(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07F 19/00

(11) 공개번호 특2001-0112343
(43) 공개일자 2001년12월20일

(21) 출원번호 10-2001-7011819
(22) 출원일자 2001년09월17일
번역문 제출일자 2001년09월17일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2000/00294
(86) 국제출원출원일자 2000년03월17일
(87) 국제공개번호 WO 2000/56743
(87) 국제공개일자 2000년09월28일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/125,166 1999년03월19일 미국(US)

(71) 출원인 아노르메드 인코포레이티드
추후제출
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이2와이 1엔5 랭글리 20353-64쓰 에비뉴 200

(72) 발명자 프릭커사이먼
캐나다브리티쉬콜럼비아브이2제트1에이6랭글리237에이스트리트5882
에이브람스마이클제이.
미국워싱톤주98240커스터스턴로드9543
브릿저개리
미국워싱톤주98225벨링햄사우쓰가든스트리트445
스컬지레나토
미국워싱톤주98230블레인쉬어워터로드
베어드아이언
캐나다브리티쉬콜럼비아브이5엑스4에이치7뱅쿠버인버니스스트리트7972
카메론베쓰알.
캐나다브리티쉬콜럼비아브이3에이5씨1랭글리피프티퍼스트애브뉴20910

(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 금속 착화합물을 포함하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I

$[M_a (X_b L)_c Y_d Z_e]^{n\pm}$

위의 화학식 I에서,

M은 금속 이온 또는 금속 이온의 혼합물이고,

X는 양이온 또는 양이온의 혼합물이며,

L은 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 2개 이상의 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 리간드의 혼합물이고,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이며,

Z는 할라이드 또는 슈도할라이드 이온 또는 할라이드 이온과 슈도할라이드 이온과의 혼합물이고,

a는 1 내지 3이며,

b는 0 내지 12이고,

c는 0 내지 18이며,

d는 0 내지 18이고,

e는 0 내지 18이며,

n은 0 내지 10이고,

단 c, d 및 e 중의 하나 이상은 1 이상이며,

c가 0인 경우, b는 또한 0이고,

a가 1인 경우, c, d 및 e는 9 이하이며,

a가 2인 경우, c, d 및 e는 12 이하이다.

대표도

도 1

색인어

수화된 금속 착화합물, 산화질소 과다 생성, 반응성 산소 종, 종양 성장 억제, 루테늄.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 약제학적 조성물 및 체내에서 산화질소를 포함하는 반응 산소 종의 국소 고농도의 과다생성에 의해 야기되는 질환 또는 이와 관련된 질환에 대한 활성을 갖는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

산화질소(NO)는 사람 및 기타 포유동물의 체내에서 여러 가지의 중요한 역할을 한다. 예를 들면, NO는 혈압 조절에서 중요한 역할을 한다. 이는 신경전달물질로서 작용한다. 이는 혈소판 응집을 억제하는 역할(혈전증 및 혈관의 차단에 중요)을 하며, 세포성색전에 중요한 역할(종양과의 파이팅(fighting)에 중요)을 한다. 그러나, NO의 과다 생성은 혈관/혈압 증진 질환, 예를 들면, 패혈성 쇽, 후-허혈성 뇌 손상, 편두통 및 투석 유도 신장 저혈압, 면역병리학적 질환, 예를 들면, 염증 및 패혈증 이종 이식 거부에서 간 손상, 이식대 숙주 질환, 당뇨병 및 상처 치유, 신경 변성 질환, 예를 들면, 뇌 허혈증, 외상, 만성 간질, 알츠하이머병, 헌팅톤병 및 AIDS 치매 합병증 및 치료, 예를 들면, 재협착증 수반 혈관형성 치료 및 2차 저혈압 수반 사이토킨 치료의 부작용을 포함하는 다수의 질환 상태와 관련되어 있다.

이들 질환 상태에서 산화질소 또는 기타 반응성 산소 종의 약리학적 개질은 매우 이로운 것으로 증명되어야 한다.

NO의 과다 생성과 관련된 상기 언급된 질환 중의 하나는 패혈성 쇽이다. 이는 국소 패혈증 또는 엔도독혈증(높은 국소 수준의 박테리아 엔도톡신)에 의해 촉진된다. 그 결과는 마크로파지, 림프구, 내피 세포 및 이들 세포에 의한 사이토킨 생성에 의해 매개되어 NO를 추가로 생성시킬 수 있는 기타 세포 형태의 활성화이다. 활성화된 마크로파지는 혈관의 확장을 야기하는 과다한 NO를 생성시키며 국부 혈관 손상 및 혈관 붕괴를 초래한다. 이러한 혈관 보전의 파괴는 혈액동력학적 지혈의 붕괴를 초래할 정도로 크고, 결국에는 사망을 초래한다.

