

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 15/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03816000.5

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100362005C

[22] 申请日 2003.7.4 [21] 申请号 03816000.5

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 5 [33] GB [31] 0215526.5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/002879 2003.7.4

[87] 国际公布 WO2004/005304 英 2004.1.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.5

[73] 专利权人 爱丁堡大学董事会

地址 英国爱丁堡

[72] 发明人 P·J·萨德勒

R·费尔南德斯莱内斯

A·哈布特马利亚姆 M·梅尔查特

D·I·乔德雷尔

[56] 参考文献

WO0202572A1 2002.1.10

WO0130790A1 2001.5.3

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 隗永良

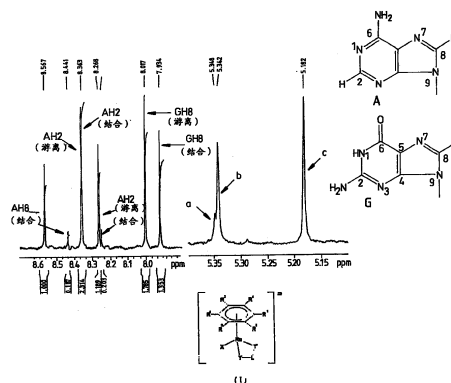
权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图 2 页

[54] 发明名称

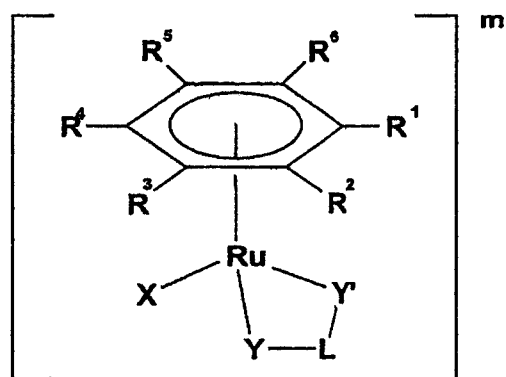
钌的抗癌络合物

[57] 摘要

式(I)的钌(II)化合物可用于治疗和/或预防癌症,其中为式(I)。



1. 式(I)的化合物或其二聚体形式:

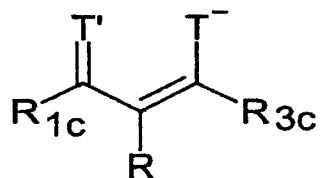


(I)

其中:

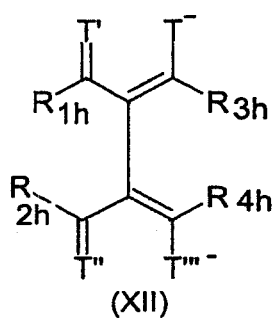
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和苯基;X 选自 CH_3CN 和卤素;

Y-L-Y'为



, 或者

Y-L-Y'为



, 此时式(I)化合物可以为其二聚

体形式,

其中 T、T'、T''和 T'''均为 O,

 R_{1h} 、 R_{2h} 、 R_{3h} 、 R_{4h} 、R、 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和苯

基,

m 为 0 或 +1, 且当 m 为 +1 时该化合物包含抗衡离子;

条件是:

当 $Y-L-Y'$ 为 $(CH_3C(O)CHC(O)CH_3)^-$, X 为卤素或 CH_3CN 时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的环一起不表示 4-异丙基-1-甲基苯;

当 $Y-L-Y'$ 为 $(CH_3C(O)CHC(O)CH_3)^-$ 且 X 为氯或 CH_3CN 时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 不均为 H 或者不均为甲基; 当 R^2 、 R^4 和 R^6 均为甲基时, R^1 、 R^3 和 R^5 不均为 H; 且当 R^1 、 R^3 和 R^5 均为甲基时, R^2 、 R^4 和 R^6 不均为 H;

当 $Y-L-Y'$ 为 $(CF_3C(O)CHC(O)CF_3)^-$ 且 X 为氯时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 不均为 H 或者不均为甲基; 当 R^2 、 R^4 和 R^6 均为甲基时, R^1 、 R^3 和 R^5 不均为 H; 且当 R^1 、 R^3 和 R^5 均为甲基时, R^2 、 R^4 和 R^6 不均为 H;

当 $Y-L-Y'$ 为 $(CF_3C(O)CHC(O)OEt)^-$ 且 X 为氯时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的环一起不表示 4-异丙基-1-甲基苯;

当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的环一起表示 4-异丙基-1-甲基苯且 X 为氯时, $Y-L-Y'$ 既不是

$(3-OCH_3-4-OH-PhCHCHC(O)CHC(O)CHCH-3-OCH_3-4-OH-Ph)^-$ 、

$(3-OCH_3-4-OCH_3-PhCHCHC(O)C(CH_3)C(O)CHCH-3-OCH_3-4-OCH_3-Ph)^-$ 、

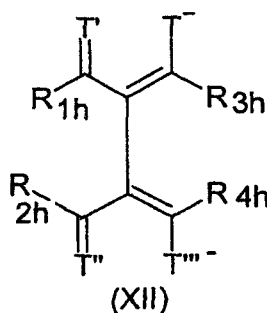
$(3-OCH_3-4-COOCH_3-PhCHCHC(O)CHC(O)CHCH-3-OCH_3-4-COOCH_3-$

$Ph)^-$ 、 $(4-OH-PhCHCHC(O)CHC(O)CHCH-4-OH-Ph)^-$, 也不是 $(3-OCH_3-4-$

$OCH_3-PhCHCHC(O)CHC(O)CHCH-3-OCH_3-4-OCH_3-Ph)^-$ 。

2. 如权利要求 1 中所述的化合物, 其中 m 为 0。

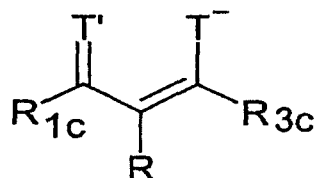
3. 如权利要求 1 中所述的化合物, 其中 $Y-L-Y'$ 为



其中 T、T'、T''和 T'''均为 O;

R_{1h} 、 R_{2h} 、 R_{3h} 、 R_{4h} 独立地选自 H、(C₁-C₆)烷基和苯基。

4. 如权利要求 1 中所述的化合物, 其中 Y-L-Y'为



其中 T 和 T'为 O, 且 R、 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地选自 H、(C₁-C₆)烷基和苯基。

5. 如权利要求 4 中所述的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中之一为苯基, 其它基团为 H。

6. 如权利要求 4 或 5 中所述的化合物, 其中 R 为 H 或(C₁-C₆)烷基, 且 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为(C₁-C₆)烷基或苯基。

7. 如权利要求 6 中所述的化合物, 其中 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为苯基。

8. 如权利要求 6 中所述的化合物, 其中 R 为 H 且 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为(C₁-C₆)烷基或苯基。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的应用。

10. 药物组合物, 包含根据权利要求 1 至 8 中任一项的式(I)化合物和一种或多种可药用赋形剂。

11. 制备权利要求 1 至 8 中任一项的化合物的方法, 所述方法包括使任选为二聚体形式的式 $[(\eta^6-C_6(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)(R^5)(R^6))RuX_2]$ 的化合物与 Y-L-Y'在适于反应的溶剂中反应, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、Y'和 L 如权利要求 1 所定义。

