

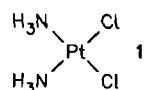
Neue Cisplatin-Analoga – auf dem Weg zu besseren Cancerostatica

Von Alessandro Pasini* und Franco Zunino*

Der klinische Erfolg von Cisplatin (*cis*-Diammildichloroplatin(II)) bei der Chemotherapie von Tumoren ermutigte zur Suche nach Analoga mit geringerer Toxizität, besserem therapeutischem Index und höherer Wirksamkeit. Buchstäblich Tausende von Analoga, durch Austausch der Ammin- und der Chloroliganden durch andere Amine bzw. anionische Liganden erhalten, wurden in experimentellen Tumormodellen systematisch auf Aktivität geprüft. Einige dieser Analoga wurden für klinische Tests ausgewählt, aber nur sehr wenige scheinen vielversprechende Antitumorwirkstoffe zu sein. Bei der planvollen Entwicklung und Synthese neuer Cisplatin-Analoga in jüngerer Zeit ließ man sich unter anderem von folgenden Überlegungen leiten: 1) Durch Platinkomplexe mit Trägermolekülen als Liganden sollte eine erhöhte Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe zu erreichen sein; 2) Platinkomplexe mit Chemotherapeutica als Liganden könnten als polyfunktionelle Arzneimittel synergistische Wirkungen entfalten; 3) Komplexe mit mehr als einem Platinatom könnten wirksamer als Komplexe mit einem Platinatom sein; 4) Platinkomplexe könnten als Sensibilisatoren bei der Strahlentherapie eingesetzt werden. In diesem Beitrag werden wir nach einer kurzen Betrachtung der „traditionellen“ Analoga die unseres Erachtens erfolgversprechendsten Wege zu neuartigen Cisplatin-Analoga diskutieren.

1. Einleitung

Obwohl einige bewährte Antitumorwirkstoffe (z. B. die Bleomycine) wahrscheinlich als Metallkomplexe mit ihren biologischen Zielstrukturen reagieren^[1] und eine Vielzahl von Verbindungen (z. B. Thiosemicarbazone), die sich als Liganden für Übergangsmetalle eignen^[2], als Antitumorwirkstoffe vorgeschlagen wurden, so wird gegenwärtig doch nur ein Metallkomplex – *cis*-Diammildichloroplatin(II) („Cisplatin“) 1 –, zur chemotherapeutischen Behandlung neoplastischer Erkrankungen eingesetzt^[3]. Dieser Komplex eines nicht-essentiellen Schwermetalls hat eine bemerkenswerte Antitumorwirkung und ein breites Aktivitätsspektrum^[4].



Cisplatin wurde bisher erfolgreich zur Behandlung einer Vielzahl fester Tumoren des Menschen wie urogenitalen und gynäkologischen Tumoren sowie Kopf-, Hals- und Lungentumoren eingesetzt und ist derzeit eine der wichtigsten Verbindungen zur Krebsbehandlung^[5].

Das therapeutische Interesse an diesem Wirkstoff verstärkte sich nach dem Beginn der klinischen Versuchsreihen im Jahre 1972^[6]. Man erkannte jedoch bald, daß die starke Toxizität nur eine beschränkte Anwendung zuließ, so daß man versuchte, a) die Cisplatin-Behandlung zu optimieren und toxische Nebenwirkungen (besonders für den gastrointestinalen Bereich und die Nieren) zu minimieren,

und b) andere Platinkomplexe mit günstigeren Eigenschaften zu finden.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve für die Behandlung von sensiblen Tumoren des Menschen mit Cisplatin ist recht steil^[7]; das bedeutet, daß die volle Wirksamkeit erst bei aggressiver Therapie, hauptsächlich bei der Behandlung von fortgeschrittenem Krebs, erwartet werden kann. Einige protektive Maßnahmen wie Hydratation und Anwendung hypertoner Salzlösungen wurden für die klinische Behandlung übernommen und erhöhten auch den therapeutischen Index^[8], doch ist die Gabe hoher Dosen durch andere dosisabhängige Effekte limitiert, zu denen besonders Myelosuppression, Oto- und Neurotoxizität gehören^[9]. Abhilfe könnte die Entwicklung schwächer toxischer Cisplatin-Analoga mit ähnlicher oder sogar noch höherer Antitumoraktivität bringen. Die Ziele bei der Suche nach neuen Analoga sind unter anderem: a) Verminderte Organspezifität und/oder systemische Toxizität, b) erhöhte Wirksamkeit gegen Tumoren mit natürlicher oder erworbener Resistenz gegen Cisplatin (keine Kreuzresistenz gegen Cisplatin), c) günstigere physikochemische Eigenschaften wie etwa Löslichkeit (Cisplatin ist schlecht löslich) und Stabilität in wäßrigen Lösungen.

Dieser Beitrag ist der kritischen Diskussion der vorhandenen und der von neuartigen Überlegungen erhofften zukünftigen Cisplatin-Analoga gewidmet. Der Einfachheit halber haben wir Hinweise auf Komplexe anderer Metalle vermieden, obwohl einige davon (Zinn, Gallium, Kupfer, Gold, Titan etc.) recht vielversprechend zu sein scheinen^[10].

2. Planvolle Entwicklung von Cisplatin-Analoga

2.1. Wirkungsweise von Cisplatin

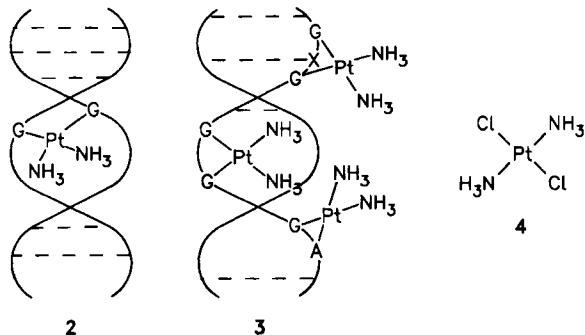
Um ein günstigeres Analogon eines Wirkstoffs zu entwickeln, muß die Wirkungsweise auf zellulärer Ebene genauestens bekannt sein.

[*] Prof. Dr. A. Pasini

Dipartimento di Chimica Inorganica e Metallorganica
Università degli Studi
Via G. Venezian 21, I-20133 Milano (Italien)

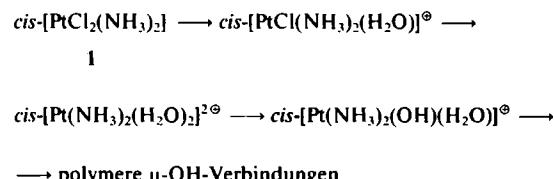
Dr. F. Zunino
Oncologia Sperimentale B,
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori
Via G. Venezian 1, I-20133 Milano (Italien)

Chromosomale DNA wurde als primäres Ziel von Platin-Antitumorwirkstoffen vorgeschlagen^[11, 12], doch wird noch diskutiert, ob dies der einzige Angriffspunkt ist^[13-15]. Selbst wenn diese Hypothese korrekt ist, bleibt zu klären, warum Cisplatin, das nichtselektiv mit Makromolekülen von Tumorzellen und normalen Zellen reagiert, einige neoplastische Erkrankungen des Menschen so effektiv bekämpft. Daß sich Cisplatin mit einer Vielzahl von Zellbestandteilen einschließlich (aber nicht ausschließlich) DNA umsetzt, ist bekannt. So wurde kürzlich über selektive inhibitorische Wirkungen von Cisplatin auf das Aminosäuretransportsystem berichtet; dies deutet auf eine Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Membranen hin^[16]. Möglicherweise trägt dies zu den (selektiven?) letalen Effekten bei, denn Membranen spielen eine kritische Rolle bei der Steuerung der Zellphysiologie.



Nach dem stärker bevorzugten Mechanismus bindet Cisplatin überwiegend, aber nicht ausschließlich, an die Position N7 des Guanins der DNA^[17]. Dabei werden die beiden Chloroliganden (Abgangsgruppen) ersetzt, und es bilden sich neben Interstrang-2^[18] auch Intrastrang-Brückenbindungen 3^[19], die wahrscheinlich die letale Läsion sind^[19]. Neuere Ergebnisse lassen vermuten, daß das aufgenommene Cisplatin in die Doppelhelix paßt und nur einen so kleinen lokalen Bruch verursacht, daß er von keinem Reparaturenzym erkannt werden kann^[20]. Im Gegensatz dazu sind Brüche durch das inaktive (siehe Abschnitt 2.2) *trans*-Isomer 4 größer, so daß sie leicht erkannt und repariert werden^[20].

Die Reaktion mit DNA verläuft wahrscheinlich über ein hydratisiertes Zwischenprodukt^[21], besonders dann, wenn 1 den Zellkern mit seiner niedrigen Chloridkonzentration erreicht und Aqua- oder - in neutraler Lösung - Aqua-hydroxo-Verbindungen bildet, aus denen die wahrscheinlich recht toxischen^[23] μ -Hydroxo-Oligomere^[22] entstehen.

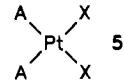


2.2. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Ein Cisplatin-Analogon kann durch die allgemeine Struktur 5 beschrieben werden, wobei X die Abgangsgruppen und A die Amminliganden oder andere fest gebundene Gruppen bedeuten (für Cisplatin ist X=Cl und

A=NH₃). Es sei jedoch daran erinnert, daß sich letztlich alle Liganden austauschen lassen; so sind Beispiele für den Ersatz der Amminliganden von Cisplatin während der Reaktion mit Nucleobasen bekannt^[24]. Die Begriffe „Abgangsgruppen“ und „Nicht-Abgangsgruppen“ bezeichnen daher nur die relative kinetische Stabilität.

Schon früh erkannte man, daß das *trans*-Isomer 4 inaktiv ist^[11, 25]; die gesamte nun folgende Diskussion basiert deshalb auf Variationen der Grundstruktur 5 mit *cis*-Konfiguration.

