を用いて X-4, X-9 及び X-15 を, methylmalonic acid を用いて X-5 及び X-10 を, 4-carboxyphthalic acid を用いて X-6, X-11, X-16, X-19, X-22 及び X-26 を合成した。これらの化合物の収率並びに物性値を Table II に示す。

引用文献及び注

- 1) B. Rosenberg, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* (London), **222**, 385 (1969).
- 2) a) M. J. Cleare, J. D. Hoeschele, *Bioinorganic Chemistry*, **2**, 187 (1973); b) F. K. V. Leh, W. Wolf, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 315 (1976); c) S. J. Meischen, G. R. Gale, L. M. Lake, C. J. Frangakis, M. G. Rosenblum, E. M. Walker, L. M. Atkins, A. B. Smith, *J. Natl. Cancer Inst.*, **57**, 841 (1976); d) C. G. van Kralingen, J. Reedijk, *Biochimie*, **60**, 1057 (1978); e) C. G. van Kralingen, J. Reedijk, A. L. Spek, *Inorg. Chem.*, **19**, 1481 (1980).
- 3) J. D. Bower, G. R. Ranage, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2834.
- 4) O. Fuentes, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.*, **40**, 1210 (1975).
- 5) S. Bertucat, *C.R. Acad. Sci.*, **232**, 1758 (1951).
- 6) a) T. A. Connors, M. Jones, W. C. J. Ross, *Chem.-Biol. Interact.*, **5**, 415 (1972); b) Y. Kidani, K. Inagaki, *J. Med. Chem.*, **21**, 1315 (1978).
- 7) X-17-27 の合成は, dichloro 体から nitrato 体の合成の際に nitrato 体を単離せず, 生成する塩化銀の沈殿を除去して得られる nitrato 体の水溶液を原料とし, 対応するカルボン酸を反応させて行った。
- 8) a) G. J. Sutton, *Aust. J. Chem.*, **15**, 563 (1962); b) F. D. Rochon, P. C. Kong, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, **12**, 39 (1982).
- 9) 2-Aminomethylpyridine 及び 2-(2-aminoethyl)pyridine 以外のキャリアーリガンドを有する dichloro 体及び nitrato 体については, これまでの報告^{2b,10)}や, VIII 及び IX のスクリーニング結果から強い毒性が予想されたため, スクリーニングを行わなかった。
- 10) a) 喜谷喜徳, 有機合成化学, **38**, 1063 (1980); b) A. T. M. Marcelis, J. Reedijk, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **102**, 121 (1983).
- 11) A. W. Prestayko, S. T. Crooke, S. K. Carter, "Cisplatin, current status and new developments," Academic Press, N.Y., 1980, p. 166.