

---

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA  
UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Katedra anorganické chemie



PT(II) KOMPLEXY S VYBRANÝMI AZAINDOLY

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**Autor:** Libor Tomeček

**Studijní obor:** Chemie (maior) a biologie (minor) pro vzdělávání

**Typ studia:** Prezenční

**Vedoucí práce:** doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

**Termín odevzdání práce:** 30. 4. 2023

**Olomouc 2023**

---

---

### **Prohlášení**

Já, Libor Tomeček, prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci na téma „*Pt(II) komplexy s vybranými azaindoly*“ zpracoval samostatně pod dohledem vedoucího práce doc. Mgr. Pavla Štarhy, Ph.D. Dále prohlašuji, že veškeré mnou použité zdroje a přílohy jsem řádně citoval a jejich souhrn lze nalézt v přehledu použité literatury.

V Olomouci dne .....

.....

Libor Tomeček

---

---

## **Poděkování**

Mé srdečné poděkování patří doc. Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za jeho ochotu, odborný, vstřícný a přátelský přístup, kterým mě vedl ke zdárnému zhotovení bakalářské práce. Taktéž mu děkuji za pomoc se zpracováním a interpretací výsledků analytických metod. Dále bych chtěl jmenovitě poděkovat paní Pavle Richterové za provedené elementární analýzy, Mgr. Ondřeji Bártovi, Ph.D. a Mgr. Radce Křikavové, Ph.D. za pomoc s některými úkony v chemické laboratoři. Mé poděkování směřuje i k mé rodině, která mě neustále podporovala.

---

---

## Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Libor Tomeček

Název práce: **Pt(II) komplexy s vybranými azaindoly**

Typ práce: Bakalářská

Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta,  
Univerzita Palackého v Olomouci

Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2023

### Abstrakt:

Tato bakalářská práce je zaměřena na syntézu a analýzu Pt(II) komplexů s jednotlivými izomery azaindolu (*naza*), jmenovitě se 7-azaindolem (*7aza*), 6-azaindolem (*6aza*), 5-azaindolem (*5aza*) a 4-azaindolem (*4aza*). V teoretické části bakalářské práce je v první polovině věnována pozornost popisu a vědeckým poznatkům ohledně *cisplatin*y a dalším významným kancerostatikům na bázi platiny. Druhá polovina je zaměřena na biologicky aktivní Pt(II) komplexy s azaindoly a deriváty těchto heterocyklů a na biologicky aktivní Pt(IV) komplexy odvozené od Pt(II) komplexů s jinými heterocyklickými *N*-donorovými ligandy. V experimentální části je popsán postup syntéz jednotlivých Pt(II) komplexů obecného složení *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] společně s interpretací výsledků příslušných analytických metod (elementární analýza, nukleární magnetická resonance, infračervená spektroskopie a hmotnostní spektrometrie).

Byla úspěšně připravena série čítající 12 platnatých komplexů. Pro každý izomer azaindolu (*7aza*, *6aza*, *5aza*, *4aza*) byly připraveny dichloro, dibromo a diiodo komplexy, které byly charakterizovány výše uvedenými analytickými technikami. Z důvodu předčasného splnění cílů práce bylo učiněno i několik pokusů o přípravu Pt(IV) komplexů odvozených od zmíněných Pt(II) komplexů. Dále byly učiněny pokusy o syntézu vhodně substituovaných derivátů 7-azaindolu pro následnou přípravu multikomponentních Pt(II) sloučenin.

Klíčová slova: Pt(II) komplexy, Pt(IV) komplexy, *cisplatina*, syntéza, azaindol, izomery, ligandy

Počet stran: 77

Počet příloh: 0

Jazyk: Čeština

---

---

**Bibliographical identification:**

Author: Libor Tomeček  
**Title:** **Pt(II) complexes with selected azaindoles**  
Type of thesis: Bachelor  
Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science,  
Palacký University Olomouc, Czech Republic  
Supervisor: Assoc. Prof. Pavel Štarha, Ph.D.  
The year of presentation: 2023

**Abstract:**

This bachelor thesis is focused on synthesis and analysis of Pt(II) based complexes with individual isomers of azaindole, namely with 7-azaindole (7aza), 6-azaindole (6aza), 5-azaindole (5aza) and 4-azaindole (4aza). In the first part of the thesis, description and scientific findings concerning *cisplatin* and other significant platinum-based chemotherapeutics are presented. Biologically active Pt(II) complexes with azaindoles and their derivatives or biologically active Pt(IV) complexes derived from Pt(II) complexes with different *N*-donor heterocyclic ligands are described as well. Experimental part is dedicated to the syntheses of Pt(II) complexes of the general formula *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] and their characterization by relevant analytical methods (elemental analysis, nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy and mass spectrometry).

In this thesis, a series of 12 Pt(II) complexes was successfully synthesized. For the individual azaindole isomers (i.e. 7aza, 6aza, 5aza and 4aza), dichlorido, dibromido and diiodido complexes were prepared. These complexes were characterized by the mentioned analytical techniques. Because of the early fulfillment of the objectives of the thesis, attempts were made to synthesize Pt(IV) complexes derived from the mentioned Pt(II) complexes. Further, attempts were made to synthesize suitably substituted 7-azaindole derivatives for the subsequent preparation of multicomponent Pt(II) compounds.

Keywords: Pt(II) complexes, Pt(IV) complexes, *cisplatin*, synthesis, azaindoles, isomers, ligands  
Number of pages: 77  
Number of appendices: 0  
Language: Czech

---

---

## OBSAH

<b>1 ÚVOD A CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE .....</b>	<b>8</b>
<b>2 TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Krátký exkurz do historie.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Výzkum v moderní době.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Cisplatina .....</b>	<b>10</b>
2.3.1 Objev <i>cisplatiny</i> a její vlastnosti .....	10
2.3.2 Syntéza <i>cisplatiny</i> .....	12
2.3.3 Využití <i>cisplatiny</i> v léčbě, vedlejší účinky.....	12
2.3.4 Mechanismus účinku s DNA, rezistence.....	13
<b>2.4 Chemoterapeutika na bázi platiny.....</b>	<b>16</b>
2.4.1 Chemoterapeutika druhé generace .....	16
2.4.2 Chemoterapeutika třetí generace .....	17
2.4.3 <i>Trans</i> - a polynukleární komplexy .....	18
2.4.4 Pt(IV) komplexy.....	19
<b>2.5 Pt(II) komplexy s azaindoly.....</b>	<b>22</b>
2.5.1 Azaindoly jako organické sloučeniny a ligandy .....	22
2.5.2 Dichloro komplexy s azaindoly a s jejich deriváty .....	23
2.5.3 Dijodo komplexy s azaindoly a s jejich deriváty .....	27
2.5.4 Ostatní komplexy .....	30
<b>2.6 Pt(IV) komplexy s N-donorovými heterocyklickými ligandy.....</b>	<b>32</b>
2.6.1 Komplexy odvozené od Pt56MeSS.....	32
2.6.2 Fotoaktivovatelné komplexy .....	34
<b>3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Chemikálie a přístroje .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Syntézy Pt(II) komplexů .....</b>	<b>38</b>
3.2.1 Syntéza <i>cis</i> -[Pt( <i>naza</i> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] .....	39

---

---

3.2.2 Syntéza <i>cis</i> -[Pt( <i>naza</i> ) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ]	41
3.2.3 Syntéza <i>cis</i> -[Pt( <i>naza</i> ) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ]	43
<b>3.3 Modifikace ligandu azaindolu</b>	<b>45</b>
<b>3.4 Syntézy Pt(IV) komplexů</b>	<b>47</b>
3.4.1 Oxidace Pt(II) komplexů na Pt(IV) komplexy	47
3.4.2 Modifikace oxidovaných Pt(IV) komplexů	48
<b>4 VÝSLEDKY A DISKUZE</b>	<b>51</b>
4.1 Vyhodnocení reakcí	51
4.2 Elementární analýza	51
4.3 Infračervená spektroskopie	51
4.4 Hmotnostní spektrometrie	53
4.5 Nukleární magnetická rezonance	55
4.6 Hydrolytická stabilita	55
4.7 Další experimenty	56
<b>5 ZÁVĚR</b>	<b>59</b>
<b>6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b>	<b>60</b>
<b>7 SEZNAM OBRÁZKŮ</b>	<b>73</b>
<b>8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	<b>76</b>

---

---

# 1 ÚVOD A CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Během několika posledních desetiletí došlo na poli bioanorganické chemie k velkému rozvoji chemoterapeutik, které mají z chemického hlediska povahu koordinačních sloučenin. Výhodou těchto látek je jejich vhodná aktivita v oxidačně-redukčních dějích, strukturní variabilita (různá koordinační čísla a geometrie), obměna náboje či příhodná chemická reaktivita s biologickými substráty [1-4]. Hojně využívanými centrálními atomy biologicky aktivních komplexů jsou např. platina, ruthenium, rhodium, iridium, ale taktéž stříbro a zlato. Zejména platinu a její sloučeniny lze považovat jako jeden z pilířů bioanorganické a moderní medicínské chemie. Přelomovou událostí byl objev cytostatických účinků *cisplatin* Bernettem Rosenbergem v roce 1965 [1,5-9]. Tento milník odstartoval objevy dalších protirakovinných léčiv, jmenovitě karboplatiny, oxaliplatin, satraplatiny, pikoplatiny a mnoha dalších látek na bázi platiny. Mezi deriváty *cisplatin* patří taktéž i komplexy platnaté s azaindoly, kterými se zabývá tato bakalářská práce.

Z meritu věci, rozdílná cytotoxicita, schopnost překonávat rezistenci tumorů, jiný mechanismus aktivity, ale taktéž jiné vedlejší účinky vyplývají z odlišné struktury každé nově připravené látky [5]. Role bioanorganické a medicínské chemie je v tomto ohledu připravit co nejvhodnější léčivo, které bude mít pro pacienta slibné výhledy při léčbě jeho onemocnění, a to např. syntézou kompletně nových látek s jinou biologickou aktivitou anebo modifikací látek prostřednictvím substituce ligandů se snahou o co nejmenší negativní vedlejší účinky pro pacienty [6,10].

Cílem této bakalářské práce bylo vypracování teoretické části formou literární rešerše se zaměřením na protinádorová léčiva na bázi platiny a na biologicky aktivní Pt(II) komplexy s azaindoly a jejich deriváty, a na biologicky aktivní Pt(IV) komplexy odvozené od Pt(II) komplexů s heterocyklickými *N*-donorovými ligandy.

Náplní experimentální části byla příprava série elektroneutrálních platnatých komplexů obecného složení  $cis-[Pt(naza)_2X_2]$  se 4-azaindolem (1*H*-pyrrolo(3,2-*b*)pyridin), 5-azaindolem (1*H*-pyrrolo(3,2-*c*)pyridin), 6-azaindolem (1*H*-pyrrolo(2,3-*c*)pyridin) a 7-azaindolem (1*H*-pyrrolo(2,3-*b*)pyridin), kde *naza* představuje daný polohový izomer azaindolu a X symbolizuje halogeno ligand (Cl, Br, I). Dále byla provedena charakterizace připravených koordinačních sloučenin relevantními analytickými technikami (např. NMR nebo hmotnostní spektrometrie). Dalším cílem bylo taktéž studium chování připravených sloučenin v roztoku (hydrolytická stabilita).



---

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Krátký exkurz do historie

Nejen lidský organismus, ale i ostatní živočichové potřebují ke svému životu přechodné prvky. Například zinek, železo, mangan, měď nebo molybden mohou hrát významnou roli ve funkci metabolických drah, ať už jako aktivní místa některých enzymů a proteinů, jako přenašeče elektronů, katalyzátory enzymatických reakcí či jako základy struktur některých složitějších biomolekul [7]. Významu přechodných kovů si byli vědomi již v dávné Mezopotámii, ale i v Indii, Egyptě, Řecku, Číně či Africe [11]. Proto tyto dávné civilizace používaly sloučeniny nejen na bázi výše zmíněných prvků pro léčbu nejrůznějších typů onemocnění, ale i látky na bázi dalších přechodných elementů. Například v Eberově papyru je popsáno, jak staří Egypťané používali měď k zmírnění zánětů a železo k léčbě anémie [8]. Řecký doktor Hippocrates používal stříbro k léčbě vředů [11]. Číňané a Arabové zahrnuli zlato do některých léčiv, jelikož věřili v jeho zázračnou sílu. V době renesance byl hojně využíván kalomel ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ) jako diuretikum. Německý doktor Paul Ehrlich, zakladatel chemoterapie, uvedl v 18. stol. oxid arsenitý ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) jako jedno z prvních chemoterapeutik pro léčbu leukemie, které bylo používáno až do 20. století [12-14]. Poté byl nahrazen chemoterapií na bázi radiofarmak a cytotoxických medikamentů [10,15].  $\text{As}_2\text{O}_3$  nebyl však použit pouze k tomuto účelu, ale společně se solemi zlata byl v minulosti využíván k léčbě revmatoidní artritidy, syfilid a psoriasis [11]. Co se týká dalších kovů, nelze opomenout vhodné účinky titanu a vanadu, které jsou použity jako centrální atomy do některých protirakovinných komplexů či jsou v dnešní době testovány jako insulinová mimetika. Obzvláště komplexy vanadu je v tomto kontextu možné zmínit jako nejúčinnější [16,19].

### 2.2 Výzkum v moderní době

Směřování bioanorganické chemie dnešní doby je založeno na výhodných vlastnostech přechodných kovů a jejich chování v lidském organismu [3,7]:

- Jak již bylo zmíněno v úvodu, kovy mohou **vhodně tvořit adukty s biologickými substráty** [2,3]. Příkladem tohoto jevu je přesné navázání kladně nabitých komplexních iontů s deoxyribonukleovou kyselinou (DNA), jelikož je fosfátová páteř DNA záporně nabitá, anebo s aktivními místy některých proteinů [3].
- Další důležitou schopností je **změna oxidačního stavu**. Koordinační sloučeniny mohou být jak kladné, tak i záporné či neutrální molekuly, což může být výhodné při jejich transportu do intracelulárního prostoru [3,4,7,10,20].

- 
- Dále mají kovové ionty **vysokou elektronovou afinitu** a **potenciál polarizovat** své ligandy [4,7,21].
  - Koordinační sloučeniny mají oproti organickým sloučeninám výhodu v **pestré škále substituentů**, které mohou uvést do trojrozměrné konfigurace a tvořit tak unikátní látky s různými hodnotami koordinačních čísel a různorodou prostorovou geometrií [3,4,22].

Přibližně od 50. let 20. století došlo k přelomovým objevům vhodně působících cytostatik na bázi komplexů s centrálními atomy přechodných prvků. Od této doby došlo k razantnímu posunu v léčbě onkologických onemocnění a intenzivnímu zájmu o cytostatika, jelikož incidence rakoviny v populaci značně vzrostla [10,23]. Ruku v ruce se tímto změnil cíl výzkumu. Začala být akcentována strukturní analýza a vhodné dávkování léčiv, jelikož ve středověku a raném novověku nebyly hojné vědecké poznatky týkající se tohoto problému [23]. Dále se upustilo od obecně působících léčiv směrem k léčivům cíleným, široce působícím (tzv. „*multi-targeted drugs*“), k výzkumu orientovanému na modifikaci již připravených komplexů, ale také na studium interakce přechodných prvků a jejich komplexů s DNA [24]. Dalším důvodem tohoto posunu byla zvýšená přítomnost vedlejších účinků u předchozích léčiv či vedlejších kancerogenních účinků některých léčiv na bázi arsenu, niklu, chromu nebo kadmia [13,14,25].

Nejdůležitějšími přechodnými kovy na poli cytostatik, resp. kancerostatik, jsou však stále platina a ruthenium. Platina je využívána především díky poměrně rigidním koordinačním geometriím a vhodným kinetickým vlastnostem svých komplexů [7]. V dnešní době jsou hojně zkoumány polosendvičové organokovové Ru(II) komplexy anebo Ru(II) polypyridilové komplexy. Zkoumány jsou nicméně i komplexy jiných d-prvků, jako např. Au(I/III) komplexy s dithiokarbamáty a deriváty fosfanu, Cu(II) s thiosemikarbazony či fenantroliny, ale také modifikáty komplexů Pt(II) nebo i Pt(IV) [26]. O neznámějších Pt(II) a Pt(IV) komplexech a jejich výhodných vlastnostech bude pojednáno v následujících kapitolách.

## **2.3 Cisplatina**

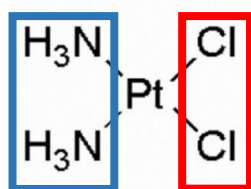
### **2.3.1 Objev cisplatiny a její vlastnosti**

*Cisplatina* (*cis*-diammin-dichloroplatnatý komplex; Obr. 1) byla prvně syntetizována v roce 1844 italským chemikem Michele Peyronem (1813–1883) a zpočátku nesla název „Peyronova sůl“ nebo „Peyronův chlorid“ [27,28]. Mylně se však v některých publikacích uvádí ročník 1965 jako první syntéza tohoto komplexu, přičemž tento rok se pojí především

---

se zvučným jménem biofyzika Barnetta Rosenberga (1926-2009), který náhodným pokusem objevil anti-neoplastické účinky *cisplatinu* [9,29]. Pokus spočíval v působení elektrického pole ze dvou platinových elektrod na živné médium bakterie *E. coli* obsahující salmiakální pufr. Po chvíli působení bylo zjištěno, že došlo k prodloužení dělicích vřetének a délka bakterií byla až tři sta násobná oproti jejich původní délce. Rosenberg věděl, že došlo k inhibici buněčného dělení, avšak ne k potlačení růstu buňky. Pozdějšími pokusy se však zjistilo, že zprvu předpokládané inertní platinové elektrody podstoupily chemickou reakci se salmiakálním pufrem v médiu za vytvoření několika sloučenin [5]. Prodloužení (či „*spaghetti look*“, jak jej Rosenberg nazval) způsobil hexachloroplatičitan amonný  $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$ , přičemž byla zjištěna i přítomnost neutrálního *cis*-isomeru  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$  a Pt(IV) analogu, *cis*-diammin-tetrachloroplatičitého komplexu [30,31]. Při dalším testování bylo zjištěno, že za inhibici dělení může právě *cis*-isomer, *trans*-isomer byl ale v tomto případě neaktivní [31]. Roku 1968 podal Rosenberg *cisplatinu* myším, do kterých byl nasazen Sarkom 180 sedm dní před podáním *cis*-izomeru [32]. Výsledky byly slibné, kdy komplexy razantně zmenšily velikost tumorů [5,32]. Roku 1971 byla *cisplatinu* postoupena ke klinickému testování na lidských onkologických pacientech, které vyústilo v přelomové zjištění účinnosti *cisplatinu* zejména u pacientů trpících rakovinou varlat (po zavedení se míra vyléčení vyhoupla z 5 % až na hodnotu přes 80 %). Roku 1978 byl americkou Food and Drug Administration (FDA) schválen přípravek Platinol<sup>®</sup> na bázi *cisplatinu* [5,31].

*Cisplatinu* je čtverečně planární komplex, kde nalezneme dva chloro ligandy (odstupující ligandy; ve vzorci níže zaznačeny červeně), které v buňkách hydrolyticky odstupují, což umožňuje interakci s DNA dvojšroubovicí [6]. Dva ammin ligandy jsou tzv. „nosné“ (carrier; ve vzorci níže modře), které neodstupují při intercelulárních procesech a jsou součástí výsledného aduktu Pt-DNA [6].

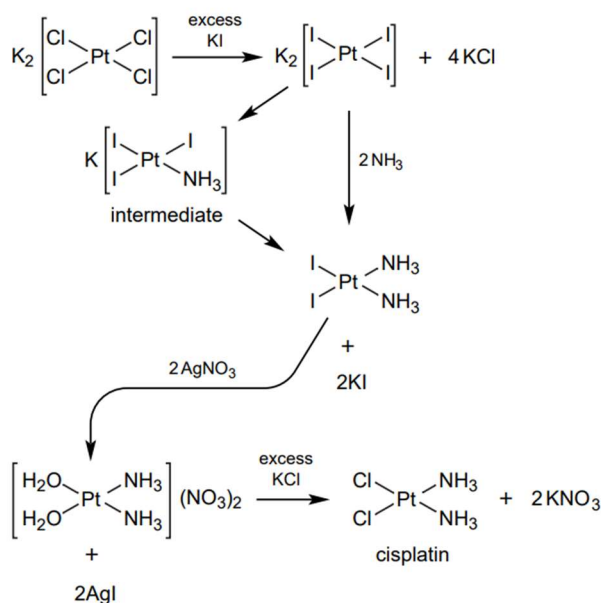


**Obr. 1:** Strukturní vzorec *cisplatinu* s vyznačením typu ligandů – modré (carrier, neodstupující ligandy), červené (odstupující ligandy) (převzato z [20]; upraveno)

### 2.3.2 Syntéza cisplatiny

Nejznámější metodou syntézy je postup dle Dhara, který lze vidět na obr. 2 [34,35]. Výchozím reaktantem bývá nejčastěji tetrachloroplatnatan draselný ( $K_2[PtCl_4]$ ), ke kterému se následně přidá nadbytek jodidu draselného (KI), kdy vzniká tetrajodoplatnatan draselný ( $K_2[PtI_4]$ ). Přídavek jodidu v 1. kroku je pro syntézu *cis*-izomeru zásadní [34]. Jodo ligand má větší *trans*-efekt, což umožní navázání ammin ligandu do *cis* polohy vůči dalšímu ammin ligandu [36]. Ke vzniklému  $K_2[PtI_4]$  je poté přidán roztok amoniaku, kdy vzniká *cis*- $[PtI_2(NH_3)_2]$ . Jodo ligandy jsou poté odstraněny přidavkem vodného roztoku  $AgNO_3$ . Vzniká *cis*- $[Pt(OH_2)_2(NH_3)_2]^{2+}$ , ke kterému je přidán nadbytek KCl, čímž se vysráží *cisplatin* [34,37]. Pokud bychom chtěli vytvořit *trans*-izomer, tvorba  $[PtI_4]^{2-}$  není nutná. Ke  $K_2PtCl_4$  by stačilo přidat amoniak v nadbytku, kdy by vznikl kation  $[Pt(NH_3)_4]^{2+}$ , ke kterému se přidá KCl a dojde k vysrážení *trans*-komplexu [29].

*Trans*-komplex byl pro svou biologickou neaktivitu často přehlížen, je však vhodnou prekurzorní sloučeninou pro další syntézu asymetrických *trans*-komplexů (např. s *N*-heterocykly) [29].



**Obr. 2:** Rovnice přípravy cisplatiny (převzato z [29])

### 2.3.3 Využití cisplatiny v léčbě, vedlejší účinky

*Cisplatin* se osvědčila při léčbě rakoviny vaječníku, děložního hrdla, plic, hlavy, krku, metastatické rakoviny prsu, močového měchýře, melanomu, osteosarkomu, žaludku a především varlat [1]. Míra odezvy se u některých typů těchto onkologických onemocnění

pohybuje v rozmezí mezi 70-90 % [38-40]. V tabulce 1 můžeme vidět i míry dožití některých pacientů po aplikaci léku.

**Tabulka 1:** Míry odezvy a míry přežití po aplikaci cisplatiny (převzato z [1])

Typ tumoru	Míra odezvy [%]	Medián míry přežití [měsíce]
Malobuněčná rakovina plic	80-95	12-16
Vaječníků (stádium II-IV)	70-82	26-38
Varlat (stádium I)	80-99	Většina pacientů vyléčena
Hlavy a krku	80-90	12-36
Nemalobuněčný karcinom plic	20	12

Vedlejší účinky jsou i přes její úspěšnou léčbu některých typů rakovin značné. Nefrotoxicita (poškození ledvin) se vyskytuje především u lidí seniorního věku. Dochází k akumulaci *cisplatiny* v proximálních tubulech a inhibici syntézy karnitinu, který umožňuje syntézu některých aminokyselin a taktéž transportu mastných kyselin z cytosolu [41]. Neurotoxicita (poškození nervové tkáně) se projevuje ve formě periferní neuropatie, kdy dochází k patologii axonů periferních nervů (snížení amplitudy akčního potenciálu, redukce myelinizace nervů) [42]. Hepatotoxicita (toxicita jater) je způsobena vyššími dávkami léčiva. V jaterních buňkách je zvýšený oxidativní stres v důsledku vysoké koncentrace jaterních malonaldehydů a snížené koncentrace antioxidantních enzymů [41].

Dalšími vedlejšími účinky jsou ototoxicita (poškození sluchu) u malých dětí, myelosuprese (útlum aktivity kostní dřeně), alergické reakce [41]. Vážným vedlejším efektem při léčbě je taktéž rezistence nádorových buněk u nemalobuněčné rakoviny plic či rakoviny kolorekta. Nevýhodou *cisplatiny* je též zmenšená rozpustnost ve fyziologickém roztoku [43].

### 2.3.4 Mechanismus účinku s DNA, rezistence

Mechanismus účinku *cisplatiny* může být rozdělen do čtyř hlavních etap:

1.) Příjem buňkou

2.) Aktivace substitucí chloro ligandů za aqua ligandy

3.) Vazba na DNA

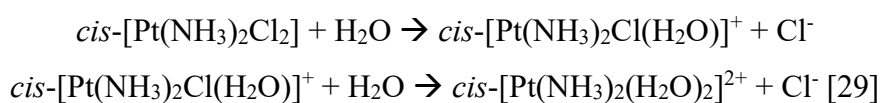
4.) Zpracování buňkou

- *Cisplatin* je podávána pacientům intravenózně ve formě 0,9% fyziologického roztoku [3]. V krevní plazmě je relativně vysoká koncentrace chloridových iontů ( $C_{extracell. Cl^-} = 100 \text{ mM}$ ), která zamezuje záměnu chloro ligandů za aqua ligandy [44]. Přenos komplexu z krevního řečiště do cytoplazmy buňky je zprostředkován jak pasivně (přes

---

membránové kanály), tak za spotřeby ATP přes přenašeče mědi CTR1 nebo přenašeče organických kationů OCT1 a OCT2 [45,46]. Pasivní transport je podporován malou velikostí molekuly a její planární konfigurací, nicméně aktivní přenos za pomoci ATP je častější [47].

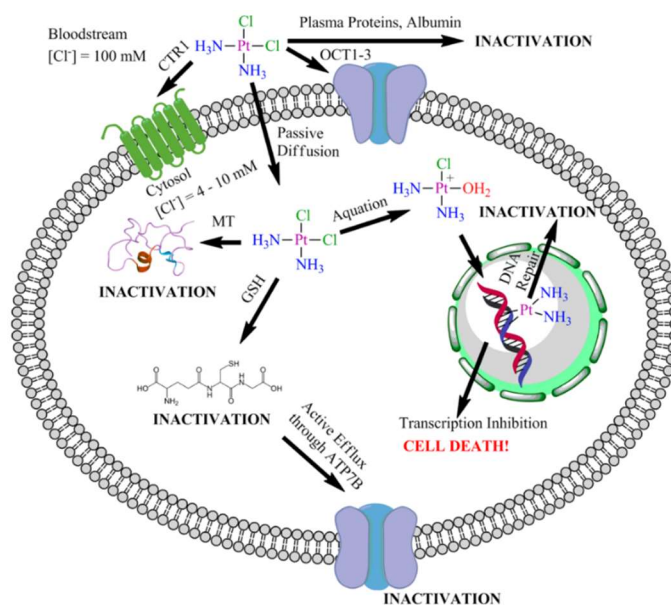
- Po vstupu komplexu do buňky dojde zároveň ke změně koncentrace chloridových iontů ( $C_{\text{intracell. Cl}^-} = 3\text{-}20 \text{ mM}$ ) [48]. V tomto kroku může dojít buď ke vzniku mono ( $k = 2,5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $pK_a = 6,4$ ), nebo diaqua komplexů ( $k = 3,3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $pK_a = 5,4$  a  $7,2$ ) [49]. Oba tyto komplexy jsou biologicky aktivními elektrofilny [13]. Jejich vznik lze popsat rovnicemi:



- Po prostupu jadernou membránou dojde k navázání na vysoce nukleofilní N7 pozici purinových bází guaninu, nebo adeninu, kdy v 60-65 % případů dojde k vnitřně vláknovému spojení dvou guaninů za vzniku aduktu Pt-1,2d(GpG) [50]. Vnitřně vláknový spoj adeninu a guaninu za vzniku aduktu Pt-1,2d(GpA), či mezivláknový křížový spoj mezi dvěma guaniny jsou též možné [43]. Poslední varianta ale není tak častá. Takto vzniklá spojení způsobí srolování, ohnutí a lokální rozpletení šroubovice DNA, což v konečném důsledku znamená vážné pozměnění sekundární struktury DNA a zastavení buněčného dělení (což je spojeno s aktivací opravných či destrukčních pochodů) [6].
- V konečné fázi může dojít ke dvěma situacím. V té první se na deformovanou DNA naváží HMG molekuly (*high mobility groups*), checkpoint kinázy 1 a 2 (CHK1, CHK2), které chrání poškozenou část DNA před navázáním opravných proteinů, což zapříčiní zástavu buněčného cyklu v G<sub>2</sub> fázi a následnou apoptózu, nebo kompletní zástavu transkripce a translace vedoucí opětovně k apoptóze [51-53]. Pokud je však přítomen opravný NER (*nucleotide excision repair*) protein (nebo další opravné proteiny, např. BER (*base excision repair*), MMR (*mismatch repair proteins*)), je přibližně sekvence 30 nukleotidů společně s vnitřně vláknovým aduktem Pt-nukleotidy vyjmuta, nahrazena presyntetizovaným úsekem DNA a původní DNA je opravena [54]. Pokud však ani oprava není možná, dojde k uvolnění proteinů indukující apoptózu, aktivaci intercelulárních kaspáz a ke smrti buňky [51-53].