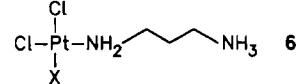


Bei der Überprüfung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Grundstruktur ergaben sich nur in Ausnahmefällen einfache Beziehungen. Die meisten Untersuchungen wurden an verschiedenen experimentellen Modellen (Aszites-Leukämien L1210 und P388 sowie S180-Sarcom und ADJ/PC6-A-Plasmocytom der Maus etc.) mit unterschiedlichen Behandlungsschemata durchgeführt, so daß ein Vergleich der relativen Wirksamkeit nicht einfach ist. Ein weiteres Problem sind Widersprüchlichkeiten der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, wenn man den Effekt derselben Verbindung in verschiedenen Tumorsystemen vergleicht. Diese Beobachtungen unterstreichen, wie wichtig es ist, viele unterschiedliche experimentelle Modelle zur vorklinischen Bewertung heranzuziehen, da transplantierbare Tumorsysteme nicht berechenbar sind^[26]. Die Verwendung von Tumoren des Menschen (z. B. Adenocarcinome der Ovarien), die in „nackte“ Mäuse transplantiert worden waren, wurde kürzlich als nützliches Modell vorgeschlagen, um solche Rückschläge zu vermeiden^[27].

2.2.1. Bedeutung der Abgangsgruppen X

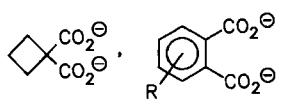
Die Wasserlöslichkeit von Cisplatin ist relativ gering (der Merck-Index gibt 0.253/100 g an). Um besser lösliche Analoga zu erhalten, wurden ursprünglich andere Abgangsgruppen, vor allem Carboxylate, vorgeschlagen. Wird A konstant gehalten, so bestimmt X die Substitutionsgeschwindigkeit und damit die Antitumoraktivität eines Analogons^[28, 29]. Nützliche Antitumoreigenschaften gehen gewöhnlich mit einer vorübergehenden Labilität der Pt-X-Bindungen einher. Komplexe mit sehr labilen Gruppen sind sehr toxisch und daher als Antitumorwirkstoffe unbrauchbar, da die Verbindungen mit fast jedem Nucleophil im Körper reagieren können. Fest gebundene Liganden führen dagegen zu kinetisch inerten Komplexen. Eine Ausnahme ist der zweizähnige Ligand Dicarboxylat. Möglicherweise müssen Komplexe mit diesen Abgangsgruppen metabolisch aktiviert werden, um ihre cytotoxischen Effekte ausüben zu können^[30].

Die Labilität einer speziellen Abgangsgruppe X hängt unter anderem von der Art der Liganden in *trans*-Stellung ab („*trans*-Effekt“). Als Beispiele dafür sollen die Verbindungen vom Typ 6 genannt werden (die monoprotonierte Diamine zum Ladungsausgleich enthalten, siehe Abschnitt 2.2.4); ihre Cytotoxizität wird von X (Cl, NO₂, SCN, etc.) bestimmt^[31].



Einige typische Abgangsgruppen sind in Tabelle 1 gezeigt^[28, 32-39]

Tabelle 1. Einige typische Abgangsgruppen X für Komplexe *cis*-[PtA₂X₂] 5 [28, 32-39].

| X | 2X |
|--|---|
| $\text{Cl}^\ominus, \text{Br}^\ominus, \text{I}^\ominus, \text{SCN}^\ominus$ | $\text{SO}_4^{2\ominus}$ [a] |
| $\text{NO}_3^\ominus, \text{NO}_2^\ominus$ | CO_2^\ominus |
| $\text{R}-\text{CO}_2^\ominus, \text{BrCH}_2\text{CO}_2^\ominus$ | $\text{CO}_2^\ominus, \text{CO}_2^\ominus$, $\text{RCH}-\text{CO}_2^\ominus$ R = H, OH, Me |
| $\text{H}_2\text{O}, \text{OH}^\ominus$ | |
| |  $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}, \text{SO}_3^\text{H}$ |
| | Isocitrat, Ascorbat [b] |

[a] Das Sulfat-Ion liegt in festem 5 einzähnig vor [35]; eine solche Struktur wurde auch für die wäßrige Lösung beschrieben [36]. In diesen Fällen ist Wasser der andere Ligand. [b] In einem Diaminocyclohexan-Komplex existiert eine Pt-C-Bindung [39].

2.2.2. Bedeutung der Nicht-Abgangsgruppen A

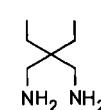
Eine Vielzahl von Nicht-Abgangsgruppen wurde bereits vorgeschlagen. Es handelte sich dabei in erster Linie um Amine – angefangen mit Ammoniak als einfachstem Amin über nichtverzweigte, verzweigte oder cyclische aliphatische Amine bis zu zweizähnigen chelatisierenden Aminen (einschließlich Diaminosäuren) und Diaminocycloalkanen; fast jeder Ligand ist möglich (siehe Tabelle 2^[28, 32-34, 40-43]).

Die Bedeutung dieser Liganden ist weniger klar. Da sie aber relativ schwer ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 2.2), nimmt man an, daß sie das Platinatom zu den Zielmakromolekülen innerhalb der Zelle begleiten und somit wesentlich für das pharmakokinetische Verhalten, den Einstieg in die Zellen und die Wechselwirkung mit der DNA sind. Diese Gruppen modulieren demnach die Cytotoxizität und die Antitumorwirkung^[29].

Liganden mit polaren Substituenten vermindern die Aktivität eines Analogons^[28]. Ammoniak und primäre Amine erhöhen die Aktivität, während Komplexe mit tertiären Aminen inaktiv sind^[28]. Möglicherweise haben die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Amin und polaren Gruppen der DNA eine Bedeutung für die Wechselwirkung mit diesem Makromolekül^[44]. Neuere Molekülmechanik-Rechnungen sind mit dieser Annahme in Einklang^[45].

Die Komplexe mit den Chelatbildnern 1,2-Diaminocyclohexan 8^[46] (vgl. Tabelle 3) und 1,3-Diaminopropan mit Substituenten an C-2^[47] (vgl. Tabelle 2 und 3) sind besonders interessant, da diese Liganden für das Fehlen der Kreuzresistenz gegenüber Cisplatin, zumindest in experimentellen Modellen, maßgeblich sind. Der Komplex mit 1,2-Diaminocyclohexan 9 ist anscheinend besonders aktiv, wenn das (R,R)- und nicht das (S,S)- oder das *meso*-Stereoisomer eingesetzt wird^[48]. In unserer Arbeitsgruppe konnten jedoch keine besonderen Unterschiede in der Aktivität von Cisplatin-Analoga mit diastereoisomeren Di-

Tabelle 2. Einige typische Nicht-Abgangsgruppen A für Komplexe *cis*-[PtA₂X₂] 5 [25, 29-34].

| A |
|---|
| NH_3 |
| $\text{R}-\text{NH}_2 \quad (\text{H}_2\text{C})_n \quad \text{CH}-\text{NH}_2 \quad \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $n = 2-7$ R = n-Alkyl, Isoalkyl, Aryl |
| $\text{R}-\text{NH} \quad (\text{H}_2\text{C})_n \quad \text{NH}$ $n = 2-4$ |
|  |
| $\text{PPh}_3, \text{Dimethylsulfoxid}, \text{Et}_2\text{S}$ |
| 2A |
| $\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ R = H, CH ₃ , Ph, etc. auch cyclische Diamine |
| $\text{R}'-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ R = R' = H, CH ₃ , Ph, cyclo-C ₆ H ₁₁ |
|  |
| $\text{NH}_2 \quad \text{NH}_2$ auch N-Alkyl- substituierte Diamine |
| $(\text{CH}_2)_n$ $n = 3-6$ |
|  |
|  |
|  |
| Aramatische Diamine wie o-Phenanthrolin, 2,2'-Bipyridyl und 1,2-Diaminobenzol |

aminen als Liganden gegen Tumoren bei Mäusen nachgewiesen werden^[49]. Diese Komplexe zeigten auch keine chirale Erkennung bei der Reaktion mit DNA^[50, 51], wohl aber bei der Reaktion mit einem Dinucleotid^[52]. Wir meinen, daß dieser Befund wichtig ist und genauer untersucht werden sollte.

2.2.3. Bedeutung der Oxidationsstufe von Platin

Einige Untersuchungen wurden auch mit Platin(IV)-Komplexen vorgenommen^[28]. Diese Verbindungen sind gewöhnlich weniger aktiv als die entsprechenden Platin(II)-Komplexe. Wahrscheinlich werden diese Pt^{IV}-Verbindungen *in vivo* – möglicherweise durch Cystein^[53] – zu aktiven Pt^{II}-Derivaten reduziert, da die Pt^{IV}-Verbindungen weder Radikale bilden^[54] noch mit DNA in Abwesenheit von reduzierenden Agentien reagieren^[55]. Sie sind hauptsächlich wegen ihrer hohen Wasserlöslichkeit von Nutzen.

Auch „Platinblau“ soll in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Es handelt sich dabei um paramagnetische Oligomere, in denen gemischvalentes Platin Nucleobasen wie Uracil koordiniert^[56]. Obwohl einige Derivate recht aktiv sind, werden sie wegen ihrer Toxizität und mangelhafter chemischer Charakterisierung nicht mehr eingesetzt^[57].

2.2.4. Bedeutung der Ladung des Komplexes

Neutralität wird allgemein als Voraussetzung für Antitumoraktivität angesehen^[28], vermutlich weil neutrale Komplexe die Zellmembran leichter durchdringen können. Jedoch weisen sowohl kationische (z. B. *cis*-[Pt(NH₃)₂(guanosin)₂]²⁺^[58]) als auch anionische Verbindungen (z. B. [PtCl₃A][⊖]; A = NH₃^[29], *tert*-Butylamin^[59]) eine geringe, aber signifikante Aktivität auf. Über die Art, wie diese Moleküle in die Zelle eindringen, ist noch bei weitem zu wenig bekannt. Für Cisplatin selbst wurde ein aktiver Transport vorgeschlagen, der wahrscheinlich über ein Aminosäuretransportsystem läuft^[60]; es könnten jedoch unterschiedliche Mechanismen bei den verschiedenen Analoga wirksam sein. Des weiteren können Verbindungen des Typs [PtCl₃A][⊖] mit niedermolekularen endogenen Aminen wechselwirken und neutrale Komplexe bilden.