钌的抗癌络合物

本发明涉及钌(II)化合物、其在医学、特别是用于治疗和/或预防癌症中的应用以及制备它们的方法。

某些钌(II)络合物已经被提议用于治疗癌症。例如，US 4980473 公开了据说可用于治疗个体中肿瘤细胞的钌(II)和钴(III)的 1,10-菲咯啉络合物。

一些其它已经证明表现出抗肿瘤活性的钌(II)和钌(III)络合物在 Guo 等人, *Inorganica Chimica Acta*, 273(1998),1-7 中有所提及, 特别是反式- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ 、反式- $[\text{RuCl}_4(\text{咪唑})_2]$ 和反式- $[\text{RuCl}_4(\text{吡唑})_2]$ 。Clarke 等人已经综述了钌络合物的抗癌活性、特别是抗转移活性: *Chem. Rev.*, 1999, 99, 2511-2533。Sava 还在“Metal Compounds in Cancer Therapy(癌症治疗中的金属化合物)”, S P Fricker 编辑, Chapman 和 Hall, 伦敦 1994, 第 65-91 页中综述了抗转移活性。

Dale 等人, *Anti-Cancer Drug Design*, (1992), 7, 3-14 中描述了钌(II)的甲硝哒唑络合物即 $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2(\text{甲硝哒唑})]$ 以及其对 DNA 和 *E. coli* 生长速率的影响。甲硝哒唑使含氧量低的肿瘤细胞对放射敏感, 并且似乎是 Dale 等人所述络合物的要素。Dale 等人没有指出该络合物在缺少甲硝哒唑配体时完全有效。

Krämer 等人, *Chem Eur J.*, 1996, 2, No.12, 第 1518-1526 页公开了钌与氨基酯的半夹心络合物。

Bennett 等人, *Canadian Journal of Chemistry*, (2001), 79, 655-669 公开了某些具有乙酰丙酮化物配体的钌(II)络合物。

Oro 等人, *J Chem Soc, Dalton Trans*, (1990), 1463 描述了含 η^6 -对异丙基苯甲烷和乙酰丙酮化物配体的钌(II)络合物。

WO 01/30790 公开了钌(II)化合物及其作为抗癌剂的应用。这些化合物具有中性 N-供体配体, 并且所得钌络合物通常带有正电荷。

WO 02/02572 还公开了具有抗癌细胞系活性的钌(II)化合物。同样该络合物通常带有正电荷。公开了含二齿配体的络合物, 所述二齿配体为中性二胺配体。

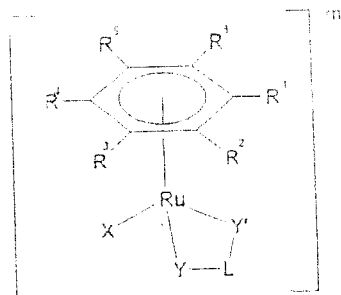
Chen 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 第 124 卷第 12 期第 3064 页, (2002) 描述了钌络合物与鸟嘌呤碱基结合的机理。该结合模型要求络合物中存在二胺配体的 NH 键, 以与鸟嘌呤碱基氢键结合。类似地, Morris 等人, *J. Med. Chem.*, 第 44 卷第 3616-3621 页, (2001) 描述了钌(II)络合物与鸟嘌呤碱基结合的选择性。

需要一种可用于替换目前可得化合物的新的抗癌化合物。

另外, 还需要能结合不同 DNA 碱基的化合物。结合不同的 DNA 碱基可提供一种对耐药肿瘤细胞活性增强的化合物。

本发明提供了一类新的具有抗肿瘤活性的钌(II)络合物。

根据本发明, 提供了式(I)的钌(II)化合物:



(I)

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、卤素、 CO_2R^7 、 $CONR^8R^9$ 、 COR^{10} 、 SO_3G 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、芳氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 $-N=N-R^{13}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、芳基或芳烷基, 其中后两个基团的芳族环上任选地被一个或多个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基、卤素、 CO_2R^{7a} 、 $CONR^{8a}R^{9a}$ 、 COR^{10a} 、 SO_3G' 、 $SO_2NR^{11a}R^{12a}$ 、芳氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 $-N=N-R^{13a}$ 、 $NR^{14a}R^{15a}$ 的基团取代, 或者 R^1 和 R^2 与它们

所连接的环一起表示含有达三个 3 至 8 元碳环或杂环的饱和或不饱和碳环或杂环基团, 其中每个碳环或杂环可以与一个或多个其它碳环或杂环稠合, 并且其中每个环可任选地被一个或多个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基、卤素、 CO_2R^{7b} 、 $CONR^{8b}R^{9b}$ 、 COR^{10b} 、 SO_3H 、 $SO_2NR^{11b}R^{12b}$ 、芳氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 $-N=N-R^{13b}$ 、 $NR^{14b}R^{15b}$ 或 (C_1-C_6) 烷氧基的基团取代;

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 、 R^{7b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 、 R^{10b} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 、 R^{13b} 、 R^{14b} 和 R^{15b} 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基或芳烷基;

X 为中性或带有负电荷的 O-、N-或 S-供体配体或卤素;

G 和 G' 独立地选自碱金属(例如钠或钾)、芳基、芳烷基和 (C_1-C_6) 烷基;

Y-L-Y' 为总体带有负电荷的二齿配体, Y 和 Y' 上均带有一定比例的电荷, Y 和 Y' 独立地选自 O、S 或 NR^{16} , 其中 R^{16} 为 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基或芳烷基, 且 L 为连接 Y 和 Y' 的基团, 包括一个或多个选自如下的基团: (C_1-C_6) 亚烷基、 (C_2-C_6) 亚烯基、 (C_2-C_6) 亚炔基、亚芳基、亚芳烷基、亚烷芳基, 所述后六个基团均任选被取代; 亚二茂铁基、Se、Se-Se、S-S、N=N 和 C=O;

m 为 -1、0 或 +1, 且当 m 为 -1 或 +1 时该化合物含有抗衡离子;

式(I)化合物任选地为二聚体形式, 其中两个 L 基团直接连接或者通过含一个或多个 (C_1-C_6) 亚烷基、 (C_2-C_6) 亚烯基、亚芳基、亚芳烷基、亚烷芳基、Se、Se-Se、S-S、N=N 和 C=O 的基团连接, 或者其中 L 带有两个 Y 基团和两个 Y' 基团;

条件是:

当 Y-L-Y' 为 $(CH_3C(O)CHC(O)CH_3)^-$, X 为卤素或 N-供体配体时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的环一起不表示 4-异丙基-1-甲基苯; 当 Y-L-Y' 为 $(CH_3C(O)CHC(O)CH_3)^-$ 且 X 为氯、 $(CH_3)_2SO$ 、 CH_3CN 、吡啶或 $(CH_3C(O)CHC(O)CH_3)^-$ 时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 不均为 H 或者不均为甲基; 当 R^2 、 R^4 和 R^6 均为甲基时, R^1 、 R^3 和 R^5 不均为 H; 且