Rezistence na *cisplatinu* a další onkofarmaka je multifaktorálním problémem. Tento jev se objevuje především u nemalobuněčné rakoviny plic nebo rakoviny tlustého střeva, přičemž z širšího úhlu pohledu lze rezistenci členit na vrozenou, kterou buňka dědí od své buňky mateřské, či na získanou, kterou si buňka osvojuje během svého života [1,6].

Jedna z příčin rezistence může být snížený počet CTR1 přenašečů v cytoplazmatické membráně, přičemž malé, neúčinné množství *cisplatinu* pronikne do buňky [11]. Diaqua komplex, který vzniká hydrolyzou *cisplatinu* v buňce, má poměrně velkou afinitu ke sloučeninám obsahující thio- (-SH) skupinu, přičemž po interakci s těmito molekulami je *cisplatina* inaktivována. Mezi tyto sloučeniny patří cystein, methionin, tripeptid glutathion (GSH) a metallothieiny (proteiny s vysokým zastoupením cysteinu) [55]. Dále může být diaqua komplex zachycen exportéry ATP7A, ATP7B a za aktivního transportu přenesen vně buňky, stejně tak jako produkt reakce glutathionu a *cisplatinu* pomocí GS-X(ABCB1) pumpy [56]. Roli může hrát i snížená koncentrace HMG, která umožní navázání opravných proteinů na *cisplatinou* zasažený úsek DNA [43].



**Obr. 3:** Schéma mechanismu působení *cis-Pt* v buňce (převzato z [59])

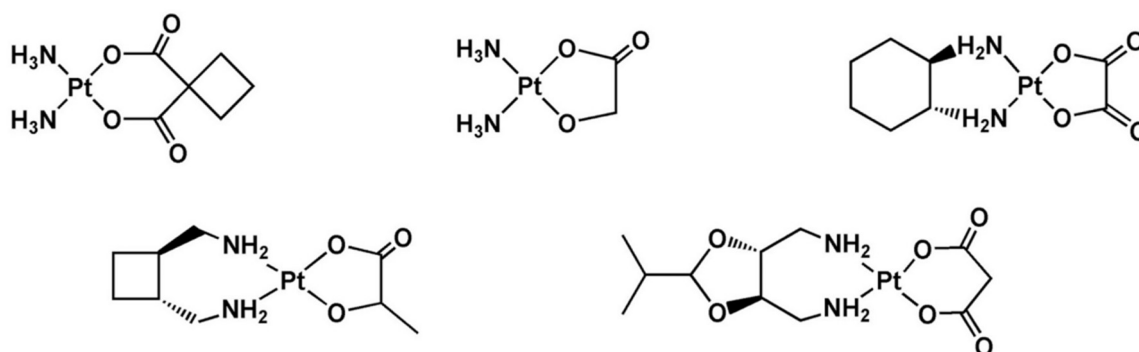
Řešením rezistence je vývoj nových typů farmak, především komplexů s objemnějšími *N*-heterocyklickými ligandy, které mohou působit větší cytotoxicitou a lépe odolávat nežádoucí vazbě s molekulami obsahující thio- skupinu [6,25]. Díky velkému sterickému bránění a repulzi těchto velkých ligandů mohou zabránit vazbě opravných proteinů [10]. Dalším způsobem může být vývoj transportérů molekul *cisplatinu* (např. micel, nanočástic) [58,59]

## 2.4 Chemoterapeutika na bázi platiny

### 2.4.1 Chemoterapeutika druhé generace

Chemoterapeutiky druhé generace rozumíme nové koordinační sloučeniny s lepšími vlastnostmi než předchozí *cisplatina*. Jsou to stále diammin komplexy s centrálním atomem platiny, avšak s jinými odstupujícími ligandy (např. s karboxylato) [1]. Ve struktuře jsou však stále přítomny neodstupující ammin ligandy. Jejich výhoda spočívá v menším spektru vedlejších účinků, lepší stabilitě a lepším cytotoxickým profilu [29,33]. Řadí se zde karboplatina a nedaplatina.

**Karboplatina** (*cis*-diammin(1,1'-cyklobutan-dikarboxylato)platnatý komplex, obr. 4) byla vyvinuta v rámci spolupráce Institute of Cancer Research v Londýně a farmaceutické společnosti Bristol-Myers Squibb [59,60]. V roce 1989 byla schválena pod komerčním názvem Paraplatin® pro celosvětové použití a je aplikována především při léčbě rakoviny vaječníků, krku, hlavy, plic a retinoblastomů [59,61]. Její menší spektrum vedlejších účinků a stabilnější cytotoxický profil lze vysvětlit nižší reaktivitou, stabilitou a delším časem hydrolyzy. Její zvýšená stabilita umožňuje větší dávkování, nicméně vykazuje zvýšenou myelosupresi a trombocytopenii v závislosti na podaném množství [62]. Mechanismus vazby na DNA je podobný jak u *cisplatin*y z důvodu přítomnosti bidentátního dikarboxylato ligandu, který v komplexu plní funkci odstupující skupiny [7]. Avšak je nutné dodat, že je třeba podávat větší množství léku z důvodu již zmíněné nižší reaktivity [1,63].



**Obr. 4:** Strukturální vzorce platnatých léčiv druhé a třetí generace - karboplatiny (nahore vlevo), nedaplatiny (nahore uprostřed), oxaliplatin (nahore vpravo), lobaplatiny (dole vlevo) a heptaplatiny (dole vpravo) (převzato z [25])

Dalším zástupcem je **nedaplatina** (diammin-glykolatoplatnatý komplex, obr. 4) známá pod komerčním názvem Aqupla®. Tato látka byla syntetizována v Osace v Japonsku v roce 1983 firmou Shionogi and Co. Ltd [43,59]. Schválení k použití při léčbě dostala pouze



---

v Japonsku, a to roku 1995. Její struktura je založena na náhradě dvou chloro ligandů bidentátním glykolato ligandem [59]. Má čtyřikrát větší rozpustnost ve vodě, než *cisplatin* a mnohem menší nefrotoxicitu než *cisplatin* a karboplatina [59]. Její účinnost se projevila v několika klinických studiích. Její aplikace doprovázená použitím Docetaxelu vyústila při léčbě rakoviny kůže v 33% míru částečné účinnosti, při použití s Paclitaxelem v rámci rakoviny jícnu 41% [64,65]. Při léčbě nemalobuněčné rakoviny plic byla částečná účinnost společně s gefitnibem 43% [65]. U nedaplatiny je přítomna křížová rezistence s *cisplatinou* z důvodu podobného mechanismu účinku [62].

#### 2.4.2 Chemoterapeutika třetí generace

U chemoterapeutických přípravků třetí generace se setkáváme se záměnou běžných ammin ligandů za různé aminy. Odstupujícími skupinami jsou karboxylato ligandy, které nahrazují chloro ligandy [1]. Nejznámějšími přípravky jsou oxaliplatin, lobaplatina a heptaplatina, ale i některé přípravky, které neprošly klinickými testy (např. miboplatina, spiroplatin, aroplatin).

**Oxaliplatin** ( $[(1R,2R)\text{-cyklohexan-1,2-diammin}][\text{ethandioato-}O,O']\text{-platnatý}$  komplex, obr. 4) je prvním přípravkem schváleným pro podávání v případech rezistence vůči *cisplatině* [64]. Byla poprvé syntetizována v 70. letech minulého století, avšak její schválení bylo uskutečněno až v roce 1996 ve Francii, ve 2002 v USA a v roce 2005 v Japonsku [64]. Ve struktuře se nachází bidentátní ligand diammincyklohexan (DACH), který vystupuje jako nosný ligand, a bidentátní odstupující oxalato ligand [62].

Překonání rezistence spočívá v podobném navázání na DNA ve stejných místech a ve stejných konformacích jako *cisplatin*. Opět dochází k navázání na nukleofilní N7 atom guaninu, avšak DACH je díky repulzi lokalizován striktně vně šroubovici DNA. Takto objemná molekula může zabránit navázání opravných proteinů a účinněji zastavit DNA replikaci [66]. Neposledním důvodem může být prostorové uspořádání, kdy *R,R*-isomer vytvoří vodíkovou vazbu s O6 guaninu, na který se komplex navázal [67]. Nutno poznamenat, že při výzkumu OCT1 a OCT2 přenašečů bylo zjištěno, že rakovinné buňky kolorektálního karcinomu tyto přenašeče obsahují ve své cytoplazmatické membráně více než ostatní buňky jiných typů rakovin [68]. Díky tomuto vykazuje oxaliplatin vynikajících výsledků při léčbě metastatické rakoviny kolorekta s aplikací 5-fluorouracilu, leucovorinu či kyseliny folinové [64]. Při klinické studii ve Francii byla zjištěna až 50,7% míra účinku [64]. V roce 2010 bylo americkou FDA postoupeno testování ohledně aplikace oxaliplatin při rakovině žaludku,

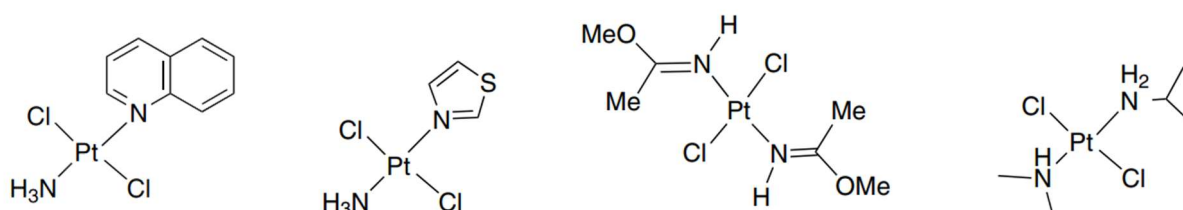
vejcovodu, pankreatu a akutní leukémie [68]. Výhodou oxaliplatinu oproti karboplatině nebo *cisplatině* je též její vysoká hydrofobnost [62].

**Lobaplatina** (1,2-bis(aminomethyl)cyklobutan-laktatoplatnatý komplex, obr. 4) je dalším zástupcem tohoto segmentu léčiv [6]. Její využití lze směřovat především do oblastí léčby leukemie, rakoviny prsu nebo malobuněčné rakoviny plic, pro které je v Číně schválena od roku 2010 [6]. Výhodou tohoto přípravku je nepřítomnost vypadávání vlasů nebo neurotoxicity, nefrotoxicity. Je podávána jako směs dvou diastereoizomerů *S,S*- nebo *R,R*-nosného bidentátního ligandu [69].

**Heptaplatina** ((4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolan-malonatoplatnatý komplex, obr. 4) je chemoterapeutikem schváleným pouze v Jižní Koreji [6]. Její výhodou je stabilita v roztoku, rozpustnost a vhodná anti-neoplastická účinnost vůči buňkám rezistentním k *cisplatině* [10]. Kombinace s 5-fluorouracilem nebo leucovorinem při léčbě rakoviny žaludku vyústila v 38% míru působení [70]. Avšak v klinickém testování byla zjištěna výrazně vysoká míra nefrotoxicity oproti *cisplatině*, což přineslo její omezené používání [71]. Její uplatnění lze nalézt při léčbě pacientů s chronickou myelogenní leukémií nebo malobuněčnou rakovinou plic [62].

### 2.4.3 *Trans*- a polynukleární komplexy

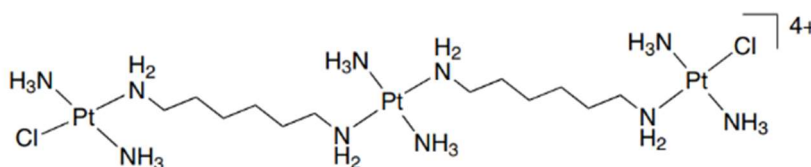
Již za doby zkoumání *cisplatinu* Barnettem Rosenbergem bylo dospěno k závěru, že *trans*-izomer *cisplatinu* není biologicky aktivním komplexem a není tedy vhodným kandidátem pro léčbu onkologických onemocnění. Nicméně, některá analoga *transplatinu* o obecném vzorci *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(L)(NH<sub>3</sub>)], kde (L) představuje heterocyklický N-donorový planární ligand (např. chinolin, thiazol), nebo neplanární N-donorový ligand (např. piperidin, piperazin) (obr. 5), mají vhodnou cytotoxickou aktivitu vůči buňkám s rezistencí na *cisplatinu* [1]. Dalšími látkami, které jsou analogy, jsou komplexy založené na výskytu iminoetheru nebo dvou odlišných alifatických aminů [59].



**Obr. 5:** Strukturální vzorce platnatých komplexů (zleva) *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(quin)], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(tz)], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(E-HN=C(OMe)Me)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(ipa)(dma)]; převzato z [62])

Cytostatický profil u komplexů s heterocykly je založen na formaci křížového spoje s DNA-topoizomerázou I, která indukuje fragmentaci DNA šroubovice [59,73,74]. Komplexy s iminoethery umožňují ohyb DNA vazbou do malého žlábků, kde jsou tyto monofunkční adukty bráněny před HMG a nemohou tedy být detekovány NER proteinem [59]. Výhodou právě iminoetherových ligandů je jejich schopnost tvořit Z- a E-geometrické izomery, přičemž Z-konfigurace umožňuje výše zmíněné navázání [59]. U komplexů s alifatickými aminy, zejména s isopropyaminem, byla zjištěna skutečnost, že tvoří více mezivláknových křížových spojů, než *cisplatin* a tím účinněji omezují syntézu DNA [43].

Při vývoji nových léčiv došlo i k objevu tzv. polynukleárních komplexů platiny. Jedná se o zajímavé sloučeniny, v jejichž struktuře jsou centrální atomy platiny propojeny prostřednictvím alifatických polyaminových ligandů [75]. Příkladem těchto ligandů je spermin, spermidin či norspermidin [11]. Takto dlouhé mosty mezi atomy platiny ukládají celé molekule kladný náboj, přičemž takto kladně nabitě molekuly mohou vytvářet nekovalentní interakce se záporně nabitou fosfátovou páteří DNA [1]. Další výhodou je i tvorba vzdálených a pružných vnitřně či mezivláknových spojů s guaniny [76]. Dobře prozkoumanými příklady jsou di-, tri- a tetrapolynukleární komplexy, přičemž nejvýznamnější je trinukleární komplex nesoucí kód BBR3464 (obr. 6) s nábojem 4+ [43]. Jeho výhoda spočívá ve tvorbě mezivláknových aduktů s DNA, přičemž tyto spoje nejsou klasickými léčivy na bázi platiny často tvořeny. Detekce těchto spojů opravnými proteiny je limitována, a tudíž tyto onkofarmaka mohou působit i na nádorové buňky s rezistencí vůči *cisplatině* [43,77].



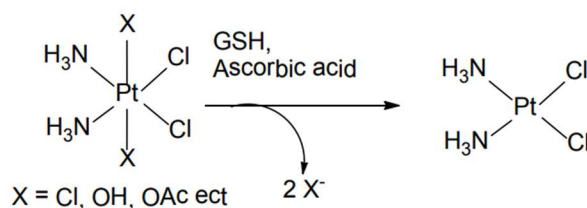
**Obr. 6:** Trinukleární komplex BBR3464 [ $\{trans-PtCl(NH_3)_2\}_2-\mu-trans-Pt(NH_3)_2\{NH_2(CH_2)_6NH_2\}_2\}^{4+}$  (převzato z [62])

#### 2.4.4 Pt(IV) komplexy

Komplexy s centrálním atomem platiny v oxidačním stavu +IV jsou dalšími látkami se slibnými vlastnostmi, které jsou v posledních letech intenzivně zkoumány [25,78]. Mnohdy jsou díky své omezené reaktivitě a kinetické stabilitě označovány jako proléčiva [25]. Oproti Pt(II) komplexům mají platičité komplexy lepší vlastnosti, které plynou z  $d^6$  konfigurace platiny a oktaedrální geometrie látky [10,78]. Pt(IV) komplexy obsahují, v porovnání s výše diskutovanými Pt(II) komplexy, dva další ligandy, které se pro své umístění nazývají axiální

[59]. Tyto axiální ligandy jsou zodpovědné za míru rozpustnosti, lipofility a mohou posloužit jako spoje s nanočásticemi či dalšími přenašeči [59]. Mezi největší výhody biologicky aktivních Pt(IV) komplexů patří jejich zvýšená rozpustnost ve vodě, lipofilita, snadnější příjem buňkou, širší spektrum působnosti, cílenost a menší míra vedlejších efektů [6,25]. Zvýšená rozpustnost umožňuje i perorální podání léků, které není u Pt(II) komplexů vhodné z důvodu reakce těchto sloučenin v krevním séru [62]. Největším benefitem však zůstává inertnost, čímž se razantně odlišují od semi-labilních Pt(II) komplexů [34].

Aby mohlo dojít k interakci komplexu s DNA, musí Pt(IV) komplex podstoupit dvouelektronovou redukční reakci [1]. Výhodou je, že dostatečné redukční vlastnosti jsou až v cílových buňkách – k redukci na aktivní Pt(II) částici tedy dochází až po vstupu Pt(IV) proléčiva do buněk. Jako vhodné redukční činidlo působí GSH anebo kyselina askorbová, které zredukovávají Pt(IV) na Pt(II) analog, který pak následně interaguje s biologickými substráty (např. DNA) [79]. Redukční reakci popisuje rovnice níže (obr. 7).



**Obr. 7:** Schéma redukční reakce *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>] s GSH či kyselinou askorbovou; X=Cl, OH, OAc atd. (převzato z [57])

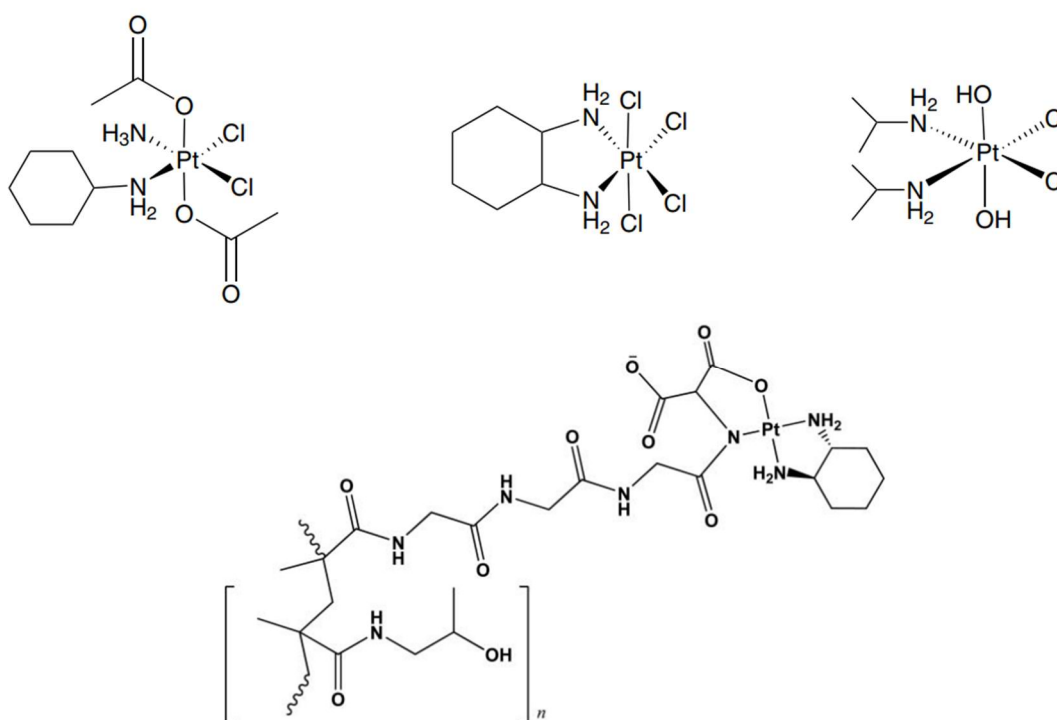
Příprava Pt(IV) komplexů většinou vychází z oxidace Pt(II) prekurzorů prostřednictvím peroxidu vodíku a v následné substituci hydroxo ligandů vhodnými činidly (např. anhydridy nebo chloridy karboxylových kyselin) [79,80].

Pt(IV) komplexy můžeme rozdělit do tří kategorií:

- 1.) Komplexy s **biologicky neaktivními axiálními ligandy** (např. s hydroxo, chloro, acetato), které aktivují komplex pro následnou interakci s DNA reakcí s redukčními činidly.
- 2.) Komplexy s **aktivními axiálními ligandy** (např. inhibitory enzymů nebo metabolických drah, biotinu, deriváty glukosy atd.), které jsou designovány za účelem selektivity, cíleného působení a vícemodálního účinku.
- 3.) **Fotoaktivovatelné komplexy** (např. s azo ligandy), jejichž aktivita závisí na expozici elektromagnetickému záření [62].

Níže jsou stručně popsány některé nejznámější Pt(IV) medikamenty.

**Satraplatina** (*trans,cis,cis*-bis(acetáto)ammin-cyklohexylammin-dichloro platičitý komplex; JM216, obr. 8) je prvním léčivem na bázi platiny, které bylo schváleno pro orální podání kvůli své lipofilitě [59]. V roce 2003 vstoupila satraplatina do třetí fáze klinických studií pro léčbu rakoviny varlat, nemalobuněčné rakoviny plic a malobuněčné rakoviny plic, nicméně americkou FDA nebyla schválena kvůli špatným terapeutickým účinkům [81]. Její výhodou je dobrý příjem buňkou, překonání kumulační rezistence a dobrý účinek při radioterapii [33]. Vykazuje aktivitu vůči rakovině plic, vaječníků, děložního hrdla a prostaty [71,82,83].



**Obr. 8:** Strukturí vzorce Pt(IV) komplexů –satraplatina (nahore vpravo), tetraplatina (nahore uprostřed), iroplatin (nahore vpravo), ProLindac™ (dole) (převzato z [62],[71])

**Tetraplatina** (též ormaplatina nebo tetrachloro(*trans*-1,2-diammincyklohexan) platičitý komplex, obr. 8) byl první platičitý komplex, který podstoupil klinické testování [59]. Při podávání pacientům je aplikována racemická směs l- a d-trans- izomerů, která po redukcí na Pt(II) komplex vykazuje podobnost s oxaliplatinou [59]. V preklinické fázi testování vůči rakovině prsu, vaječníků vykazovala slibné účinky, nicméně po zjištění vysoké neurotoxicity v první fázi od ní bylo upuštěno [79].

---

**Iproplatina** (*cis,trans,cis*-dichlorodihydroxo-bis(isopropylamin)platičitý komplex; JM9, obr. 8) byla středem zájmu díky své nižší nefrotoxicitě, avšak odklon od ní byl zapříčiněn nižšími účinky než u karboplatiny a také kvůli zvýšené gastrointestinální a hematotoxicitě [84-86]. Dalším důvodem je výrazná křížová rezistence vůči *cisplatině*. Iproplatina podstoupila 38 klinických studií, nicméně nebyla schválena ani v jedné z nich [59].

**ProLindac<sup>TM</sup>** (obr. 8) je biokompatibilní makromolekulární proléčivo na bázi nanopolymeru HPMA (hydroxopropylmetakrylamidu) nesoucí DACH ligand [71]. ProLindac<sup>TM</sup> vzešel ze snahy vyvinout léčivo, které by bylo vhodně transportováno do buněk a které by postupně uvolňovalo léčivo z polymerního řetězce [87]. Způsob dávkování je založen na uvolnění samotného platinového centra prostřednictvím rozrušení vazeb dusíku, kterými jsou jednotlivé monomery propojeny [87]. Samotný polymer je pH dependentní, přičemž uvolňování nastává při nízkém extracelulárním pH, nicméně ve fyziologickém pH v intracelulárním prostředí je komplex stabilní [88].

## 2.5 Pt(II) komplexy s azaindoly

### 2.5.1 Azaindoly jako organické sloučeniny a ligandy

Azaindoly jsou organické sloučeniny tvořené C-C kondenzovaným pyrrolem a pyridinem. Existují celkem 4 polohové izomery: 4-azaindol (1*H*-pyrrolo(3,2-*b*)pyridin; 4aza), 5-azaindol (1*H*-pyrrolo(3,2-*c*)pyridin; 5aza), 6-azaindol (1*H*-pyrrolo(2,3-*c*)pyridin; 6aza) a 7-azaindol (1*H*-pyrrolo(2,3-*b*)pyridin; 7aza) (obr. č. 9) [89]. V přírodě se ve formě různých derivátů vyskytují jako alkaloidy z rodiny variolinu v některých rostlinách a jako skelety některých biologicky aktivních sloučenin [90]. Azaindoly našly své uplatnění především díky své biologické aktivitě nebo jako vhodné prekurzory a dobrý skelet pro syntézu nových cílených léčiv [91]. Tyto heterocykly lze považovat za vzájemné bioizostery (látky, které vykazují podobné chemické, fyzikální a biologické účinky), ale i za bioizostery indolu, jelikož se od něj odlišují pouze přítomností dalšího dusíku [90,92]. V medicíně se deriváty azaindolů používají jako inhibitory kináz (CDC7), inhibitory polymerizace tubulinu, inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDKs) [93-97]. Inhibice zmíněných kináz pramení ze strukturní podobnosti těchto heterocyklů vůči fragmentu adeninu v ATP, který je kruciólní při fosforylaci, kterou kinázy vykonávají [91]. Jejich příhodné vlastnosti lze aplikovat i při vývoji myorelaxancií a antiseptik, nicméně jsou popsány i snahy o vylepšení kancerostatik na bázi indolu (např. léku pod komerčním názvem Koumine) [93,94,98,99].



**Obr. 9:** Strukturí vzorce jednotlivých polohových izomerů azaindolu (zleva 7-azaindol, 6-azaindol, 5-azaindol a 4-azaindol)

Ze všech 4 izomerů jsou v literatuře nejvíce popsány látky se 7aza a 4aza, publikace o využití 5aza nebo 6aza jsou vcelku sporadické. 7aza je středem pozornosti zejména díky svým luminiscenčním a cytotoxickým vlastnostem a také díky schopnosti vystupovat jako nosný ligand pro Pt(II) a Pd(II) komplexy [100-102].

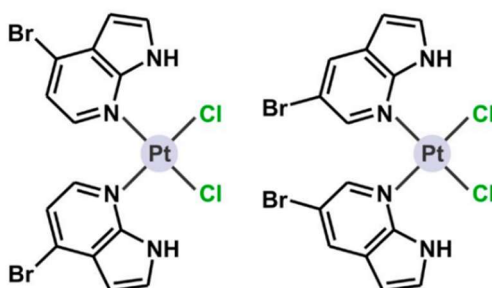
Z hlediska koordinační chemie lze izomery popsat jako *N*-donorové heterocyklické bidentátní ligandy, přičemž jejich koordinační polohy se různí. Nutno zmínit, že ve většině případů převažuje právě monodentátní koordinace těchto ligandů, a to přes N7-, N6-, N5- resp. N4-atomy dusíku pyridinu v závislosti na použitém izomeru anebo v poloze N1- dusíku pyrrolu v deprotonovaném stavu [89,103,104]. V případě, že 7aza vystupuje jako bidentátní ligand, jsou jeho časté koordinační polohy v N1,N7-, dále v C2,N7- a v C6,N7- [105,106].

### 2.5.2 Dichloro komplexy s azaindoly a s jejich deriváty

První dichloro komplexy s 7aza ligandem (*cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]) byly zkoumány Harrisonem et al. (1984) na Yoshidově sarkomu (dávka 50 mg/kg, cca. 50 % LD), osteogenním sarkomu (200, 400, 600 mg/kg) a na tumorech linie ADJ/PC6A (dávky 5, 25, 125, a 625 mg/kg) a P388 (dávky 100, 200 a 400 mg/kg), které byly implantovány do myši [107]. Dle výsledků bylo usouzeno, že běžné dichloro komplexy signifikantně nepřispívají k regresi tumorů [107].