이러한 질환에서 산화질소의 약리학적 개질의 현 이상은 패혈성 쇽의 매개물질, 예를 들면, 사이토킨, 엔도톡신 및 혈소판 활성화 인자(PAF)의 처리에 근거를 둔다. 접근은 사이토킨에 대한 항체, 예를 들면, 리포폴리사카라이드(그램 음성 박테리아에 의해 생성되는 엔도톡신)에 대한 종양 괴사 인자(TNF) 수용체 길항제, 예를 들면, 인터류킨 I(IL-1) 항체 및 PAF 길항제의 사용을 포함한다. 인자 중재 패혈성 쇽에 챌린지하면서 이러한 모든 접근은 질환의 원인 또는 근거를 처리하여 시도되지 않았다. NO를 근거한 최근의 진보는 NO 신타제 효소, 예를 들면, N^G-모노메틸-L-아르기닌(L-NMMA)의 억제제가 NO 생성을 억제하므로 패혈성 쇽의 치료 및 질환과 관련된 기타 NO 과다 생성의 치료에 유용할 수 있다는 제안을 유도했다. 이들 억제제는 동물 모델 및 예비 임상 연구에서 몇몇 유용성이 제시되었으나, 체내에서 전체 NO 합성을 바람직하지 않게 억제하는 단점을 갖는다.

본 발명의 목적은 체내에서 NO 및 기타 반응성 산소 종의 수준을 조절할 수 있는 신규한 조성물을 제공하는 것이다. 기타 반응성 종의 예는 수퍼옥사이드, 하이드록실 라디칼, 퍼옥사이드, 퍼옥시니트라이트, 및 질소 함유 단백질 부가물의 기타 산화물을 포함한다. 본 명세서에 기술된 금속 착화합물의 조성물은 스캐빈징(scavenging)에 의한 이들 유해한 종의 수준 저하에 중요한 역할을 수행할 수 있다.

발명의 상세한 설명

몇몇 금속 착화합물이 사람 또는 기타 포유동물의 질환의 치료용 약제학적 조성물에서 공지되어 있다. 예를 들면, 백금과 루테륨의 특정 착화합물은 암의 치료에 사용되거나 지시되어 있다. 그러나, 금속 착화합물은 이전에는 반응성 산소 종의 과다 생성(NO의 과다 생성을 포함)에 관련된 질환의 치료에서 언급되어 있지 않다.

본 발명은 NO 수준 및 질환과 관련되는 경우 기타 반응성 산소 종을 감소시키기 위한 약제의 제조시 NO와의 배위 부위가 하나 이상인 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물의 용도를 제공한다.

화학식 I

$$[M_a (X_b L)_c Y_d Z_e]^{n\pm}$$

위의 화학식 I에서,

M은 금속 이온 또는 금속 이온의 혼합물이고,

X는 양이온 또는 양이온의 혼합물이며,

L은 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 2개 이상의 상이한 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 리간드의 혼합물이고,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이며,

Z는 할라이드 또는 슈도할라이드 이온, 또는 할라이드 이온과 슈도할라이드 이온의 혼합물이며,

a는 1 내지 3이고,

b는 0 내지 12이며,

c는 0 내지 18이고,

d는 0 내지 18이며,

e는 0 내지 18이고,

n은 0 내지 10이며,

단 c, d 및 e 중의 하나 이상은 1 이상이고,

c가 0인 경우, b는 또한 0이며,

a가 1인 경우, c, d 및 e는 9 이하이고,

a가 2인 경우, c, d 및 e는 12 이하이다.

본 명세서에서 " 착화합물" 은 중성 착화합물 또는 음이온성 또는 양이온성 종을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 " 족" 은 각각의 족의 원소가 유사한 물리적 및 화학적 특성을 갖는 주기율표의 수직 컬럼으로서 이해된다. 주기율표의 정의는 문헌[참조: Mendeleev; Chamber Dictionary of Science and Technology, 1974 Published by W & R Chambers Ltd.]에 기술되어 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물의 명명은 관용명에 근거한다. 문헌[참조: American Chemical Abstracts Service(American Chemical Society)]에 따른 화합물의 명명은 또는 표 5에 제공되어 있다.