3. Cisplatin-Analoga in klinischen Versuchen

Die meisten klinischen Untersuchungen mit Cisplatin-Analoga sind noch nicht abgeschlossen. Deshalb sollen hier nur einige allgemeine Aspekte der klinischen Prüfung betrachtet werden.

Tabelle 3 zeigt einige Cisplatin-Analoga, die in schneller Folge klinisch getestet wurden^[61-66]. Wie bei anderen Klassen von Antitumorentagentien bleibt die Verbesserung der Tumorselektivität die größte Herausforderung. Die Entwicklung selektiver Wirkstoffe ist auch noch dadurch erschwert, daß wir die Faktoren nicht kennen, die die Selektivität der Vorläuferverbindung bestimmen.

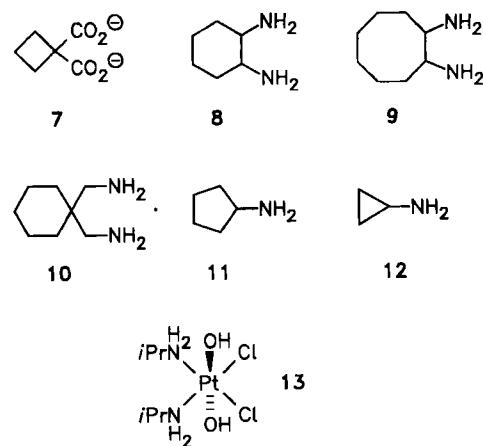
Kriterien für die Auswahl von Cisplatin-Analoga für klinische Versuche sind günstige physikochemische Eigenschaften (Löslichkeit und Stabilität) und nach vorklinischen Untersuchungen zu erwartende therapeutische Vorteile (hohe Wirksamkeit, günstiges Aktivitätsspektrum, hoher therapeutischer Index und geringe Toxizität). Man setzt große Erwartungen in Derivate, die gegen Cisplatin-resistente Tumoren des Menschen wirksam sind, so z. B. Komplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan **8**, die keine Kreuzresistenz mit Cisplatin aufweisen^[34]. Diese Eigenschaft haben auch Komplexe mit 1,1-Bis(aminomethyl)cyclohexan **10** wie etwa TNO6^[34]. Diese Verbindung wurde jedoch klinisch nicht weiter geprüft, da sie Cisplatin unterlegen ist und nicht vorhersagbare schwere toxische Wirkungen hat^[35, 62, 67]. Andere Analoga enthalten praktisch inerte Abgangsgruppen, z. B. **7** in JM8 und Malonat in JM40, die zu einer verminderten Nierentoxizität beitragen dürften.

Abgesehen von wenigen Ausnahmen (z. B. JM8) wurden mit den Analoga bisher zu wenige Erfahrungen gesammelt, um einen therapeutischen Nutzen zu garantieren.

Im allgemeinen wurde das Toxizitätsmuster, das durch die vorklinischen Versuche vorhergesagt wurde, bei der klinischen Prüfung bestätigt. Diese Analoga (mit einigen Ausnahmen) zeigen keine nephrotoxischen Wirkungen, doch bleibt die Myelosuppression als allgemeine toxische Eigenschaft erhalten.

Die breite Palette der Eigenschaften dieser Analoga läßt spezifische klinische Anwendungen und nicht notwendigerweise einen Ersatz von Cisplatin erwarten. Therapeutisches Potential und klinische Vorteile gegenüber dieser Stammverbindung müssen jedoch noch dokumentiert werden.

Tabelle 3. Einige klinisch getestete Cisplatin-Analoga *cis*-[PtA₂X₂] **5** [51-56].



| Nicht-Abgangsgruppen A | Abgangsgruppen X | Bezeichnung |
|---|--|-------------------------|
| 2 NH ₃ | 2 Cl | Cisplatin |
| 2 NH ₃ | 7 | JM8, CBDCA, Carboplatin |
| NH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ | Malonat | JM40 |
| <i>rac</i> -8 | Malonat | JM74 |
| <i>rac</i> -8 | SO ₃ ²⁻ , H ₂ O [a] | JM20, SHP |
| (-) -8 | SO ₄ ²⁻ , H ₂ O [a] | neoSHP |
| <i>rac</i> -8 | 2 BrCH ₂ CO ₂ | MBA |
| <i>rac</i> -8 | Isocitrat | PHIC |
| <i>rac</i> -8 | 4-Carboxyphthalat | JM82 |
| (-) -8 | Oxalat | L-OHP |
| <i>rac</i> -8 | 2 Pyruvat | |
| 9 | 2 BrCH ₂ CO ₂ | BOP |
| 10 | SO ₃ ²⁻ , H ₂ O [a] | TNO6 |
| 2 11 | 2 Cl | JM11 |
| 2 12 | 2 Cl | CP |
| 13 | | JM9, CHIP |

[a] Siehe Fußnote [a] in Tabelle 1.

4. Neue Konzepte bei der Entwicklung von Cisplatin-Analoga

Ein genauer Blick auf die Tabellen 1-3 zeigt, daß die meisten Komplexe einer empirischen Überlegung entstammen: In der Hoffnung auf bessere Analoga wurden die Liganden A und X im *cis*-[PtA₂X₂]-Schema nur anhand der Struktur-Aktivitäts-Befunde verändert (wie in den Fällen von 1,2-Diaminocyclohexan und der Labilität der Pt-X-Bindung). Es wurden jedoch auch andere Überlegungen angestellt und realisiert. In diesem Abschnitt sollen einige der Ergebnisse zusammengefaßt werden.

Die Antitumoraktivitäten einiger ausgewählter Verbindungen und Platinkomplexe sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Da eine gewisse Variabilität bei experimentellen Tumormodellen *in vivo* vorauszusetzen ist, muß man vorsichtig beim Vergleich von Zahlenwerten sein, die von verschiedenen Autoren stammen. Wenn es möglich war, wurde in Tabelle 4 das jeweilige Experiment schematisch beschrieben; außerdem wurde die Aktivität von Cisplatin zum Vergleich angegeben, sofern sie unter gleichen Bedingungen gemessen und in der betreffenden Arbeit angegeben worden war. Bei den Daten in Tabelle 4 muß berücksichtigt werden, daß die Bewertungsparameter in hohem Maße vom verwendeten Tumormodell und vom Behandlungsschema abhängig sind. Die getesteten Verbindungen werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

Tabelle 4. Antitumoraktivität einiger repräsentativer Cisplatin-Analoga (Diskussion siehe Abschnitte 4.1 bis 4.3).

| Verbindung | Modell | Zeitplan [a] | T/C % | Dosis [b] | Lit. |
|--|--|--|---|--|-------|
| 1 22, R = H | { P388, 10 ⁶ Zellen | s.d. s.d. | 246 155 | 8 mg/kg 80 mg/kg | [59] |
| 1 16 | { P388, 10 ⁶ Zellen | s.d. s.d. | 240 155 | 8 mg/kg 270 mg/kg | [69] |
| 1 20, aa = Gly | { Walker 256 | s.d. qd × 3 | 510 [c] 520 [c] | 8 mg/kg 80 mg/kg × 3 | [74] |
| 1 23 | { L5222, 10 ⁶ Zellen | qd × 3 qd × 3 | 207 257 | 3.5 mg/kg × 3 20 mg/kg × 3 | [77] |
| 1 Addukt aus 1 und 26 | { Ascites-Sarcom | s.d. s.d. | 180 [c] 208 [c] | 7 mg/kg 10 mg/kg | [83] |
| 1 26 27 | { P388, 10 ⁶ Zellen | s.d. s.d. s.d. | 246 300 388 | 23 μmol/kg 26 μmol/kg 26 μmol/kg | [84] |
| 1 26 27 | { L1210/DDP [d], 10 ⁵ Zellen | s.d. s.d. s.d. | 100 159 145 | 23 μmol/kg 26 μmol/kg 24 μmol/kg | [84] |
| 1 32 | { L1210/DDP [d] | q4d × 4 q4d × 4 | < 120 213 | — 20 mg/kg | [102] |
| [PtCl ₃ (coffein)] ⁰ | P388 | — | 150 | 36 mg/kg | [103] |
| Bis(selenoguanin)platin(II) | { L1210 [d], 10 ⁴ Zellen | q4d × 2 | 177.8 | 0.56 mmol × 2 | [108] |
| Selenoguanin | | | 140 | 1.62 mmol × 2 | |
| Selenoguanin | | | 190 | 0.65 mmol × 2 | |
| 33, R = Arabino-furanosyl | L1210 [d], 10 ⁴ Zellen | q4d × 2 | 181 | 100 mg/kg × 2 | [110] |
| cis-Bis(3'-amino-3'-desoxythymidin)- dichloroplatin(II) | L1210 [d], 10 ⁵ Zellen | q12h × 6 | 175 | 320 mg/kg (total) | [112] |
| 1 [PtCl ₃ (diamino-glucose)] | { S180, 10 ⁶ Zellen | s.d. s.d. | 237 411 | 8 mg/kg 50 mg/kg | [115] |
| 36 | P388 | — | 130 | — | [121] |
| 1 4 [PtCl ₃ NH ₃] ⁰ [PtCl ₂ (en)] [e] [PtCl ₂ (rac-8)] [Pt(ox)(NH ₃) ₂] [e] [Pt(mal)(rac-8)] [e] | { L1210 [d] | s.d. s.d. s.d. s.d. s.d. s.d. s.d. | 205 116 146 132 177 158 190 | 27 μmol/kg 133 μmol/kg 70 μmol/kg 18 μmol/kg 10.5 μmol/kg 47 μmol/kg 122 μmol/kg | [29] |

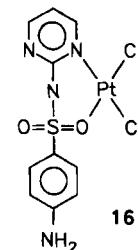
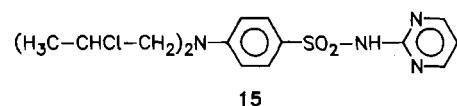
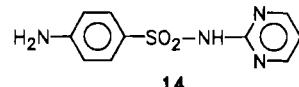
[a] Die Behandlung wurde einen Tag nach der Tumortransplantation begonnen. s.d.: einfache Dosis; Beispiel für andere Zeitpläne: q4d × 3 bedeutet jeden vierten Tag drei Dosen. [b] T/C%: Verhältnis der mittleren Überlebenszeit von behandelten und unbehandelten (Kontroll-)Tieren × 100. Für T/C% > 125 ist die Aktivität signifikant. [c] Ausgewertet nach den Daten der Autoren. [d] L1210/DDP und L1210-Leukämie sind resistent gegen Cisplatin. [e] Abkürzungen: en = Ethylen diamin; ox = Oxalat; mal = Malonat.