Avšak stejný komplex, *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], byl později (na katedře anorganické chemie PřF UP v Olomouci) zkoumán MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid) testem na linii lidských buněk karcinomu prsu (MCF7) a lidských buněk osteosarkomu (HOS). S ohledem na nízkou rozpustnost tohoto komplexu v testovacím médiu nelze porovnat výslednou aktivitu tohoto komplexu (IC<sub>50</sub> > 1 μM) a *cisplatinu* (IC<sub>50</sub> = 19,6 μM pro MCF7 a 34,2 μM pro HOS); IC<sub>50</sub> = polovina maximální inhibiční koncentrace [103]. Proto byla pozornost přesunuta k syntéze takových komplexů, které budou snáze rozpustné. Toto bylo docíleno substitucí na jednotlivých polohách 7aza ligandu, přesněji na C3-, C4- a C5 atomu. Obecný vzorec těchto komplexů je *cis*-[Pt(*m*7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], kde *m*7aza = 3-chlor-7-azaindol (3Cl-7aza), 3-brom-7-azaindol (3Br-7aza), 3-iod-7-azaindol (3I-7aza), 4-chlor-7-azaindol (4Cl-7aza),

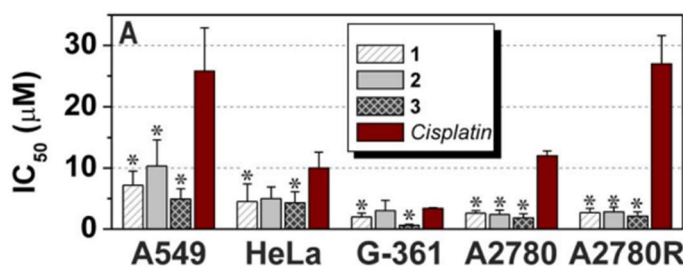
4-brom-7-azaindol (*4Br-7aza*) (obr. 10), 5-brom-7-azaindol (*5Br-7aza*) (obr. 10), 3-chlor-5-brom-7-azaindol (*3Cl5Br-7aza*) a 3-jodo-5-brom-7-azaindol (*3I5Br-7aza*).



**Obr. 10:** Strukturální vzorce *cis*-[Pt(*4Br-7aza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] a *cis*-[Pt(*5Br-7aza*)Cl<sub>2</sub>] (převzato z [89])

*In vitro* aktivita komplexů s *3Cl-7aza*, *3I-7aza* a *5Br-7aza* byla zkoumána na buněčných liniích A549, HeLa, G-361, A2780, A2780R, MCF7, HOS a LNCaP. Tyto komplexy byly v některých případech pěti až desetinásobně aktivnější než *cisplatin* (viz tabulka 2) a to zejména vůči rezistentní linii A2780R (IC<sub>50</sub> = 2,7 μM, 2,8 μM, 2,1 μM), MCF7 (IC<sub>50</sub> = 3,4 μM, 8,0 μM, 2,0 μM) a HOS (IC<sub>50</sub> = 3,8 μM, 3,9 μM, 2,5 μM) [6,108,109]. Nejaktivnější byl komplex *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(*5Br-7aza*)<sub>2</sub>], nicméně předešlé komplexy *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(*3Cl-7aza*)<sub>2</sub>] a *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(*3I-7aza*)<sub>2</sub>] se též osvědčily jako vhodná cytostatika [108,109]. Komplex s *3Cl-7aza* byl aktivní ve všech buněčných liniích, v případě *3Iaza* pouze u A549, A2780 a A2780R [6,108]. Mechanismus účinku byl studován taktéž u komplexů, kde *m7aza* = *3Cl-7aza*, *3I-7aza* a *5Br-7aza*, přičemž ukončovaly syntézu RNA v důsledku vazby na DNA templát a tudíž byly vhodnými kandidáty pro další výzkum, např. bylo uskutečněno studium interakce s glutathionem a L-cysteinem za účelem detekce interakce s –SH skupinou [89]. Vazba na DNA šroubovici byla obdobná jako u *cisplatin*y, za vzniku Pt-1,2d(GpG) a Pt-1,2d(GpA) aduktů, DNA konformace po navázání byla jiná v důsledku větší repulze způsobené objemnějšími *m7aza* ligandy [89]. Dalším důsledkem je např. odolnost vůči detekci NER proteinů u buněčných linií A2780 a A2780R (rezistenční faktor RF pro dichloro komplexy s deriváty *4Br-7aza* a *5Br-7aza* je 0,9 resp. 1,2) [89]. Komplexy *cis*-[Pt(*4Br-7aza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] a *cis*-[Pt(*5Br-7aza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (obr. 10) byly podrobeny studii *in vitro* na různých buněčných liniích. Přehled IC<sub>50</sub> pro tyto dva zmíněné komplexy jsou uvedeny v tabulce 3. Z dat lze vidět, že druhý komplex je cytotoxičtější než první [89].





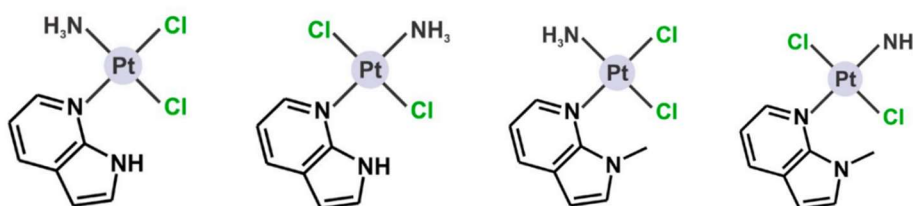
**Obr. 11:** Výsledky *in vivo* testování a  $IC_{50}$  komplexů  $cis-[PtCl_2(3Cl-aza)_2]$  (v grafu komplex 1),  $cis-[PtCl_2(3I-aza)_2]$  (v grafu komplex 2) a  $cis-[PtCl_2(5Br-aza)_2]$  (v grafu komplex 3) na liniích lidského karcinomu plic (A549), děložního hrdla (HeLa), melanomu (G-361), karcinomu vaječnicků (A2780, A2780R-rezistentní forma). \* představuje signifikantní rozdíl mezi testovanými komplexy a aktivitou cisplatinu (převzato z [108])

**Tabulka 2:** Hodnoty  $IC_{50}$   $cis-[PtCl_2(3Cl-aza)_2]$  (v tabulce komplex 1),  $cis-[PtCl_2(3I-aza)_2]$ , (v tabulce komplex 2),  $cis-[PtCl_2(5-Br-aza)_2]$  (v tabulce komplex 3) a *cis*-Pt vůči linii karcinomu plic (A549), karcinomu děložního hrdla (HeLa), melanomu (G-361), karcinomu vaječnicku (A2780, A2780R-rezistentní forma), adenokarcinomu prsu (MCF-7), lidského osteosarkomu (HOS), adenokarcinomu prostaty (LNCaP) (převzato z [108]; upraveno)

Cell line	1	2	3	Cisplatin
A549	7.2 ± 2.3 *	10.3 ± 4.3 *	4.9 ± 1.7 *	25.8 ± 7.1
HeLa	4.5 ± 2.9 *	5.0 ± 1.9	4.3 ± 1.8 *	10.0 ± 2.6
G-361	2.0 ± 0.6 *	3.0 ± 1.7	0.6 ± 0.2 *	3.4 ± 0.1
A2780	2.6 ± 0.4 *	2.4 ± 0.7 *	1.8 ± 0.7 *	12.0 ± 0.8
A2780R	2.7 ± 0.7 *	2.8 ± 0.8 *	2.1 ± 0.8 *	27.0 ± 4.6
MCF7	3.4 ± 0.3 *	8.0 ± 0.9	2.0 ± 0.2 *	19.6 ± 4.3
HOS	3.8 ± 0.1 *	3.9 ± 0.2 *	2.5 ± 0.1 *	34.2 ± 6.4
LNCaP	3.3 ± 0.7	3.8 ± 1.3	1.5 ± 0.4	3.8 ± 1.5

Mezi další studované komplexy patří Pt(II) komplexy substituované pouze jedním nemodifikovaným 7aza ligandem v *cis*- či *trans*- konformaci ( $cis-[Pt(7aza)Cl_2(NH_3)]$  a  $trans-[Pt(7aza)Cl_2(NH_3)]$ ; viz obr. 12). Tyto dva komplexy vykazovaly menší cytotoxicitu oproti linii A2780, než tomu bylo u *cisplatinu* (viz  $IC_{50}$  v tabulce 3). Modifikace 7aza ligandu v 1N- poloze u komplexů  $cis-[Pt(7aza)Cl_2(NH_3)]$  a  $trans-[Pt(7aza)Cl_2(NH_3)]$  pomocí substituce vodíku za methyl (viz obr. 12) vyústilo ve zvýšení cytotoxicity u buněk MCF-7 a A2780R v porovnání s *cisplatinou*, nikoliv však u buněk A2780 [89,111]. Oba tyto komplexy však překonávají rezistenci vůči *cisplatině* u těchto buněk (RF = 1,0, resp. 0,8 pro komplexy; RF = 6,5 pro *cisplatinu*) [89,111]. Akumulace a vyšší příjem  $trans-[Pt(1Me-7aza)Cl_2(NH_3)]$  u buněk A2780 a A2780R naznačuje jeho sníženou lipofilitu [111]. Dalšími výhodami tohoto *trans*-izomeru oproti svému *cis*-analogu je jeho vyšší afinita vůči DNA, jiný mechanismus vazby než

u *cisplatinu* a zvýšená fototoxicita ( $IC_{50} = 1,4 \mu M$ ) při expozici ultrafialovým zářením (studováno na linii A2780 ovariálního karcinomu) [112].

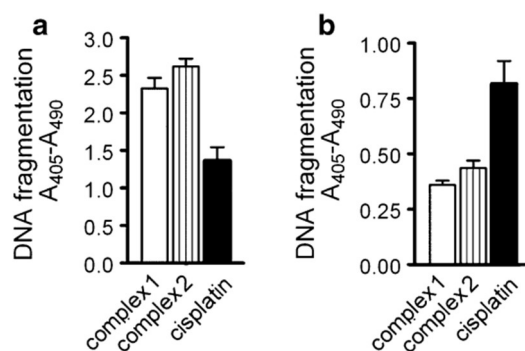


**Obr. 12:** Strukturální vzorce *cis*-[Pt(7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *trans*-[Pt(7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *cis*-[Pt(1Me-7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *trans*-[Pt(1Me-7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)] (převzato z [89])

**Tabulka 3:** Hodnoty  $IC_{50}$  jednotlivých komplexů *cis*-[Pt(4Br-7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], *cis*-[Pt(5Br-7aza)Cl<sub>2</sub>], *cis*-[Pt(7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *trans*-[Pt(7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *cis*-[Pt(1Me-7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *trans*-[Pt(1Me-7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)] vůči linii karcinomu vaječníku (A2780, A2780R-rezistentní forma), lidského osteosarkomu (HOS), melanomu (G-361), adenokarcinomu prsu (MCF-7), karcinomu plic (A549), karcinomu děložního hrdla (HeLa), adenokarcinomu prostaty (LNCaP), karcinomu tlustého střeva (HCT116); RF-rezistenční faktor ( $IC_{50}$ (rezistentních buněk)/ $IC_{50}$ (senzitivních buněk)) (převzato z [89]; upraveno)

Complex	Cell lines	Cytotoxicity ( $IC_{50}$ ; $\mu M$ )	RF
<i>cis</i> -[Pt(4Br-7aza) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] (1)	A2780, A2780R, HOS, G-361, MCF-7, A549, HeLa, LNCaP	3.8, 3.5, 4.5, 2.7, 2.7, 11.1, 9.2, 4.0	0.9
<i>cis</i> -[Pt(5Br-7aza) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] (2)	A2780, A2780R, HOS, G-361, MCF-7, A549, HeLa, LNCaP	1.8, 2.1, 2.5, 0.6, 2.0, 4.9, 4.3, 1.5	1.2
<i>cis</i> -[Pt(7aza)Cl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )] (3)	A2780	3.6	
<i>trans</i> -[Pt(7aza)Cl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )] (4)	A2780	6.0	
<i>cis</i> -[Pt(1Me-7aza)Cl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )] (5)	A2780, A2780R, MCF-7, HCT116 <sup>+</sup> , HCT116 <sup>-</sup>	4.2, 4.3, 14.0, 10.2, 15.0	1.0
<i>trans</i> -[Pt(1Me-7aza)Cl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )] (6)	A2780, A2780R, MCF-7, HCT116 <sup>+</sup> , HCT116 <sup>-</sup>	3.6, 2.8, 12.0, 5.2, 6.4	0.8

Jako komplementární data mohou být doložena z jiné studie, která se zabývala aktivitou těchto dvou komplexů (*cis*-[Pt(3Cl-aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], *cis*-[Pt(3I-aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]) výhradně vůči linii A2780, apoptózou vyvolanou těmito komplexy, kumulací těchto komplexů. Při inkubaci buněčné linie A2780 po dobu 24 h byla zjištěna  $IC_{50} = 3,1 \mu M$ ,  $4,2 \mu M$  a  $14,9 \mu M$ ; po 72 h  $IC_{50} = 1,6 \mu M$ ,  $1,6 \mu M$  a  $3,8 \mu M$ , což naznačuje větší cytotoxicitu, než má pro tuto linii *cisplatinu* [113]. Co se týče apoptózy a nekrózy buněk, na grafu níže (obr. 13) lze vidět, že komplexy s 3Cl-aza, 3I-aza modifikáty intenzivněji navozují apoptický mechanismus, nicméně nekróza je nižší než u *cisplatinu* (viz obr. 13) [108,113]. Celulární akumulace a vazba na DNA je jedním z důležitých faktorů, které se zhodnocují při léčbě. Její důležitost byla popsána v kapitole věnující se rezistenci vůči *cisplatině*, jelikož determinuje, zdali by buňky mohly nabýt rezistenci vůči těmto medikamentům. Při studiu těchto dvou jevů během 5 h a 24 h bylo zjištěno, že 3Cl-aza a 3I-aza deriváty mají mnohonásobně větší akumulaci a větší míru vazby na DNA, než *cisplatinu* [113].



**Obr. 13:** Výsledky analýzy fragmentace nukleozomální DNA komplexy  $cis-[PtCl_2(3Cl-aza)_2]$  (v grafu komplex 1),  $cis-[PtCl_2(3I-aza)_2]$  (v grafu komplex 2),  $cis-Pt$  prostřednictvím ELISA kitu (měřena absorbance při  $\lambda=405-490$  nm). Graf a) aktivace apoptického mechanismu, graf b) nekrózy buněk. Doba inkubace-24h. (převzato z [113])

**Tabulka 4:** Množství akumulovaných komplexů a množství platinované DNA komplexy  $cis-[PtCl_2(3Cl-aza)_2]$  (v tabulce komplex 1),  $cis-[PtCl_2(3I-aza)_2]$  (v tabulce komplex 2) a  $cis-Pt$  v buňkách linie A2780 po 5 a 24h (převzato z [113])

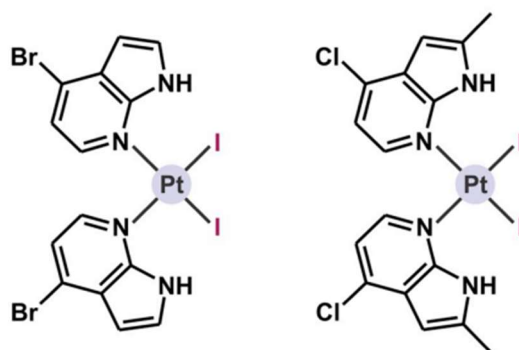
	Complex 1	Complex 2	Cisplatin
Accumulation after 5 h <sup>a</sup>	0.705 ± 0.130	0.842 ± 0.105	0.056 ± 0.002
Accumulation after 24 h <sup>a</sup>	3.732 ± 0.096	3.836 ± 0.104	0.083 ± 0.007
Pt content of DNA after 5 h <sup>b</sup>	0.72 ± 0.14	0.75 ± 0.20	0.16 ± 0.04
Pt content of DNA after 24 h <sup>b</sup>	4.70 ± 0.24	5.03 ± 0.13	0.34 ± 0.08

### 2.5.3 Dijodo komplexy s azaindoly a s jejich deriváty

Dijodo komplex s 7aza ( $cis-[Pt(7aza)_2I_2]$ ) byly též zkoumány Harrisonem et al. (1985), a to na Yoshidově sarkomu (dávka 200 a 400 mg/kg) a na sérii buněk lymphoidní leukémie L1210 (dávky 25, 50, 100, 200 mg/kg), které byly vpraveny do myši [107]. Zde taktéž bylo zhodnoceno, že komplexy jsou bioaktivní, nicméně nijak ve velké míře.

Deriváty dijodo komplexů o obecném vzorci  $cis-[PtI_2(m7aza)_2]$ , kde  $m7aza = 7aza, 3Cl-7aza, 3Br-7aza, 3I-7aza, 4Cl-7aza, 4Br-7aza, 5Br-7aza$  a  $2Me4Cl-7aza$ , jsou též popsány v literatuře, zejména jejich *in vitro* protinádorová aktivita na devíti liniích rakovinných buněk: HOS, G361, MCF7, A549, HeLa, 22Rv1, A2780, A2780R a Caco-2. Všechny 8 komplexů bylo oproti referenční *cisplatině* aktivnější, zejména komplexy s  $4Cl-7aza, 4Br-7aza$  a  $2Me4Cl-7aza$  (viz tabulka 5), kdy jejich aktivita proti HOS byla až 47 násobná než aktivita *cisplatiny* [114].

Pokud bychom jejich aktivitu porovnali s aktivitou oxaliplatiny ( $IC_{50} > 25,0 \mu M$ ), jsou tyto komplexy cytotoxičtější i vůči ní [114]. Zajímavým poznatkem je selektivita komplexů *4Br-7aza* a *2Me4Cl-7aza*. Faktor selektivity byl pro tyto dva komplexy spočítán jako podíl  $IC_{50}$  vůči lidským hepatocytům (Hep) ku  $IC_{50}$  vůči liniím buněk rakoviny, přičemž výsledek byl 10, resp. 14 pro linii HOS a 10, resp. 24 pro Caco-2 [114,115]. Jen málo dijodo komplexů s oxidačním stavem platiny +II a jinými *N*-donorovými ligandy bylo v tomto ohledu zkoumáno, nicméně jejich faktor selektivity byl uspokojivý, tudíž zde prezentované deriváty by mohly posloužit jako šetrný a přesně cílený medikament [114]. Nutno dodat, že tyto dijodo komplexy (zejména se *4Br-7aza*, který má  $IC_{50}$  téměř padesátinásobně vyšší u linie HOS než *cisplatin*) předčily ve své biologické aktivitě už tak vhodné a účinné dichloro komplexy, které byly popsány výše [114]. Další výhodou je taktéž jiný mechanismus účinku, oproti běžným léčivům na bázi platiny [6]. *Ex vivo* studie těchto komplexů nastínily budoucí potenciál pro medicínskou chemii a onkologii. Komplex s *2Me4Cl-7aza* zvyšoval apoptický mechanismus a ovlivňoval významné dráhy související s regresí tumoru (např. formou snížení hladiny tumor supresorového faktoru p53 a zvýšení hladiny antiapoptického proteinu MCL-1L) [6,114].

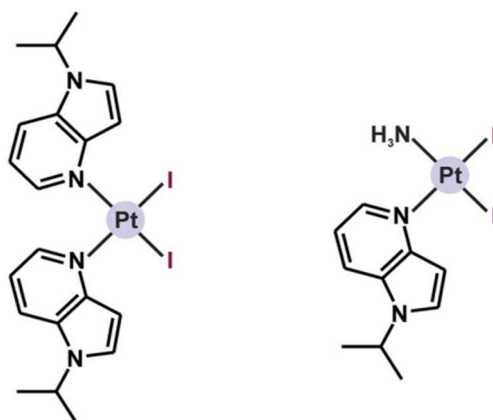


**Obr. 14:** Strukturální vzorce *cis-[Pt(4Br-7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]* a *cis-[Pt(2Me4Cl-7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]* (převzato z [89])

**Tabulka 5:** Hodnoty  $IC_{50}$  komplexů *cis-[PtI<sub>2</sub>(m7aza)<sub>2</sub>]*, kde *m7aza*=*7aza*, *3Cl-7aza*, *3Br-7aza*, *3I-7aza*, *4Cl-7aza*, *4Br-7aza*, *5Br-7aza*, *2Me4Cl-7aza* vůči liniím HOS, G361, MCF-7, A549, HeLa, 22Rv1 (karcinom prostaty), A2780, A2780R, Caco-2 (karcinom kolorekta), Hep (lidské hepatocyty) (převzato z [116])

	HOS	G361	MCF7	A549	HeLa	22Rv1	A2780	A2780R	Caco-2	Hep
1	0.8±0.4***	2.9±0.6***	1.7±0.8***	12.3±1.1	7.0±0.6*	4.6±1.2***	3.5±0.7***	3.3±0.3	3.3±0.2	3.9
2	1.3±0.8***	2.3±1.0**	1.5±0.4***	6.4±1.4	4.8±0.4*	4.8±2.4***	3.7±0.4***	3.3±0.5	3.1±0.2	5.9
3	2.2±1.2***	3.1±0.2**	1.9±0.5***	8.8±2.2	4.7±0.8*	4.2±1.2***	2.8±0.3***	3.2±0.2	3.0±0.1	3.9
4	2.8±1.0***	1.6±0.7***	1.8±0.3***	9.8±1.3	6.2±0.7*	4.5±1.6***	2.3±1.1***	2.6±0.8	3.3±0.1	11.8
5	0.5±0.2***	3.2±0.2***	1.5±0.5***	4.7±0.3	3.8±0.3*	4.2±0.1***	3.1±0.1***	3.4±0.2	2.4±0.7	4.2
6	0.4±0.1***	3.2±0.2***	1.0±0.4***	4.3±0.9	3.8±0.2*	3.8±0.1***	3.2±0.2***	3.3±0.4	0.4±0.3	4.1
7	1.4±1.1***	3.4±0.3***	1.6±0.8***	7.3±1.6	5.4±1.2*	5.1±0.8***	3.4±0.2***	3.5±0.5	3.6±0.2	3.8
8	0.7±0.2***	1.7±1.3**	2.1±1.0***	3.5±0.2	3.8±0.1*	3.5±0.2***	1.7±0.3***	1.0±0.4	0.4±0.2	9.5
<i>Cisplatin</i>	18.9±1.7	5.3±0.7	17.9±3.5	>50.0	30.4±11.0	26.9±3.5	28.1±0.9	>50.0	>90.0	>75.0

Kromě 7aza ligandu byly taktéž nedávno testovány komplexy obsahující 4aza a to přesněji komplexy  $cis$ -[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>],  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)<sub>2</sub>],  $cis$ -[Pt(4aza)I<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)] a  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)(NH<sub>3</sub>)], kde ip4aza představuje N1-isopropyl-4-azaindol. Veškeré tyto komplexy úspěšně překonaly *cisplatinovou* rezistenci buněk A2780 vůči *cisplatině* (studováno na liniích A2780 a A2780R) a úspěšně působily i proti linii HT-29 (karcinom tlustého střeva), přičemž komplexy  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)<sub>2</sub>] a  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)(NH<sub>3</sub>)] (oba obr. 15) byly vůči jejich analogům bez substituovaného 4aza ligandu mnohem cytotoxičtější (viz tabulka 6) [6,89,116]. Testování těchto čtyř dijodo komplexů vůči lidským hepatocytům (Hep) ukázalo, že komplexy  $cis$ -[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] a  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)<sub>2</sub>] vykazovaly nízkou cytotoxicitu (IC<sub>50</sub> > 100 μM resp. 38 μM) [89,116]. Ovlivnění buněčného cyklu zkoumaného prostřednictvím průtokové cytometrie na rezistentní linii buněk vyústilo v závěr, že tyto komplexy navodily nárůst populací v G<sub>2</sub> a mitotickém cyklu [89,116].



**Obr. 15:** Strukturální vzorce komplexů  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)<sub>2</sub>] a  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)(NH<sub>3</sub>)] (převzato z [89])

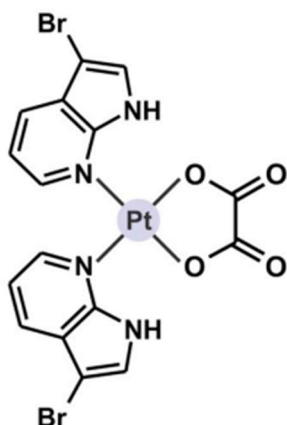
**Tabulka 6:** Hodnoty IC<sub>50</sub> komplexů  $cis$ -[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>],  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)<sub>2</sub>],  $cis$ -[Pt(4aza)I<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)],  $cis$ -[PtI<sub>2</sub>(ip4aza)(NH<sub>3</sub>)] a *cis*-Pt vůči buněčným liniím karcinomu tlustého střeva (HT-29), karcinomu vaječníku (A2780, A2780R-rezistentní forma). RF-rezistentní faktor. \*\*\*= signifikantní rozdíl mezi testovanými komplexy a aktivitou *cisplatinou* (převzato z [117])

Complex	HT-29	A2780	A2780R	RF	Cellular accumulation
$cis$ -[Pt(4aza) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ] (1)	4.2 ± 1.0	7.7 ± 1.2***	8.9 ± 0.1	1.2	43.0 ± 2.1
$cis$ -[PtI <sub>2</sub> (ip4aza) <sub>2</sub> ] (2)	4.9 ± 1.0	3.8 ± 0.8***	2.9 ± 0.3	0.8	592.3 ± 4.4
$cis$ -[Pt(4aza)I <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )] (3)	5.8 ± 0.4	26.1 ± 3.0	32.4 ± 2.0	1.2	19.8 ± 0.2
$cis$ -[PtI <sub>2</sub> (ip4aza)(NH <sub>3</sub> )] (4)	8.0 ± 0.6	8.9 ± 0.8***	12.1 ± 0.5	1.4	78.5 ± 3.6
Cisplatin	> 50.0	26.7 ± 1.8	> 50.0	–	86.0 ± 2.0

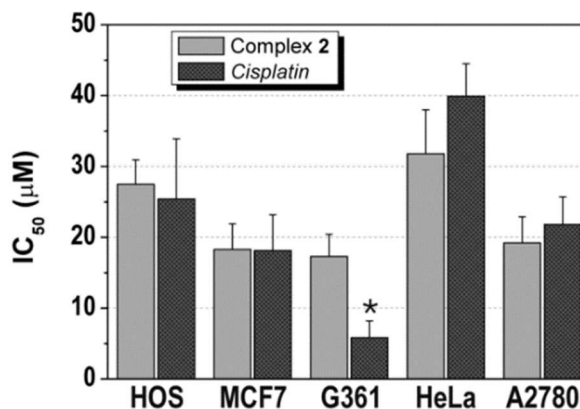
## 2.5.4 Ostatní komplexy

Do hledáčku výzkumu se kromě běžných dichloro či diiodo komplexů dostaly i koordinační sloučeniny se strukturální podobností oxaliplatině a karboplatině, jež nesly především deriváty 7aza.

Oxaloplatnaté komplexy obecného složení  $[\text{Pt}(\text{ox})(m7\text{aza})_2]$ , kde  $m7\text{aza} = 4\text{Cl-7aza}$ ,  $3\text{Br-7aza}$  a  $4\text{Br-7aza}$  byly vystaveny šesti buněčným liniím (G361, HeLa, A2780, A2780R, A549, LNCaP), přičemž  $3\text{Br-7aza}$  vykazoval z trojice nejvyšší aktivitu [103,117]. V porovnání s *cisplatinou* byla jeho cytotoxicita srovnatelná, a to u linie HOS ( $\text{IC}_{50} = 27,5 \mu\text{M}$ ; pro *cisplatinu* je  $\text{IC}_{50} = 25,4 \mu\text{M}$ ) a MCF7 ( $\text{IC}_{50} = 18,3 \mu\text{M}$  pro komplex;  $\text{IC}_{50} = 18,1 \mu\text{M}$  pro *cisplatinu*). Porovnání s oxaliplatinou není úplně vhodné, jelikož aktivita oxaliplatiny šla pozorovat až při koncentracích vyšších než  $50 \mu\text{M}$  [117]. Protirakovinná aktivita  $[\text{Pt}(\text{ox})(3\text{Br-7aza})_2]$  (obr. 16) u G361, HeLa, A2780, A2780R, A549 a LNCaP může být vyhodnocena jako střední až lehce vyšší u A2780 a HeLa v porovnání s *cisplatinou* a jako střední až lehce vyšší u G361, A2780 a HeLa v porovnání s oxaliplatinou (viz tabulka 7 a obr. 17) [117]. Nicméně, jeho aktivita byla mnohem nižší než u výše zmíněných dihalogeno komplexů [6]. Studium interakce  $[\text{Pt}(\text{ox})(3\text{Br-7aza})_2]$  s molekulami obsahující thio- skupinu (glutathionem (GSH) a L-cysteinem (L-Cys) pomocí hmotnostní spektrometrie prokázalo inertnost tohoto komplexu vůči reakci s těmito biomolekulami [89,117].