또한, 본 발명은 사람 또는 기타 포유동물의 질환과 관련되는 경우 반응성 산소 종을 감소시키는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.

또한, 본 발명은 반응성 산소 종이 과다 생성되는 질환의 치료를 위한 약제의 제조시 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 사람 또는 기타 포유동물의 질환과 관련되는 경우 산화질소를 감소시키는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 사람 또는 기타 포유동물에서 NO의 과다 생성시 초래되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

화학식 I이 음이온성 종인 경우, 양이온이 또한 존재할 수 있다. 화학식 I이 양이온성 종인 경우, 음이온이 또한 존재할 수 있다. 금속 착화합물은 수화될 수 있다.

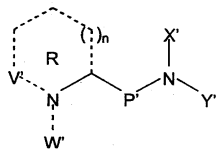
바람직하게는, M은 제1, 제2 또는 제3 전이 금속 이온이다. 예를 들면, M은 Rh, Ru, Os, Mn, Co, Cr 또는 Re 이온이고, 바람직하게는 Rh, Ru 또는 Os 이온이다.

적합하게는, M은 산화상태(III)이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 금속 이온, 예를 들면, 루테늄이 산화상태(III)인 경우, NO와 결합하는 속도가 산화상태(II)를 사용하는 경우보다 더 빠르다는 것을 발견하였다.

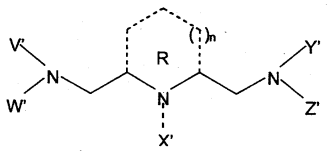
X는 양이온, 예를 들면, 1가, 2가 또는 3가 양이온일 수 있다. 적합한 양이온은 H^+, K^+, Na^+, NH_4^+ 또는 Ca^{2+} 일 수 있다. 편리하게는, X는 H^+, K^+ 또는 Na^+ 일 수 있다.

바람직하게는, L은 화학식 A 및 B의 폴리아미노카복실레이트 리간드이다.

화학식 A



화학식 B



위의 화학식 A 및 B에서,

V', W', X', Y' 및 Z'는 독립적으로 H, 페닐, 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록시, C_{1-6} 알킬티올, C_{1-6} 알킬아릴, C_{1-6} 알킬헤테로아릴, C_{1-6} 알킬헤테로사이클릴 및 이들의 유도체로부터 선택된다.

바람직한 알킬헤테로사이클릭 그룹은 피리디닐메틸렌, 피라지닐메틸렌, 피리미디닐메틸렌이다.

방향족 및 헤테로 방향족 그룹은 적합하게는 단일 또는 다중 위치에서 할라이드, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시아릴 또는 벤질옥시, 하이드록시, C_{1-6} 하이드록시알킬, 티올, 카복실산, 카복시알킬C_{1-6} , 카복스아미드, 카복스아미도알킬C_{1-6} , 아닐리드로 치환될 수 있다.

P'는 CH_2, $(CH_2)_2$, $CHOHCH_2$, $CH(OC_{1-6}$ 알킬$)CH_2$이다.

V', W', X', Y' 및 Z'는 또한 메틸렌카복실산, 메틸렌카복시C_{1-6} 알킬, 메틸렌카복스아미드C_{1-6} 알킬 또는 헤테로사이클릴, 메틸렌카복스아닐리드, 아미노산 또는 펩타이드의 메틸렌카복스아미도 유도체, 메틸렌하이드록삼산, 메틸렌 포스폰산, C_{1-6} 알킬티올일 수 있다.

상기 화학식 A 및 B에서, 리간드는 임의로 헤테로사이클릭 환 R(n=0 또는 1)과 융합될 수 있다. 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 피리딘, 피리미딘, 피라진, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸이다.

보다 바람직하게는, L은 리간드, 예를 들면, 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda), 에틸렌디아민테트라아세트산(edta), 니트릴로트리아세트산(nta), 디피콜린산(dipic), 피콜린산(pic), 디에틸렌트리-아민펜타아세트산(dtpa), 티오비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(tedta), 디티오에탄비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(dtedta) 및 N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-트리아세트산(hedtra)이다.