4.1. Niedermolekulare Trägermoleküle als Liganden

Alle bekannten Antitumorwirkstoffe sind für jede Zelle toxisch. Ihre Antitumoraktivität und -selektivität beruht hauptsächlich auf einem kinetischen Faktor, d.h. sie vernichten bevorzugt schnell wachsendes Tumorgewebe, aber natürlich wird auch normal proliferierendes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen. Die Antitumorselektivität ergibt sich aus dem Wachstumsanteil (d.h. dem Anteil von proliferierenden Zellen in einem Gewebe). Das ideale Antitumoragens wäre demnach eine Verbindung, die selektiv im Tumorgewebe angereichert wird und demnach nur auf Krebszellen wirkt. Das kann erreicht werden, indem das Antitumoragens an Trägermoleküle gebunden wird. Es wird bereits versucht, derartige Wirkstoffe zu entwickeln; wir werden diesen Punkt unter besonderer Berücksichtigung von Cisplatin-Analoga im Folgenden diskutieren.

4.1.1. Sulfadiazin

Sulfadiazin **14** wird in Tumorgeweben angereichert, und Sulfadiazin-substituierte alkylierende Agentien, z.B. **15**, wurden bereits vorgeschlagen^[68]. Verbindung **15** verhält sich pharmakokinetisch jedoch anders als Verbindung **14**.



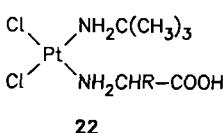
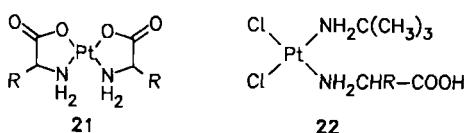
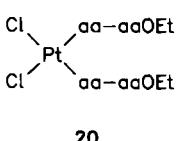
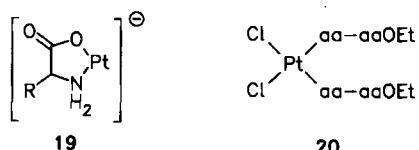
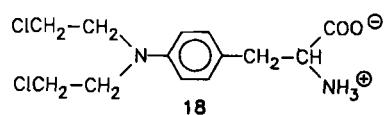
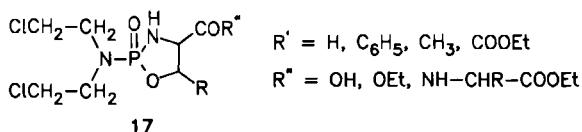
und reichert sich besonders in der Leber an^[68]. Wir haben einige Sulfadiazin-Platin-Komplexe synthetisiert und fanden, daß der Komplex **16** in vivo aktiver gegen einige Maus-Tumormodelle war, als aufgrund der Cytotoxizität in vitro erwartet werden konnte^[69].

4.1.2. Nährstoffe und metabolische Vorläufer

Schnell wachsende Tumorgewebe haben einen hohen Bedarf an Nährstoffen und metabolischen Vorläufern. Diese Substanzen (z.B. Aminosäuren) können als niedermolekulare Trägermoleküle verwendet werden. Ein cytotoxischer Effekt in bestimmten Tumorgeweben kann erreicht werden, wenn man die Versorgung mit Aminosäuren verschlechtert, z.B. durch den Einsatz von Enzymen^[70]. So ist L-Asparaginase ein etablierter Wirkstoff gegen Leukämie. Aminosäure-substituierte alkylierende Agentien wie **17** haben zum Teil signifikante Aktivität^[71]. Verbindung **18** (Phenylalanin-Senfgas, Melphalan) ist besonders aktiv und wird routinemäßig in Kliniken verwendet. Es ist zu beachten, daß **18**, anders als **17**, noch die besonderen Strukturmerkmale einer Aminosäure hat. Wahrscheinlich wird **18** auch aktiv über ein Aminosäuretransportsystem in L1210-Leukämiezellen eingeschleust^[72].

Einige Cisplatin-Analoga wie **19–21** enthalten Aminosäuren oder Peptide (aa-aaOEt = *N*-koordinierter Dipeptid-ethylester). **19**, R = H, CH₂OH, ist gegen L1210-Leukämie in Mäusen schwach wirksam^[73] (aber nicht gegen Sarcom 180^[28]); das gleiche gilt für **20**, das bevorzugt in Tumorgeweben angereichert wird^[74] (aa-aa = Glycylglycin). **21** ist nicht aktiv^[40].

Wir haben Verbindung **22** synthetisiert, bei welcher *tert*-Butylamin die Lipidlöslichkeit erhöhen und der *N*-koordinierte Aminosäurerest als Träger fungieren sollte. **22** mit Glycin, Serin oder Alanin als Ligand zeigten tatsächlich eine geringfügige Aktivität gegen Leukämie der Maus, waren aber wesentlich weniger wirksam als Cisplatin^[59]. Eine derart niedrige Aktivität könnte unter anderem auf einer

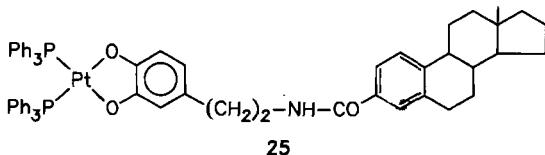
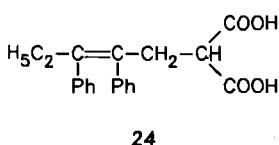
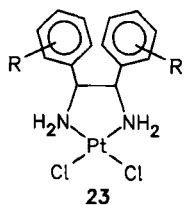


sterischen Behinderung der Reaktion mit DNA beruhen^[75]. Interessanterweise liegt die in-vitro-Cytotoxizität von 22 für Cisplatin-resistente L1210-Zellen und für Cisplatin-empfindliche Zellen in derselben Größenordnung^[76]. Diese fehlende Kreuzresistenz wird gegenwärtig untersucht.

4.1.3. Nicht-Protein-Hormone

Zur Koordination an die *cis*-PtX₂-Gruppe wurden Liganden gewählt, die an Östrogenrezeptoren binden. Beispiele sind einige Derivate von 23 mit Substituenten im Phenylring. So ist z. B. 23, R=4-OH, ein wirksames Östrogen; da die Hormonwirkung auch nach Komplexierung mit Platin erhalten bleibt, kann es als Träger zur Bekämpfung hormonabhängiger Mammacarcinome eingesetzt werden^[77].

Ein ähnliches Prinzip wurde bei 24 angewendet. Die Abgangsgruppe Malonsäure wurde mit Ethylmethylstilben substituiert, das eine östrogenähnliche Aktivität zeigt und hier als „erkennender“ Rest fungiert^[78]. Das Diamminplatin-Derivat von 24 ist aktiv, bindet aber nicht an uterine Östrogenrezeptoren der Ratte^[78]. Eine *cis*-PtA₂-Gruppe (A=Triphenylphosphan) wurde über ein *o*-Catecholat an hormonell aktive Steroide gebunden (z. B. Verbindung 25).



Die Cytotoxizität in vitro ist akzeptabel^[79], aber die Selektivität muß noch nachgewiesen werden.

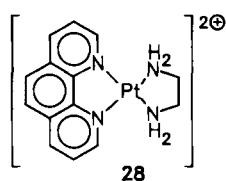
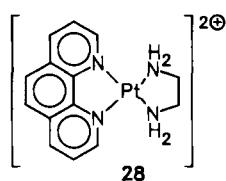
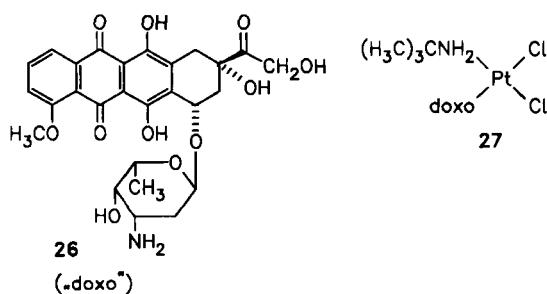
Die hier diskutierten Beispiele zeigen die generellen Schwierigkeiten beim Einsatz von niedermolekularen Trägermolekülen: Kleine Variationen der Struktur können die biologischen Eigenschaften, z. B. die Wechselwirkung mit Rezeptoren, gründlich verändern.

4.2. Multifunktionelle Wirkstoffe

Der Erfolg der Kombinationschemotherapie wird darauf zurückgeführt, daß die Entwicklung von resistenten Zelllinien verhindert wird und daß synergistische Wechselwirkungen von cytotoxischen Agentien mit unterschiedlicher Wirkungsweise eintreten^[80]. Beobachtungen dieser Art legten es nahe, zwei verschiedene cytotoxische Reste im gleichen Molekül zu vereinigen^[81]. Da der Synergismus von Cisplatin und anderen cytotoxischen Agentien gut dokumentiert ist^[82], scheint diese Möglichkeit recht vielversprechend zu sein.