**Obr. 16:** Strukturální vzorec komplexu  $[\text{Pt}(\text{ox})(3\text{Br-7aza})_2]$  (převzato z [89])

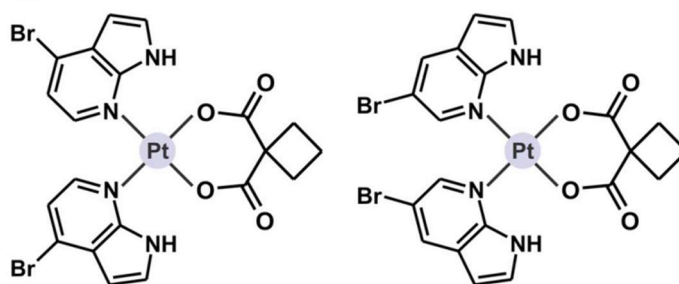


**Obr. 17:** Graf cytotoxicity *cis-*  $[\text{Pt}(\text{ox})(3\text{Br-7aza})_2]$  (převzato z [117])

**Tabulka 7:** Hodnoty  $IC_{50}$  komplexů  $[Pt(ox)(4Cl-7aza)_2]$  (v tabulce komplex **1**),  $[Pt(ox)(3Br-7aza)_2]$  (v tabulce komplex **2**),  $[Pt(ox)(4Br-7aza)_2]$  (v tabulce komplex **3**), vůči liniím HOS, MCF-7, G-361, HeLa, A2780, A2780R, A549 a LNCaP (převzato z [117])

	HOS	MCF7	G361	HeLa	A2780	A2780R	A549	LNCaP
<b>1</b>	>1.0	>1.0	nt	nt	nt	nt	nt	nt
<b>2</b>	27.5 ± 3.4	18.3 ± 3.6	17.3 ± 3.1	31.8 ± 6.2	19.2 ± 3.7	>50.0	>50.0	>50.0
<b>3</b>	>1.0	>1.0	nt	nt	nt	nt	nt	nt
CDDP	25.4 ± 8.5	18.1 ± 5.1	5.8 ± 2.4	39.9 ± 4.6	21.8 ± 3.9	32.0 ± 9.6	>50.0	3.8 ± 1.5
OXA	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0

Následující komplexy obecného vzorce  $[Pt(m7aza)_2(cbdc)]$ , kde  $m7aza = 3Cl-7aza, 3Br-7aza, 3I-7aza, 4Cl-7aza, 4Br-7aza$  a  $5Br-7aza$ , představují díky přítomnosti cyklobutan-1,1'-dikarboxylato (cbdc) bidentátního ligandu deriváty karboplatiny. Akcentovány byly především  $[Pt(4Br-7aza)_2(cbdc)]$  a  $cis-[Pt(5Br-7aza)_2(cbdc)]$  (viz obrázek 18), jelikož jejich cytotoxická aktivita u linií A2780, LNCaP a PC-3 převyšovala cytoaktivitu *cisplatinu* a karboplatiny (viz tabulka 8 níže). Zajímavým aspektem je zvýšení antiproliferativní aktivity při ozáření světlem ( $\lambda_{max} = 365 \text{ nm}$ ) [89,117]. Tento jev lze vysvětlit nižší stabilitou za přítomnosti světla. Ve tmě jsou komplexy monofunkcionální (umožňují vnitřetězcový adukt), po ozáření bifunkcionální (tvoří jak vnitřetězcový, tak meziřetězcový adukt), přičemž tyto interakce za vzniku oněch spojů (Pt-1,2d(GpG) a Pt-1,2d(GpA)) byly podobné jak u *cisplatinu* [6,89]. U  $[Pt(3Br-7aza)_2(cbdc)]$  je vhodné přidání L-buthionin sulfoximinu, který dle dat zvýší cytotoxicitu až čtyřnásobně [3].

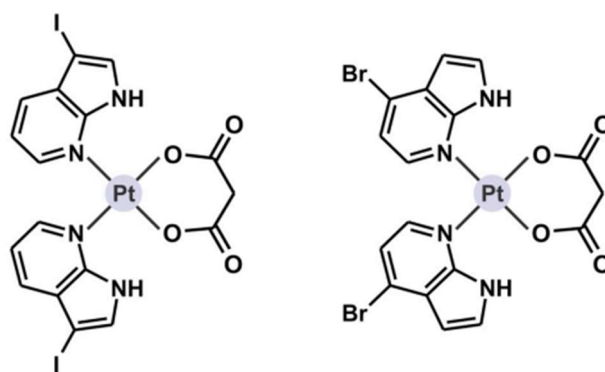


**Obr. 18:** Strukturální vzorec  $[Pt(4Br-7aza)_2(cbdc)]$  a  $[Pt(5Br-7aza)_2(cbdc)]$  (převzato z [89])

**Tabulka 8:** Hodnoty  $IC_{50}$   $[Pt(4Br-7aza)_2(cbdc)]$  a  $[Pt(5Br-7aza)_2(cbdc)]$  (převzato z [89]; upraveno)

Complex	Cell lines	Cytotoxicity ( $IC_{50}$ ; $\mu\text{M}$ )
$[Pt(4Br-7aza)_2(cbdc)]$ (12)	A2780, LNCaP, PC-3	5.1, 23.5, 26.6
$[Pt(5Br-7aza)_2(cbdc)]$ (13)	A2780, LNCaP, PC-3	4.7, 22.1, 29.6

Komplexy s malonato bidentátním ligandem (mal) jsou příbuzné komplexu třetí generace heptaplatině. Zajímavým jevem při testování na liniích A2780, A2780R a MRC-5 bylo zjištěno, že komplexy o složení  $[\text{Pt}(\text{mal})(3\text{Br}-7\text{aza})_2]$ ,  $[\text{Pt}(\text{mal})(3\text{I}-7\text{aza})_2]$ ,  $[\text{Pt}(\text{mal})(4\text{Br}-7\text{aza})_2]$  (obr. 19) byly aktivní vůči rezistentní linii A2780R, nicméně oproti citlivé linii A2780 tomu tak nebylo [118]. Jak lze vyčíst z tabulky níže (tabulka 9), tyto komplexy nejsou v porovnání s předešlými komplexy výrazně cytostatické. Nejvíce biologicky aktivním je  $[\text{Pt}(\text{mal})(4\text{Br}-7\text{aza})_2]$ , jehož  $\text{IC}_{50} = 24,4 \mu\text{M}$  pro linii A2780,  $\text{IC}_{50} = 22,8 \mu\text{M}$  pro linii A2780R [89,118,119]. Další nevýhodou těchto komplexů, zejména  $[\text{Pt}(\text{mal})(4\text{Br}-7\text{aza})_2]$  je jeho aktivita vůči GSH, kdy byl hmotnostní spektrometrií zachycen oxidovaný produkt (glutathion disulfid; GSSG) [89].



**Obr. 19:** Strukturální vzorce  $[\text{Pt}(\text{mal})(3\text{I}-7\text{aza})_2]$  a  $[\text{Pt}(\text{mal})(4\text{Br}-7\text{aza})_2]$  (převzato z [89])

**Tabulka 9:** Hodnoty  $\text{IC}_{50}$   $[\text{Pt}(\text{mal})(3\text{Br}-7\text{aza})_2]$ , *cis*- $[\text{Pt}(\text{mal})(3\text{I}-7\text{aza})_2]$ ,  $[\text{Pt}(\text{mal})(4\text{Br}-7\text{aza})_2]$  a *cis*-Pt vůči liniím A2780, A2780R a MRC-5 (nerakovinná linie lidských plicních fibroblastů) (převzato z [118])

	A2780	A2780R	MRC-5
$[\text{Pt}(\text{Mal})(3\text{Braza})_2]$ (1)	>50.0 <sup>a</sup>	27.3 ± 8.9	>50.0 <sup>a</sup>
$[\text{Pt}(\text{Mal})(3\text{Iaza})_2]$ (2)	26.6 ± 8.9	28.9 ± 6.7	>50.0 <sup>a</sup>
$[\text{Pt}(\text{Mal})(4\text{Braza})_2]$ (3)	24.4 ± 1.2	22.8 ± 2.0	21.9 ± 3.1
Cisplatin	26.5 ± 0.3	>50.0 <sup>a</sup>	>50.0 <sup>a</sup>

## 2.6 Pt(IV) komplexy s N-donorovými heterocyklickými ligandy

### 2.6.1 Komplexy odvozené od Pt56MeSS

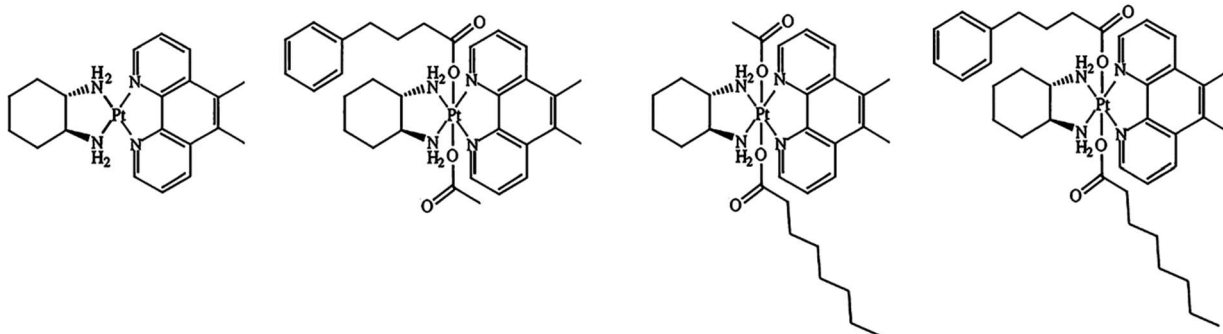
Čtvercově planární platnaté komplexy o obecném vzorci  $[\text{Pt}(n\text{phen})(\text{dach})]^{2+}$ , kde *nphen* je 1,10-fenantrolin nebo jeho methylovaný derivát a *dach* je (1*S*,2*S*)-DACH nebo (1*R*,2*R*)-DACH, byly popsány jako komplexy s velmi nízkým (submikromolárním)  $\text{IC}_{50}$  vůči různým buněčným rakovinným liniím, přičemž komplex s kódem Pt56MeSS ([5,6-dimethyl]-1,10-fenantrolin)(1*S*,2*S*-DACH)platnatý komplex]) se jevil jako nejvíce účinný [120,121].



Důvod, proč je *S,S*-izomer aktivnější, není přesně znám. Nicméně, mechanismus vazby s DNA je obeznámen – tento komplex vystupuje jako tzv. interkalační (dokáže se vmezeřit do šroubovice DNA) a tím pádem má jiný způsob vazby na DNA než *cisplatin* [122]. Tudíž by tento komplex mohl být použit proti buňkám s rezistencí vůči *cisplatin*. Následně byly uskutečněny oxidace Pt56MeSS, kdy byly získány Pt(IV) komplexy s hydroxo a chloro ligandy v axiálních polohách [120-123]. Tyto deriváty vykazovaly i v pozdějších *in vivo* studiích příhodnou kancerostatickou aktivitu. Proto byla vyvinuta snaha o přípravu dalších derivatizovaných komplexů s různými karboxylato ligandy (např. acetato (OAc), kaprylato (Oct), palmitato (Pal), 4-fenylbutyrato (PhB), valproato (VPA) nebo s dichloracetato (DCA) ligandy, ale také s indometacinem a aspirinem), které by mohly posloužit jako multicílově působící léčiva. Použití DCA ligandu je vysvětleno jeho inhibicí pyruvát dehydrogenasa kinasy (PDK), enzymu zodpovědného za glykolýzu [124,125]. Fenylobutyát (PhB) a kyselina valproová (VPA) jsou taktéž inhibitory tohoto enzymu, nicméně jsou též inhibitory histon deacetylasy (HDACi) [126]. Utlumení histon deacetylasy umožňuje dekonenzaci chromatinu a lepší navázání komplexu na DNA [126]. Indometacin a aspirin lze zařadit do látek nesteroidní povahy s prozítánčlivou aktivitou, které cílí svůj účinek na enzym cyklooxygenasu (COX) 1 a 2, jež jsou u některých rakovin nadměrně exprimovány a zodpovědné za některé zánětlivé reakce organismu [127,128].

*In vitro* cytotoxicita byla zkoumána celkem pro 8 komplexů, kde jako axiální ligandy vystupovaly dva hydroxido ( $\text{Pt56MeSS}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{Oct})$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{Oct})_2$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{Pal})$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{PhB})$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{PhB})_2$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{VPA})$ ), na 7 liniích rakovinných buněk (2008, MCF-7, A375, H157, HCT-15, BxPC3, BCPAP). Hodnoty  $\text{IC}_{50}$  jsou zaznamenány v tabulce 10 níže. Např. pro linii BxPC3 lze vidět velmi nízké hodnoty pro Pt(IV) komplexy  $\text{Pt56MeSS}(\text{PhB})_2$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{VPA})$  a tudíž jejich velkou účinnost [129].

**Obr. 20:** Strukturální vzorce (zleva)  $\text{Pt56MeSS}$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{PhB})$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{OAc})(\text{Oct})$ ,  $\text{Pt56MeSS}(\text{Oct})(\text{PhB})$  (převzato z [130])



**Tabulka 10:** Hodnoty  $IC_{50}$  Pt56MeSS(OH)<sub>2</sub>, Pt56MeSS(OAc)<sub>2</sub>, Pt56MeSS(OAc)(Oct), Pt56MeSS(OAc)<sub>2</sub>, Pt56MeSS(OAc)(Pal), Pt56MeSS(OAc)(PhB), Pt56MeSS(PhB)<sub>2</sub>, Pt56MeSS(OAc)(VPA) vůči liniím 2008 (karcinom vaječníků), MCF-7, A375 (melanom), H157 (karcinom plic), HCT-15 (kolorekta), BxPC3 (pankreatu) a BCPAP (štítné žlázy) (převzato z [121]; upraveno)

Compd #	Axial ligands	2008	MCF-7	A375	H157	HCT-15	BxPC3	BCPAP
<b>I</b>	OH/OH	5.87 ± 1.54	3.07 ± 1.37	6.41 ± 1.87	6.15 ± 1.75	4.56 ± 1.13	2.50 ± 0.71	9.16 ± 1.05
<b>II</b>	OAc/OAc	4.48 ± 1.16	4.21 ± 0.56	2.11 ± 0.87	3.86 ± 1.11	1.49 ± 0.34	3.11 ± 0.91	3.37 ± 1.05
<b>III</b>	OAc/Oct	2.15 ± 0.78	3.08 ± 1.22	0.64 ± 0.03	3.15 ± 0.97	0.56 ± 0.25	1.55 ± 0.41	2.43 ± 1.06
<b>IV</b>	Oct/Oct	1.03 ± 0.54	2.87 ± 1.01	1.01 ± 0.54	1.21 ± 0.87	0.72 ± 0.18	1.39 ± 0.78	0.59 ± 0.16
<b>V</b>	OAc/Pal	2.22 ± 1.13	2.33 ± 0.97	1.06 ± 0.98	4.52 ± 1.31	0.79 ± 0.21	1.51 ± 0.84	2.20 ± 0.21
<b>VI</b>	OAc/PhB	3.22 ± 1.07	4.10 ± 1.45	1.13 ± 0.65	2.58 ± 0.72	2.06 ± 0.65	2.24 ± 0.67	1.07 ± 0.61
<b>VII</b>	PhB/PhB	1.12 ± 0.62	2.22 ± 1.09	1.0 ± 0.24	1.83 ± 0.63	0.69 ± 0.17	0.56 ± 0.11	2.48 ± 0.84
<b>VIII</b>	OAc/VPA	3.86 ± 1.25	1.99 ± 0.71	1.04 ± 0.38	4.01 ± 1.61	0.84 ± 0.26	0.44 ± 0.21	1.88 ± 0.53
Pt56MeSS		0.74 ± 0.12	1.53 ± 0.71	1.12 ± 0.42	0.16 ± 0.01	0.69 ± 0.11	3.25 ± 0.84	1.16 ± 0.25
Cisplatin		2.22 ± 1.02	9.84 ± 1.84	3.11 ± 0.98	2.12 ± 0.89	15.28 ± 2.63	14.11 ± 2.21	7.38 ± 1.53
Oxaliplatin		1.53 ± 0.88	4.15 ± 1.07	6.30 ± 2.01	5.99 ± 1.85	1.15 ± 0.43	3.84 ± 0.43	4.37 ± 1.07

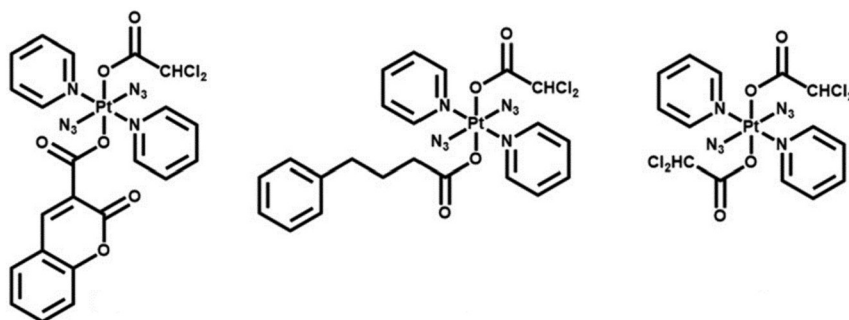
Komplexy Pt56MeSS(OAc)(PhB), Pt56MeSS(OAc)(Oct) a Pt56MeSS(PhB)(Oct) mohou též působit jako inhibitory aktinu (phalloidin, cytochalasin D) nebo tubulinu (nocodazole, vinblastin) na cytoskelet. Z analýzy pomocí průtokové cytometrie bylo zjištěno, že tyto komplexy inhibují polymerizaci tubulinu z důvodu přítomných agregátů již vzniklých mikrotubulů [130]. Výhodou komplexů je odlišný mechanismus vazby na tyto vlákna cytoskeletu, než je tomu tak např. u paclitaxelu nebo docetaxelu [130].

## 2.6.2 Fotoaktivovatelné komplexy

Fototerapie prostřednictvím aktivace Pt(IV) komplexů pomocí světla o vlnových délkách charakteristických pro UV/vis spektrum elektromagnetického záření umožňuje vysokou selektivitu, vysokou akumulaci a nové mechanismy účinku [131]. Komplexy obsahující dva azo ligandy byly v minulosti shledány jako poměrně fotocytotoxické, přičemž komplex o vzorci *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] je slibným prekurzorem pro syntézu nových fotoaktivovatelných komplexů [132,133]. Vhodným axiálním ligandem je např. 1,8-naftalamid a jeho deriváty [131]. 1,8-naftalamid vystupuje jako efektivní světlo pohlcující molekula a DNA interkalátor [131,132]. Dalším perspektivním axiálním ligandem je suberoyl-bis-hydroxamová kyselina, která má funkci inhibitoru histon deacetylasy [134,135]. Nelze opomenout kumarin, biotin a tzv. biotinylované komplexy, které jsou z hlediska buněčné akumulace a selektivity vhodnými adepty pro léčbu rakoviny vaječníků [136]. Využití i některých již zmíněných ligandů, zejména fenylbutyrátu, dichloroctové kyseliny, které byly popsány u komplexů odvozených od Pt56MeSS, je též možné [137].

Hydroxo komplexy obecného vzorce *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(L)] s různými bioaktivními ligandy (L; např. PhB nebo DCA) ve tmě neaktivní (IC<sub>50</sub> > 100 μM) [137]. Fototoxicita těchto komplexů se ovšem pohybovala v rozmezí IC<sub>50</sub> od 0,9 až 2,9 μM. Nicméně komplexy se dvěma biologicky aktivními axiálními ligandy, *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>] (obr. 21), byly v porovnání s hydroxo komplexy cca 2x fotocytotoxičtější (IC<sub>50</sub> = 0,11-0,39 μM pro linii A2780 a 1,2-2,6 μM pro linii A549; viz tabulka 11) [132].

**Obr. 21:** Strukturální vzorce (zleva) *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DCA)(cou)], *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DCA)(PhB)], *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DCA)<sub>2</sub> (převzato z [137]; upraveno)

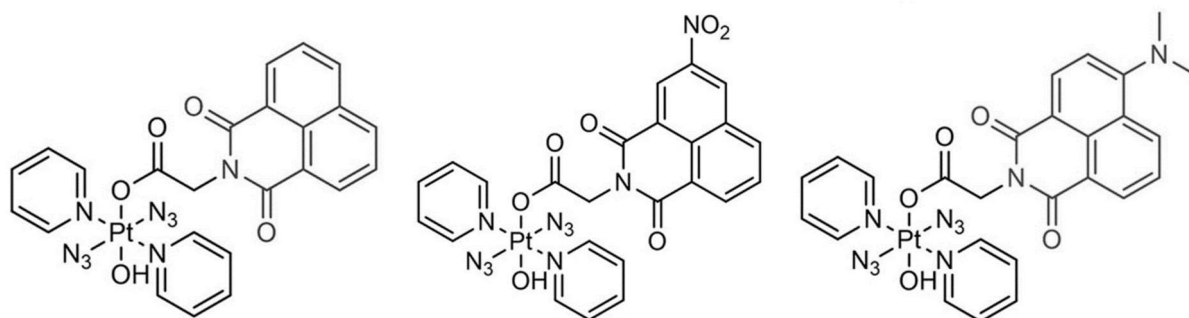


**Tabulka 11:** Hodnoty IC<sub>50</sub> pro komplexy *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OR<sub>1</sub>)(OR<sub>2</sub>)], kde 2 řada=monosubstituované (OR<sub>1</sub>=OH; OR<sub>2</sub>=cou, PhB, DCA), a 3 řada=disubstituované komplexy (OR<sub>1</sub>=DCA; OR<sub>2</sub>=cou, PhB, DCA) vůči liniím A2780, A549, MRC 5 (převzato z [137])

Complex		IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)		
		A2780	A549	MRC5
2a	Dark <sup>b</sup>	>100	>100	>100
	Irrad	2.9 ± 0.2	7.8 ± 0.1	
	PI	>34	>12	
2b	Dark	>100	>100	>100
	Irrad	0.92 ± 0.07	5.44 ± 0.05	
	PI	>108	>18	
2c	Dark	>100	>100	>100
	Irrad	1.2 ± 0.2	6.6 ± 1.1	
	PI	>83	>15	
3a	Dark	1.9 ± 0.1	>50	>50
	Irrad	0.11 ± 0.02	2.6 ± 0.3	
	PI	17.3	>19	
3b	Dark	1.3 ± 0.2	>20	>20
	Irrad	0.15 ± 0.01	1.2 ± 0.1	
	PI	8.7	>16	
3c	Dark	1.9 ± 0.3	>20	>20
	Irrad	0.39 ± 0.01	1.9 ± 0.1	
	PI	4.9	>10	

Publikovaná data ohledně aktivity mono-funkcionalizovaných komplexů s deriváty 1,8-naftalimidu o vzorcích *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-NO<sub>2</sub>-Nap)] a *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-4-NMe<sub>2</sub>-Nap)] (obr. 22) naznačují jejich příhodnou aktivitu za světla, nicméně za tmy se projevuje jejich biologická inertnost [132]. Komplexy

byly studovány na liniích A549, PC3, A2780 a MRC5, přičemž mono-funkcionalizovaný komplex s 1,8-naftalimidem nebyl kvůli jeho omezené rozpustnosti studován a *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-NO<sub>2</sub>-Nap)] byl studován pouze na A549 a PC3. Při ozáření světlem o λ=465 nm byla pozorována IC<sub>50</sub> A549 = 11,8 μM pro linii A549, resp. 13,5 μM; IC<sub>50</sub> = 6,2 μM, resp. 10,1 μM pro linii APC3 (tabulka 12) [132].



**Obr. 22:** Strukturí vzorce monofunkcionalizovaných fotoaktivovatelných komplexů (zleva) *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-H-Nap)], *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-NO<sub>2</sub>-Nap)] a *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-4-NMe<sub>2</sub>-Nap)] (převzato z [132]; upraveno)

**Tabulka 12:** Hodnoty IC<sub>50</sub> pro komplexy *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-NO<sub>2</sub>-Nap)] a *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-4-NMe<sub>2</sub>-Nap)] vůči liniím A549, PC3, A2780 a MRC5 (převzato z [132]; upraveno)

Complex	Irradiation	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup> /PI			
		A549	PC3	A2780	MRC5
2	dark	> 50	> 50		
	465 nm	11.8 ± 0.1	6.4 ± 0.7		
	PI blue	> 4.2	> 7.5		
3	dark	> 100	> 100	> 100	> 100
	465 nm	13.5 ± 1.3	10.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	
	520 nm	92.8 ± 13.5	32.7 ± 0.5	35.3 ± 2.2	
	PI blue	> 7.4	> 9.8	> 82.6	
	PI green	> 1.0	> 3.0	> 2.8	

Zde uvedené Pt(IV) komplexy s *N*-donorovými ligandy jsou jedinými látkami tohoto typu, které jsou v literatuře dohledatelné. Snaha o budoucí syntézu Pt(IV) komplexů tohoto typu představuje novou a poměrně perspektivní cestu k vývoji vysoce aktivních multikomponentních Pt(IV) komplexů s odlišným mechanismem účinku, než který má *cisplatin*a. Pokusy o přípravu takových sloučenin jsou popsány níže v experimentální části předložené bakalářské práce.

### 3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

#### 3.1 Chemikálie a přístroje

Chemikálie a jejich čistota	Dodavatel	Mr
Tetrachloroplatnatán draselný (95 %)	Apollo Scientific	415,09
1 <i>H</i> -Pyrrolo(2,3- <i>b</i> )pyridin (7aza; 98 %)	TCI	118,14
1 <i>H</i> -Pyrrolo(2,3- <i>c</i> )pyridin (6aza; 98 %)	Alfa Aesar	118,14
1 <i>H</i> -Pyrrolo(3,2- <i>c</i> )pyridin (5aza; 98 %)	Alfa Aesar	118,14
1 <i>H</i> -Pyrrolo(3,2- <i>b</i> )pyridin (4aza; 97 %)	Alfa Aesar	118,14
Bromid draselný (p.A.)	Lachema	119,00
Jodid draselný (99,5 %)	Fluka	166,00
Dusičnan stříbrný (99,9 %)	Alfa Aesar	169,87
Peroxid vodíku (30 %)	VWR	34,07
Anhydrid kyseliny octové (97 %)	Chemapol	139,50
Kyselina 4-fenylbutyrová (99 %)	Sigma Aldrich	164,20
TBTU (2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborát; 98 %)	Merck	321,08
Triethylamin (100 %)	VWR	101,19
Hydroxid draselný (88,3 %)	VWR	56,11
3-bromo-propanol (97 %)	Sigma Aldrich	138,99
1-Me-3-bromo-propionát (97 %)	Sigma Aldrich	167,00
Bromacetonitril (97 %)	Sigma Aldrich	119,95
Síran hořečnatý (100 %)	VWR	120,36

<b>Rozpouštědla a jejich čistota</b>	<b>Dodavatel</b>
Methanol (MeOH; 99,8 %)	Penta
Ethanol (98 %)	Penta
Diethylether (DEE; 99,8 %)	VWR
N,N'-dimethylformamid (99,9 %)	VWR
N,N'-dimethylformamid- <i>d</i> <sub>7</sub> (99,5 %)	Deutero GMBH
Ethylacetát (99,9 %)	VWR
Aceton (99,5 %)	Penta
Chloroform (99 %)	VWR
Acetonitril (99,9 %)	Penta
Dimethylsulfoxid (99,9%)	LachNer
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> <sub>6</sub> (99,9 %)	Merck
Dichlormethan (99,8%)	VWR
D <sub>2</sub> O (99,8%)	Deutero GMBH

Syntézy byly provedeny na magnetických míchačkách typu ThermoFisher a Heidolph Hei-Connect vč. Pt1000 sondy. Pro centrifugaci byla použita VWR Mini Centrifuga. Při odpařování rozpouštědel byly využity rotační odparky značky Heidolph Hei-VAP Core a Büchi RotorVap R215 vybavené vodní lázní.

C, H, N, S elementární analýza byla provedena na analyzátoru Thermo Scientific Flash 2000. Pro FT-IR analýzu byl použit přístroj Jasco FT/IR-4700, hmotnostní spektrometrie byla provedena na přístroji UHPLC-MS (Dionex/Thermo Scientific) s 3D iontovou pastí a zdroji pro ionizaci za atmosférického tlaku (ESI a APCI). K NMR měření posloužil 400 MHz NMR spektrometr firmy Varian.

### **3.2 Syntézy Pt(II) komplexů**

Pro přehlednost je v tabulce č. 13 uveden stručný souhrn všech připravených Pt(II) komplexů. Nutno dodat, že navážky tetrachloroplatnatu draselného byly vzhledem k jeho ceně poměrně malé.