바람직하게는, Y는 질소, 산소, 황, 탄소 또는 인 공여체 그룹 함유 리간드이다. 적합한 질소 공여체 그룹은, 예를 들면, 암민, 아민, 니트릴 및 니트라이드 또는 이들의 유도체일 수 있다. 적합한 산소 공여체 그룹은, 예를 들면, 카복실산, 이의 에스테르 또는 유도체, 물, 산화물, 설폭사이드, 수산화물, 아세테이트, 락테이트, 프로피오네이트, 옥살레이트 및 말톨레이트일 수 있다. 적합한 황 공여체 그룹은, 예를 들면, 설폭사이드, 디알킬설파이드, 디티오카바메이트 또는 디티오포스페이트일 수 있다. 적합한 탄소 공여체 그룹은, 예를 들면, 일산화탄소 또는 이소시아나이드일 수 있다. 적합한 인 공여체 그룹은, 예를 들면, 트리알킬포스핀일 수 있다.

Z는 할라이드일 수 있으며, 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이다. 가장 편리하게는, Z는 클로라이드이다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 예는 화학식 II의 임의로 수화된 루테늄 착화합물을 포함한다.

화학식 II

$$[Ru(H_{0-6}\ L^{II})_{1-3}\ Y_{0-2}\ Cl_{0-4}\ ]^{(0-4)\pm}$$

위의 화학식 II에서,

L^{II} 는 화학식 A 및 B에서 언급한 폴리아미노카복실레이트 리간드, 보다 바람직하게는 폴리덴테이트(polydentate) 아미노카복실레이트 리간드, 예를 들면, edta, nta, dipic, pic, edda, 트로폴론, dtpa, hedtra, tedta 또는 dtedta 또는 edta 또는 dtpa의 디아미드(또는 이의 아미드 또는 에스테르 유도체) 또는 이들의 혼합물이고,

Y는 상기 정의한 바와 같고, 예를 들면, 아세틸아세톤(acac) β-디케토네이트, 물, 디메틸설폭사이드(dmso), 카복실레이트, 바이덴테이트(bidentate) 카복실레이트, 카테콜, 코지산, 말톨, 수산화물, 트로폴론, 말론산, 옥살산, 2,3-디하이드록시나프탈렌, 스쿠아르산, 아세테이트, 설페이트 및 글리콜레이트로부터 선택될 수 있다.

숙련가들에게는 리간드 Y에서 본 발명의 범위 이외의 기타 공지된 리간드가 대체될 수 있다는 것이 자명하다.

tedta, dtedta, 및 edta와 dtpa의 디아미드의 제조방법은 각각 다음의 문헌에 기술되어 있다[참조: P Tse & JE Powell, Inorg Chem, (1985), 24, 2727; G Schwartzenbach, H Senner, G Anderegg, Helv Chim Acta 1957, 40, 1886; MS Konings, WC Dow, DB Love, KN Raymond, SC Quay and SM Rocklage, Inorg Chem (1990), 29, 1488-1491; PN Turowski, SJ Rodgers, RC Scarrow and KN Raymond, Inorg Chem (1998), 27, 474-481].

화학식 II의 착화합물이 음이온인 경우, 양이온이 요구될 수 있다. 예를 들면, 화학식 II의 착화합물은 K[Ru(Hedta)Cl]$2H_2O$, [Ru(H_2edta)(acac)], K[Ru(hedtra)Cl]H_2O, K[Ru(dipic)$_2$]H_2O, (H_2pic)[$RuCl_2$(pic)$_2$](Hpic)H_2O, K[Ru(H_2edta)Cl_2]H_2O, K[Ru(Hnta)$_2$]$1/2H_2O$, K[Ru(H_2dtpa)Cl]H_2O, [Ru(Hhedtra)acac]H_2O, [Ru(Hhedtra)trop], [Ru(H_3dtpa)Cl]로 존재한다.

화학식 II의 착화합물은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 II의 임의로 수화된 루테륨 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 III의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 III

$$[M_{1-3}\ Y_{1-18}\ Cl_{0-18}]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 III에서,

Y는 황 공여체 리간드이다.

예를 들면, 이러한 착화합물은 [Ru(mtc)$_3$](mtc=4-모르폴린카보디티오산), $Ru(S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH_2)_3$ $1/2H_2O$로 존재한다.