4.2.1. Cytotoxische Verbindungen als Liganden

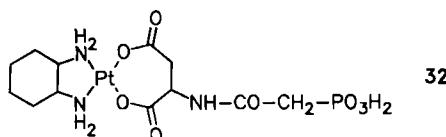
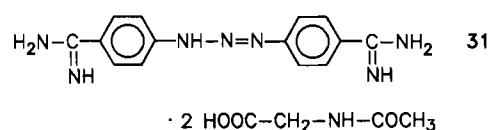
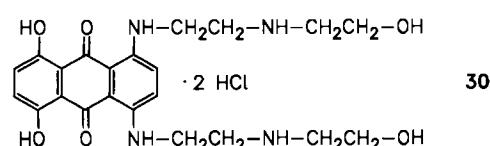
Einige Komplexe von Doxorubicin 26 wurden in der Literatur beschrieben; sie sind jedoch nicht wesentlich aktiver als Cisplatin oder 26^[83, 84]. Der Komplex 27, in welchem Doxorubicin über die Aminogruppe koordiniert ist, wirkt gegen Cisplatin- und Doxorubicin-resistente Tumoren der Maus^[84]. Die Aktivität von Doxorubicin gegen Tumoren beruht wahrscheinlich auf einer Intercalation in die DNA^[85] (wenn auch die Basensequenzspezifität noch diskutiert wird^[86]). Einfache intercalierende Platinkomplexe ohne Abgangsgruppen (z. B. der Komplex 28, der sich in G-C-Regionen einschiebt^[87]) sind wie erwartet inaktiv; Verbindung 29 übt jedoch additive Effekte auf das Auseinanderwickeln von superhelicaler DNA aus, d. h. sie wirkt durch kovalente Bindung von Platin und außerdem durch Intercalation^[88]. Zusätzlich beeinflußt der intercalierende Teil von 29 die Regioselektivität der Bindung von



Platin an die DNA (ähnlich wie Ethidiumbromid)^[98]. **29** soll gegen Cisplatin-resistente Tumoren wirksam sein^[99].

Als weitere Beispiele für Komplexe, in denen intercalierende Gruppen an *cis*-PtCl₂ gebunden sind, sollen [PtCl₂(NH₃)(acridinorange)] und das interessante [{PtCl₂(NH₃)₂}(proflavin)] (mit zwei Platinatomen an einer Proflavineinheit) genannt werden. Diese Komplexe sind weniger toxisch als die Vorläuferliganden und wirken cytotoxisch gegen L1210-Zellen^[91].

Die Antitumoraktivität von Mitoxantron **30** wird ebenfalls einer Intercalation in DNA^[92] – wahrscheinlich in die G-C-reichen Regionen^[93] – zugeschrieben; in einem Patent wird eine sehr hohe Aktivität einiger Platinkomplexe von **30** beansprucht^[94]. Diese Verbindungen wurden jedoch schlecht charakterisiert.



Andere Beispiele für diese multifunktionellen Verbindungen sind Komplexe mit Triazenen (alkylierenden Agentien)^[95] und Komplexe mit Mitomycin, die jedoch weniger aktiv als Mitomycin selbst sind^[96].

Ein Platinkomplex von Berenil **31**, das gegen Protozoen wirkt, wurde synthetisiert, weil sich gewisse Parallelen bei der pharmakologischen Aktivität von Antitumoragentien und Wirkstoffen gegen *Trypanosoma Rhodesiense* (Verursacher der Schlafkrankheit beim Menschen) ergeben haben^[98, 99]. Tatsächlich ist Cisplatin gegen diese Mikroben aktiv^[97, 99].

Auch hier können das pharmakologisch aktive Molekül und seine Derivate als Abgangsgruppe(n) verwendet werden. Ein Beispiel dafür ist der Einsatz von Melphalan **18** als Abgangsgruppe^[100]. Im Komplex **32** besteht die Abgangsgruppe aus *N*-(Phosphonoacetyl)-L-aspartat (PALA), das klinisch als Antitumormittel geprüft wird^[101]. **32** ist gegen eine Anzahl von experimentellen Tumoren der Maus recht aktiv und nicht kreuzresistent mit Cisplatin^[102].

4.2.2. Inhibitoren von Reparaturvorgängen

Trichloro(coffein)platinat(I –) hat eine geringe, aber signifikante Antitumoraktivität^[103]. Dieser Komplex wurde synthetisiert, weil Coffein die DNA-Reparatur hemmt und die Zerstörung von Krebszellen durch die PtCl₂-Gruppe unterstützen sollte.

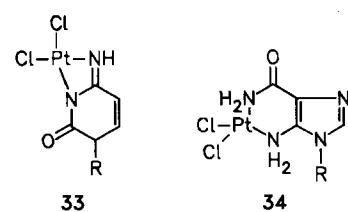
4.2.3. Polare Lösungsmittel

Einige polare Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid (DMSO) und Methylformamid induzieren die Differenzierung von malignen Zellen und wurden deshalb als neue Klasse antineoplastischer Agentien vorgeschlagen^[104]. DMSO wurde an Platin sowohl als Abgangsgruppe als auch als Nicht-Abgangsgruppe^[28] gebunden. In diesem Fall ergaben sich aktive Verbindungen, die weniger toxisch als Cisplatin sind^[99, 105]. DMSO übt allerdings einen starken *trans*-Effekt aus; deshalb sind Komplexe des Typs **5** (X = DMSO) wenig stabil, wenn A ein einzähniges Amin ist. Um weitgehende Solvolysen zu vermeiden, müssen Komplexe des Typs [Pt(en)(dmso)₂]²⁺ (en = Ethylenediamin) eingesetzt werden^[106].

4.2.4. Antimetaboliten

Antimetaboliten sind eine weitere wichtige Klasse von Antitumoragentien. Die Überlegung geht dahin, daß diese Verbindungen mit normalen Metaboliten konkurrieren und besonders auf schnell wachsende Zellen stark cytotoxisch wirken sollten. Noch vor der Originalveröffentlichung von Rosenberg et al.^[3], die die Antitumoreigenschaften von Cisplatin beschrieben, berichteten Kirschner et al., daß Platin(IV)-Komplexe des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin gegen Tumoren der Maus wirksam sind^[107]. Ähnliche Ergebnisse wurden in der UdSSR erzielt^[33]. Später wurden Thio- und Selenoguanin-Platin-Komplexe beschrieben^[108]. Ihre Antitumoraktivität scheint jedoch auf einer langsamen Abgabe des Liganden zu basieren und nicht auf der Wirkung des Komplexes als solchem; der Selenoguanin-Platin-Komplex ist vielleicht eine Ausnahme^[109].

Auch bei den Komplexen **33** und **34** beruht die Aktivität auf der *cis*-PtCl₂-Gruppe^[110]. In **34** bildet die PtCl₂-Gruppe einen Teil der purinartigen Struktur und könnte sich selbst wie ein Antimetabolit verhalten. Im Gegensatz



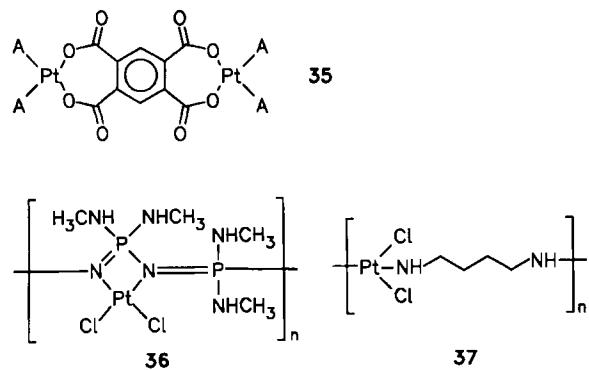
dazu ist Platin in **33** an den Antimetaboliten gebunden. Einige Komplexe des Typs **33** und **34** (R = Desoxyribosyl, Ribofuranosyl oder Arabinofuranosyl) sind aktiv gegen L1210-Leukämie der Maus, inhibieren die DNA-Synthese und wirken nicht nephrotoxisch für Mäuse^[110]. Auch PtCl₂-Komplexe von 6-(Aminoethyl)aminopurin^[111] und 3',5'-Diaminodesoxythymidin^[112] wurden bereits beschrieben. Relevant für diesen Weg zu neuen Cancerostatica ist die gutbekannte synergistische Wechselwirkung von Cisplatin und Purin- und Pyrimidin-Analoga bei der Behandlung von experimentellen Tumoren und Tumoren des Menschen^[113].

Die Inhibition des Tumorwachstums durch Glucosamine kann unter anderem an der Änderung von metabolischen Wegen liegen^[114]. Komplexe von Aminozuckern

sind gegen einige experimentelle Tumormodelle wirksam^[115].

4.3. Dimere und polymere Derivate

Um die Wirksamkeit eines Antitumormittels zu steigern, kann man es in ein Molekül einbauen, das die Pharmakokinetik günstig beeinflußt. Der Komplex 35 ist wahrscheinlich ein Beispiel für diese Überlegung^[116, 117]. Möglicherweise wirken diese Komplexe als Depotsysteme, die *cis*-PtA₂Y₂-Spezies (Y = H₂O, OH) abgeben. Ein weiteres Beispiel ist der Proflavin-Pt₂-Komplex (siehe Abschnitt 4.2.1)^[91].



Der Gedanke, antineoplastische Drogen an Polymere zu binden, ist nicht neu^[118, 119]. Es gibt viele Gründe dafür. Einige Tumorzellen nehmen bevorzugt Makromoleküle auf^[120]; außerdem zeigen bestimmte natürliche und synthetische Makromoleküle eine intrinsische Antitumoraktivität^[118-120]. Die Antitumoraktivität der polymeren Cisplatin-Analoga 36 und 37 wurde bereits beschrieben^[119, 121]. Wir haben einige Derivate von *cis*-PtCl₂(poly-L-lysin) hergestellt, die stärker cytotoxisch als das Polymer waren; die Toxizität des Polymers schloß in-vivo-Experimente jedoch aus. Ein Addukt aus Polymilchsäure und Cisplatin gibt den Wirkstoff nur langsam ab. Durch dieses Addukt soll die Überlebenszeit von tumortragenden Mäusen stärker als durch Cisplatin verlängert werden^[122]. Eine Übersicht über polymere Platinverbindungen gibt^[123].