当 R^1 、 R^3 和 R^5 均为甲基时, R^2 、 R^4 和 R^6 不均为 H; 且

当 $Y-L-Y'$ 为 $(CF_3C(O)CHC(O)CF_3)^-$ 且 X 为氯时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 不均为 H 或者不均为甲基; 当 R^2 、 R^4 和 R^6 均为甲基时, R^1 、 R^3 和 R^5 不均为 H; 且当 R^1 、 R^3 和 R^5 均为甲基时, R^2 、 R^4 和 R^6 不均为 H。

本发明的化合物可以是可药用盐、溶剂化物和/或前药的形式。前药为本发明的化合物的变体, 其可在体内转化为式(I)化合物。

式(I)化合物可具有一个或多个手性中心。当式(I)化合物具有一个或多个手性中心时, 它们可以是单一对映体的形式、可富含一种对映体或者可以是外消旋混合物。

如此处所用的术语“烷基”包括 C_1 至 C_6 烷基, 其可为支链或直链的且可以是开链或当它们为 C_3 至 C_6 基团时可为环状。直链的开链烷基包括例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。支链的开链烷基包括例如 2-丙基、2-丁基和 2-(2-甲基)丙基。环状基团包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。本发明化合物中的烷基可任选被取代。取代基包括一个或多个其它未取代的烷基和/或一个或多个其它取代基, 如例如氰基、硝基、 $-CO_2(C_1-C_6)$ 烷基、卤素、硫羟(SH)、硫醚(例如 $S-(C_1-C_6)$ 烷基)和磺酸。术语“烷氧基”指-O-烷基。术语“烷硫基”指-S-烷基。术语“羟基(C_1-C_6)烷基”和“氨基(C_1-C_6)烷基”分别指被一个或多个羟基(OH)或氨基(NH_2)取代的如上定义的烷基。

术语“链烯基”和“炔基”与术语“烷基”的定义相似, 但是分别指含 2 至 6 个碳原子且包括一个或多个碳-碳双键或一个或多个碳-碳三键的基团。链烯基和炔基可以以与烷基相同的方式任选地被取代。链烯基的实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,4-丁二烯基、环己烯基和环己二烯基。

术语“亚烷基”与术语“烷基”的定义相似, 但是包括 C_2 至 C_6 基团且表示游离基被链中连接的两个或多个(例如二至六个)碳原子隔开的二价类基团。优选亚烷基为直链基团。亚烷基的亚烷基链任选被取代, 优选被一个或多个亚苯基(例如 1,4-亚苯基)和/或-CONR^{1x}-基团和/或-NR^{2x}-基团取

代, 其中 R^{1x} 和 R^{2x} 独立地表示 H、烷基、芳基或芳烷基。优选 R^{1x} 和 R^{2x} 为 H 或 C_1 至 C_3 烷基。术语“亚烯基”和“亚炔基”的定义相似, 分别指含一个或多个碳-碳双键或一个或多个碳-碳三键的二价基团。

如此处定义的术语“芳基”包括芳香族碳环如苯基、萘基和蒽基和杂环如吡啶基、咪唑基、吡咯基和呋喃基。芳基可任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括例如(C_1 - C_6)烷基、氰基、硝基、羟基、卤代(C_1 - C_6)烷基、 $-CO_2$ (C_1 - C_6)烷基、卤素、硫羧(SH)、硫醚(例如 S-(C_1 - C_6)烷基)和磺酸(SO_3H)。术语“芳氧基”指-O-芳基。

术语“杂环”指 3-、4-、5-、6-、7-或 8-(优选 5-、6-或 7-)元的饱和或不饱和环, 其可以是芳香族或非芳香族的, 含有一至三个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 例如吡啶。

术语“亚芳基”指包含芳香族碳环或杂环的二价基团, 且其中游离基位于环的不同位置。亚芳基的实例为 1,4-亚苯基。

术语“芳烷基”指被芳基取代的烷基, 例如苄基。术语“烷芳基”指被烷基取代的芳基, 例如甲基苯基。

术语“亚芳烷基”指可衍生自芳烷基的二价基团, 例如 1-亚甲基-4-苯基。两个游离基中的每个均可位于芳环或烷基上, 或者游离基之一可位于烷基上而另一游离基位于芳环上。术语“亚烷芳基”也相似地定义。

术语亚二茂铁基指衍生自二茂铁($FeCp_2$)的双游离基。每个游离基可位于相同或不同的环上。

术语“卤素”指选自氟、氯、溴和碘的卤素基团。特别优选氯。当 X 在式(I)中为卤素时, 可以理解的是 X 可被视为具有至少一些带负电荷离子的性质, 而不是与钕原子共价结合。确实, 所有的配体 X 可具有一些离子性和一些共价性质。

术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素基团取代的烷基, 例如三氟甲基。

在本发明的化合物中, R^1 和 R^2 与它们在式(I)化合物中所连接的环一起可表示邻位或对位稠合的碳环或杂环体系。 R^1 和 R^2 与它们所连接的环

一起可例如表示全碳环稠环体系, 如含 2 或 3 个稠合碳环的环体系, 例如任选被取代、任选被氢化的萘或蒽。因此, R^1 和 R^2 与它们在式(I)化合物中所连接的环一起可表示稠合的三环, 如蒽或蒽的一、二、三、四或更高级氢化的衍生物。例如, R^1 和 R^2 与它们在式(I)中所连接的环一起可表示蒽、1,4-二氢蒽或 1,4,9,10-四氢蒽。 R^1 和 R^2 与它们在式(I)化合物中所连接的环一起表示的杂环体系的实例包括其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的环一起表示 2,3-苯并呋喃、吲哚或苯并[b]噻吩的化合物。

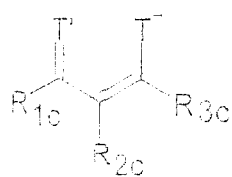
优选地, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和苯基, 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的环一起表示蒽或蒽的氢化衍生物, 所述苯基和蒽或蒽的氢化衍生物任选地被一个或多个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、苯基、苄基、卤素、羧基、 $CO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $CONH_2$ 、 COH 、 $CO(C_1-C_6)$ 烷基、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、苯氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 NH_2 或 (C_1-C_6) 烷氧基的基团取代。更优选地, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 之一为苯基, 其它基团均为 H, 或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的一个或两个为 (C_1-C_6) 烷基, 其它基团为 H, 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的环一起表示蒽或蒽的氢化衍生物。

可以希望本发明的化合物不带电荷, 因为这有助于化合物在体内系统的转运且因此有助于它们的抗癌细胞毒活性。因此在式(I)中, 优选 m 为 0。当 m 为 +1 或 -1 时, 式(I)化合物含有抗衡离子。适宜的抗衡离子包括非亲核性离子如例如 PF_6^- 和 BF_4^- 。