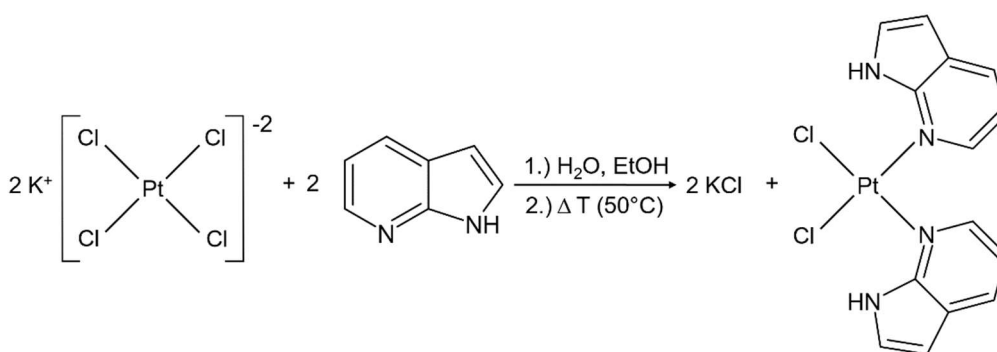
**Tabulka 13:** Seznam připravených Pt(II) komplexů

Složení	Sumární vzorec	Ligandy	
		Azaindol	Halogeno
<i>cis</i> -[Pt(7aza) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ( <b>Pt1</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> Pt	7-azaindol	Cl
<i>cis</i> -[Pt(6aza) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ( <b>Pt2</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> Pt	6-azaindol	Cl
<i>cis</i> -[Pt(5aza) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ( <b>Pt3</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> Pt	5-azaindol	Cl
<i>cis</i> -[Pt(4aza) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ( <b>Pt4</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> Pt	4-azaindol	Cl
<i>cis</i> -[Pt(7aza) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ] ( <b>Pt5</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> Pt	7-azaindol	Br
<i>cis</i> -[Pt(6aza) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ] ( <b>Pt6</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> Pt	6-azaindol	Br
<i>cis</i> -[Pt(5aza) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ] ( <b>Pt7</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> Pt	5-azaindol	Br
<i>cis</i> -[Pt(4aza) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ] ( <b>Pt8</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> Pt	4-azaindol	Br
<i>cis</i> -[Pt(7aza) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ] ( <b>Pt9</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> I <sub>2</sub> Pt	7-azaindol	I
<i>cis</i> -[Pt(6aza) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ] ( <b>Pt10</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> I <sub>2</sub> Pt	6-azaindol	I
<i>cis</i> -[Pt(5aza) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ] ( <b>Pt11</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> I <sub>2</sub> Pt	5-azaindol	I
<i>cis</i> -[Pt(4aza) <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ] ( <b>Pt12</b> )	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> I <sub>2</sub> Pt	4-azaindol	I

### 3.2.1 Syntéza *cis*-[Pt(*n*aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

#### Syntéza *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt1**)

Komplex **Pt1** (obr. 23) byl připraven z 0,1 mmol K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (m = 41,5 mg), který byl rozpuštěn v 2 ml H<sub>2</sub>O a smíchán s 0,2 mmol 7-azaindolu (m = 23,6 mg) rozpuštěném v 2 ml ethanolu. Výsledná směs červené barvy byla zahřáta na ca. 323 K a míchána 24 h na magnetické míchačce. Během této doby vznikla béžová sraženina. Následně bylo vyfoukáno přebytečné organické rozpouštědlo pomocí dusíku. Vzniklá sraženina byla dekantována do mikrozkušavky, promyta 3 × 1 ml destilované vody, 2 × 1 ml MeOH a 2 × 1 ml DEE. Výsledný produkt byl vložen do exsikátoru a vysušen za laboratorní teploty a sníženého tlaku.



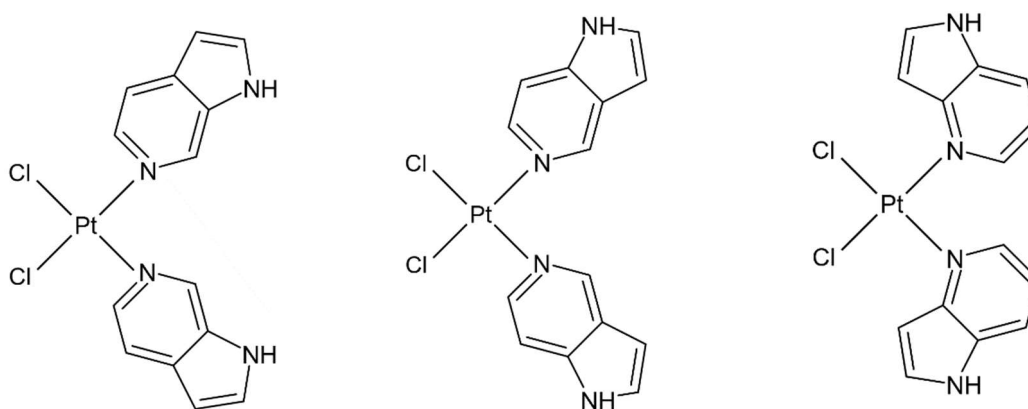
**Obr. 23:** Reakční schéma syntézy komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt1**)

*cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt1**; béžová, až béžově bílá sraženina; M<sub>r</sub> = 502,26). Výtěžek 48 mg, 95,7 %. EA: Vypočteno: C = 33,48 %, H = 2,41 %, N = 11,15 %. Nalezeno: C = 33,63 %, H = 2,35 %, N = 11,03 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ 13,16 (br, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,5

Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,83 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,66 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 467,0 (467,0; [Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>), 524,9 (525,0; {[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>), 585,0 (585,1; [Pt(7aza)<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>). IR (ATR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 448, 467, 483, 532, 570, 591, 595, 625, 641, 721, 759, 795, 886, 924, 981, 1056, 1092, 1125, 1167, 1207, 1271, 1317, 1343, 1439, 1486, 1504, 1593, 2649, 2758, 2849, 2923, 3080, 3512.

### Syntéza komplexů Pt2–Pt4

Komplexy **Pt2**, **Pt3** a **Pt4** (obr. 24) byly připraveny obdobně jak **Pt1**, přičemž namísto 7-azaindolu byly použity izomery 6aza, 5aza resp. 4aza (navážka byla pro všechny 23,6 mg).



**Obr. 24:** Strukturní vzorce komplexů (zleva) *cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt2**), *cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt3**) a *cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt4**).

*cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt2**; béžově hnědá sraženina až zelená;  $M_r = 502,26$ ). Výtěžek 63 mg, 125,6 %. EA: Vypočteno: C = 33,48 %, H = 2,41 %, N = 11,15 %. Nalezeno: C = 33,16 %, H = 2,41 %, N = 10,59 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm):  $\delta$  12,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 6,67 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 524,9 (525,0; {[Pt(6aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>), 584,9 (585,1; [Pt(6aza)<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>). IR (ATR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 421, 564, 608, 652, 736, 771, 818, 898, 1046, 1065, 1104, 1152, 1178, 1223, 1256, 1306, 1354, 1410, 1460, 1495, 1561, 1626, 2608, 2922, 3054, 3112, 3238, 3508, 3626.

*cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt3**; béžově hnědá sraženina;  $M_r = 502,26$ ). Výtěžek 60 mg, 119,6 %. EA: Vypočteno: C = 33,48 %, H = 2,41 %, N = 11,15 %. Nalezeno: C = 33,79 %, H = 2,46 %, N = 10,96 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm):  $\delta$  12,15 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 6,76 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 524,9 (525,0; {[Pt(5aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>), 584,9 (585,1; [Pt(5aza)<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>). IR (ATR,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 421,



---

572, 608, 627, 667, 734, 770, 814, 901, 1046, 1061, 1090, 1161, 1207, 1249, 1305, 1352, 1414, 1463, 1619, 2326, 2353, 2510, 2562, 2608, 2718, 2829, 2924, 3107, 3291.

*cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt4**; béžově hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 502,26). Výtěžek 48 mg, 95,7 %. EA: Vypočteno: C = 33,48 %, H = 2,41 %, N = 11,15 %. Nalezeno: C = 32,78 %, H = 2,48 %, N = 11,02 %. ESI+ MS (MeOH, m/z): 524,9 (525,0; {[Pt(4aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>), 584,9 (585,1; [Pt(4aza)<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>). IR (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 450, 489, 558, 592, 630, 734, 764, 795, 893, 1064, 1103, 1133, 1177, 1208, 1258, 1278, 1329, 1358, 1420, 1486, 1500, 1571, 1621, 3107, 3270, 3626, 3645.

### 3.2.2 Syntéza *cis*-[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]

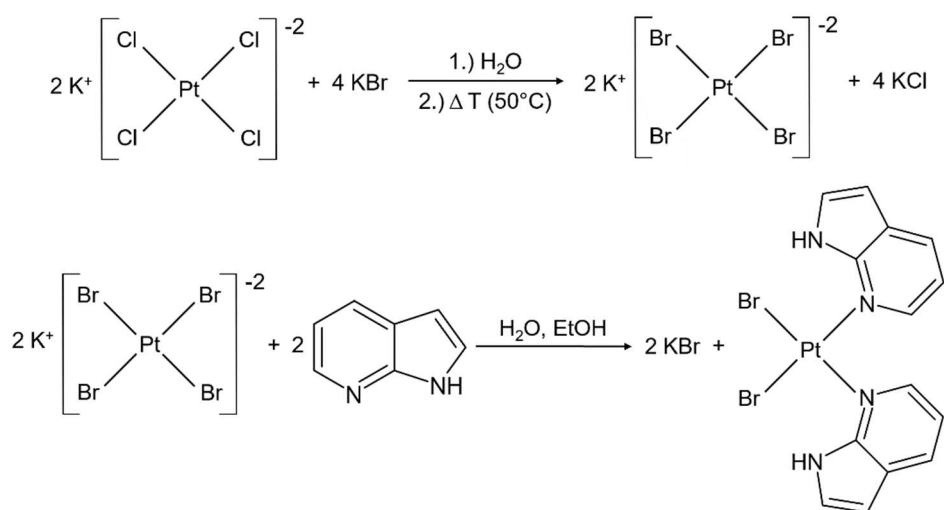
#### Syntéza *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt5**)

Komplex **Pt5** (obr. 25) byl připraven z 0,1 mmol K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (m = 41,5 mg), který byl vnesen do 2 ml H<sub>2</sub>O a dobře rozpuštěn. Roztok byl ohřát na vařiči na ca. 323 K. Následně byl přidán 0,5 mmol KBr (m = 59,5 mg). Došlo k obarvení směsi z lososově červené na žlutooranžovou, která se ponechala míchat 1 h na magnetické míchačce, přičemž vznikl tetrabromoplatnatán draselný (K<sub>2</sub>PtBr<sub>4</sub>). Po 1 h byl roztok ochlazen na laboratorní teplotu a byl přidán 7-azaindol (m = 23,6 mg), který byl rozpuštěn v 2 ml ethanolu. Tento roztok se nechal míchat 2 h, přičemž vznikla žlutavá sraženina. Přebytečný ethanol byl vyfoukán dusíkem za účelem zakoncentrování roztoku a lepší dekantace. Po odstavení a ochlazení byl vzorek přenesen do mikrozkuřavky, promyt 3 × 1 ml destilované vody, 2 × 1 ml MeOH a 2 × 1 ml DEE. Produkt byl vysušen v exsikátoru za laboratorní teploty a sníženého tlaku.

Jelikož byl vzorek znečištěn, byl přenesen do 8 ml acetonitrilu a rozpuštěn. Poté byla provedena filtrace přes filtrační papír. Filtrát byl vyfoukán dusíkem dosucha. Daný produkt byl přenesen do Eppendorfovy vialky a opět vysušen v exsikátoru za laboratorní teploty a sníženého tlaku.

*cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt5**; žlutá sraženina; M<sub>r</sub> = 591,16). Výtěžek 36 mg, 61 %. EA: Vypočteno: C = 28,44 %, H = 2,05 %, N = 9,48 %. Nalezeno: C = 28,74 %, H = 2,35 %, N = 9,22 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ N1H - nepozorováno, 8,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,16 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 430,0 (430,1; {[Pt(7aza)<sub>2</sub>]-H}<sup>+</sup>), 510,9 (511,0; [Pt(7aza)<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>), 614,8 (614,9; {[Pt(7aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>), 628,9 (629,0; [Pt(7aza)<sub>3</sub>Br]<sup>+</sup>). IR (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 450, 553, 589, 625,

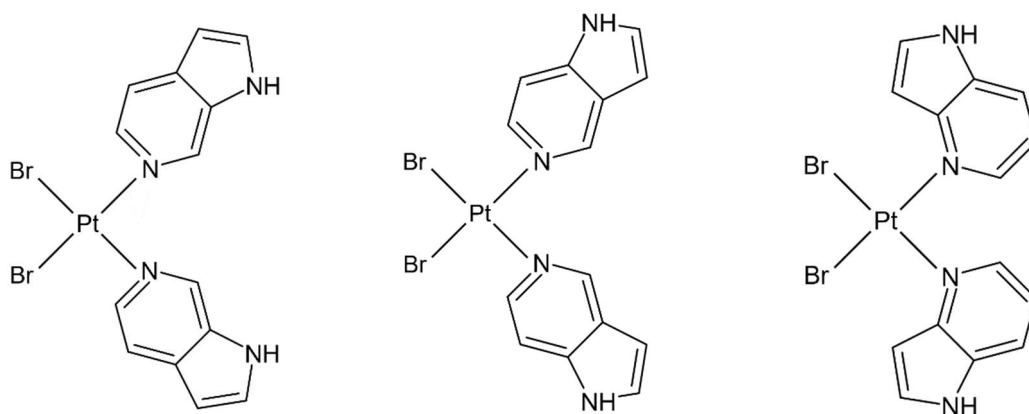
724, 760, 797, 886, 924, 1037, 1060, 1094, 1126, 1167, 1242, 1271, 1319, 1344, 1439, 1487, 1506, 1595, 1932, 2028, 2134, 2150, 2534, 2761, 3096, 3291, 3444.



**Obr. 25:** Reakční schéma syntézy komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt5**)

### Syntéza komplexů Pt6–Pt8

Komplexy **Pt6**, **Pt7** a **Pt8** (obr. 26) byly připraveny stejným způsobem jak **Pt5** s jediným rozdílem – namísto 7aza (použit pro **Pt5**) byly do reakční směsi přidány izomery 6aza (pro **Pt6**), 5aza (pro **Pt7**) a 4aza (pro **Pt8**) - vždy v navážce 23,6 mg.



**Obr. 26:** Strukturální vzorce komplexů (zleva) *cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt6**), *cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt7**) a *cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt8**).

*cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt6**; žlutá až hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 591,16). Výtěžek 40 mg, 67,7 %. EA: Vypočteno: C = 28,44 %, H = 2,05 %, N = 9,48 %. Nalezeno: C = 28,22 %, H = 2,06 %, N = 9,44 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ 12,18 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,3

---

Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 6,66 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH,  $m/z$ ): 430,0 (430,1;  $\{[Pt(6aza)_2-H]^+\}$ ), 510,8 (511,0;  $[Pt(6aza)_2Br]^+$ ), 614,8 (614,9;  $\{[Pt(6aza)_2Br_2]+Na\}^+$ ), 628,9 (629,0;  $[Pt(6aza)_3Br]^+$ ). IR (ATR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 420, 556, 607, 649, 736, 773, 817, 898, 1044, 1065, 1101, 1151, 1222, 1254, 1304, 1353, 1408, 1460, 1493, 1558, 1625, 2512, 2603, 2816, 2905, 3106, 3252.

*cis*- $[Pt(5aza)_2Br_2]$  (**Pt7**; hnědá sraženina;  $M_r = 591,16$ ). Výtěžek 48 mg, 81,3 %. EA: Vypočteno: C = 28,44 %, H = 2,05 %, N = 9,48 %. Nalezeno: C = 28,21 %, H = 2,09 %, N = 9,47 %.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMF- $d_7$ , ppm):  $\delta$  12,14 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 6,76 (s, 1H). ESI+ MS (MeOH,  $m/z$ ): 430,0 (430,1;  $\{[Pt(5aza)_2-H]^+\}$ ), 510,8 (511,0;  $[Pt(5aza)_2Br]^+$ ), 628,9 (629,0;  $[Pt(7aza)_3Br]^+$ ). IR (ATR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 420, 567, 608, 732, 770, 813, 900, 1044, 1091, 1161, 1206, 1251, 1304, 1351, 1408, 1464, 1618, 2332, 2353, 2510, 2552, 2605, 2713, 2821, 3106, 3287.

*cis*- $[Pt(4aza)_2Br_2]$  (**Pt8**; hnědá sraženina;  $M_r = 591,16$ ). Výtěžek 42 mg, 71,2 %. EA: Vypočteno: C = 28,44 %, H = 2,05 %, N = 9,48 %. Nalezeno: C = 29,88 %, H = 2,17 %, N = 9,64 %.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMF- $d_7$ , ppm):  $\delta$  11,97 (s, 1H), 8,92 (br, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,44 (br, 1H), 7,14 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH,  $m/z$ ): 430,0 (430,1;  $\{[Pt(4aza)_2-H]^+\}$ ), 510,9 (511,0;  $[Pt(4aza)_2Br]^+$ ), 628,9 (629,0;  $[Pt(4aza)_3Br]^+$ ). IR (ATR,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 448, 556, 586, 629, 647, 733, 761, 794, 890, 1062, 1099, 1132, 1177, 1207, 1230, 1275, 1328, 1355, 1418, 1484, 1498, 1569, 1620, 2543, 2600, 2711, 2853, 2925, 3099, 3133, 3253.

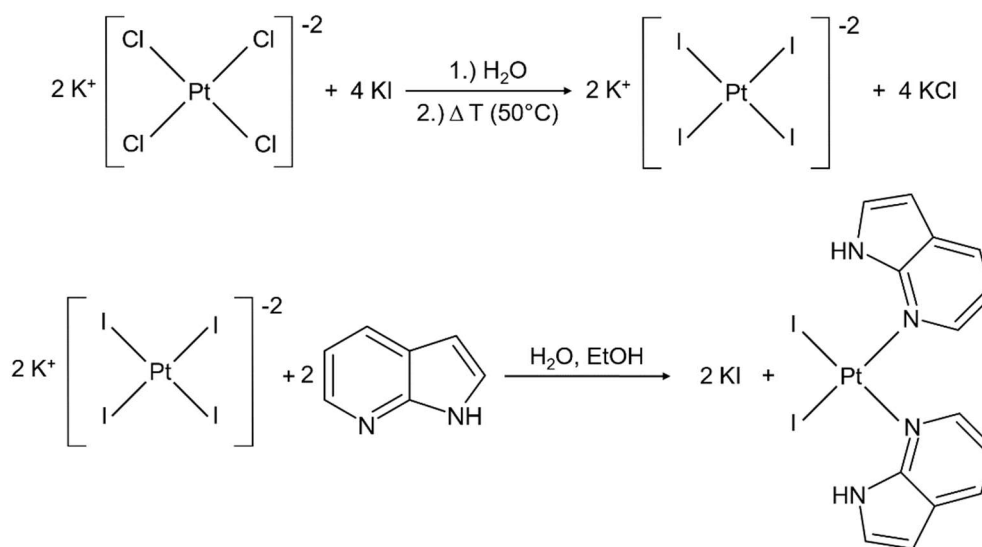
### 3.2.3 Syntéza *cis*- $[Pt(naza)_2I_2]$

#### Syntéza *cis*- $[Pt(7aza)_2I_2]$ (**Pt9**)

Komplex **Pt9** (obr. 27) byl připraven následovně: 0,1 mmol  $K_2PtCl_4$  ( $m = 41,5$  mg) byl rozpuštěn v 2 ml  $H_2O$ . Tento červený roztok byl na vařiči s magnetickou míchačkou zahřát na ca. 323 K. Poté bylo do roztoku přidáno 0,5 mmol KI ( $m = 83$  mg) a byl ponechán 10 min míchat. Roztok změnil svou barvu na temně červenou až černou za vzniku tetrajodplatnatanu draselného ( $K_2PtI_4$ ). Poté byly přidány 0,2 mmol 7aza ( $m = 23,6$  mg), které byly předem rozpuštěny v 2 ml MeOH. Po přidání se roztok obarvil dohněda a vytvořila se hnědá sraženina. Přebytečné organické rozpouštědlo bylo vyfoukáno dusíkem. Výsledná sraženina byla přenesena do mikrozkušavky a promyta  $3 \times 1$  ml destilované vody,  $2 \times 1$  ml MeOH a  $2 \times 1$  ml

DEE. Výsledný produkt byl vložen do exsikátoru a za sníženého tlaku při laboratorní teplotě vysušen.

*cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt9**; hnědá až oranžově-hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 685,16). Výtěžek 62 mg, 90,6 %. EA: Vypočteno: C = 24,54 %, H = 1,77 %, N = 8,18 %. Nalezeno: C = 24,01 %, H = 1,67 %, N = 7,74 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ 13,37 (br, 1H), 12,81 (br, 1H), 8,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,04 (br, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,17 (br, 2H), 6,62 (s, 2H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 557,9 (558,0; [Pt(7aza)<sub>2</sub>I]<sup>+</sup>), 707,7 (707,9; {[Pt(7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>). IR (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 449, 522, 578, 625, 722, 760, 796, 887, 924, 1058, 1090, 1127, 1207, 1240, 1315, 1344, 1439, 1487, 1504, 1594, 2925, 3077, 3327.

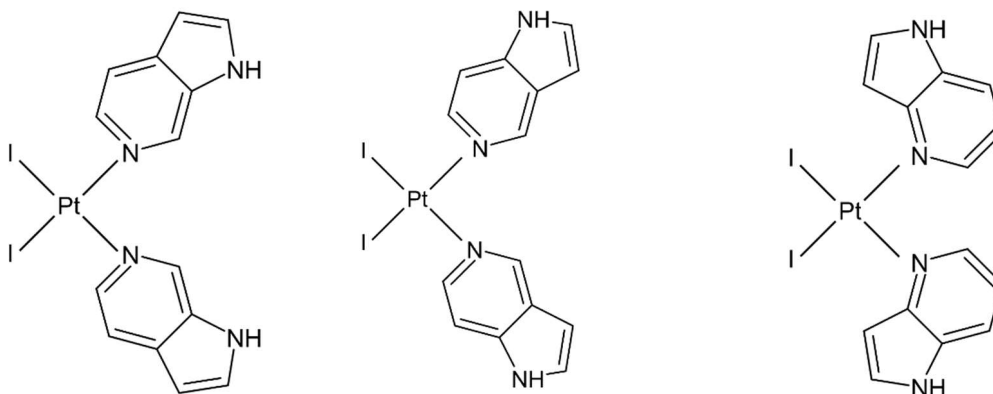


**Obr. 27:** Reakční schéma syntézy komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt9**)

### Syntéza komplexů Pt10–Pt12

Komplexy **Pt10–Pt12** (obr. 28) byly připraveny obdobným způsobem jako komplex **Pt9**, pouze 7aza byl ve stejné navážce (*m* = 23,6 mg) nahrazen izomery 6aza (komplex **Pt10**), 5aza (komplex **Pt11**) a 6aza (komplex **Pt12**).

*cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt10**; hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 685,16). Výtěžek 58 mg, 84,8 %. EA: Vypočteno: C = 24,54 %, H = 1,77 %, N = 8,18 %. Nalezeno: C = 23,89%, H = 1,40 %, N = 7,62 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ 12,20 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 430,1 (430,1; {[Pt(6aza)<sub>2</sub>]-H}<sup>+</sup>), 557,9 (558,0; [Pt(6aza)<sub>2</sub>I]<sup>+</sup>), 707,6 (707,9; {[Pt(6aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>). IR (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 418, 530, 602, 612, 626, 647, 735, 767, 805, 828, 900, 1038, 1062, 1095, 1150, 1253, 1272, 1304, 1350, 1408, 1460, 1488, 1588, 1625, 1766, 2308, 2602, 2921, 3114, 3303.



**Obr. 28:** Strukturní vzorce komplexů (zleva) *cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt10**), *cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt11**) a *cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt12**).

*cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt11**; hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 685,16). Výtěžek 52 mg, 76 %. EA: Vypočteno: C = 24,54 %, H = 1,77 %, N = 8,18 %. Nalezeno: C = 25,04 %, H = 1,84 %, N = 8,23 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ 12,11 (s, 1H), 9,35 (m, 1H), 8,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,79 (m, 1H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 430,1 (430,1; {[Pt(5aza)<sub>2</sub>]-H}<sup>+</sup>), 557,9 (558,0; [Pt(5aza)<sub>2</sub>I]<sup>+</sup>), 707,7 (707,9; {[Pt(5aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>). IR (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 416, 554, 607, 729, 770, 814, 897, 919, 1043, 1061, 1089, 1160, 1205, 1250, 1302, 1348, 1408, 1435, 1463, 1505, 1616, 1651, 2359, 2507, 2558, 2607, 2622, 3106, 3287, 3563, 3626.

*cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt12**; hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 685,16). Výtěžek 50 mg, 76 %. EA: Vypočteno: C = 24,54 %, H = 1,77 %, N = 8,18 %. Nalezeno: C = 24,48 %, H = 1,67 %, N = 7,88 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>, ppm): δ 11,94 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,52 (br, 1H), 7,15 (br, 1H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 430,1 (430,1; {[Pt(4aza)<sub>2</sub>]-H}<sup>+</sup>), 557,9 (558,0; [Pt(4aza)<sub>2</sub>I]<sup>+</sup>), 707,7 (707,9; {[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup>). IR (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 445, 467, 482, 543, 626, 728, 764, 793, 888, 1062, 1096, 1131, 1251, 1276, 1282, 1330, 1356, 1420, 1483, 1496, 1571, 1622, 1975, 2007, 2136, 2160, 2537, 2593, 2708, 2842, 3074, 3092, 3294, 3435.

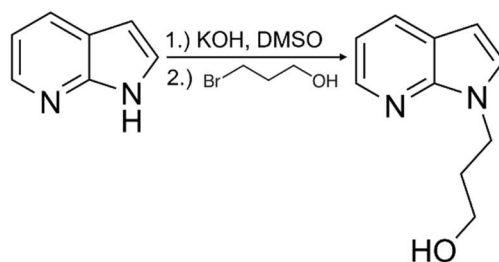
### 3.3 Modifikace ligandu azaindolu

#### Syntéza 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)propan-1-olu (O1)

Tento derivát 7-azaindolu (obr. 29) byl připraven reakcí 4,2 mmol 7-azaindolu (m = 0,5 g) se suspenzí 16,9 mmol KOH (m = 0,95 g) v 6,1 ml dimethylsulfoxidu (DMSO). Tento deprotonizační krok 7aza probíhal v dusíkové atmosféře. Po 1 h míchání byly šupinky KOH

vyjmuty a za chlazení ledem bylo přidáno 0,42 ml 3-bromo-propan-1-olu ( $n = 4,6 \text{ mmol}$ ;  $\rho = 1,6 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ). Tato směs byla míchána přes noc a poté bylo přidáno 8 ml vody. Roztok byl následně přelit do dělicí nálevky. Výsledný produkt byl extrahován celkem 5 ml dichlormethanu, které byly přidávány po 0,5-1 ml dávkách. DCM fáze s extraktem byla odpuštěna, vysušena přidávkem malého množství  $\text{MgSO}_4$ . Přebytný dichlormethan byl vyfoukán dusíkem. Produkt byl purifikován sloupcovou kapalinovou chromatografií za pomoci mobilní fáze složené z ethylacetátu a methanolu v poměru 10:1. Výtěžek činil 210 mg.

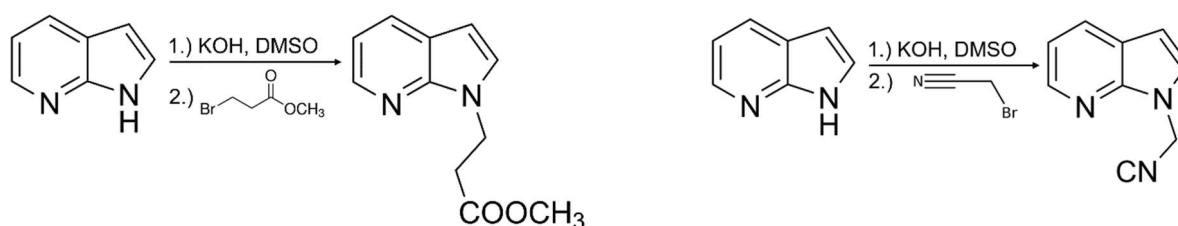
3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)propan-1-ol (**O1**; žlutá tekutina;  $M_r = 176,21$ ). Výtěžek 210 mg, 28,16 %.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm):  $\delta$  8,23 (dd,  $J = 4,7, 1,2 \text{ Hz}$ , 1H), 7,95 (dd,  $J = 7,6, 1,4 \text{ Hz}$ , 1H), 7,54 (d,  $J = 3,5 \text{ Hz}$ , 1H), 7,07 (dd,  $J = 7,8, 4,7 \text{ Hz}$ , 1H), 6,46 (d,  $J = 3,5 \text{ Hz}$ , 1H), 4,31 (t,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 2H), 3,39 (m, překryto se signálem vody), 1,93 (quin,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 2H).