4.4. Natürliche Polymere als Trägermoleküle

Es gibt eine Art von Makromolekülen, die zumindest auf dem Papier aufgrund ihrer Spezifität die Trägermoleküle der Wahl sein dürfen: die Antikörper. Die Bindung von Antitumoragentien an diese Makromoleküle sollte hochselektive Medikamente ergeben, vorausgesetzt, daß eine solche Bindung die Proteinerkennungsstelle nicht blockiert. Tatsächlich inhibieren Platinkomplexe mit Immunglobulinen, die gegen den Tumor gerichtet sind, die DNA-Synthese in Tumorzellen^[124]. Später wurde über die Aktivität von Diamino-Platin-Komplexen mit Malonat- oder Succinat-Ionen als Abgangsgruppen berichtet; diese Komplexe waren an monoklonale Antikörper gebunden^[125].

Diese Ansätze sind recht vielversprechend; problematisch ist noch, wie der Wirkstoff vom Protein abgelöst werden und in die Zelle eindringen kann; außerdem weiß man nicht, wieviele Platinatome nötig sind, um eine Zelle zu töten (d.h. ob die Anzahl der Antikörpermoleküle, die an

eine Tumorzelle binden können, multipliziert mit der Anzahl der Platinatome pro Antikörper ausreicht, um eine Zelle zu töten).

4.5. Platinkomplexe als Sensibilisatoren bei der Strahlentherapie

Cisplatin und verwandte Verbindungen verstärken den Effekt der Strahlentherapie, und zwar mehr als additiv^[126]. Auch Analoga mit niedriger Toxizität haben diese Eigenschaft^[127]. Das ist insofern interessant, als eine hohe lokale Konzentration des Sensibilisators nötig ist und daher Verbindungen mit geringer Toxizität erwünscht sind. Viele Komplexe wurden bereits vorgeschlagen und einige speziell für diesen Zweck maßgeschneidert. Als Beispiele seien hier die Platinkomplexe mit Nitroimidazol genannt, das auch allein als Strahlungssensibilisator wirkt^[128, 129]. Diese Verbindungen erhöhen die Empfindlichkeit von hypoxischen Tumorzellen (d.h. solchen Zellen, die nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden), die sonst nicht strahlenempfindlich sind. Die Wirkungsweise muß sich von der des Cisplatins unterscheiden, da auch *trans*-Isomere aktiv sind^[127].

5. Schlußfolgerungen

Beim Versuch, die Struktur von Cisplatin-Analoga zu optimieren, spielten ausgedehnte Struktur-Aktivitäts-Studien eine Schlüsselrolle. Diese Untersuchungen haben zu wichtigen Richtlinien für die Entwicklung neuer Komplexe geführt. Antitumoraktivität eines Wirkstoffs bedeutet seither nicht mehr automatisch auch organspezifische Toxizität^[130]. So scheinen einige Analoga nicht mehr nephrotoxisch zu sein. Da jedoch die Toxizität gegenüber schnell proliferierenden Zellen (z. B. Myelosuppression) in den Cisplatin-Analoga der zweiten Generation dosislimitierend wird, besteht die Möglichkeit, daß veränderte therapeutische Indices dieser Wirkstoffe mit einer Verringerung der systemischen Toxizität einhergehen und nicht auf einer unerwarteten biochemischen Selektivität für Tumorzellen beruhen^[131].

Eine Therapie mit Cisplatin wird nicht nur durch die Toxizität für viele normale Gewebe limitiert, sondern auch durch eine Resistenz, die anfangs bei der Behandlung von wenig empfindlichen Tumoren gegeben sein mag oder die sich erst während der Therapie von sensitiven Tumoren entwickelt. Allgemein wird angenommen, daß die Therapie von Tumoren des Menschen durch die Entwicklung einer ganzen Palette an Analoga mit unterschiedlichen Aktivitäten verbessert werden kann. In dieser Hinsicht sind die Platinkomplexe mit 1,2-Diaminocyclohexan **8** wegen ihrer speziellen biologischen Eigenschaften sehr vielversprechend^[46].

In letzter Zeit wurden neue Strategien entwickelt. Unserer Meinung nach werden die interessanteren Analoga Platinkomplexe sein, in denen biologisch relevante Moleküle entweder als Nicht-Abgangsgruppe oder als Abgangsgruppe fungieren. Die vorgeschlagenen biologisch relevanten Moleküle sind Nährstoffe, „erkennende“ Moleküle wie Steroide, spezifische Proteine (der Weg über Trägermoleküle), Substanzen mit intrinsischer pharmakologischer Ak-

tivität wie etwa Antimetaboliten oder andere Antitumorentitäten (multifunktioneller Weg). An neueren Entwicklungen wurde hier auch die Herstellung von „Polyplatinwirkstoffen“ und von Komplexen diskutiert, die sich als Sensibilisatoren bei der Strahlentherapie eignen.

Obwohl schwer vorhergesagt werden kann, ob die so erhaltenen Komplexe selektiv für Tumorzellen sein werden oder therapeutische Vorteile gegenüber den Analoga der zweiten Generation haben werden, zeichnen sie sich doch durch neuartige Strukturen aus und verdienen es somit, auf biologische Aktivität geprüft zu werden.

Nach unserer Meinung setzt die planvolle Entwicklung neuer Analoga genaue Kenntnisse der Wirkungsweise von Cisplatin voraus. Man weiß z. B. sehr wenig darüber, auf welchem Weg Cisplatin zu bestimmten Organen gelangt, wie es in die Zelle eindringt und warum es die chromosomale DNA erreichen kann, obwohl Tausende potentieller Liganden mit Platin reagieren könnten, bevor das Medikament sein Ziel erreicht. Es wurde z. B. vorgeschlagen, daß Cisplatin über ein aktives Membrantransportsystem in die Zelle eindringt^[60]. Eine Veränderung dieses Systems könnte der Grund für eine natürliche oder erworbene Resistenz gegen einen Wirkstoff sein^[132]; es gibt Hinweise darauf, daß dieser Fall für Cisplatin zutrifft^[76], obwohl auch andere Mechanismen eine Rolle spielen könnten^[133]. Möglicherweise kann ein solches Transportsystem charakterisiert und genutzt werden, um die intrazelluläre Akkumulation des Wirkstoffs zu steigern; auf diese Weise ließe sich die Wirksamkeit verbessern, und es könnten Analoga entwickelt werden, die verschiedenartige Transportsysteme der Zellmembran benutzen, so daß eine Resistenz gegen Cisplatin umgangen wäre.

Daß Cisplatin ein wirksames Antitumoragens ist, wurde durch Zufall entdeckt^[31]. Wir fragen uns manchmal, ob wieder nur der pure Zufall zu einem Cisplatin-Analogon der dritten Generation führen wird. Im gegenwärtigen Stadium ist sicherlich mehr Grundlagenforschung nötig, um die vielen Aspekte der Wirkungsweise von Cisplatin aufzuklären, bevor die planvolle Entwicklung neuer Analoga mit stark verbesserter Effektivität begonnen werden kann.

Wir danken dem CNR (Rom) und dem Italienischen Erziehungsministerium für die Förderung der hier erwähnten eigenen Arbeiten.

Eingegangen am 5. Mai,
veränderte Fassung am 25. September 1986 [A 623]
Übersetzt von Dr. Christiane Koszka, Newcastle (Australien)