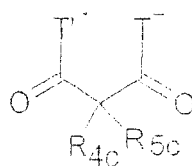
在式(I)化合物中, X 为中性或带有负电荷的 O-、N-或 S-供体配体或者卤素。适宜的配体包括例如 H_2O 、二 $((C_1-C_6)$ 烷基) $S(O)$ 、 (C_1-C_6) 烷基 CO_2^- 或二 $((C_1-C_6)$ 烷基) $C=O$ 。其它配体包括例如 N-供体腈配体(例如式 (C_1-C_6) 烷基 CN 的化合物)和 N-供体吡啶配体, 其中吡啶配体可在吡啶环的一个或多个碳环上任选被例如 (C_1-C_6) 烷基或卤素取代。其它适宜的配体为 (C_1-C_6) 烷基伯胺如甲胺和乙胺。优选 X 为卤素或 CH_3CN , 更优选 X 为氯。

$Y-L-Y'$ 为二齿配体。该配体的总电荷为负电荷, 即当该配体不存在于本发明的络合物中时带有负电荷。该配体可带有一个负电荷或可带有多于

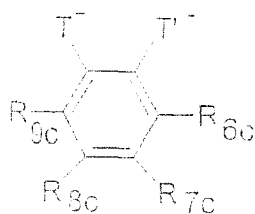
一个的负电荷，例如为二价阴离子。优选地，Y-L-Y'具有一个或两个负电荷。所述电荷可遍布于配体，但是Y和Y'上均带有一定比例的电荷。电荷可归因于通过Y和/或Y'的去质子化或通过电荷由Y向Y'的离域作用或反之亦然而形成的阴离子。优选存在电子通过L共轭所致的电荷由Y向Y'或者由Y'向Y的离域作用。L可包括一个或多个基团，例如L可包括在亚烷基链每个末端具有CO基团的亚烷基。Y-L-Y'优选选自具有下式的配体：



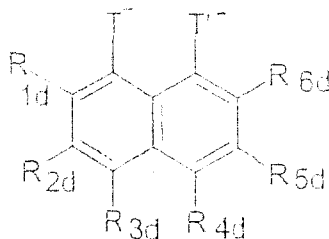
(II)



(III)

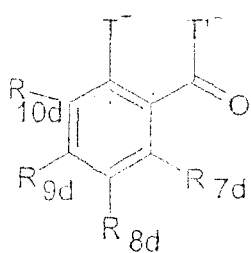


(IV)

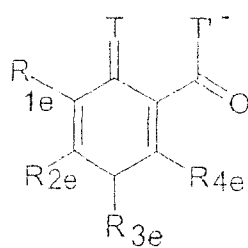


(V)

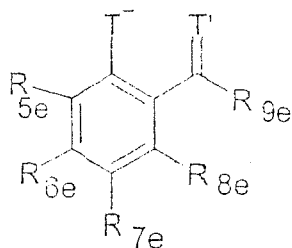
(II) 至 (X):



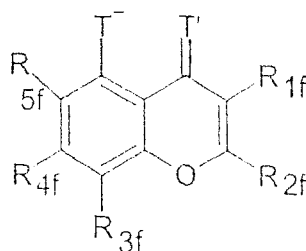
(VI)



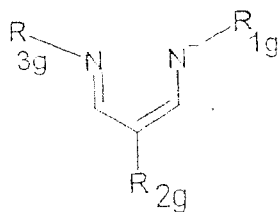
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

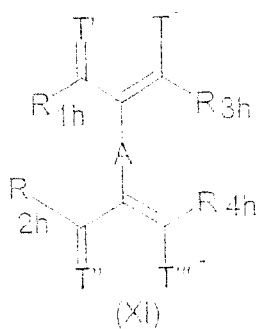
其中:

T 和 T' 独立地选自 O 和 S,

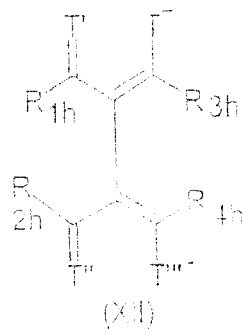
R_{1g} 和 R_{3g} 独立地为 H、(C₁-C₆)烷基、芳基或芳烷基,

R_{1c} 至 R_{5f} (即 R_{1c}、R_{2c}、R_{3c}、R_{4c}、R_{5c}、R_{6c}、R_{7c}、R_{8c}、R_{9c}、R_{1d}、R_{2d}、R_{3d}、R_{4d}、R_{5d}、R_{6d}、R_{7d}、R_{8d}、R_{9d}、R_{10d}、R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}、R_{5e}、R_{6e}、R_{7e}、R_{8e}、R_{9e}、R_{1f}、R_{2f}、R_{3f}、R_{4f} 和 R_{5f}) 以及 R_{2g} 独立地为 H、(C₁-C₆)烷基、芳基、芳烷基, 其中后两个基团任选地被一个或多个独立地选自 (C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、羟基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₆)烷基、芳基、芳烷基、卤素、羧基、CO₂R^{7b}、CONR^{8b}R^{9b}、COR^{10b}、SO₃H、SO₂NR^{11b}R^{12b}、芳氧基、(C₁-C₆)烷硫基、-N=N-R^{13b}、NR^{14b}R^{15b} 和 (C₁-C₆)烷氧基的基团取代, 其中 R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、R^{10b}、R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b} 和 R^{15b} 独立地选自 H、(C₁-C₆)烷基、芳基或芳烷基。

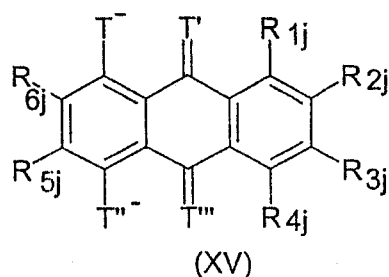
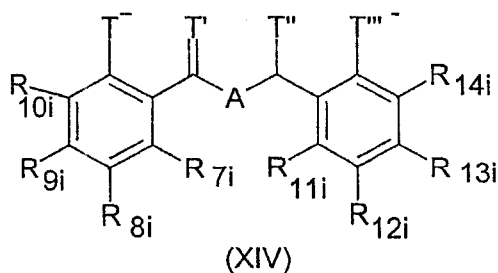
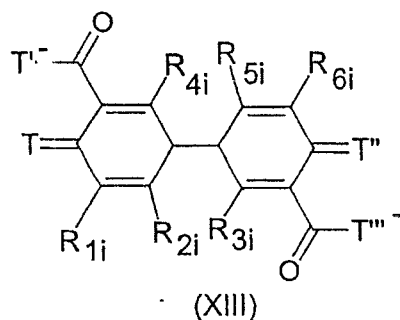
式(I)化合物可以是二聚体的形式, 其也可以定义为双核络合物, 这种络合物含两个钕原子。双核络合物可通过使用含两个相连的配体 Y-L-Y', 以便在两个钕中心之间形成桥的配体得到。因此, 在本发明的另一实施方案中, Y-L-Y' 可选自式(XI)至(XV)的配体:



(XI)



(XII)



其中:

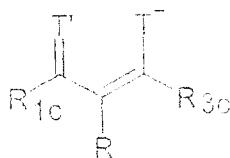
T、T'、T''和T'''独立地选自O和S,

A包括一个或多个选自(C₁-C₆)亚烷基、(C₂-C₆)亚烯基、(C₂-C₆)亚炔基、亚芳基、亚芳烷基、亚烷芳基、亚二茂铁基、Se、Se-Se、S-S、N=N和C=O的基团,