화학식 III의 착화합물(여기서, Y는 황 공여체 리간드이다)은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 III의 임의로 수화된 착화합물(여기서, Y는 황 공여체 리간드이다)을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 III의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 III

$$[M^{III}{}_{1-3}\ Y^{III}{}_{1-18}\ Cl_{0-18}]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 III에서,

M^{III} 은 루테늄이고,

Y^{III} 는 산소 공여체 리간드, 예를 들면, 아세테이트, 락테이트, 물, 산화물, 프로피오네이트(COEt), 옥살레이트(ox) 또는 말톨레이트(maltol) 또는 이들의 조합물이다.

예를 들면, 화학식 III의 착화합물은 $[Ru_3O(OAc)_6](OAc)$, $[Ru_3O(lac)_6](lac)$, $[Ru_2(OAc)_4]NO_3$, $[Ru_2(OCOEt)_4]NO_3$, $K_3[Ru(ox)_3]$, $[Ru_2(OAc)_4]Cl$, $[Ru(maltol)_3]$로 존재한다.

화학식 III의 몇몇 착화합물은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 III의 임의로 수화된 착화합물(여기서, M^{III} 은 루테늄이고, Y^{III} 는 아세테이트, 락테이트, 산화물, 프로피오네이트 및 말톨레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 산소 공여체 리간드이다)을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 IV의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 IV

$$[RuY^{IV}_{1-9}\ Cl_{1-9}\ ]^{(0-4)\pm}$$

위의 화학식 IV에서,

Y^{IV} 는 질소 공여체 리간드, 예를 들면, 암민, 에틸렌디아민(en), 피리딘(py), 1,10-페난트롤린(phen), 2,2-비피리딘(bipy) 또는 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸(cyclam), 1,4,7-트리아자사이클로노난, 1,4,7-트리아자사이클로노난 트리스 아세트산, 2,3,7,8,12,13,17,18-옥타에틸포르피린(oep) 또는 이들의 조합물이다.

예를 들면, 화학식 IV의 착화합물은 $[Ru(H_3N)_5Cl]Cl_2$, $[Ru(en)_3]I_3$, 트랜스-$[RuCl_2(py)_4]$, $K[Ru(phen)Cl_4]$, $[Ru(cyclam)Cl_2]Cl$, $K[Ru(bipy)Cl_4]$, $[Ru(NH_3)_6]Cl_3$, $[Ru(NH_3)_4Cl_2]Cl$, Ru(oep)Ph로 존재한다.

화학식 IV의 몇몇 착화합물은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 IV의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물(여기서, Y^{IV} 는 en, py, phen, bipy, cyclam 및 oep로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질소 공여체 리간드이다)을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 리간드의 유도체는 숙련가에 의해 제조할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 이외이다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 V의 루테늄 또는 오스뮴의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 V

$$[M_{1-3}\ Y^{V}_{1-18}\ Cl_{0-18}\ ]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 V에서,

Y^{V} 는 위에서 기술한 공여체 리간드, 예를 들면, 암민, dmso, 옥살레이트, bipy, acac 및 메틸 시아나이드의 조합물이다.

예를 들면, 화학식 V의 착화합물은 $[Ru(NH_3)(dmso)_2Cl_3]$, 시스-$[Ru(dmso)_4Cl_2]$, 시스-$[Ru(NH_3)(dmso)_3Cl_2]$, $[Ru(dmso)_3Cl_3]$, $[Os(ox)(bipy)_2]H_2O$, $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]CF_3SO_3$로 존재한다.

후자의 2개의 화합물의 착화합물 이온은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 $[Os(ox)(bipy)_2]$의 임의로 수화된 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 화학식 $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]^+$의 임의로 수화된 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

사용시, 본 발명의 착화합물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물에서 활성 성분으로서 포함된다. 약제학적 조성물은 널리 공지된 원리에 따라 제형화할 수 있으며, 단일 또는 반복 투여량으로 비경구 투여용 액제 또는 현탁제의 형태 또는 캡슐제, 정제, 당의정 또는 기타 고형 조성물 또는 경구 투여용 액제 또는 현탁제로서, 또는 패서리 또는 좌제로 제형화되거나 상기 중의 서방출 형태로 제형화될 수 있다. 액제 또는 현탁제는 단일 또는 반복 거환 주사에 의해 또는 연속 주입에 의해 투여되거나 기타 목적하는 스케쥴로 투여할 수 있다. 적합한 희석제, 담체, 부형제 및 기타 성분은 공지되어 있다. 약제학적 조성물은 통상의 임상 수의학적 방법에 의해 측정된 사람의 경우 1mg 내지 10g/일의 투여량 및 기타 포유동물의 투여량으로 활성 착화합물을 제공하기에 적합한 통상의 약리학적 방법에 따라 결정된 투여량을 함유할 수 있다. 사실상 요구되는 투여량은 체내에서 NO 또는 기타 반응성 산소 종의 과잉 농도와 NO 또는 반응성 산소 종이 질환에 관련되는 경우 반응성 산소 종의 과다 생성을 얼마나 지속시킬 것인지 또는 NO 또는 반응성 산소 종을 얼마나 감소시킬 것인지에 크게 좌우된다.