- [1] a) S. Neidle, M. J. Waring (Hrsg.): *Molecular Aspects of Anticancer Drug Action*, McMillan, London 1983; b) L. F. Povirk in [1a], S. 157.
- [2] a) H. Siegel (Hrsg.): *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. II, Dekker, New York 1980; b) D. H. Petering in [2a], S. 197.
- [3] B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature (London)* 222 (1969) 385.
- [4] a) M. P. Hacker, E. B. Douple, I. H. Krakoff (Hrsg.): *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy*, Nijhoff, Boston 1984; b) S. K. Carter in [4a], S. 359.
- [5] A. W. Prestayko, J. C. D'Aoust, B. F. Issel, S. T. Crooke, *Cancer Treat. Rev.* 6 (1979) 17; M. Rozencweig, D. D. Von Hoff, R. Abele, F. M. Muggia in H. M. Pinedo, B. A. Chabner (Hrsg.): *Cancer Chemotherapy Annual*, Vol. 1, Elsevier, Amsterdam 1979, S. 107.
- [6] A. J. Lippman, C. Nelson, L. Nelson, I. H. Krakoff, *Cancer Chemother. Rep. Part I* 57 (1973) 191; J. A. Gottlieb, B. Drewinko, *ibid. Part I* 59 (1975) 621.
- [7] J. Abrams, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22 (1986) 9.
- [8] B. J. Corden, R. L. Fine, R. F. Ozols, J. M. Collins, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 14 (1985) 38.
- [9] R. F. Ozols, R. C. Young, *Semin. Oncol.* 12 (1985) 21.
- [10] Siehe z. B.: M. J. Cleare, P. C. Hydes in [2a], S. 1; Pd: D. S. Gill in [4a], S. 267; Ti, V, Nb, Mo: P. Köpf-Maier, H. Köpf in [4a], S. 279; Cu, Ag, Au: P. J. Sadler, M. Nasr, V. L. Narayanan in [4a], S. 290; Sn: A. J. Crowe, P. J. Smith, G. Attassi, *Inorg. Chim. Acta* 93 (1984) 178.
- [11] B. Rosenberg, *Cancer Chemother. Rep. Part I* 59 (1975) 589.
- [12] J. J. Roberts, M. F. Pera, Jr., *Platinum, Gold, and other Metal Chemo-therapeutic Agents* (ACS Symp. Ser. 209 (1983) 3); A. L. Pinto, S. J. Lippard, *Biochim. Biophys. Acta* 780 (1985) 167.
- [13] J. J. Roberts, M. F. Pera, Jr. in [1a], S. 183.
- [14] J. P. Macquet, J. L. Butour, N. P. Johnson, H. Razaka, B. Salles, C. Vieussens, M. Wright in [4a], S. 27.
- [15] K. J. Scanlon, R. L. Safirstein, H. Thies, R. B. Gross, S. Waxmann, J. B. Guttenplan, *Cancer Res.* 43 (1983) 4211.
- [16] J. A. Hickman, K. J. Scanlon, T. R. Tritton, S. Shionoya, Y. Lu, *Cancer Res.* 46 (1986) 3445.
- [17] D. E. Hathway, G. F. Kolar, *Chem. Soc. Rev.* 9 (1980) 241; R. M. Wing, P. Pjura, H. R. Drew, R. E. Dickerson, *EMBO J.* 3 (1984) 1201; N. P. Johnson, A. M. Mazard, J. Escalier, J. P. Macquet, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6376.
- [18] K. W. Kohn in A. C. Sartorelli, J. S. Lazo, J. R. Bertino (Hrsg.): *Molecular Action and Targets for Cancer Chemo-therapeutic Agents*, Academic Press, New York 1981, S. 3; A. Eastman, *Biochemistry* 24 (1985) 5027.
- [19] A. M. J. Fichtinger-Schepman, P. H. M. Lohman, J. Redijk, *Nucl. Acids Res.* 10 (1982) 5345; J. P. Caradonna, S. J. Lippard in [4a], S. 14.
- [20] R. B. Ciccarelli, M. J. Solomon, A. Varshavsky, S. J. Lippard, *Biochemistry* 24 (1985) 7533; S. E. Sherman, D. Gibson, A. H.-J. Wang, S. J. Lippard, *Science (Washington DC)* 230 (1985) 412.
- [21] A. F. Le Roy, *Cancer Treat. Rep.* 63 (1979) 231.
- [22] Siehe z. B.: C. A. Bignozzi, C. Bartocci, C. Chioboli, V. Carassiti, *Inorg. Chim. Acta* 70 (1983) 87, zit. Lit.
- [23] J. A. Broomhead, D. P. Fairlie, M. W. Whitehouse, *Chem.-Biol. Interact.* 31 (1980) 113.
- [24] B. Lippert, H. Schöllhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 407, zit. Lit.
- [25] J. J. Roberts, A. J. Thompson, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 22 (1979) 71.
- [26] M. J. Staquet, D. P. Byar, S. B. Green, M. Rozencweig, *Cancer Treat. Rep.* 67 (1983) 753.
- [27] E. Bowen, M. M. Nauta, H. M. M. Schluper, F. Elserink, W. J. F. Van der Vijgh, H. M. Pinedo, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 21 (1985) 1253.
- [28] M. J. Cleare, J. D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.* 2 (1973) 187; M. J. Cleare, *Coord. Chem. Rev.* 12 (1974) 349.
- [29] J. P. Macquet, J. L. Butour, *JNCI J. Natl. Cancer Inst. (USA)* 70 (1983) 899.
- [30] J. Drobnik, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 10 (1983) 145.
- [31] D. B. Brown, A. R. Khokhar, M. P. Hacker, L. Lokys, J. H. Burchenal, R. A. Newman, J. J. McCormack, D. Frost, *J. Med. Chem.* 25 (1982) 952; S. L. Doran, A. R. Khokhar, M. P. Hacker, *Inorg. Chim. Acta* 108 (1985) 113.
- [32] J. H. Burchenal, K. Kalaher, K. Dew, L. Lokys, *Cancer Treat. Rep.* 63 (1979) 1493; L. M. Hall, R. J. Speer, H. J. Ridgway, S. J. Norton, J. *Inorg. Biochem.* 11 (1979) 139.
- [33] A. I. Stetsenko, M. A. Presnov, A. L. Konovalova, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* 50 (1981) 353.
- [34] W. C. Rose, J. E. Schurig, J. B. Huftalen, W. T. Bradner, *Cancer Treat. Rep.* 66 (1982) 135.
- [35] H. A. Meinema, F. Verbeek, J. W. Marsman, E. J. Bulten, J. C. Dabrowski, B. S. Krishnan, A. L. Spek, *Inorg. Chim. Acta* 114 (1986) 127.
- [36] T. G. Appleton, R. D. Berry, C. A. Davis, J. R. Hall, H. A. Kimlin, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 3514.
- [37] J. P. Macquet, S. Cros, J. P. Armand, *Cancer Res.* 44 (1984) 3736.
- [38] M. P. Hacker, D. B. Brown, A. R. Khokhar, J. J. McCormack, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 23 (1982) 160.
- [39] L. S. Hollis, A. R. Amundsen, E. W. Stern, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 274.
- [40] R. J. Speer, H. Ridgway, L. M. Hall, D. P. Stewart, K. E. Howe, D. Z. Liebermann, A. D. Newmann, J. M. Hill, *Cancer Chemother. Rep. Part I* 59 (1975) 629.
- [41] S. J. Meischen, G. R. Gale, L. M. Lake, C. J. Frangakis, M. G. Rosenblum, E. M. Walker, Jr., L. M. Atkins, A. B. Smith, *J. Natl. Cancer Inst.* 57 (1976) 841.
- [42] B. K. Chakraborty, N. Biswas, K. Chondhury, R. K. Neogy, B. Das Sarma, *Chemotherapy (Basel)* 31 (1985) 55.
- [43] K. Inagaki, K. Tajima, Y. Kidani, T. Tashiro, S. Tsugagoshi, *Inorg. Chim. Acta* 37 (1979) L547.
- [44] M. Gullotti, G. Paccioni, A. Pasini, R. Ugo, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 2066, zit. Lit.; A. T. M. Marcelis, C. Erkelens, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* 91 (1984) 129.
- [45] J. Kozelka, G. A. Petsko, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4079; J. Kozelka, G. A. Petsko, G. J. Quigley, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 1077.
- [46] T. A. Connors, M. Jones, W. C. Rose, P. D. Braddock, A. R. Khokhar, M. L. Tobe, *Chem.-Biol. Interact.* 5 (1972) 415; J. H. Burchenal, K. Kalaher, T. O'Toole, J. Chisholm, *Cancer Res.* 37 (1977) 3455.