且R_{1h}至R_{6j}(即R_{1h}、R_{2h}、R_{3h}、R_{4h}、R_{1i}、R_{2i}、R_{3i}、R_{4i}、R_{5i}、R_{6i}、R_{7i}、R_{8i}、R_{9i}、R_{10i}、R_{11i}、R_{12i}、R_{13i}、R_{14i}、R_{1j}、R_{2j}、R_{3j}、R_{4j}、R_{5j}和R_{6j})独立地为H、(C₁-C₆)烷基、芳基、芳烷基,其中后两个基团任选地被一个或多个独立地选自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)链烯基、(C₂-C₆)炔基、羟基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₆)烷基、芳基、芳烷基、卤素、羧基、CO₂R^{7b}、CONR^{8b}R^{9b}、COR^{10b}、SO₃H、SO₂NR^{11b}R^{12b}、芳氧基、(C₁-C₆)烷硫基、-N=N-R^{13b}、NR^{14b}R^{15b}和(C₁-C₆)烷氧基的基团取代,其中R^{7b}、R^{8b}、R^{9b}、

R^{10b} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 、 R^{13b} 、 R^{14b} 和 R^{15b} 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基或芳烷基。

特别优选的式(I)化合物是其中 Y-L-Y' 为下式的化合物:



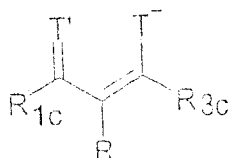
其中:

T 和 T' 独立地为 O 和 S, 且

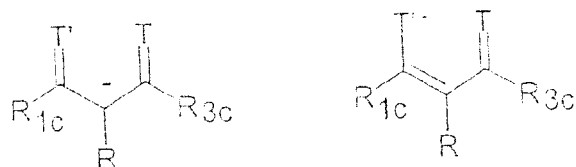
R、 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基, 其中后两个基团任选地被一个或多个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基、卤素、羧基、 CO_2R^{7b} 、 $\text{CONR}^{8b}R^{9b}$ 、 COR^{10b} 、 SO_3H 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11b}R^{12b}$ 、芳氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 $-\text{N}=\text{N}-R^{13b}$ 、 $\text{NR}^{14b}R^{15b}$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基的基团取代, 其中 R^{7b} 、 R^{8b} 、 R^{9b} 、 R^{10b} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 、 R^{13b} 、 R^{14b} 和 R^{15b} 如上定义。甚至更优选地, T 和 T' 均为 O, 且 R、 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为 (C_1-C_6) 烷基或苯基, 所述苯基任选地被 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羧基、 $\text{CO}_2(C_1-C_6)$ 烷基、 CONH_2 、 COH 、 $\text{CO}(C_1-C_6)$ 烷基、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、苯氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 NH_2 或 (C_1-C_6) 烷氧基取代。最优选地, R 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基, 且 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为未取代的 (C_1-C_6) 烷基或任选取代的苯基。

在本发明的化合物中, 优选 Y 和 Y' (包括上述式中的 T、T'、T'' 和 T''') 均为 O。

式(I)化合物和式 Y-L-Y' 的配体可以以一种或多种互变异构形式存在, 所有这些形式均包括在本发明的范围内。例如下式的配体



可以具有以下互变异构形式:



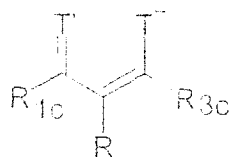
互变异构体的存在和性质取决于 Y-L-Y' 的结构。

特别优选的一组式(I)化合物为其中具有下述含义的那些：

X 为卤素(优选氯)；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和苯基，或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的环一起表示蒽或蒽的氢化衍生物，所述苯基和蒽或蒽的氢化衍生物任选地被一个或多个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、苯基、苄基、卤素、羧基、 $\text{CO}_2(C_1-C_6)$ 烷基、 CONH_2 、 COH 、 $\text{CO}(C_1-C_6)$ 烷基、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、苯氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 NH_2 或 (C_1-C_6) 烷氧基的基团取代；

Y-L-Y' 为：



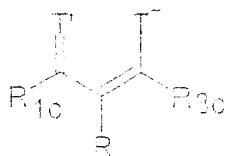
其中 T 和 T' 均为 O，R 为 H 或 (C_1-C_6) 烷基，且 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为 (C_1-C_6) 烷基或苯基，所述苯基任选地被一至三个选自 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、卤素、羧基、 $\text{CO}_2(C_1-C_6)$ 烷基、 CONH_2 、 COH 、 $\text{CO}(C_1-C_6)$ 烷基、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、苯氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 NH_2 或 (C_1-C_6) 烷氧基的基团取代。

另一组优选的式(I)化合物中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 均为 H，或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 之一为苯基而其它基团均为 H，或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的一个或两个为 (C_1-C_6) 烷基且其它基团均为 H，或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的环一起表示蒽或蒽的氢化衍生物；

X 为氯；且

Y-L-Y' 为：



其中 T 和 T' 均为 O, R 为 H, 且 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为 (C₁-C₆) 烷基, 或者 R_{1c} 和 R_{3c} 独立地为未取代的 (C₁-C₆) 烷基或任选取代的苯基。

已经发现本发明的化合物表现出抗癌细胞系的细胞毒活性, 因此可预期显示抗癌活性。该化合物可用于在体外或体内杀死细胞。

因此, 在另一实施方案中, 本发明提供了用于医学的如上所定义的前提条件的式(I)化合物。本发明还策划提供如上所定义的前提条件的用于治疗 and/或预防癌症的式(I)化合物, 以及如上所定义的前提条件的式(I)化合物在治疗和/或预防癌症中的应用。

本发明还提供了如上所定义的前提条件的式(I)化合物在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的应用。

本发明还提供了包含如上所定义的前提条件的式(I)化合物以及一种或多种可药用赋形剂的药物组合物。

本发明的另一方面是治疗 and/或预防癌症的方法, 所述方法包括向个体施用治疗有效量的如上所定义的前提条件的式(I)化合物或本发明的组合物。

本发明的化合物可直接用于对抗肿瘤。备选地或另外地, 该化合物可用于防止或抑制转移 and/或杀死继发的肿瘤。可以理解的是, 防止或抑制转移包括在如此处所用的术语“预防癌症”的范围内。

术语肿瘤包括所有形式的肿瘤细胞生长, 包括肺、肝、血细胞、皮肤、胰腺、胃、结肠、前列腺、子宫、乳房、淋巴腺和膀胱的肿瘤。卵巢肿瘤特别适合于本发明的治疗方法。

本发明的化合物可有效治疗和/或预防由耐其它细胞毒药物如顺铂的细胞引起的肿瘤。

本发明的某些化合物具有令人惊讶的优点, 即它们非选择性地结合鸟嘌呤碱基, 但表现出大致相等的与鸟嘌呤和腺嘌呤结合的亲和力。这种效

应是出人意料的,假定存在氢键所需的N-H基团是结合鸟嘌呤的必要条件。另外,与鸟嘌呤和腺嘌呤结合使化合物具有可能更强的能力,以对肿瘤细胞的耐药性较不敏感。在一个实施方案中,该化合物可用于非选择性地结合鸟嘌呤碱基的方法、优选以大致相等的亲和力结合鸟嘌呤和腺嘌呤碱基的方法中。该方法例如可以是在体内或体外杀死细胞的方法,或者是另一方法如从混合物中分离出鸟嘌呤和腺嘌呤碱基。