도면의 간단한 설명

본 발명의 다음의 측면 및 다수의 부수 이점은 첨부되는 도면과 함께 다음의 상세한 설명을 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이다.

도 1은 대조 수준과 비교하여 유효한 산화질소에서의 감소를 반영하는 본 발명의 화합물에 의해 유도된 압력 변화를 도시한 것이다.

도 2는 대조 수준과 비교하여 본 발명의 화합물과 산화질소와의 반응에 따른 유효한 산화질소 농도(μmol/ℓ)를 나타낸 것이다.

도 3은 AMD6245 및 AMD6221에 의한 종양 성장의 억제를 증명한다.

도 4A 내지 도 4G는 기술된 AMD계 화합물에 대한 화학식을 나타낸 것이다.

도 5A 내지 도 5C는 기술된 AMD계 화합물에 대한 화학식을 나타낸 것이다.

본 발명의 도입 및 일반적인 설명

본 발명은 금속 착화합물이 포유동물, 바람직하게는 사람의 질환 치료용 약제학적 조성물로서 유용하게 만드는 충분히 높은 친화도를 갖는 산화질소 결합에 유용한 금속 착화합물에 관한 것이다.

몇몇 금속 착화합물이 포유동물의 질환, 바람직하게는 사람의 질환 치료용 약제학적 조성물에서 공지되어 있다. 예를 들면, 백금과 루테늄의 특정 착화합물은 암의 치료에 사용되거나 지시되어 있다. 그러나, 금속 착화합물은 이전에는 반응성 산소 종의 과다 생성(NO의 과다 생성 포함)에 관련된 질환의 치료에서 언급되어 있지 않다. 본 발명은 NO 수준 및 질환과 관련되는 경우 기타 반응성 산소 종을 감소시키기 위한 약제의 제조시 NO와의 배위 부위가 하나 이상인 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물의 용도를 제공한다.

화학식 I

$$[M_a(X_bL)_cY_dZ_e]^{n\pm}$$

위의 화학식 I에서,

M은 금속 이온 또는 금속 이온의 혼합물이고,

X는 양이온 또는 양이온의 혼합물이며,

L은 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 2개 이상의 상이한 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 리간드의 혼합물이고,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이며,

Z는 할라이드 또는 슈도할라이드 이온, 또는 할라이드 이온과 슈도할라이드 이온의 혼합물이며,

a는 1 내지 3이고,

b는 0 내지 12이며,

c는 0 내지 18이고,

d는 0 내지 18이며,

e는 0 내지 18이고,

n은 0 내지 10이며,

단 c, d 및 e 중의 하나 이상은 1 이상이고,

c가 0인 경우, b는 또한 0이며,

a가 1인 경우, c, d 및 e는 9 이하이고,

a가 2인 경우, c, d 및 e는 12 이하이다.

본 명세서에서 " 착화합물" 은 중성 착화합물 또는 음이온성 또는 양이온성 종을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 " 족" 은 각각의 족의 원소가 유사한 물리적 및 화학적 특성을 갖는 주기율표의 수직 컬럼으로서 이해된다. 주기율표의 정의는 문헌[참조: Mendeleev; Chamber Dictionary of Science and Technology, 1974 Published by W & R Chambers Ltd.]에 기술되어 있다. 본 명세서에서 기술된 화합물의 명명은 관용명에 근거한다. 문헌[참조: American Chemical Abstracts Service(American Chemical Society)]에 따른 화합물의 명명은 표 5에 또한 제공되어 있다.

또한, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 사람의 질환과 관련되는 경우 반응성 산소 종을 감소시키는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.