**Obr. 29:** Schéma *N1*-modifikace 7-azaindolu navázáním propanolu (derivát **O1**)

### Syntéza 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)methyl-propionátu (**O2**)

Tento derivát (obr. 30) byl připraven obdobně jako **O1** derivát. Namísto 3-brom-propan-1-olu byl použit methyl-3-brompropionát, a to v objemu 0,525 ml.



**Obr. 30:** Schéma *N1*-modifikace 7-azaindolu navázáním 3-methyl-bromopropionátu (vlevo; derivát **O2**) a acetonitrilu (vpravo; derivát **O3**)

### Syntéza 3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)acetonitrilu (**O3**)

Tento derivát (obr. 30) byl připraven syntézou velmi blízké syntéze **O1**. Namísto 3-brom-propan-1-olu byl použit bromacetonitril, a to v objemu 0,335 ml.

### 3.4 Syntézy Pt(IV) komplexů

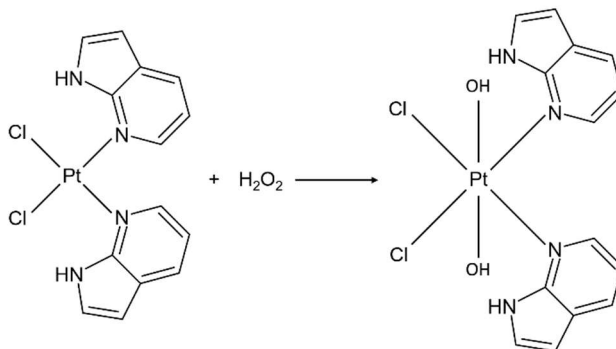
#### 3.4.1 Oxidace Pt(II) komplexů na Pt(IV) komplexy

Při oxidačních reakcích byl použit jako prekurzor zejména předem připravený *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] komplex (**Pt1**), je však možné použít jakékoliv jiné dichloro Pt(II) komplexy s danými izomery azaindolu.

#### Syntéza *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt14**)

0,15 mmol *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt1**; m = 74 mg) bylo naváženo a suspendováno v 5 ml destilované H<sub>2</sub>O. Poté bylo přidáno 30 molárních ekvivalentů H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Tato směs byla zahřívána na ca. 353 K a míchána na magnetické míchačce po dobu 24 h, kdy byla výsledná směs přefiltrována. Filtrát byl přenesen do baňky a na rotační odparce byl odpařen. Následně byl pevný produkt seškrábán ze stěn baňky a vysušen v exsikátoru za laboratorní teploty při sníženém tlaku.

*cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt14**; obr. 31; hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 536,27). Výtěžek 56 mg, x %. EA: Vypočteno: C = 31,36 %, H = 2,63 %, N = 10,45 %. Nalezeno: C = 31,21 %, H = 2,79 %, N = 10,17 %.



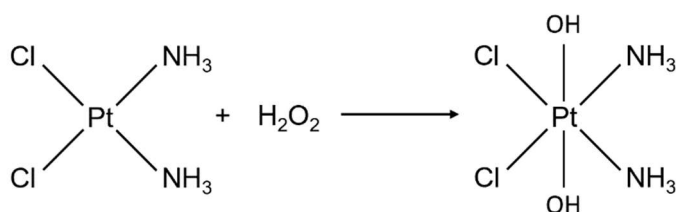
**Obr. 31:** Schéma oxidace komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt14**)

#### Syntéza *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt15**)

Pro tento komplex, který byl připraven pro porovnání s Pt(IV) komplexy s azaindoly, posloužila jako výchozí Pt(II) sloučenina *cisplatina*. Ta byla připravena následujícím způsobem: 0,9 mmol K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> (m = 375 mg) bylo rozpuštěno v 3 ml vody. Červený roztok se zahřál na 313 K a bylo přidáno 5,4 mmol jodidu draselného (m = 900 mg) za vzniku K<sub>2</sub>PtI<sub>4</sub>. Tmavě hnědý roztok se nechal míchat při této teplotě 20 min. Roztok se poté nechal ochladit na pokojovou teplotu a bylo přidáno 600 μl 25% roztoku NH<sub>3</sub>. Vznikl žlutý precipitát. Reakční směs se nechala míchat 30 min a poté byl produkt o výsledném složení *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] odfiltrován.

0,62 mmol *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (M<sub>r</sub> = 198,08, m = 373,6 mg) bylo rozpuštěno v 40 ml H<sub>2</sub>O a zahřáto na 353 K. Následovně byla přidána navážka 1,25 mmol dusičnanu stříbrného (AgNO<sub>3</sub>) (m = 212,3 mg). Díky fotosenzitivitě dusičnanu byla reakční směs míchána 20 min pod alobalem. Vznikla světle žlutá suspenze a precipitát byl odfiltrován. Filtrát byl zahuštěn na RVO na cirká 4 ml. Poté byl přidán 10 mmol chloridu draselného (KCl). Došlo ihned k vysrážení kýženého komplexu – *cisplatinu*. Reakční směs se nechala míchat 15 min na ledové lázni. Výsledný produkt o složení *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] byl odfiltrován na fritě, promyt dostatečným množstvím ethanolu EtOH a diethyletheru. Výtěžek činil 56,3 % (m = 327,15 mg).

V následujícím kroku byla provedena oxidace. 0,33 mmol *cisplatinu* bylo rozpuštěno v 2,5 ml H<sub>2</sub>O. Dále bylo přidáno 4,3 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Vialka byla zahřívána na 323 K po dobu 1 h. Výsledný produkt **Pt15** (obr. 32) byl dekantován do mikrozkuhavky, promyt 2 × 1 ml H<sub>2</sub>O, 2 × 1 ml CH<sub>3</sub>OH a 2 × 1 ml DEE. Následně byl přenesen do exsikátoru a vysušen za sníženého tlaku.



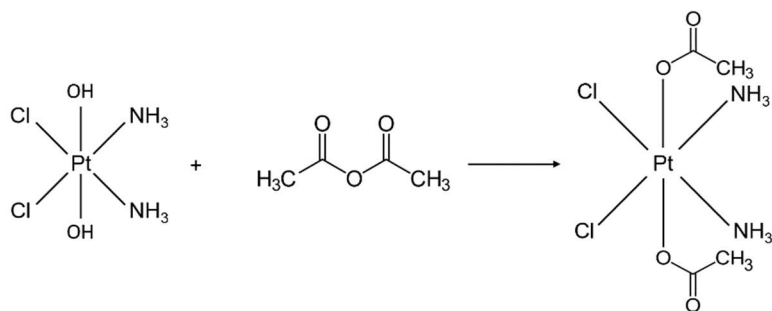
**Obr. 32:** Schéma oxidace *cisplatinu*

### 3.4.2 Modifikace oxidovaných Pt(IV) komplexů

#### Syntéza *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ac)<sub>2</sub>] (**Pt16**)

Komplex **Pt16** (obr. 33) byl připraven rozpuštěním 0,08 mmol komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt15**) (M<sub>r</sub> = 334,06; m = 26,7 mg) v 1,1 ml DMF. K tomuto žlutě zbarvenému roztoku bylo přidáno 20,3 μl anhydridu kyseliny octové ((CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O). Směs byla míchána za tmy 24 h při teplotě 323 K. Výsledný hnědý produkt byl získán odpařením DMF dosucha na vakuové odparce. Do destilační baňky bylo přidáno 7 ml diethyletheru. Suspenze se nechala přes noc krystalizovat a na druhý den byl výsledný produkt přenesen do Eppendorfovy vialky, vysušen v exsikátoru za laboratorní teploty a za sníženého tlaku.

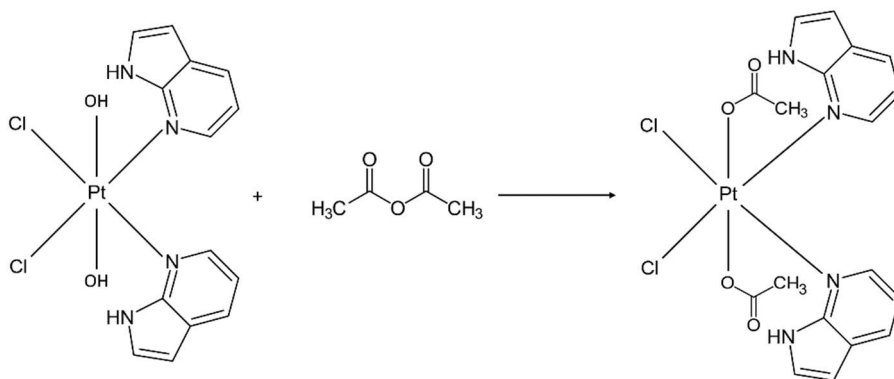




**Obr. 33:** Schéma syntézy komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ac)<sub>2</sub>] (**Pt16**); ac = acetato.

### Syntéza *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ac)<sub>2</sub>] (**Pt17**)

Komplex **Pt17** (obr. 34) byl připraven rozpuštěním 0,13 mmol ( $m = 65,8$  mg) komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt14**) v 2,6 ml DMF. Vznikl hnědě zbarvený roztok. Následně bylo přidáno 0,5 ml (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O. Reakční směs byla překryta alobalem a byla ponechána 24 h reagovat ca. při teplotě 323 K. Vznikl červeně zbarvený roztok. DMF byl odpařen dosucha na vakuové rotační odparce. Poté bylo přidáno přibližně 15 ml DEE. Suspenze byla ponechána krystalizovat 24 h. Následně byl červený produkt přenesen do Eppendorfovy vialky a vysušen v exsikátoru za sníženého tlaku.



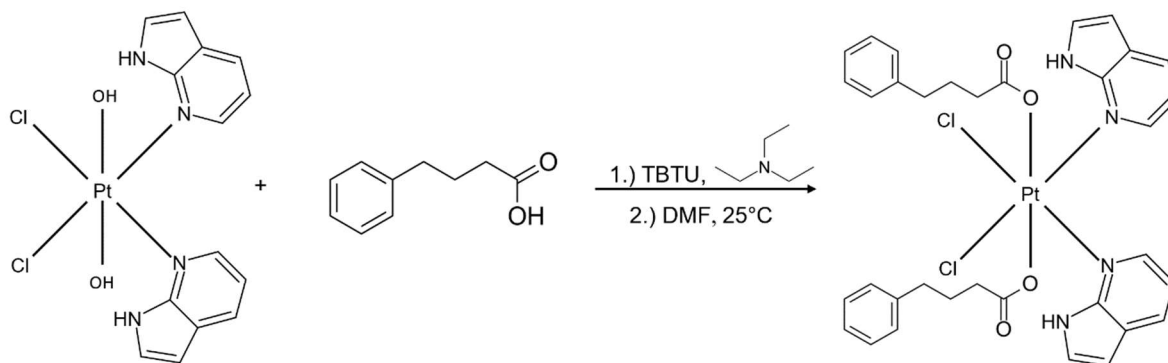
**Obr. 34:** Schéma syntézy komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ac)<sub>2</sub>] (**Pt17**)

### Syntéza *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PhB)<sub>2</sub>] (**Pt18**)

Byla připravena aktivační směs, kdy do 2 ml DMF bylo vneseno 0,08 mmol 4-fenylbutyrové kyseliny ( $m = 14,2$  mg), 0,1 mmol TBTU ( $m = 32,2$  mg) a 0,08 ml triethylaminu. Aktivační směs se ponechala míchat 15 min a poté do ní byl vnesen předem připravený Pt(IV) komplex *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt14**). Následně byla tato směs míchána na magnetické míchačce ve tmě 24 h při laboratorní teplotě. Vznikla hnědá sraženina,

kteřá byla byla přenesena do mikřozkumavky, promyta 2 × 1 ml H<sub>2</sub>O, 2 × 1 ml CH<sub>3</sub>OH a 2 × 1 ml diethyletheru. Produkt byl vysušen v exsikátoru za sníženého tlaku při laboratorní teplotě. Produkt byl znečištěn (TLC kontrola) a byla provedena sloupcová kapalinová chromatografie. Jako mobilní fáze posloužila směs dichlormethanu a methanolu v poměru 12,5:4.

*cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PhB)<sub>2</sub>] (**Pt18**; obr. 35; hnědá sraženina; M<sub>r</sub> = 682,46).



**Obr. 35:** Schéma syntézy komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PhB)<sub>2</sub>]; PhB = 4-fenylbutyrát.

## 4 VÝSLEDKY A DISKUZE

### 4.1 Vyhodnocení reakcí

Náplní experimentální části této bakalářské práce byla syntéza 12 platnatých komplexů obecného složení  $cis-[Pt(naza)_2X_2]$ , kdy byly připraveny pro každý izomer azaindolu tři typy komplexů – dichloro ( $cis-[Pt(7aza)_2Cl_2]$  (**Pt1**),  $cis-[Pt(6aza)_2Cl_2]$  (**Pt2**),  $cis-[Pt(5aza)_2Cl_2]$  (**Pt3**),  $cis-[Pt(4aza)_2Cl_2]$  (**Pt4**)), dibromo ( $cis-[Pt(7aza)_2Br_2]$  (**Pt5**),  $cis-[Pt(6aza)_2Br_2]$  (**Pt6**),  $cis-[Pt(5aza)_2Br_2]$  (**Pt7**),  $cis-[Pt(4aza)_2Br_2]$  (**Pt8**)) a diiodo ( $cis-[Pt(7aza)_2I_2]$  (**Pt9**),  $cis-[Pt(6aza)_2I_2]$  (**Pt10**),  $cis-[Pt(5aza)_2I_2]$  (**Pt11**),  $cis-[Pt(4aza)_2I_2]$  (**Pt12**)). Účelem těchto syntéz bylo vytvoření ucelené série komplexů, jelikož v literatuře jsou popsány jen některé z nich (konkrétně komplexy **Pt1**, **Pt9** a **Pt12**; viz kapitoly 2.5.1.-2.5.3). Výtěžnosti u všech sérií byly středně vysoké, výtěžnosti nad 100 % u dichloro komplexů jsou zdůvodněny nedostatečným vysušením látek. Dichloro komplexy byly připraveny dle [89], dibromo komplexy byly připraveny stejně jako diiodo analoga Dharovou metodou [35].

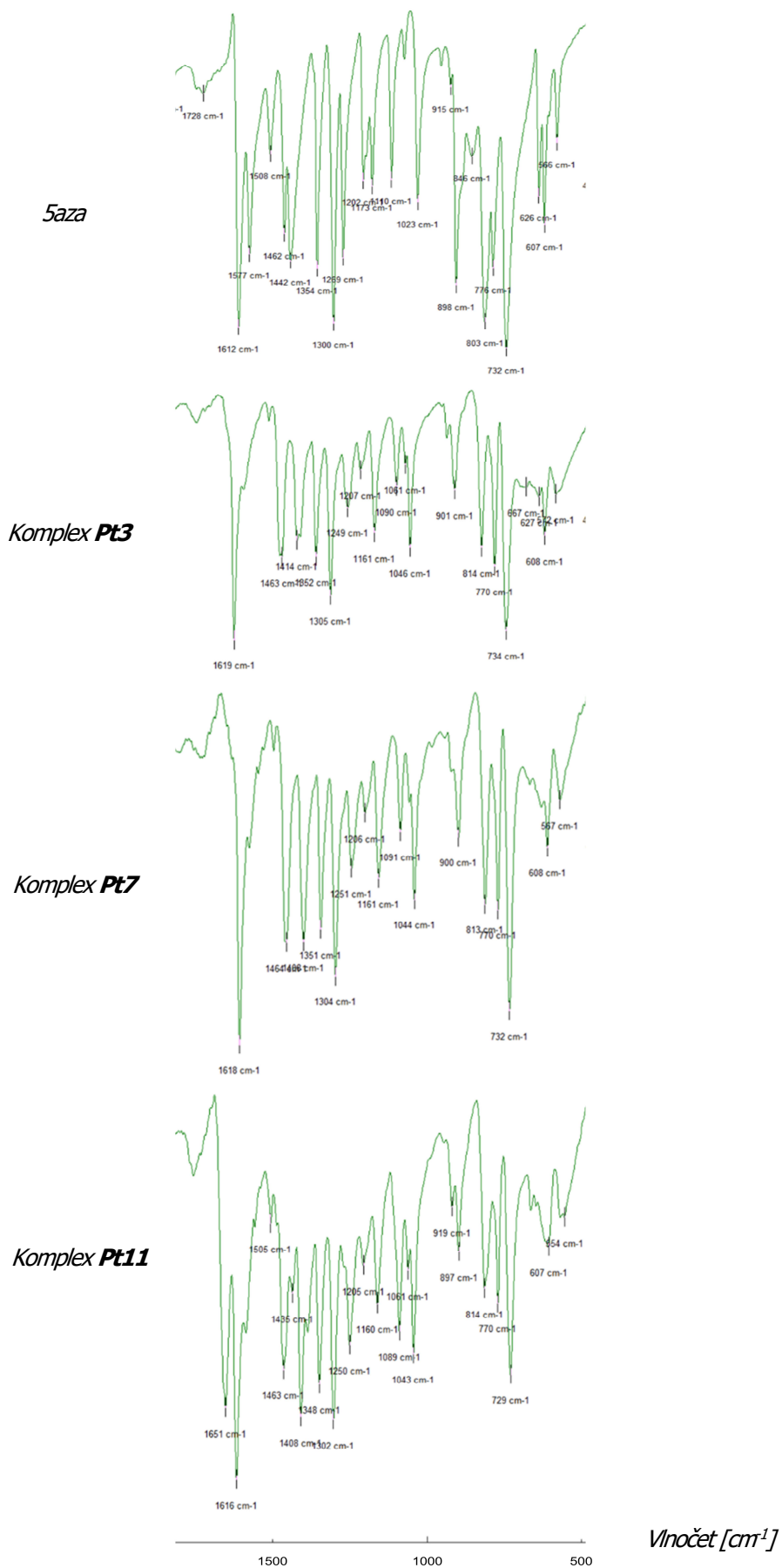
### 4.2 Elementární analýza

**Tab. 14:** Výsledky CHN elementární analýzy

Komplexy	Sumární vzorec	C [%]	H [%]	N [%]
		Vyp./nal.	Vyp./nal.	Vyp./nal.
$cis-[Pt(7aza)_2Cl_2]$ ( <b>Pt1</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Cl_2Pt$	33,48/33,63	2,41/2,35	11,15/11,03
$cis-[Pt(6aza)_2Cl_2]$ ( <b>Pt2</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Cl_2Pt$	33,48/33,16	2,41/2,41	11,15/10,59
$cis-[Pt(5aza)_2Cl_2]$ ( <b>Pt3</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Cl_2Pt$	33,48/33,79	2,41/2,46	11,15/10,96
$cis-[Pt(4aza)_2Cl_2]$ ( <b>Pt4</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Cl_2Pt$	33,48/32,78	2,41/2,48	11,15/11,02
$cis-[Pt(7aza)_2Br_2]$ ( <b>Pt5</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Br_2Pt$	28,44/28,74	2,05/2,35	9,48/9,22
$cis-[Pt(6aza)_2Br_2]$ ( <b>Pt6</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Br_2Pt$	28,44/28,22	2,05/2,06	9,48/9,44
$cis-[Pt(5aza)_2Br_2]$ ( <b>Pt7</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Br_2Pt$	28,44/28,21	2,05/2,09	9,48/9,47
$cis-[Pt(4aza)_2Br_2]$ ( <b>Pt8</b> )	$C_{14}H_{12}N_4Br_2Pt$	28,44/29,88	2,05/2,17	9,48/9,64
$cis-[Pt(7aza)_2I_2]$ ( <b>Pt9</b> )	$C_{14}H_{12}N_4I_2Pt$	24,54/24,01	1,77/1,67	8,18/7,74
$cis-[Pt(6aza)_2I_2]$ ( <b>Pt10</b> )	$C_{14}H_{12}N_4I_2Pt$	24,54/23,89	1,77/1,40	8,18/7,62
$cis-[Pt(5aza)_2I_2]$ ( <b>Pt11</b> )	$C_{14}H_{12}N_4I_2Pt$	24,54/24,51	1,77/1,62	8,18/7,77
$cis-[Pt(4aza)_2I_2]$ ( <b>Pt12</b> )	$C_{14}H_{12}N_4I_2Pt$	24,54/24,48	1,77/1,67	8,18/7,88

### 4.3 Infračervená spektroskopie

Infračervená spektroskopie byla provedena pro platnaté komplexy **Pt1–Pt12** i pro volné azaindoly (4aza, 5aza, 6aza a 7aza). Toto umožňuje porovnání FTIR spekter např. mezi volným 5aza izomerem a komplexy obsahující tento izomer (např. **Pt3**).



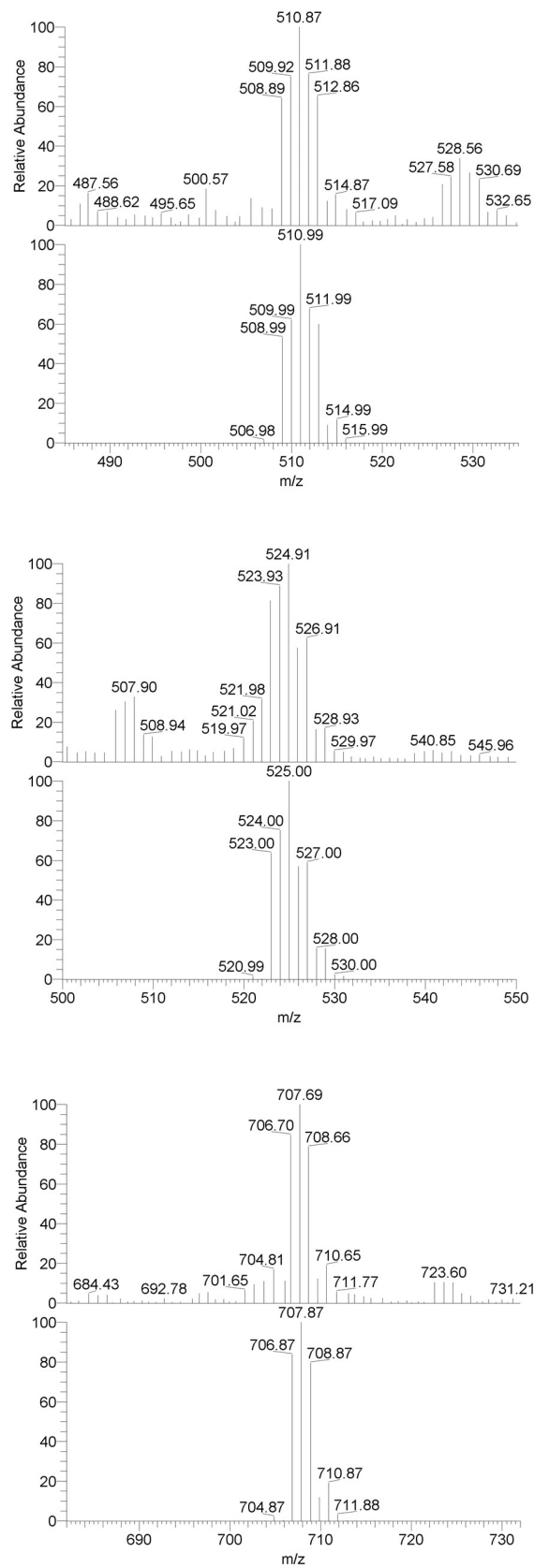
**Obr. 36:** Porovnání FTIR spekter 5aza a jeho komplexů Pt3, Pt7 a Pt11.

---

Z porovnání je patrné, že v oblasti mezi vlnočtem v oblasti 400–1600 cm<sup>-1</sup>, kde se nachází oblast tzv. „otisku palce“, došlo v důsledku koordinace uvedeného ligandu na Pt(II) centrální atom ke změnám ve FTIR spektru, které nepřímo potvrzují zmíněnou koordinaci ligandu (obr. 36). Příslušné vibrační stavy pozorované při vlnočtu ca. 1490–1520 cm<sup>-1</sup> náleží C–N vibracím, při ca. 1580–1600 cm<sup>-1</sup> pak pozorovaná minima ve FTIR spektrech náleží C–C vibracím. Píky pozorované při ca. 2800–3100 cm<sup>-1</sup> odpovídají C–H<sub>arom</sub> vibracím [138]. V blízkosti 3500 cm<sup>-1</sup> jsou přítomny píky vibrací N–H vazby N1 heteroatomu. Při porovnání dichloro (**Pt3**), dibromo (**Pt7**) a dijodo (**Pt11**) komplexů obsahujících 5aza pozorujeme pouze drobné rozdíly, které vypovídají o strukturní podobnosti těchto Pt(II) komplexů, přičemž rozdíly jsou dány přítomností rozdílných halogeno ligandů.

#### 4.4 Hmotnostní spektrometrie

Komplexy byly charakterizovány ESI<sup>+</sup> (*positive-ion electron spray ionisation*) hmotnostní spektrometrií, kdy byly vzorky rozpuštěny v MeOH. Hmotnostní spektra pro dichloro řadu komplexů (**Pt1-Pt4**; obr. 37 nahoře) obsahovala v kladném módu v každém případě částice obecného složení {[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup> (525,0 *m/z*) a [Pt(7aza)<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup> (585,1 *m/z*). U komplexu **Pt1** pak byla detekována částice [Pt(*naza*)<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup> (467,0 *m/z*). U dibromo komplexů (**Pt5-Pt8**; obr. 37 uprostřed) byly u všech komplexů pozorovány částice obecného složení {[Pt(*naza*)<sub>2</sub>]-H}<sup>+</sup> (430,1 *m/z*), [Pt(*naza*)<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup> (614,9 *m/z*) a [Pt(*naza*)<sub>3</sub>Br]<sup>+</sup> (511,0 *m/z*). V případě komplexů **Pt5** a **Pt6** byla přítomna ještě částice {[Pt(*naza*)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup> (629,0 *m/z*). V případě dijodo komplexů (obr. 37 dole) byly detekovány u všech látek částice obecného složení [Pt(*naza*)<sub>2</sub>I]<sup>+</sup> (558,0 *m/z*) a {[Pt(*naza*)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>]+Na}<sup>+</sup> (707,9 *m/z*). U dijodo komplexů **Pt10-Pt12** byly detekovány píky náležící částici {[Pt(*naza*)<sub>2</sub>]-H}<sup>+</sup> (558,0 *m/z*).



**Obr. 37:** ESI+ hmotnostní spektra komplexů **Pt3** (nahore), **Pt5** (uprostřed) a **Pt9** (dole) zobrazená včetně porovnání s teoreticky vypočteným izotopovým rozložením částic  $\{[Pt(5aza)_2Cl_2]+Na\}^+$  (pro **Pt3**),  $[Pt(7aza)_2Br]^+$  (pro **Pt5**) a  $\{[Pt(7aza)_2I_2]+Na\}^+$  (pro **Pt9**).