本发明还提供了包含一种或多种本发明的化合物以及一种或多种可药用赋形剂的药物组合物。适宜的赋形剂包括稀释剂和/或载体。

本发明的化合物可通过多种途径给药,包括例如口服、胃肠外(例如肌肉内、静脉内或皮下注射)、局部、经鼻或通过缓释微载体给药。因此,适合用于本发明的药物组合物的赋形剂包括盐水、无菌水、乳膏、软膏、溶液、凝胶、糊剂、乳剂、洗液、油、固态载体和气溶胶。

本发明的组合物可配制成单位或亚单位剂量形式,包括例如片剂、胶囊和锭剂,以及含有适用于胃肠外给药形式的组合物的容器。该组合物优选为适于注射的形式。

本发明的化合物和组合物的特定剂量水平取决于多种因素,包括所用具体化合物的生物活性和个体的年龄、体重及性别。可以理解的是,个体可以是人或哺乳动物。

本发明的化合物和组合物可单独或者与其它化合物组合给药。其它化合物可具有能补充本发明化合物活性的生物活性,例如通过提高本发明化合物在杀死肿瘤方面的效果或者通过降低与本发明化合物有关的任何副作用。

在另一实施方案中,本发明提供了一种制备式(I)化合物的方法,所述方法包括使任选为二聚体形式的式 $[(\eta^6\text{-C}_6(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6))\text{RuX}_2]$ 与Y-L-Y'在适于反应的溶剂中反应,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、Y'和L如上述式(I)中所定义。该方法优选包括使任选为二聚体形式的式 $[(\eta^6\text{-C}_6(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6))\text{RuX}_2]$ 与包含Y-L-Y'作为阴离子的盐(例如碱金属盐如钠盐)在0℃至100℃的温度(例如10℃至50℃)下于极性溶

剂如二(C₁-C₆)烷基酮(例如丙酮)或水或其混合物中反应。式(I)化合物可从反应混合物中分离得到,例如通过萃取入极性较弱的溶剂(例如二氯甲烷)中,并且任选纯化(例如通过从适宜溶剂或者两种或多种不同溶剂的混合物中重结晶)。

在本发明的方法中适合用作原料(起始钌络合物)的式[(η -C₆(R¹)(R²)(R³)(R⁴)(R⁵)(R⁶))RuX₂]的适宜化合物可按照 WO 01/30790 和 WO 02/02572 中所述制备。式 Y-L-Y'化合物商购可得,或者可通过本领域技术人员所熟知的途径合成。

现将参考下述非限制性实施例对本发明进行描述。

实施例

A. 合成

实施例 1

[(η -6-对异丙基苯甲烷)RuCl(H₃CCOCHCOCH₃-O.O)]

采用 D. Carmona 等人, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1990,1463-1476 中描述的方法制备实施例 1 的化合物。

将[(η -6-对异丙基苯甲烷)RuCl₂]₂(250mg, 0.41mmol)和乙酰丙酮钠一水合物(150mg, 1.07mmol)于室温(RT)下在丙酮(25ml)中搅拌 50 分钟。之后的萃取步骤包括用旋转蒸发器于真空中除去溶剂、用二氯甲烷萃取产物、用 Whatman No. 541 滤纸过滤、之后再次用旋转蒸发器除去溶剂。将终产物在丙酮/乙醚中重结晶,在 253K 的冷冻箱中放置过夜。收集红色结晶(180mg, 0.48mmol, 59%产率)并于真空中干燥。¹H NMR(CDCl₃): δ 5.43 (d, 2H), 5.18 (d, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.85 (sp, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.30 (d, 6H)。

实施例 2

[(η -6-对异丙基苯甲烷)RuCl(F₃CCOCHCOCF₃-O.O)]

将[(η -6-对异丙基苯甲烷)RuCl₂]₂(250mg, 0.41mmol)和六氟乙酰丙酮钠

(260mg, 1.13mmol)于 RT 下在丙酮(25ml)中搅拌 40 分钟。在使用二氯甲烷进行萃取步骤(参见实施例 1)之后,将终产物溶于乙醚中,将该溶液用旋转蒸发仪浓缩并加入己烷。将容器在 253K 的冷冻箱中放置过夜。收集结晶(277mg, 0.58mmol, 70.7%产率)并于真空中干燥。¹H NMR(CDCl₃): δ 5.86 (s, 1H), 5.63 (d, 2H), 5.36 (d, 2H), 2.88 (sp, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)。

实施例 3

[(η⁶-对异丙基苯甲烷)RuCl(C₆H₅COCHCOC₆H₅-O.O)]

将 1,3-二苯基-1,3-丙二酮(277mg, 1.24mmol)和甲醇钠(62mg, 1.15mmol)于室温(RT)下在甲醇(30ml)中搅拌 100 分钟。真空中除去溶剂,将产物用乙醚洗涤,然后用旋转蒸发仪于真空中除去乙醚。将所得钠盐(210mg, 0.85mmol, 73.9%产率)和[(η⁶-对异丙基苯甲烷)RuCl₂]₂(240mg, 0.39mmol)于 RT 下在丙酮(25ml)中搅拌 40 分钟。在使用二氯甲烷进行萃取步骤(参见实施例 1)之后,将终产物溶于丙酮中,用旋转蒸发仪浓缩并加入乙醚。将该溶液在 253K 的冷冻箱中放置过夜。收集结晶(238mg, 0.48mmol, 61.8%产率)并在真空中干燥。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.88(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.36(m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.57 (d, 2H), 5.30 (d, 2H), 3.01 (sp, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (d, 6H)。

实施例 4

[(η⁶-对异丙基苯甲烷)RuCl((CH₃)₃CCOCHCOC(CH₃)₃-O.O)]

将 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮(299mg, 1.62mmol)和甲醇钠(68mg, 1.26mmol)于 RT 下在甲醇(40ml)中搅拌 5 小时。用旋转蒸发仪于真空中除去溶剂和过量的液态原料。将所得钠盐(233mg, 1.13mmol, 89.6%产率)和[(η⁶-对异丙基苯甲烷)RuCl₂]₂(258mg, 0.42mmol)于 RT 下在丙酮(25ml)中搅拌 40 分钟。在使用二氯甲烷进行萃取步骤(参见实施例 1)之后,将残余物溶于乙醚中,用旋转蒸发仪浓缩并加入己烷。将溶液在 253K 的冷冻箱中放置过夜。收集结晶(215mg, 0.47mmol, 56.0%产率)并于真空中干燥。¹H

NMR(CDCl₃): δ 5.38 (d, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.10 (d, 2H), 2.88 (sp, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (d, 6H), 1.10 (s, 18H)。

实施例 5

$[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5)\text{RuCl}(\text{H}_3\text{CCOCHCOCH}_3\text{-O,O})]$