- [47] J. B. Vermorken, W. W. ten Bokkel Huinink, J. G. McVie, W. J. F. van der Vlijgh, H. M. Pinedo in [4a], S. 330.
- [48] R. J. Speer, L. M. Hall, D. P. Stewart, H. J. Ridgway, J. M. Hill, Y. Kidani, K. Inagaki, M. Noji, S. Tsugagoshi, *J. Clin. Hematol. Oncol.* 8 (1978) 44.
- [49] M. Gullotti, A. Pasini, R. Ugo, S. Filippeschi, L. Marmonti, F. Spreafico, *Inorg. Chim. Acta* 91 (1984) 223.
- [50] A. Pasini, A. Velcich, A. Mariani, *Chem.-Biol. Interact.* 42 (1982) 311.
- [51] K. Inagaki, Y. Kidani, *Inorg. Chim. Acta* 46 (1980) 35; W. R. Leopold, R. P. Batzinger, E. C. Miller, J. A. Miller, R. H. Earhart, *Cancer Res.* 41 (1981) 4368; B. Wappes, M. Jennerwein, E. von Angerer, J. Engel, H. Schoenenberger, H. Brunner, M. Schmidt, M. Berger, D. Schmaehl, S. Seeber, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 107 (1984) 15.
- [52] K. Inagaki, Y. Kidani, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 1.
- [53] M. Laverick, A. H. W. Nias, I. M. Ismail, P. J. Sadler, *Br. J. Cancer* 43 (1981) 732.
- [54] R. J. Brandon, J. C. Dabrowiak, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 861.
- [55] E. E. Blatter, J. F. Vollano, B. S. Krishnanan, J. C. Dabrowiak, *Biochemistry* 23 (1984) 4817.
- [56] S. J. Lippard, *Science (Washington, D.C.)* 218 (1982) 1075.
- [57] J. M. Hill, E. Loeb, A. McLellan, N. O. Hill, A. Khan, J. J. King, *Cancer Chemother. Rep. Part I* 59 (1975) 647.
- [58] R. E. Cramer, P. L. Dahlstrom, M. J. T. Seu, T. Norton, M. Kashiwagi, *Inorg. Chem.* 19 (1980) 148.
- [59] E. Bersanetti, A. Pasini, G. Pezzoni, G. Pratesi, G. Savi, R. Supino, F. Zunino, *Inorg. Chim. Acta* 93 (1984) 167.
- [60] J. E. Byfield, P. M. Calabro-Jones, *Nature (London)* 294 (1981) 281.
- [61] J. M. Hill, R. J. Speer, *Anticancer Res.* 2 (1982) 173.
- [62] K. R. Harrap in F. M. Muggia (Hrsg.): *Cancer Chemotherapy*, Nijhoff, den Haag 1983, S. 171; *Platinum Met. Rev.* 28 (1984) 14.
- [63] F. H. Lee, R. Canetta, B. F. Issell, L. Lenaz, *Cancer Treat. Rev.* 10 (1983) 39.
- [64] A. Khan, J. Tseng, R. Young, *J. Clin. Hematol. Oncol.* 14 (1984) 35.
- [65] S. E. Owens, N. Thatcher, H. Sharma, N. Adam, R. Harrison, A. Smith, A. Zaki, J. C. Baer, C. A. McAuliffe, D. Crowther, B. W. Fox, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 14 (1985) 253.
- [66] G. Mathe, Y. Kidani, M. Noji, R. Maral, C. Bourut, E. Chenu, *Cancer Lett. (Shannon, Ire.)* 27 (1985) 135; P. Ribaud, J. Gouveia, J. L. Misset, G. Mathe, *Oncology* 43 (1986) 78.
- [67] N. Colombo, E. Sartori, F. Landoni, G. Favalli, L. Vassena, L. Zotti, E. Materman, C. R. Franks, S. Pecorelli, C. Mangiani, *Cancer Treat. Rep.* 70 (1986) 793.
- [68] C. Abel, T. A. Connors, W. C. Ross, N. H. Nam, H. Hoellinger, L. Pichot, *Eur. J. Cancer* 9 (1973) 49.
- [69] A. Pasini, E. Bersanetti, F. Zunino, G. Savi, *Inorg. Chim. Acta* 80 (1983) 99.
- [70] L. J. Hanka, *Cancer Treat. Rep.* 63 (1979) 1009.
- [71] M. Szekerke, *Cancer Treat. Rep.* 60 (1976) 347.
- [72] D. T. Vistaica, *Biochim. Biophys. Acta* 550 (1979) 390; *Blood* 56 (1980) 427.
- [73] A. J. Charlson, W. A. Shorland, *Inorg. Chim. Acta* 93 (1984) L67.
- [74] W. A. Beck in A. Müller, E. Diemann (Hrsg.): *Transition Metal Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim 1981, S. 3, zit. Lit.
- [75] A. Pasini, E. Bersanetti, *Inorg. Chim. Acta* 107 (1985) 259.
- [76] A. Colombo, R. Di Gioia, A. Pasini, T. Dasdia, F. Zunino, *Inorg. Chim. Acta* 125 (1986) L1.
- [77] E. von Angerer, G. Egginger, G. Kranzfelder, H. Bernhauer, H. Schoenenberger, *J. Med. Chem.* 25 (1982) 832; B. Wappes, M. Jennerwein, E. von Angerer, H. Schoenenberger, J. Engel, M. Berger, K.-H. Wrobel, *ibid.* 27 (1984) 1280; H. Schoenenberger, B. Wappes, M. Jennerwein, M. Berger, *Cancer Treat. Rep.* 68 (1984) 125.
- [78] R. C. Richmond, T. J. Curphey, J. A. Katzenellenbogen in [4a], S. 262.
- [79] O. Gandolfi, J. Blum, *Inorg. Chim. Acta* 80 (1983) 103; O. Gandolfi, J. Blum, F. Mandelbaum-Shavit, *ibid.* 91 (1984) 257.
- [80] V. T. De Vita, Jr., in V. T. De Vita, Jr., S. Hellman, S. A. Rosenberg (Hrsg.): *Cancer*, Lippincott, Philadelphia 1985, S. 257.
- [81] M. A. Khaled, R. D. Morin, F. Benington, J. P. Daugherty, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 13 (1984) 73.
- [82] Siehe z.B.: B. Rosenberg, *Cancer (Amsterdam)* 55 (1985) 2303.
- [83] a) R. C. Manaka, W. Wolf in R. P. Spencer (Hrsg.): *Radiopharmaceuticals: Structure Activity Relationships*, Grune and Stratton, New York 1981, S. 183; b) S. Yolles, R. M. Roat, M. F. Sartori, C. L. Washburne, *Biological Activities of Polymers (ACS Symp. Ser.* 186 (1982) 233).
- [84] F. Zunino, G. Savi, A. Pasini, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 18 (1986) 180.
- [85] F. Zunino, R. Gambetta, A. Di Marco, A. Velcich, A. Zaccara, F. Quadrifoglio, V. Crescenzi, *Biochim. Biophys. Acta* 476 (1977) 38.
- [86] J. B. Chairs, N. Dattagupta, D. M. Crothers, *Biochemistry* 21 (1982) 3933; J. B. Chairs, *ibid.* 22 (1983) 4204.
- [87] M. Howe-Grant, S. J. Lippard, *Biochemistry* 18 (1979) 5762; W. D. McFayden, L. P. G. Wakelin, I. A. G. Roos, V. A. Leopold, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 1113.
- [88] B. E. Bowler, L. S. Hollis, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6102.
- [89] R. E. Bowler, S. J. Lippard, *Biochemistry* 25 (1986) 3031.
- [90] S. J. Lippard, B. E. Bowler, *Eur. Pat.* 163316A (1984).
- [91] N. P. Farrell, M. P. Hacker, J. J. McCormack, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 27 (1986) 288.
- [92] J. Feigon, W. A. Denny, W. Leupin, D. R. Kearns, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 450.
- [93] J. W. Lown, A. R. Morgan, S. F. Yen, Y. H. Wang, W. D. Wilson, *Biochemistry* 24 (1985) 4028.
- [94] S. A. Lang, Jr., K. C. Murdock, *Eur. Pat.* 37486 B1 (1984).
- [95] M. Juliard, G. Vernin, J. Metzger, T. Garcia-Lopez, *Synthesis* 1982, 49.
- [96] B. S. Iyengar, T. Takahashi, W. A. Remers, W. T. Bradner, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 144.
- [97] N. P. Farrell, J. Williamson in [4a], S. 261.
- [98] Siehe z.B.: E. A. Steck, D. S. Rane, *Antimicrob. Agents Chemother.* 15 (1979) 157.
- [99] N. Farrell, *Platinum, Gold and other Metal Chemotherapeutic Agents (ACS Symp. Ser.* 209 (1983) 279).
- [100] D. Cracinescu, R. Maral, G. Mathe, A. Doadrio in [4a], S. 256.
- [101] H. N. Jayaram, D. A. Cooney, *Cancer Treat. Rep.* 63 (1979) 1095.
- [102] S. J. Meischen, G. R. Gale, M. B. Naff, *J. Clin. Hematol. Oncol.* 12 (1982) 67.
- [103] R. E. Cramer, D. M. Ho, W. Van Doorn, J. A. Ibers, T. Norton, M. Kashiwagi, *Inorg. Chem.* 20 (1981) 2457.
- [104] E. N. Spremulli, D. L. Dexter, *J. Clin. Oncol.* 2 (1984) 227.
- [105] N. Farrell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 331.
- [106] S. J. S. Kerrison, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 861; *Inorg. Chim. Acta* 104 (1985) 197.
- [107] S. Kirschner, Y. K. Wei, D. Francis, J. G. Bergman, *J. Med. Chem.* 9 (1966) 369.
- [108] M. Maeda, N. Abiko, T. Sasaki, *J. Med. Chem.* 24 (1981) 167; *J. Pharm. Dyn.* 5 (1982) 81.
- [109] F. Kanzawa, M. Maeda, T. Sasaki, H. Hoshi, K. Kuretani, *J. Natl. Cancer Inst. (USA)* 68 (1982) 287.
- [110] M. Maeda, N. Abiko, H. Uchida, T. Sasaki, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 444.
- [111] J. Baranowska-Kortylewicz, E. J. Pavlik, W. T. Smith, Jr., R. C. Flanagan, J. R. van Nagell, Jr., D. Ross, D. E. Kenady, *Inorg. Chim. Acta* 108 (1985) 91.
- [112] T. Lin, R. X. Zhou, K. J. Scanlon, W. F. Brubaker, Jr., J. J. Shim Lee, K. Woods, C. Humphreys, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 681.
- [113] B. Drewinko, M. A. Dipasquale, L. Y. Yang, B. Barlogie, J. M. Trujillo, *Chem.-Biol. Interact.* 55 (1985) 1.
- [114] Siehe z.B.: F. Gonzalez, H. Amos, *J. Natl. Cancer Inst. (USA)* 58 (1977) 1519; E. Krug, A. Zweibaum, C. Schulz-Holstege, D. Keppler, *Biochem. J.* 217 (1984) 701.
- [115] W. Beck, G. Thiel, DBP 3108842 (1982); T. Tsubomura, S. Yano, K. Kobayashi, T. Sakurai, S. Yoshikawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 459.
- [116] F. D. Rochon, P. C. Kong, *J. Clin. Hematol. Oncol.* 12 (1982) 39.
- [117] P. J. Andruis, Jr., P. Schwartz, G. R. Gale in [4a], S. 259.
- [118] L. Gros, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem.* 93 (1981) 311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 305.
- [119] C. G. Gebelein, *Biological Activities of Polymers (ACS Symp. Ser.* 186 (1982) 193).
- [120] D. S. Zaharko, M. Przybylski, V. T. Oliverio, *Methods Cancer Res.* 16 (1979) 347.
- [121] H. R. Allcock, R. W. Allen, J. P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 717.
- [122] S. Yolles, J. F. Morton, B. Rosenberg, *Acta Pharm. Suec.* 15 (1978) 382.
- [123] C. E. Carraher, Jr., D. J. Giron, I. Lopez, D. R. Cerutis, W. J. Scott, *Org. Coat. Plast. Chem.* 44 (1981) 120.
- [124] E. Hurwitz, R. Kashi, M. Wilchek, *J. Natl. Cancer Inst. (USA)* 69 (1982) 47.
- [125] J. G. Hefferman, M. J. Cleare, D. H. Picker, *Eur. Pat.* 169645A (1986).
- [126] E. B. Douple, R. C. Richmond, *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 5 (1979) 1369.
- [127] J. J. Roberts, W. J. F. van der Vlijgh, J. B. Vermorken, E. B. Douple, *Cancer Chemother. Ann.* 6 (1984) 118, zit. Lit.
- [128] J. R. Bales, P. J. Sadler, C. J. Coulson, M. Laverick, A. H. W. Nias, *Br. J. Cancer* 46 (1982) 701.
- [129] K. A. Skov, N. P. Farrell, T. G. de Carneiro, F. W. B. Einstein, T. Jones in [4a], S. 260.
- [130] W. C. Rose, J. E. Schurig, *Cancer Treat. Rev.* 12 (1985) 1.
- [131] M. J. Cleare, P. C. Hydes, B. W. Malerbi, D. M. Watkins, *Biochimie* 60 (1978) 835.
- [132] F. M. Sirotnak, P. L. Chello, R. W. Brockman, *Methods Cancer Res.* 16 (1979) 381.
- [133] R. B. Gross, K. J. Scanlon, *Cancertherapia* 5 (1986) 37.