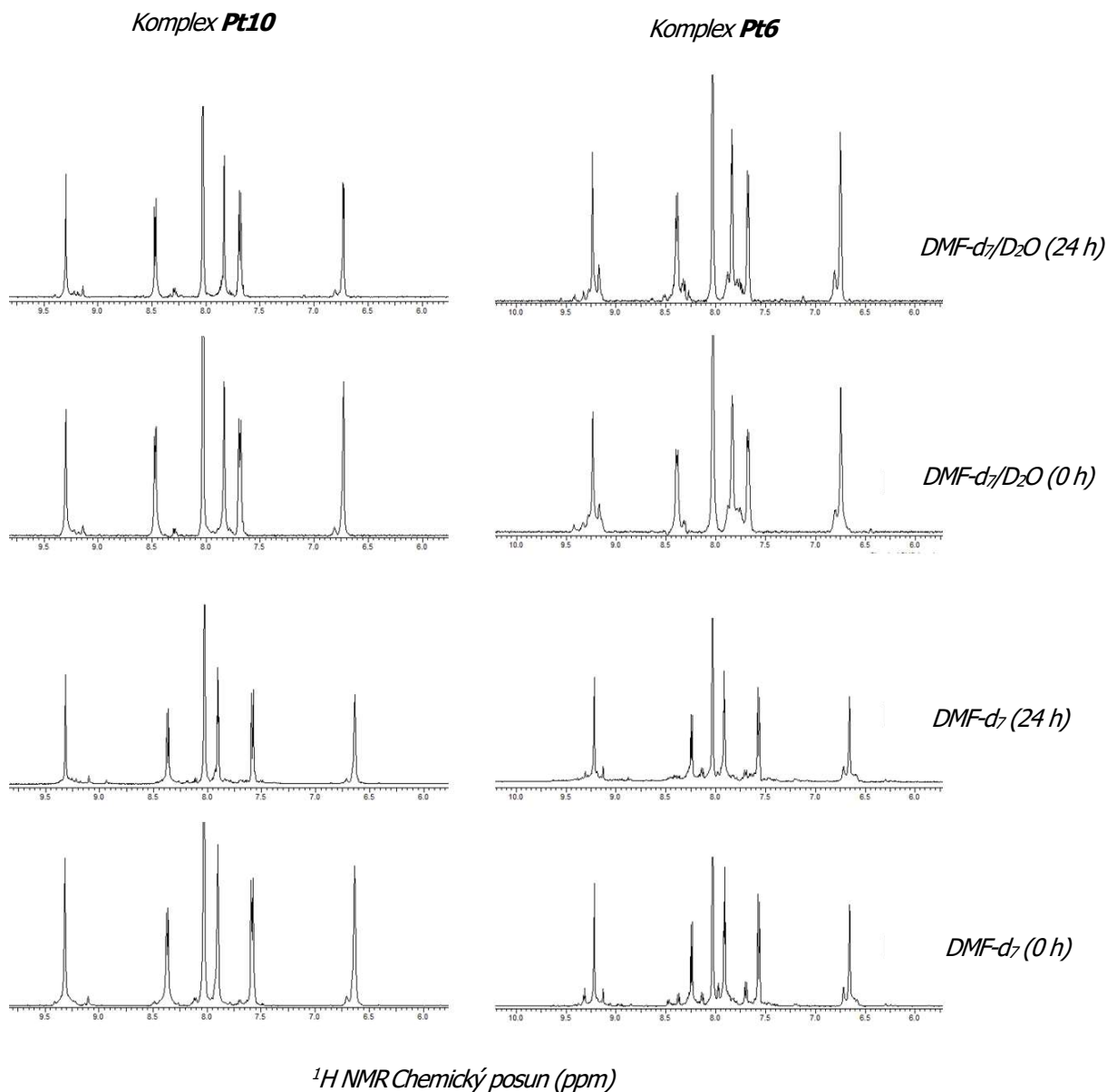
---

#### 4.5 Nukleární magnetická rezonance

Veškeré komplexy kromě komplexu **Pt4** byly podrobeny  $^1\text{H}$  NMR měření. Jednotlivá NMR spektra pro daný izomer si byla podobná z důvodu přítomnosti stejného *naza* izomeru. Nejvyšší chemický posun byl nalezen u signálu N1–H atomu vodíku (11,94–13,37 ppm). V aromatické části  $^1\text{H}$  NMR byly nalezeny signály všech C–H vodíků azaindolového jádra, přičemž těchto signálů bylo celkem pět (pro pět C–H vazeb na aza kruhu). Nejvyšší chemický posun z těchto C–H signál byl zaznamenán v blízkosti donorového dusíkového atomu, tedy u C6–H (pro komplexy se 7aza), C7–H (pro komplexy se 6aza), C4–H (pro komplexy s 5aza) a C5–H (pro komplexy se 4aza). Nejnižší chemický posun byl pozorován pro C2–H atom vodíku v pyrrolovém kruhu.

#### 4.6 Hydrolytická stabilita

Jelikož byly komplexy **Pt1-Pt12** odeslány k testování cytotoxické aktivity do Výzkumného ústavu veterinárního lékařství v Brně, bylo  $^1\text{H}$  NMR metodou provedeno měření za účelem zjištění hydrolytické stability některých komplexů. Jak již bylo zmíněno v teoretické části, platina má významnou afinitu k síře, thio skupinám a v případě DMSO-*d*<sub>6</sub> tomu není jinak. Proto byly k měření použity směsi DMF-*d*<sub>7</sub>/D<sub>2</sub>O a DMF-*d*<sub>7</sub> jako alternativy DMSO-*d*<sub>6</sub>. Měření bylo prováděno po 24 h pro každý vzorek pro příslušné rozpouštědlo. U komplexů nebyly v důsledku stání v DMF a jeho směsi s vodou pozorovány výrazné změny  $^1\text{H}$  NMR spekter, z čehož lze konstatovat, že byly za použitých experimentálních podmínek stabilní (viz obr. 38 pro komplexy **Pt10** a **Pt6**).



**Obr. č. 38:** <sup>1</sup>H NMR měření stability a hydrolytické stability reprezentativních komplexů **Pt10** a **Pt6**

#### 4.7 Další experimenty

Vedle přípravy a charakterizace série platnatých dichloro, dibromo a dijodo komplexů s jednotlivými azaindoly (**Pt1–Pt12**) byly v rámci vypracování bakalářské práce učiněny pokusy o syntézu N1-derivátů azaindolu (jako modelový izomer byl vybrán nejlevnější 7-azaindol) a Pt(IV) komplexů na bázi Pt(II) komplexů s azaindoly (opět byl vybrán jednoduše a levně připravitelný dichloro komplex se 7aza (**Pt1**)).



---

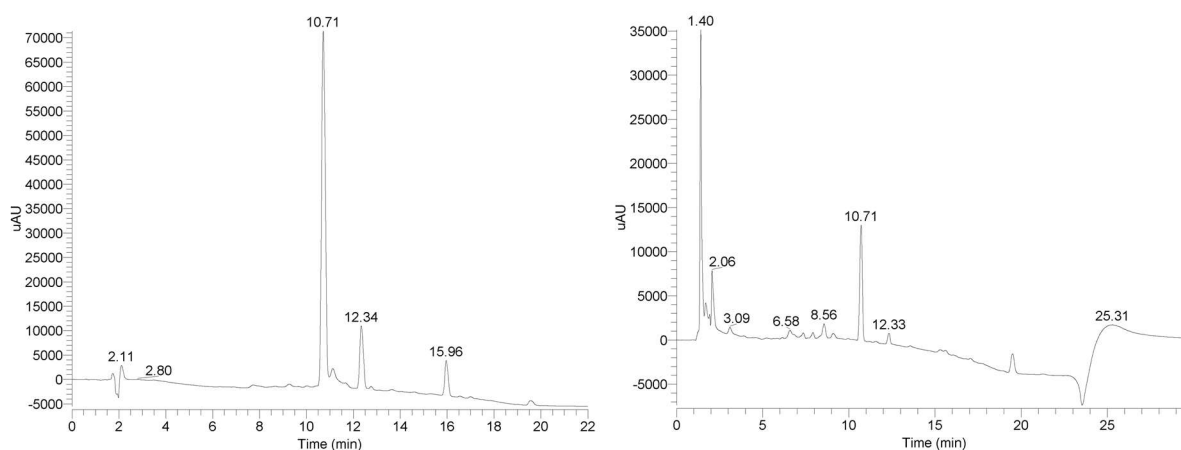
K designu derivátů 7aza lze dodat, že v poloze N1 heteroatomu azaindolu se vyskytuje slabě vázaný (kyselé) vodík, což nabízí možnosti substituce, např. za alkylové postranní řetězce metodou S<sub>N</sub>2 substituce (použití polárního aprotického rozpouštědla, chlazení ledem, primární uhlík substrátu, atak anionickým nukleofilem), přičemž je nutné zdůraznit, že všechny syntézy musí být provedeny při nízké teplotě kvůli nežádoucí konkurenční E<sub>2</sub> reakci. Objemná báze je právě v našem případě deprotonovaný azaindol. Dále lze říci, že jako vhodné substráty se jeví ty, které obsahují vhodně modifikovatelné funkční skupiny na svém řetězci (–OH, –COOH resp. –NH<sub>2</sub>). Ty dále nabízejí možnosti další derivatizace biologicky aktivními substituenty. Takové deriváty nosného 7aza ligandu by pak nabízely možnost syntéz multi-komponentních Pt(II) sloučenin, které by obsahovaly více biologicky aktivních částic a potenciálně by na cílovou nádorovou buňku působily mechanismem účinku odlišným od konvenčních léčiv.

Modifikace 7aza v N1-poloze vyústilo pouze v úspěšnou přípravu derivátu **O1**, který byl připraven reakcí deprotonovaného 7aza (pomocí nadbytku KOH) s 3-bromo-1-propanolem. Příprava **O2** a **O3** ligandů, která vycházela z alifatických bromidů s jinou terminální skupinou, nebyla úspěšná, nejsou tedy u nich uvedeny výtěžky. Derivát **O1** byl připraven podle [139], ve kterém je obdoná syntéza popsána pro indol.

V experimentální sekci jsou též (nad rámec zadání bakalářské práce) popsány pokusy o oxidaci platnatých komplexů s azaindoly na komplexy Pt(IV). V literatuře není popsáno mnoho Pt(IV) komplexů s monodentátními *N*-donorovými heterocyklickými ligandy, snahou zde bylo tuto skupinu látek rozšířit a připravit Pt(IV) komplexy s azaindoly. Po provedené HPLC bylo zjištěno, že výchozí Pt(II) komplex nebyl zcela zoxidován, tudíž nebyla provedena další instrumentální analýza. Nicméně je nutné dodat, že oxidace Pt(II) komplexů s azaindoly probíhaly obtížně a odlišným způsobem, než je popsáno pro jiné Pt(II) komplexy (např. pro *cisplatinu*) v literatuře [140]. Reakční podmínky byly v průběhu vypracování práce několikrát upravovány, ale ani tak nebyl před dokončením bakalářské práce získán čistý Pt(IV) dihydroxo komplex *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] (**Pt14**), který měl představovat meziprodukt pro další syntézy směrem k Pt(IV) sloučeninám s vybranými biologicky aktivními axiálními ligandy. Co se týká metodologie oxidací, první verze oxidace byla (podle literatury) provedena s 15 molárními ekvivalenty H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a trvala 2 h. Druhá verze počítala s oxidací po dobu 4 h, poslední varianta byla provedena s 30 molárními ekvivalenty H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> po dobu 24 h (viz postup **Pt14**). Cílem do budoucna by mohla být snaha o optimalizaci oxidačního postupu.

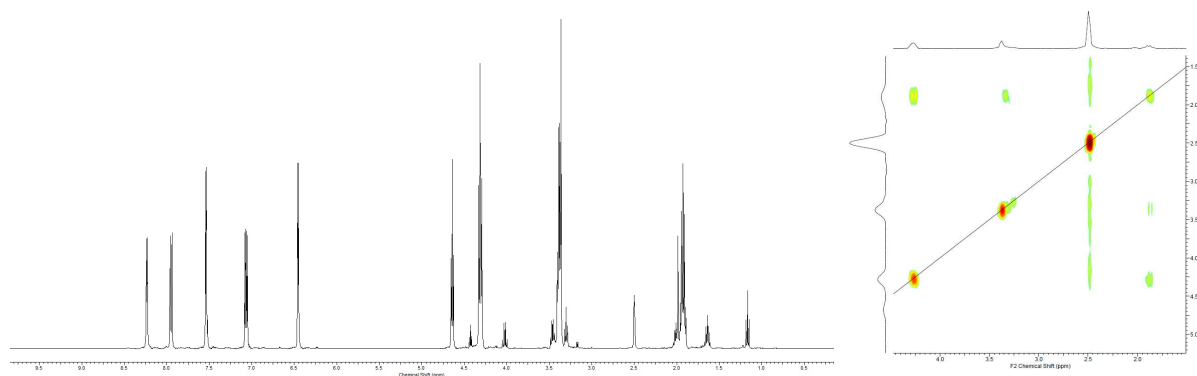
Produkty prvních oxidací byly analyzovány CHN elementární analýzou, která poukázala na úspěšnou oxidaci Pt(II) komplexu **Pt1** na Pt(IV) komplex **Pt14**. Tento produkt

byl tedy použit i do následných syntéz s acetanhydridem a 4-fenylbutyrovou kyselinou (viz Experimentální část). Hydrolyza s acetanhydridem byla provedena dle [59], syntéza s 4-fenylbutyrovou kyselinou dle [141]. Nicméně, následná HPLC analýza produktu **Pt14** prokázala, že se nejedná o čistý produkt (viz obr. 39). Konkrétně, Pt(IV) komplex ( $t_R = 1,40$  min) byl znečištěn výchozím Pt(II) komplexem ( $t_R = 10,71$  min), což se opakovalo i u následně provedených syntéz s upravenými reakčními podmínkami.



**Obr. č. 39:** HPLC chromatogram dichloro komplexu **Pt1** (vlevo) a produktu jeho oxidace (**Pt14**).

**O1** derivát 7-azaindolu byl analyzován  $^1\text{H}$  NMR. Výsledky tohoto měření jsou uvedeny v Experimentální části a zobrazeny níže (obr. 40). Z důvodu interference signálu alifatického substituentu vodou byla provedena homonukleární korelační NMR analýza  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, kde byl tento signál detekovaný a přiřazen k tomuto alifatickému substituentu (viz obr. X níže).



**Obr. č. 40:**  $^1\text{H}$  NMR (vlevo) a  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (vpravo) spektrum derivátu **O1**.

---

## 5 ZÁVĚR

Předloženou bakalářskou práci se zaměřením na bioanorganickou chemii platiny lze rozdělit na tři základní části. V části první, teoretické, byla provedena poměrně detailní rešerše vědecké literatury, kdy bylo, mimo jiné, pojednáno o Pt(II) komplexech s azaindoly, na které je tato práce primárně zaměřena. Nejvíce prozkoumané jsou dichloro komplexy se 7aza a jeho deriváty, diiodo komplexy se 7aza, 4aza a jejich deriváty. Taktéž byly prezentovány některé komplexy s azaindoly, které mají strukturní podobnost s léčivy platiny druhé a třetí generace. Dále byla prezentována významná a medicínálně používaná léčiva na bázi platiny a Pt(IV) komplexy s *N*-donorovými ligandy.

Ve druhé části (experimentální) byla provedena syntéza sérií dichloro, dibromo a diiodo komplexů pro jednotlivé azaindoly - celkem tedy 12 platnatých komplexů (**Pt1-Pt12**). Důvod syntézy těchto kompletních sérií je fakt, že vedle zmíněných komplexů se 7aza, 4aza a jejich deriváty nebyly Pt(II) dihalogeno sloučeniny publikovány. Jinak řečeno, komplexy s 6aza a 5aza představují první doposud připravené Pt(II) komplexy. Jelikož byl tento základní cíl práce předčasně splněn, byly vyvinuty i snahy o oxidaci vybraného Pt(II) komplexu **Pt1** za vzniku Pt(IV) komplexu **Pt14**, který byl podroben i reakci s acetanhydridem a 4-fenylbutyrovou kyselinou za očekávaného vzniku komplexů **Pt17** a **Pt18**. Nutno podotknout, že oxidace a modifikace nebyly úspěšné. Avšak, modifikace 7aza prostřednictvím  $S_N2$  substituční reakce s 3-bromo-propan-1-olem za vzniku N1-derivátu 7-azaindolu (**O1**) byla úspěšná. Příprava platičitých komplexů, jejich derivatizace, či příprava komplexů s modifikovanými aza ligandy je zdůvodněna perspektivitou těchto látek jakožto multicílově působících léčiv, které mohou být aplikovány při terapii onkologických onemocnění, které nelze léčit podáním *cisplatiny*.

Ve třetí části bakalářské práce byla provedena interpretace dat získaných relevantními analytickými metodami (elementární analýza, hmotnostní spektrometrie, nukleární magnetické resonance a infračervená spektroskopie). Výsledky měření byly mezi sebou porovnány v rámci připravených komplexů obsahující stejné izomery azaindolu. V této sekci jsou též přiložena data o testování hydrolytické stability Pt(II) komplexů.

---

## 6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] A. K. Goswami, I. Kostova, *Medicinal and Biological Chemistry*, De Gruyter Berlin, 2022, ISBN: 978-1-5015-1611-5
- [2] R. K. Sodhi, S. Paul, Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective. *Juniper Publishers: CTOIJ*. **2019**, 14(1). ISSN 2473-554X
- [3] M. Frezza, S. Hindo, D. Chen, A. Davenport, S. Schmitt, D. Tomco, Q. P. Dou, Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. *Curr Pharm Des*. **2010**, 16, 1813-1825.
- [4] K. L. Haas, K. J. Franz, Application of Metal Coordination Chemistry To Explore and Manipulate Cell Biology. *Chem. Rev*. **2009**, 109, 4921-4960.
- [5] P. J. Sadler, In remembrance of Barnett Rosenberg. *Dalton Trans*. **2009**, 48, 10648-10650
- [6] P. Štarha, Z. Trávníček, Protinádorově účinné komplexy přechodných kovů: historie a současnost. *Chem. listy*. **2018**, 112, 412-420.
- [7] K. Kasemodel, K. Roberts, Metal-Based Chemotherapy Drugs. *Proc. Okla. Acad. Sci*. **2019**, 99, 106-113.
- [8] J. C. Dabrowiak, Metals in Medicine Special Issue. *Inorg. Chim. Acta*. **2012**, 392, 1-2.
- [9] B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature*. **1969**, 222, 385-386.
- [10] U. Ndagi, N. Mhlongo, M. E. Soliman, Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug Des. Devel. Ther*. **2017**, 11, 599-616.
- [11] S. Medici, M. Peana, V. M. Nurchi, J. I. Lachowicz, G. Crisponi, M. A. Zoroddu, Noble metals in medicine: Latest advances. *Coord. Chem. Rev*. **2015**, 284, 329-350.
- [12] J. Agnew, *Medicine in the Old West: A History. 1850–1900*. McFarland et Company, Inc. Publishers, 2010, ISBN: 978-0-7864-4623-0.
- [13] A. Arita, M. Costa, Epigenetics in metal carcinogenesis: Nickel, Arsenic, Chromium and Cadmium. *Metallomics*. **2009**, 1, 222-228
- [14] Z. Rahman, V. D. Singh, The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb) on the total environment: an overview. *Environ. Monit. Assess*. **2019**, 191, 419-440.
- [15] A. Lykknes, L. Kvittinge, Arsenic: Not So Evil After All? *JCE*. **2003**, 80, 497-500.

- 
- [16] P. Noblia, E. J. Baran, L. Otero, P. Draper, H. Cercetto, M. Gonzalez, O. E. Piro, E. E. Castellano, T. Inohara, Y. Adachi, H. Sakurai, D. Gambino, New Vanadium(V) Complexes with Salicylaldehyde Semicarbazone Derivatives: Synthesis, Characterization, and in vitro Insulin-Mimetic Activity – Crystal Structure of [V<sup>V</sup>O<sub>2</sub>(salicylaldehyde semicarbazone)]. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2, 322-328.
- [17] A. Sigel, E. Freisinger, R. K. O. Sigel, *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic*. Vol. 19. De Gruyter Berlin, **2019**, ISBN: 978-3-11-052691-2.
- [18] A. S. Tracy, D. C. Crans, *Vanadium Compounds: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications (ACS Symposium Series)*, Oxford University Press New York, 1998, Vol. 711. ISBN-10: 0841235899
- [19] Y. Shechter, G. Eldberg, A. Shisheva, D. Gefel, N. Sekar, S. Qian, R. Bruck, E. Gershonov, D. C. Crans, Y. Goldwasser, M. Fridkin, J. Li, *Insulin-like Effects of Vanadium; Reviewing In Vivo and In Vitro Studies and Mechanisms of Action, ACS Symposium Series*. Oxford University Press New York, 1998, Vol. 711, Ch. 24, P. 208-315. ISBN-10: 0841235899
- [20] I. Ott, R. Gust, Non Platinum Metal Complexes as Anti-cancer Drugs, *Arch. Pharm.* **2007**, 340, 117-126.
- [21] M. S. Salga, H. M. Ali, M. A. Abdulla, S. I. Abdelwahab, Acute oral toxicity evaluations of some zinc(II) complexes derived from 1-(2- Salicylaldiminoethyl)piperazine schiff bases in rats. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 1393-1404.
- [22] Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam, P. J. Sadler, Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chem. Commun.* **2005**, 14, 4764-4776.
- [23] M. J. McKeage, J. D. Higgins III, L. R. Kelland, Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy. *BJC.* **1991**, 64, 788-792.
- [24] A. Talevi, Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. *Front. Pharmacol.* **2015**, 6, article no. 205.
- [25] D. Gibson, Platinum(IV) anticancer agents; are we en route to the holy grail or to a dead end? *J. Inorg. Biochem.* **2021**, 217, ISSN 0162-0134.
- [26] P. Vijayan, P. Viswanathamurthi, P. Sugumar, M. M. Ponnuswamy, K. Velmurugan, R. Nandhakumar, M. D. Balakumaran, P. T. Kalaichelvan, Toward a new avenue in ruthenium-sulphur chemistry of binuclear  $\mu$ -sulphido bridged ( $\mu$ -S)<sub>2</sub> complexes having

- 
- Ru<sub>2</sub>S<sub>2</sub> core: Targeted dynthesis, crystal structure, biomolecules interaction in their in vitro anticancer activities. *Inorg. Chim. Acta.* **2016**, *453*, 596-617.
- [27] G. B. Kauffman, Michele Peyrone (1813–1883), Discoverer of Cisplatin. *Platin. Met. Rev.* **2010**, *54*, 250-256.
- [28] M. Peyrone, On the Influence of Ammonia on Platinum Chloride. *Ann. Chem. Pharm.* **1844**, *51*, p. 1-29.
- [29] R. A. Alderden, M. D. Hall, T. W. Hambley, The Discovery and Development of Cisplatin. *JCE.* **2006**, *83*, 728-734
- [30] B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas. *Nature.* **1965**, *205*, 698-699.
- [31] B. Rosenberg, E. Renshaw, L. Van Camp, J. Hartwick, J. J. Drobník, Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*. *J. J. Bacteriol.* **1967**, *93*, 716–721.
- [32] B. Rosenberg, L. Van Camp, The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. *Cancer Res.* **1970**, *30*, 1799-1802.
- [33] R. B. Weiss, M. C. Christian, New cisplatin analogues in development. A review. *Drugs.* **1993**, *46*, 360-377.
- [34] J. J. Wilson, S. J. Lippard, Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4470-4495.
- [35] S. C. Dhara, A rapid method for the synthesis of *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 193.
- [36] [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Organometallic\\_Chemistry\\_\(Evans\)/Fundamentals\\_of\\_Organometallic\\_Chemistry/The\\_trans\\_cis\\_Effects\\_and\\_Influences](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Organometallic_Chemistry_(Evans)/Fundamentals_of_Organometallic_Chemistry/The_trans_cis_Effects_and_Influences) - The trans/cis Effects and Influences. [online] Department of Education Open Textbook Pilot Project, the UC Davis Office of the Provost, the UC Davis Library, the California State University Affordable Learning Solutions Program, Merlot: LibreTexts: Chemistry. Aktualizováno 28. srpen 2022 [cit. 2023-04-04] Dostupné z: <https://chem.libretexts.org/>
- [37] [https://www2.chemistry.msu.edu/courses/cem415/CEM415,%202016/Experiment%204\\_SS16\\_edits.pdf](https://www2.chemistry.msu.edu/courses/cem415/CEM415,%202016/Experiment%204_SS16_edits.pdf) - Synthesis of *cis*- and *trans*-Diamminedichloroplatinum(II). [online] Michigan: Department of Chemistry at Michigan State University. Aktualizováno 2016 [cit. 2023-04-04] Dostupné z: <https://www.chemistry.msu.edu/>
- [38] P. J. Dwyer, S. W. Johnson, Johnson, *30 Years of Cisplatin, Chemistry & Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Lippert, B., Ed., Wiley-VCH, Weinheim, Verlag Zurich, 1999, ISBN: 978-3-906-39042-0

- 
- [39] R. P. Pérez, Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *Eur. J. Cancer*, **1988**, *34*, 1535-1542.
- [40] L. R. Kelland, Preclinical perspectives on platinum resistance. *Drugs*. **2000**, *59*, 1-37.
- [41] S. Dasari, P. B. Tchounwou, Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *740*, 364-378.
- [42] N. A .G. dos Santos, R. S. Ferreira, A. C. dos Santos, Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food Chem. Toxicol.* **2020**, *136*. ISSN 0278-6915.
- [43] M. Gielen, E. R. T. Tiekink, *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, Wiley New Jersey, 2005, 481-506, ISBN: 978-0-470-86403-6
- [44] M. S. Davies, S. J. Berners-Price, T. W. Hambley, Slowing of Cisplatin Aquation in the Presence of DNA but Not in the Presence of Phosphate: Improved Understanding of Sequence Selectivity and the Roles of Monoaquated and Diaquated Species in the Binding of Cisplatin to DNA. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5603–5613.
- [45] X. J. Lin, T. Okuda, A. Holzer, S. B. Howell. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1154–1159.
- [46] S. Ishida, J. Lee, D. J. Thiele, I. Herskowitz, Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* **2002**, *99*, 14298–14302.
- [47] T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, Third Row Transition Metals for the Treatment of Cancer. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* **2015**, 373.
- [48] [https://chem.libretexts.org/Ancillary\\_Materials/Exemplars\\_and\\_Case\\_Studies/Case\\_Studies/Cisplatin\\_\\_The\\_Invention\\_of\\_an\\_Anticancer\\_Drug/Cisplatin\\_x12.\\_Modes\\_of\\_Action\\_of\\_Cisplatin](https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Exemplars_and_Case_Studies/Case_Studies/Cisplatin__The_Invention_of_an_Anticancer_Drug/Cisplatin_x12._Modes_of_Action_of_Cisplatin) Cisplatin 12.: Modes of Action of Cisplatin. [online] Department of Education Open Textbook Pilot Project, the UC Davis Office of the Provost, the UC Davis Library, the California State University Affordable Learning Solutions Program, Merlot: LibreTexts: Chemistry. Aktualizováno 8. březem 2023 [cit. 2023-04-04] Dostupné z: <https://chem.libretexts.org/>
- [49] S. J. Berners-Price, T. A. Frenkiel, U. Frey, J. D. Ranfordcand, P. J. Sadler, Hydrolysis products of cisplatin: pK<sub>a</sub> determinations via [<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N] NMR spectroscopy. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, *10*, 789-791.

- 
- [50] A. M. J. Fichtinger-Schepman, J. L. van der Veer, J. H. J. den Hartog, P. H. M. Lohman, J. Reedijk, Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. *J. Biochemistry*. **1985**, *24*, 707-713.
- [51] E. R. Jamieson, S. J. Lippard. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467–2498.
- [52] T. W. Hambley, Platinum binding to DNA: structural controls and consequences. *Dalton Trans.* **2001**, *19*, 2711–2718.
- [53] G. L. Cohen, J. A. Ledner, W. R. Bauer, H. M. Ushay, C. Caravana, S. J. J. Lippard, Sequence dependent binding of cis-dichlorodiammineplatinum(II) to DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2487-2488.
- [54] D. Wang, S. J. J. Lippard, Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 307-320.
- [55] R. C. Todd, S. J. J. Lippard, Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics*. **2009**, *1*, 280-291.
- [56] L. Galuzzi, L. Senovilla, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, G. Kroemer, Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*. **2012**, *31*, 1869-1883.
- [57] S. Komeda, A. Casini, Next-Generation Anticancer Metallodrugs. *Cur. Topics Med. Chem.* **2012**, *12*, 219-235.
- [58] S. O. Hardeep, N. V. Nukolova, A. V. Kabanov, T. K. Bronich, Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, *65*, 1667-1685.
- [59] T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3436-3486.
- [60] M. J. Cleare, J. D. Hoeschele. Studies on the Antitumor Activity of Group VIII Transition Metal Complexes. Part I. Platinum(II) Complexes. *Bioinorg. Chem.* **1973**, *2*, 187–210.
- [61] <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a684036.html> - Cisplatin Injection [online]. Bethesda, Maryland: Medline Plus. Aktualizováno 15. říjen 2011 [cit. 2023-04-04] Dostupné z: <https://medlineplus.gov/>
- [62] S. Dilruba, G. V. Kalayda, Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2016**, *77*, 1103-1124.
- [63] O. Rixe, W. Ortuzar, M. Alvarez, R. Parker, E. Reed, K. Paull, T. Fojo, Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines



- 
- and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 1855-65.
- [64] I. Ali, W. A. Wani, K. Saleem, A. Haque, Platinum Compounds: A Hope for Future Cancer Chemotherapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2013**, *13*, 296-306.
- [65] F. Oshita, K. Yamada, H. Saito, K. Noda, N. Hamanaka, M. Ikehara, Phase II study of nedaplatin and irinotecan for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Exp. Ther. Oncol.* **2004**, *4*, 343-348.
- [66] Kašpárková J., M. Vojtíšková, G. Natile, V. Brabec, Unique properties of DNA interstrand cross-links of antitumor oxaliplatin and the effect of chirality of the carrier ligand. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1330-1341.
- [67] X. Wang, Z. Guo, Targeting and Delivery of Platinum-Based Anticancer Drugs. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 202–224.
- [68] L. Kelland, The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* **2007**, *7*, 573-584.
- [69] X. Meng, B. Yang, J. Gao, W. Peng, H. Wang, M. Shi, R. Mortishire-Smith, Y. Yang, J. Gu, Simultaneous quantitation of two diastereoisomers of lobaplatin in rat plasma by supercritical fluid chromatography with tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *J. Sep. Sci.* **2015**, *38*, 3803-3809
- [70] W. S. Lee, G. W. Lee, H. W. Kim, O. J. Lee, Y. J. Lee, G. H. Ko, J. S. Lee, J. S. Jang, W. S. Ha, A Phase II Trial of Heptaplatin/5-FU and Leucovorin for Advanced Stomach Cancer. *Cancer Res. Treat.* **2005**, *37*, 208–211.
- [71] N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113-8127.
- [72] J. H. Ahn, Y. K. Kang, T. W. Kim, H. Bahng, H. H. Chang, W. C. Kang, W. K. Kim, J. S. Lee, J. S. Park, Nephrotoxicity of heptaplatin: a randomized comparison with cisplatin in advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2002**, *50*, 104–110.
- [73] N. Farrell, L. F. Povirk, Y. Dange, G. DeMasters, M. S. Gupta, G. Kohlhagen, Q. A. Khan, Y. Pommier, D. A. Gewirtz, Cytotoxicity, DNA Strand Breakage and DNA-Protein Crosslinking by a Novel Transplatinum Compound in Human A2780 Ovarian and MCF-7 Breast Carcinoma Cells. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 857-866.
- [74] R. F. Murphy, N. Farrell, A. Aguila, M. Okada, F. M. Balis, T. Fojo, Accumulation of Novel Transplatinum Complexes in Cisplatin and Oxaliplatin Resistant Cell Lines Overcomes Resistance. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2005**, *46*, 969.