将 $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5)\text{RuCl}_2]_2$ (250mg, 0.38mmol)于水(25ml)中回流 2 小时。将温度降至沸点以下, 加入乙酰丙酮钠一水化物(141mg, 1.01mmol)。将该溶液搅拌 30 分钟, 趁热过滤。用旋转蒸发仪于真空中除去溶剂。在使用二氯甲烷进行萃取步骤(参见实施例 1)之后, 将残余物溶于少量丙酮中, 加入乙醚直至出现沉淀。将容器在 253K 的冷冻箱中放置 6 天。收集产物(65mg, 0.16mmol, 21.3%产率)并于真空中干燥。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.67(m, 2H), 7.45(m, 3H), 5.83(m, 2H), 5.75(m, 3H), 5.10 (s, 1H), 1.83 (s, 6H)。

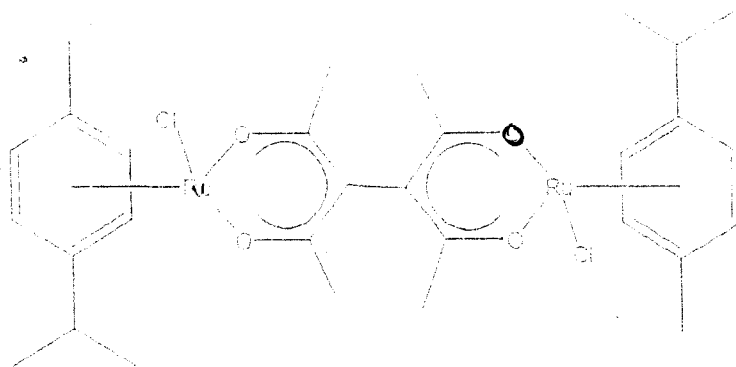
实施例 6

$[(\eta^6\text{-对异丙基苯甲烷})\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{H}_3\text{CCOCHCOCH}_3\text{-O,O})]\text{BF}_4$

将实施例 1 的化合物(144mg, 0.39mmol)与 AgBF₄(72mg, 0.37mmol)在乙腈(20ml)中搅拌过夜。将所得溶液用玻璃棉过滤, 并用旋转蒸发仪于真空中除去溶剂。将残余物溶于最少量的丙酮中, 加入乙醚直至出现沉淀。将烧瓶在 253K 的冷冻箱中放置 4 天。收集结晶(149mg, 0.32mmol, 87.1%产率)并于真空中干燥。¹H NMR(CDCl₃): δ 5.74 (d, 2H), 5.48 (d, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.85 (sp, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.33 (d, 6H)。

实施例 7

$[(\eta^6\text{-对异丙基苯甲烷})\text{RuCl}(\text{H}_3\text{CCOCCOCH}_3\text{-O,O})]_2$



四齿配体四乙酰基乙烷的制备已经由 Robert. G. Charles 在 *Organic Syntheses* (1959), 39, 61 中进行了报导。使四乙酰基乙烷(208mg, 1.05mmol)与 21ml 0.1M KOH 的甲醇溶液在水中反应 2 小时。蒸发除去溶剂, 将盐溶于丙酮中。将[(对异丙基苯甲烷)RuCl₂]₂(643mg, 1.05mmol)加入溶液中, 使混合物反应 3 小时。蒸发除去溶剂, 残余物用 CH₂Cl₂ 萃取。过滤并蒸发溶剂, 得到纯的双核络合物(550mg, 71%), 从丙酮中重结晶。

B.生物学数据

1. Ru 化合物的试验方案

用 24 孔板试验化合物。将生长于烧瓶中的细胞在细胞刚开始融合之前收集, 用血细胞计数器计数, 并用培养基稀释至浓度为 1×10^4 个细胞/ml。然后将细胞以 1×10^4 细胞/孔(即每孔加入 1ml 稀释的细胞悬液)的密度接种于 24 孔板中。随后将细胞留置板中生长 72 小时, 然后加入本发明的化合物。

称取 Ru 络合物, 用去离子水和 0.5%w/w DMSO 配制成浓度为 1mg/ml。将适当体积的 Ru 溶液加入 5ml 培养基中, 配制成每种药物浓度为 100 μ M。然后将该 100 μ M 溶液连续稀释, 配制成 10 μ M、1 μ M 和 0.1 μ M 的溶液。

从细胞中除去培养基, 替代以 1ml 的配有药物的培养基。每个浓度一式两份进行。每板留有一组对照孔, 它们含有不含药物的培养基和 0.5% w/w DMSO。

使细胞暴露于药物达 24 小时, 然后用磷酸盐缓冲盐水洗涤, 随后加入

新鲜培养基。

在使用 Coulter 计数器计数之前,使它们另外生长 3 天。

用于计数的细胞的制备:

除去培养基,并向细胞加入 1ml PBS。

加入 250 μ l 胰蛋白酶,将细胞留置培养箱中几分钟,使单层脱离。

一旦受胰蛋白酶消化,即在每孔加入 250 μ l 培养基以中和胰蛋白酶。

将 200 μ l 该悬液加入 10ml NaCl 中进行计数。

2.结果

采用上述方案,在 A2780 卵巢癌细胞系中试验了多种本发明的化合物,当根据该方案试验时,本发明的化合物的 IC₅₀ 低于 150 μ M,优选低于 100 μ M,更优选低于 50 μ M。结果如下:

化合物(实施例编号)	IC ₅₀ (μ M)
1	19
2	>100
3	11
4	14
5	21
6	22
7	-

C. NMR 数据

通过 NMR 研究了本发明化合物与 DNA 碱基结合的能力,结果示于附图,其中:

图 1 是摩尔比分别为 1.3:1:1 的鸟苷:腺苷:实施例 1 化合物的混合物在 10% D₂O/90% H₂O 中的 500MHz ¹H NMR 谱图。

图 2 显示了图 1 给出的 ¹H NMR 谱图中区域 5.1-5.4ppm 和 7.9-8.6ppm 的放大图。

在图 2 中, 区域 5.1-5.4ppm(右)对应于乙酰丙酮化物配体的中心 CH。峰 a 和 b 对应于腺苷加合物, 峰 c 对应于鸟苷加合物。在区域 7.9-8.6ppm(左)中, 出现了腺苷的 H2 和 H8 质子以及鸟苷的 H8 质子的峰。可见, 腺苷和鸟苷均与实施例 1 的化合物形成了加合物(结合标记)。显示了核苷核碱基部分(A 和 G)的原子标记图解。

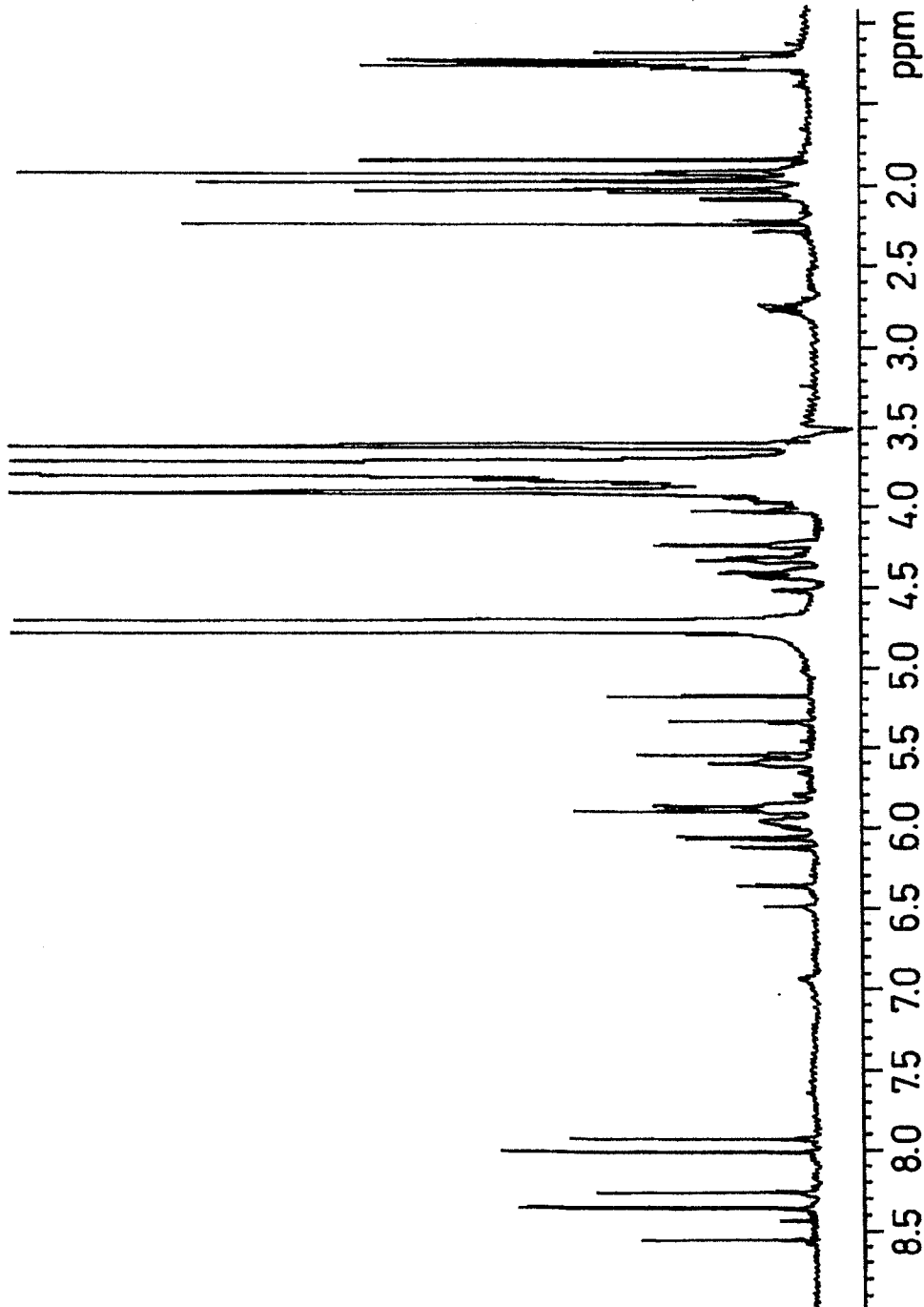


图 1

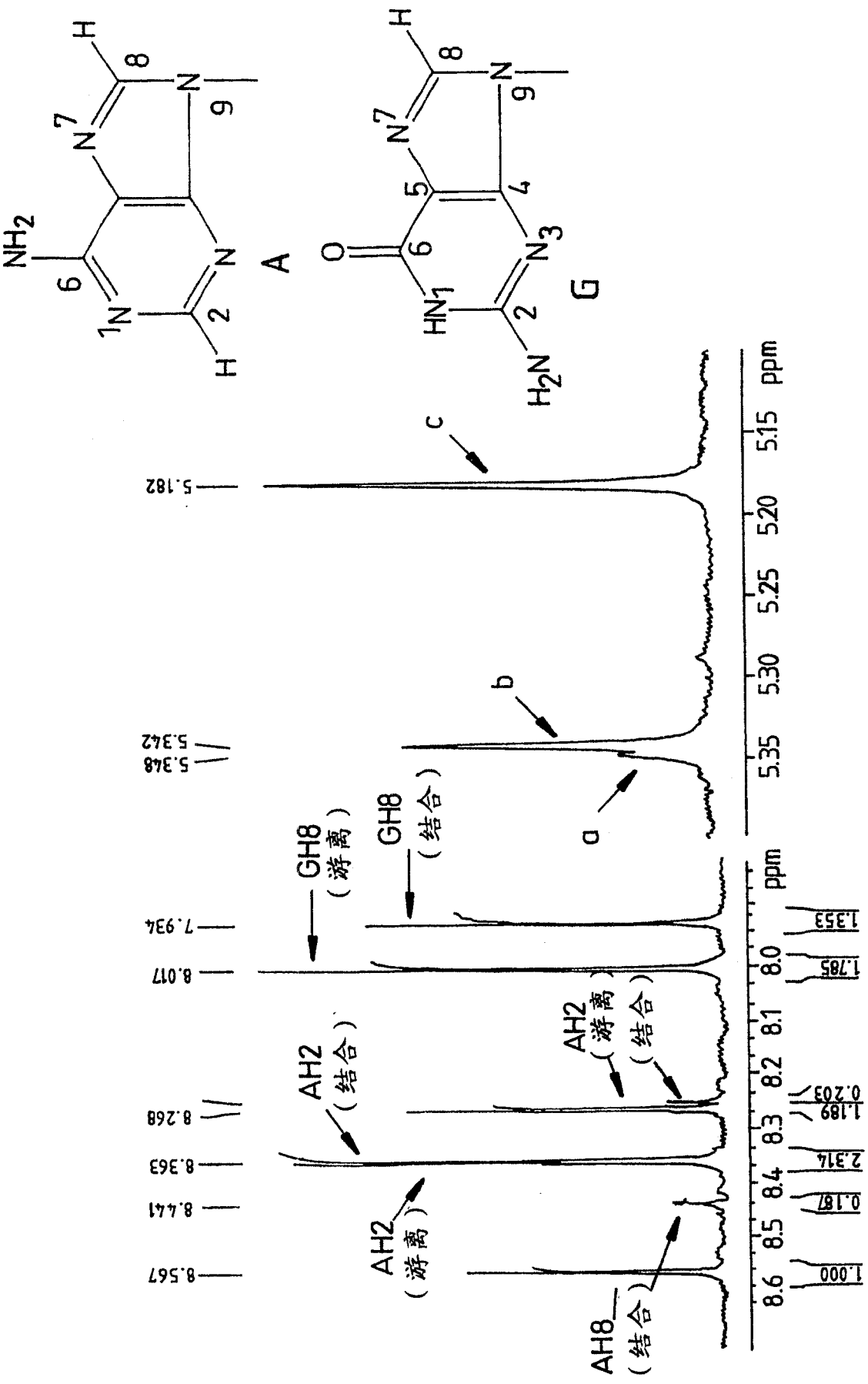


图 2