- 
- [75] L. R. Kelland, N. P. Farrell, *Platinum-Based Drugs in Cancer Therapy*, Springer Publishing Berlin, 2000, ISBN: 978-1-59259-012-4
- [76] Y. Zou, B. Van Houten, N. Farrell, Sequence Specificity of DNA-DNA Interstrand Cross-Link Formation by Cisplatin and Dinuclear Platinum Complexes. *Biochemistry* **1994**, *33*, 5404–5410.
- [77] J. Malina, K. Čechová, N. P. Farrell, V. Brabec, Substitution-Inert Polynuclear Platinum Complexes with Dangling Amines: Condensation/Aggregation of Nucleic Acids and Inhibition of DNA-Related Enzymatic Activities. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 6804-6810.
- [78] C. Timothy, J. J. Wilson, S. J. J. Lippard, C. Link, Monofunctional and higher-valent platinum anticancer agents. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12234–12249.
- [79] Q. Mi, S. Shu, C. Yang, Ch. Gao, X. Zhang, X. Luo, Ch. Bao, X. Zhang, J. Niu, Current Status for Oral Platinum (IV) Anticancer Drug Development. *IJMPCERO*. **2018**, *7*, 231-247.
- [80] C. M. Giandomenico, M. J. Abrams, B. A. Murrer, J. F. Vollano, M. I. Rheinheimer, S. B. Wyer, G. E. Bossard, J. D. Higgins, Carboxylation of Kinetically Inert Platinum(IV) Hydroxy Complexes. An Entrance into Orally Active Platinum(IV) Antitumor Agents. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1015-1021.
- [81] H. Choy, C. Park, M. Yao, Current Status and Future Prospects for Satraplatin, an Oral Platinum Analogue. *Clinical Cancer Res.* **2008**, *14*, 1633-1638.
- [82] L. R. Kelland, G. Abel, M. J. McKeage, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, B. A. Murrer, R. H. Kenneth, Preclinical Antitumor Evaluation of Bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine Platinum(IV): an Orally Active Platinum Drug. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 2581–2586.
- [83] G. Samimi, S. B. Howell, Modulation of the cellular pharmacology of JM118, the major metabolite of satraplatin, by copper influx and efflux transporters. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, *57*, 781–788
- [84] L. R. Kelland, New platinum antitumor complexes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **1993**, *15*, 191-219.
- [85] H. Kreisman, S. Ginsberg, K. J. Propert, F. Richards, S. Graziano, M. Green, Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukaemia Group B Study. *Cancer Treat. Rep.* **1987**, *71*, 1049-1052.
- [86] W. P. McGuire, J. A. Blessing, P. J. DiSaia, K. D. Hatch, F. T. Given Jr., N. N. Teng, W. T. Creasman, A randomized comparative trail of carboplatin and iproplatin in

- 
- advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* **1989**, *7*, 1462-1468.
- [87] D. Nowotnik, E. Cvitkovic, ProLindac™ (AP5346): A review of the development of an HPMa DACH platinum Polymer Therapeutic. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2009**, *61*, 1214-1219.
- [88] A. Bonetti, R. Leone, F. M. Muggia, S. B. Howell, *Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer chemotherapy: Molecular mechanism and clinical applications, Chapter 5: The Design and Development of the Tumour-Targeting Nanopolymer DACH Platinum Conjugate AP5346 (Prolindac™)*, Humana Press, New York, 2009, pp.33-39. ISBN: 978-1-60327-458-6
- [89] P. Štarha, Z. Trávníček, Azaindoles: Suitable ligands of cytotoxic transition metal complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *197*, 110695.
- [90] F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J. Y. Mérour, Synthesis and reactivity of 7-azaindole (1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine). *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 1031-1064.
- [91] <https://www.pharmablock.com/cn/web/upload/2020/03/06/158347555142245a8tq.pdf> - Azaindoles in Medicinal Chemistry [online]. Nanjing: PharmaBlock. Aktualizováno 3. červen 2020 [cit. 2023-04-04] Dostupné z: <https://www.pharmablock.com/>
- [92] <https://en.wikipedia.org/wiki/Bioisostere> - Bioisostere. [online]. San Francisco, California: Wikipedia the free encyclopedia. Aktualizováno 12. březen 2023 [cit. 2023-04-04] Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Main\\_Page](https://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page).
- [93] M. C. Bryan, J. R. Falsey, M. Frohn, A. Reichelt, G. Yao, M.D. Bartberger, J.M. Bailis, L. Zalameda, T. San Miguel, E.M. Doherty, J.G. Allen, N-substituted azaindoles as potent inhibitors of Cdc7 kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2056–2060.
- [94] W. Lee, J. J. Crawford, I. Aliagas, L. J. Murray, S. Tay, W. Wang, Ch. E. Heise, K. P. Hoeflich, H. La, S. Mathieu, R. Mintzer, S. Ramaswamy, L. Rouge, J. Rudolph, Synthesis and evaluation of a series of 4-azaindole-containing p21-activated kinase-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3518-3524.
- [95] J. Y. Mérour, F. Buron, K. Plé, P. Bonnet, S. Routier, The Azaindole Framework in the Design of Kinase Inhibitors. *Molecules.* **2014**, *19*, 19935-19979.
- [96] T. Saurat, F. Buron, N. Rodrigues, M. L. de Tauzia, L. Colliandre, S. Bourg, P. Bonnet, G. Guillaumet, M. Akssira, A. Corlu, Ch. Guillouzo, P. Berthier, P. Rio, M. L. Jourdan, H. Bénédicti, S. Routier, Design, synthesis, and biological activity of pyridopyrimidine scaffolds as novel PI3K/mTOR dual inhibitors. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 613–631.

- 
- [97] D. R. Motati, R. Amaradhi, T. Ganesh, Azaindole therapeutic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *28*, 115830.
- [98] T. K. Adler, A. Albert, The Biological and Physical Properties of the Azaindoles. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 480-483.
- [99] Y. Han, W. Dong, Q. Guo, X. Li, L. Huang, The importance of indole and azaindole scaffold in the development of antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *203*, 112506.
- [100] S. B. Zhao, S. Wang, Luminescence and reactivity of 7-azaindole derivatives and complexes. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *8*, 3142-3156.
- [101] Ruiz, V. Rodríguez, C. de Haro, A. Espinosa, J. Pérez, Ch. Janiak, New 7-azaindole palladium and platinum complexes: crystal structures and theoretical calculations. *In vitro* anticancer activity of the platinum compounds. *Dalton Trans.* **2010**, *13*, 3290-3301.
- [102] B. Morzyk-Ociepa, K. Dysz, I. Turowska-Tyrk, D. Michalska, New trans-dichloropalladium(II) complexes of 7-azaindole: Crystal and molecular structures, FT-IR, FT-Raman and DFT studies. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1103*, 202-211.
- [103] P. Štarha, J. Marek, Z. Trávníček, Cisplatin and oxaliplatin derivatives involving 7-azaindole: Structural characterisations. *Polyhedron.* **2012**, *33*, 404-409.
- [104] B. Morzyk-Ociepa, K. Dysz, I. Turowska-Tyrk, D. Michalska, New trans-dichloropalladium(II) complexes of 7-azaindole: Crystal and molecular structures, FT-IR, FT-Raman and DFT studies. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1103*, 202-211.
- [105] F. A. Cotton, T. R. Felthouse, Seven dinuclear rhodium(II) complexes with o-oxypyridine anions as ligands. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 584-600.
- [106] F. S. Kong, W. T. Wong, Reaction of  $[\text{Os}_3(\text{CO})_{10}(\text{NCMe})_2]$  with 7-azaindole (L); molecular structures of  $[\text{Os}_3(\mu\text{-H})(\text{CO})_{10}(\mu\text{-L})]$  and  $[\text{Os}_3(\mu\text{-H})(\text{CO})_9(\mu_3\text{-L})]$ . *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, *7*, 1237-1241.
- [107] S. B. Zhao, R. Y. Wang, S. Wang, Intramolecular C-H Activation Directed Self-Assembly of an Organoplatinum(II) Molecular Square. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3092-3093.
- [108] R. C. Harrison, Ch. A. McAuliffe, M. E. Friedman, In Vivo Properties of Some New C&Platinum Complexes Cbntaining 7-Azaindole Ligands. *Inorg. Chim. Acta.* **1984**, *92*, 43-46.
- [109] P. Štarha, J. Hošek, J. Vančo, Z. Dvořák, P. Suchý Jr., I. Popa, G. Pražanová, Z. Trávníček, Pharmacological and Molecular Effects of Platinum(II) Complexes Involving 7-Azaindole Derivatives. *PLoS ONE.* **2014**, *9*, e90341.

- 
- [110] P. Štarha, Z. Trávníček, A. Popa, I. Popa, T. Muchová, V. Brabec, How to modify 7-azaindole to form cytotoxic Pt(II) complexes: Highly in vitro anticancer effective cisplatin derivatives involving halogeno-substituted 7-azaindole. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *115*, 57-63.
- [111] J. Prachařová, T. Saltarella, T. Radošová Muchová, S. Scintilla, V. Novohradský, O. Nováková, F. P. Intini, C. Pacifico, G. Natile, P. Illík, V. Brabec, J. Kašpárková, Novel Antitumor Cisplatin and Transplatin Derivatives Containing 1-Methyl-7-Azaindole: Synthesis, Characterization, and Cellular Responses. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 847-859.
- [112] J. Prachařová, T. Radošová Muchová, E. Dvořák Tomašíková, F. P. Intini, C. Pacifico, G. Natile, J. Kašpárková, V. Brabec, Anticancer potential of a photoactivated transplatin derivative containing the methylazaindole ligand mediated by ROS generation and DNA cleavage. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 13179-13186
- [113] J. Prachařová, G. Natile, J. Kašpárková, V. Brabec, Potentiation of cytotoxic action of cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(1M7AI)] by UVA irradiation. Mechanistic insights. *Inorg. Chim. Acta.* **2018**, *472*, 299-206.
- [114] T. Muchová, J. Prachařová, P. Štarha, R. Olivová, O. Vrána, B. Benešová, J. Kašpárková, Z. Trávníček, V. Brabec. Insight into the toxic effects of cis-dichloridoplatinum(II) complexes containing 7-azaindole halogeno derivatives in tumor cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2013**, *18*, 579-589.
- [115] P. Štarha, J. Vančo, Z. Trávníček, J. Hošek, J. Klusáková, Z. Dvořák, Platinum(II) Iodido Complexes of 7-Azaindoles with Significant Antiproliferative Effects: An Old Story Revisited with Unexpected Outcomes. *PLoS ONE.* **2016**, *11*, e0165062.
- [116] P. Štarha, J. Vančo, Z. Trávníček, Platinum iodido complexes: A comprehensive overview of anticancer activity and mechanisms of action. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *380*, 103-135.
- [117] P. Štarha, Z. Trávníček, J. Vančo, Z. Dvořák, In vitro anticancer active cis-Pt(II)-diiodido complexes containing 4-azaindoles. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2019**, *24*, 257-269.
- [118] P. Štarha, Z. Trávníček, I. Popa, Z. Dvořák, Synthesis, Characterization and in Vitro Antitumor Activity of Platinum(II) Oxalato Complexes Involving 7-Azaindole Derivatives as Coligands. *Molecules.* **2014**, *19*, 10832-10844.
- [119] P. Štarha, Z. Trávníček, L. Pazderová, Z. Dvořák, Platinum(II) carboxylato complexes containing 7-azaindoles as N-donor carrier ligands showed cytotoxicity against cancer cell lines. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *162*, 109-116.

- 
- [120] P. Štarha, Z. Trávníček, Z. Dvořák, T. Radošová-Muchová, J. Vánčo, J. Kašpárková, Potentiating Effect of UVA Irradiation on Anticancer Activity of Carboplatin Derivatives Involving 7-Azaindoles. *PLoS ONE*. **2015**, *10*, e0123595.
- [121] D. M. Fisher, P. J. Bednarski, R. Grunert, P. Turner, R. R. Fenton, J. R. Aldrich-Wright, Chiral Platinum(II) Metallointercalators with Potent in vitro Cytotoxic Activity. *ChemMedChem*. **2007**, *2*, 488-495.
- [122] B. W. J. Harper, A. Friedman-Ezra, R. Sirota, E. Petruzzella, J. R. Aldrich-Wright, D. Gibson, Probing the Interactions of Cytotoxic [Pt(1S,2S-DACH)(5,6- dimethyl-1,10-phenanthroline)] and Its Pt<sup>IV</sup> Derivatives with Human Serum. *ChemMedChem*. **2017**, *12*, 510-519.
- [123] K. J. Davis, J. A. Carrall, B. Lai, J. R. Aldrich-Wright, S. F. Ralph, C. T. Dillon, Does cytotoxicity of metallointercalators correlate with cellular uptake or DNA affinity? *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9417-9426.
- [124] X. Zhao, Y. Zhang, X. Hou, J. Shi, S. Shen, S. Hou, Synthesis, characterization, and cytotoxicity of Pt(IV) complexes containing 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine and diaminocyclohexane ligands. *Transition Met. Chem.* **2017**, *42*, 219–228.
- [125] E. Petruzzella, J. P. Braude, J. R. Aldrich-Wright, V. Gandin, D. Gibson, A Quadruple-Action Platinum(IV) Prodrug with Anticancer Activity Against KRAS Mutated Cancer Cell Lines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11539-11544.
- [126] R. Ferriero, C. Iannuzzi, G. Manco, N. Brunetti-Pierri, Differential inhibition of PDKs by phenylbutyrate and enhancement of pyruvate dehydrogenase complex activity by combination with dichloroacetate. *J. Inherited Metab. Dis.* **2015**, *38*, 895-904.
- [127] V. Novohradský, L. Zerzánková, J. Štěpánková, O. Vrána, R. Raveendran, D. Gibson, J. Kašpárková, V. Brabec, New insights into the molecular and epigenetic effects of antitumor Pt(IV)-valproic acid conjugates in human ovarian cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *95*, 133-144.
- [128] A. Khoury, J. A. Sakoff, J. Gilbert, K. F. Scott, S. Karan, Ch. P. Gordon, J. R. Aldrich-Wright, Cyclooxygenase-Inhibiting Platinum(IV) Prodrugs with Potent Anticancer Activity. *Pharmaceutics*. **2022**, *14*, 787-798.
- [129] B. Liu, L. Qu, S. Yanm Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int.* **2015**, *15*, 106.
- [130] B. W. J. Harper, E. Petruzzella, R. Sirota, F. F. Faccioli, J. R. Aldrich-Wright, V. Gandin, D. Gibson, Synthesis, characterization and in vitro and in vivo anticancer

- 
- activity of Pt(IV) derivatives of [Pt(1S,2S-DACH)(5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline)]. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 7005-7019.
- [131] H. Kostrhunová, J. Zajac, V. Novohradský, J. Kašpárková, J. Malina, J. R. Aldrich-Wright, E. Petruzzella, R. Sirota, D. Gibson, V. Brabec, A Subset of New Platinum Antitumor Agents Kills Cells by a Multimodal Mechanism of Action Also Involving Changes in the Organization of the Microtubule Cytoskeleton. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5176-5190.
- [132] M. R. Hamblin, Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. *Photochem. Photobiol.* **2019**, *96*, 506-516.
- [133] H. Shi, J. Kašpárková, C. Soulié, G. J. Clarkson, C. Imberti, O. Nováková, M. J. Paterson, V. Brabec, P. J. Sadler, DNA-Intercalative Platinum Anticancer Complexes Photoactivated by Visible Light. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 10711-10716.
- [134] P. Müller, B. Schröder, J. A. Parkinson, N. A. Kratochwil, R. A. Coxall, A. Parkin, S. Parsons, P. J. Sadler, Nucleotide Cross-Linking Induced by Photoreactions of Platinum(IV)–Azide Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 335–339.
- [135] J. Kašpárková, H. Kostrhunová, O. Nováková, R. Křikavová, J. Vančo, Z. Trávníček, V. Brabec, A Photoactivatable Platinum(IV) Complex Targeting Genomic DNA and Histone Deacetylases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14478-14482.
- [136] M. S. Kim, M. Blake, J. H. Baek, G. Kohlhagen, Y. Pommier, F. Carrier, Inhibition of Histone Deacetylase Increases Cytotoxicity to Anticancer Drugs Targeting DNA. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7291-7300
- [137] H. Shi, C. Imberti, H. Huang, I. Hands-Portman, P. J. Sadler, Biotinylated photoactive Pt(IV) anticancer complexes. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2320-2323.
- [138] H. Shi, C. Imberti, G. J. Clarkson, P. J. Sadler, Axial functionalisation of photoactive diazido platinum(IV) anticancer complexes. *Inorg. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3533-3540.
- [139] B. Karthkiyeen, Density functional calculations on the structure, vibrational frequencies and normal modes of 7-Azaindole. *Spechrochim. Acta A* **2006**, *64*, 1083-1087.
- [140] P. H. Li, S. Yang, T. G. Hao, Q. Xu, M. Shi, Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Tandem Cyclization of *N*-Indole-Tethered Cyclopropenes: Synthesis of Functionalized Hydrogenated Diazabenz[*a*]cyclopenta[*cd*]azulene Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3162–316.
- [141] M. D. Hall, C. T. Dillon, M. Zhang, P. Beale, Z. Cai, B. Lai, A. P. J. Stampfl, T. W. Hambley, The cellular distribution and oxidation state of platinum(II) and platinum(IV) antitumour complexes in cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 726-732.

- 
- [142] H. Shi, C. Imberti, H. Huang, I. Hands-Portman, P. J. Sadler, Biotinylated photoactive Pt(IV) anticancer complexes. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2320-2323.
- [143] ChemSketch (Freeware Software), version 2022 1.2, Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)



---

## 7 SEZNAM OBRÁZKŮ

1. Strukturální vzorec cisplatiny s vyznačením typu ligandů – modré (carrier, neodstupující ligandy), červené (odstupující ligandy) (převzato z [20]; upraveno)
2. Rovnice přípravy cisplatiny (převzato z [29])
3. Schéma mechanismu působení cis-Pt v buňce (převzato z [59])
4. Strukturální vzorce platnatých léčiv druhé a třetí generace - karboplatiny (nahore vlevo), nedaplatiny (nahore uprostřed), oxaliplatiny (nahore vpravo), lobaplatiny (dole vlevo) a heptaplatiny (dole vpravo) (převzato z [25])
5. Strukturální vzorce platnatých komplexů (zleva) *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(quin)], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(tz)], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(E-HN=C(OMe)Me)<sub>2</sub>], *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(ipa)(dma)]; převzato z [62])
6. Trinukleární komplex BBR3464  
 $[\{trans\text{-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\text{-}\mu\text{-}trans\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2\{\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2\}_2]^{4+}$  (převzato z [62])
7. Schéma redukční reakce *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(X)<sub>2</sub>] s GSH či kyselinou askorbovou; X = Cl, OH, OAc atd. (převzato z [57])
8. Strukturální vzorce Pt(IV) komplexů – satraplatina (nahore vpravo), tetraplatina (nahore uprostřed), iproplatina (nahore vpravo), ProLindac<sup>TM</sup> (dole) (převzato z [62],[71])
9. Strukturální vzorce jednotlivých polohových izomerů azaindolu (zleva 7-azaindol, 6-azaindol, 5-azaindol a 4-azaindol)
10. Strukturální vzorce *cis*-[Pt(4Br-7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] a *cis*-[Pt(5Br-7aza)Cl<sub>2</sub>] (převzato z [89])
11. Výsledky in vivo testování a IC<sub>50</sub> komplexů *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3Cl-aza)<sub>2</sub>] (v grafu komplex 1), *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3I-aza)<sub>2</sub>] (v grafu komplex 2) a *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(5Br-aza)<sub>2</sub>] (v grafu komplex 3) na liniích lidského karcinomu plic (A549), děložního hrdla (HeLa), melanomu (G-361), karcinomu vaječníků (A2780, A2780R-rezistentní forma).\* představuje signifikantní rozdíl mezi testovanými komplexy a aktivitou cisplatiny (převzato z [108])
12. Strukturální vzorce *cis*-[Pt(7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *trans*-[Pt(7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *cis*-[Pt(1Me-7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)], *trans*-[Pt(1Me-7aza)Cl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)] (převzato z [89])
13. Výsledky analýzy fragmentace nukleozomální DNA komplexy *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3Cl-aza)<sub>2</sub>] (v grafu komplexy 1), *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3I-aza)<sub>2</sub>] (v grafu komplex 2), cis-Pt prostřednictvím ELISA kitu (měřena absorbance při λ=405-490 nm). Graf a) aktivace apoptického mechanismu, graf b) nekrózy buněk. Doba inkubace-24h. (převzato z [113])
14. Strukturální vzorce *cis*-[Pt(4Br-7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] a *cis*-[PtI<sub>2</sub>(2Me4Cl-7aza)<sub>2</sub>] (převzato z [89])

- 
15. Strukturální vzorce komplexů *cis*-[PtI<sub>2</sub>(*ip4aza*)<sub>2</sub>] a *cis*-[PtI<sub>2</sub>(*ip4aza*)(NH<sub>3</sub>)] (převzato z [89])
  16. Strukturální vzorec komplexu [Pt(ox)(3*Br-7aza*)<sub>2</sub>] (převzato z [89])
  17. Graf cytotoxicity *cis*-[Pt(ox)(3*Br-7aza*)<sub>2</sub>] (převzato z [117])
  18. Strukturální vzorec [Pt(4*Br-7aza*)<sub>2</sub>(cbdc)] a [Pt(5*Br-7aza*)<sub>2</sub>(cbdc)] (převzato z [89])
  19. Strukturální vzorce [Pt(mal)(3*I-7aza*)<sub>2</sub>] a [Pt(mal)(4*Br-7aza*)<sub>2</sub>] (převzato z [89])
  20. Strukturální vzorce (zleva) Pt56MeSS, Pt56MeSS(OAc)(PhB), Pt56MeSS(OAc)(Oct), Pt56MeSS(Oct)(PhB) (převzato z [130])
  21. Strukturální vzorce (zleva) *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DCA)(cou)], *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DCA)(PhB)], *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DCA)<sub>2</sub>] (převzato z [137]; upraveno)
  22. Strukturální vzorce monofunkcionalizovaných fotoaktivovatelných komplexů (zleva) *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-H-Nap)], *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-3-NO<sub>2</sub>-Nap)] a *trans,trans,trans*-[Pt(py)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)(gly-4-NMe<sub>2</sub>-Nap)] (převzato z [132]; upraveno)
  23. Reakční schéma syntézy komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt1**)
  24. Strukturální vzorce komplexů (zleva) *cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt2**), *cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt3**) a *cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt4**).
  25. Reakční schéma syntézy komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt5**)
  26. Strukturální vzorce komplexů (zleva) *cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt6**), *cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt7**) a *cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (**Pt8**).
  27. Reakční schéma syntézy komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt9**)
  28. Strukturální vzorce komplexů (zleva) *cis*-[Pt(6aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt10**), *cis*-[Pt(5aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt11**) a *cis*-[Pt(4aza)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>] (**Pt12**).
  29. Schéma N1-modifikace 7-azaindolu navázáním propanolu (derivát **O1**)
  30. Schéma N1-modifikace 7-azaindolu navázáním 3-methyl-bromopropionátu (vlevo; derivát **O2**) a acetonitrilu (vpravo; derivát **O3**)
  31. Schéma oxidace komplexu *cis*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Pt14**)
  32. Schéma oxidace cisplatinu
  33. Schéma syntézy komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ac)<sub>2</sub>] (**Pt16**); ac = acetato.
  34. Schéma syntézy komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ac)<sub>2</sub>] (**Pt17**)
  35. Schéma syntézy komplexu *cis,cis,trans*-[Pt(7aza)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PhB)<sub>2</sub>]; PhB = 4-fenylbutyrát.
  36. Porovnání FTIR spekter 5aza a jeho komplexů **Pt3**, **Pt7** a **Pt11**.

- 
37. ESI+ hmotnostní spektra komplexů **Pt3** (nahore), **Pt5** (uprostřed) a **Pt9** (dole) zobrazená včetně porovnání s teoreticky vypočteným izotopovým rozložením částic  $\{[\text{Pt}(5\text{aza})_2\text{Cl}_2]+\text{Na}\}^+$  (pro **Pt3**),  $[\text{Pt}(7\text{aza})_2\text{Br}]^+$  (pro **Pt5**) a  $\{[\text{Pt}(7\text{aza})_2\text{I}_2]+\text{Na}\}^+$  (pro **Pt9**).
38.  $^1\text{H}$  NMR měření stability a hydrolytické stability reprezentativních komplexů **Pt10** a **Pt6**
39. HPLC chromatogram dichloro komplexu **Pt1** (vlevo) a produktu jeho oxidace (**Pt14**).
40.  $^1\text{H}$  NMR (vlevo) a  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY (vpravo) spektrum derivátu **O1**.

---

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

**FDA** – Food and Drug Administration

**CTR1** – high affinity copper uptake protein 1 (vysokoafinitní protein pro vstřebání mědi)

**OCT1** – organic cation transporter 1 (přenašeč kationů 1)

**OCT2** – organic cation transporter 2 (přenašeč kationů 2)

**ATP7A/ATP7B** – přenašeč mědi typu ATPázy

**ABCB1** – ATP kazetově vázací pumpa pro transport léčiva

**HMG** – high mobile groups (vysoce mobilní skupiny)

**CHK1** – checkpoint kináza 1

**CHK2** – checkpoint kináza 2

**PDK** – pyruvát dehydrogenasakinasa

**HDACi** – inhibitor histon deacetylasy

**COX** – enzym cyklooxygenasa

**CDC7** – cell division cycle 7-related protein kinase (kináza zapojená do buněčného dělení)

**CDK** – cyklin dependentní kinázy

**IC<sub>50</sub>** – polovina maximální inhibiční koncentrace

**NER** – nucleotide excision repair protein (opravný protein vystřihnutých nukleotidů)

**BER** – base excision repair (opravný protein vystřižených nukleových bází)

**MMR** – mismatch repair protein (opravný protein špatně vložených nukleotidů)

**GSH** – tripeptid glutathion

**DACH** – diamminocyklohexan

**OAc** – acetato ligand

**Oct** – kaprylato ligand

**Pal** – palmitato ligand

**PhB** – fenylbutyráto ligand

**VPA** – valproato ligand

**DCA** – dichloracetato

**7aza** – 7-azaindol

**6aza** – 6-azaindol

**5aza** – 5-azaindol

**4aza** – 4-azaindol

**MTT** – 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid test

**MCF7** – buněčná linie lidských buněk karcinomu prsu

**HOS** – buněčná linie lidských buněk osteosarkomu

**A549** – buněčná linie lidského karcinomu plic

---

**HeLa** – buněčná linie děložního hrdla  
**G-361** – buněčná linie melanomu  
**A2780** – buněčná linie karcinomu vaječníků  
**A2780R** – buněčná linie karcinomu vaječníků (rezistentní forma)  
**LNCaP** – buněčná linie adenokarcinomu prostaty  
**L1210** – buněčná linie lymphoidní leukémie  
**22Rv1** – buněčná linie karcinomu prostaty  
**Hep** – lidské hepatocyty  
**Caco-2** – buněčná linie karcinomu kolorekta  
**HT29** – buněčná linie karcinomu tlustého střeva  
**MRC-5** – nerakovinná linie lidských plicních fibroblastů  
**RF** – rezistentní faktor  
**GSSG** – glutathion disulfid