또한, 본 발명은 반응성 산소 종이 과다 생성되는 포유동물, 바람직하게는 사람의 질환의 치료를 위한 약제의 제조시 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 사람의 질환과 관련되는 경우 산화질소를 감소시키는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 사람에서 NO의 과다 생성시 초래되는 사람의 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

화학식 I이 음이온성 종인 경우, 양이온이 또한 존재할 수 있다. 화학식 I이 양이온성 종인 경우, 음이온이 또한 존재할 수 있다. 금속 착화합물은 수화될 수 있다.

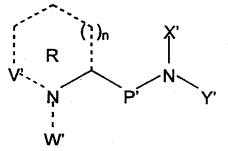
바람직하게는, M은 제1, 제2 또는 제3 전이 금속 이온이다. 예를 들면, M은 Rh, Ru, Os, Mn, Co, Cr 또는 Re 이온이고, 바람직하게는 Rh, Ru 또는 Os 이온이다.

적합하게는, M은 산화상태(III)이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 금속 이온, 예를 들면, 루테늄이 산화상태(III)인 경우, NO와 결합하는 속도가 산화상태(II)를 사용하는 경우보다 더 빠르다는 것을 발견하였다.

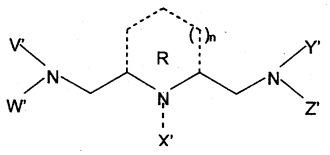
X는 양이온, 예를 들면, 1가, 2가 또는 3가 양이온일 수 있다. 적합한 양이온은 H^+, K^+, Na^+, NH_4^+ 또는 Ca^{2+} 일 수 있다. 편리하게는, X는 H^+, K^+ 또는 Na^+ 일 수 있다.

바람직하게는, L은 화학식 A 및 B의 폴리아미노카복실레이트 리간드이다.

화학식 A



화학식 B



위의 화학식 A 및 B에서,

V', W', X', Y' 및 Z'는 독립적으로 H, 페닐, 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록시, C_{1-6} 알킬티올, C_{1-6} 알킬아릴, C_{1-6} 알킬헤테로아릴, C_{1-6} 알킬헤테로사이클릴 및 이들의 유도체로부터 선택된다.

바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 피리디닐메틸렌, 피라지닐메틸렌, 피리미디닐메틸렌이다. 방향족 및 헤테로 방향족 그룹은 적합하게는 단일 또는 다중 위치에서 할라이드, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시아릴 또는 벤질옥시, 하이드록시, C_{1-6} 하이드록시알킬, 티올, 카복실산, 카복시알킬C_{1-6}, 카복스아미드, 카복스아미도알킬C_{1-6}, 아닐리드로 치환될 수 있다.

P'는 CH_2, $(CH_2)_2$, $CHOHCH_2$, $CH(OC_{1-6}$ 알킬$)CH_2$ 이다.

V', W', X', Y' 및 Z'는 또한 메틸렌카복실산, 메틸렌카복시C_{1-6} 알킬, 메틸렌카복스아미드C_{1-6} 알킬 또는 헤테로사이클릴, 메틸렌카복스아닐리드, 아미노산 또는 펩타이드의 메틸렌카복스아미도 유도체, 메틸렌하이드록삼산, 메틸렌 포스폰산, C_{1-6} 알킬티올일 수 있다.

상기 화학식 A 및 B에서, 리간드는 임의로 헤테로사이클릭 환 R(n=0 또는 1)과 융합될 수 있다. 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 피리딘, 피리미딘, 피라진, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸이다.

보다 바람직하게는, L은 리간드, 예를 들면, 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda), 에틸렌디아민테트라아세트산(edta), 니트릴로트리아세트산(nta), 디피콜린산(dipic), 피콜린산(pic), 디에틸렌트리-아민펜타아세트산(dtpa), 티오비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(tedta), 디티오에탄비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(dtedta) 및 N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-트리아세트산(hedtra)이다.

바람직하게는, Y는 질소, 산소, 황, 탄소 또는 인 공여체 그룹 함유 리간드이다. 적합한 질소 공여체 그룹은, 예를 들면, 암민, 아민, 니트릴 및 니트라이드 또는 이들의 유도체일 수 있다. 적합한 산소 공여체 그룹은, 예를 들면, 카복실산, 이의 에스테르 또는 유도체, 물, 산화물, 설폭사이드, 수산화물, 아세테이트, 락테이트, 프로피오네이트, 옥살레이트 및 말톨레이트일 수 있다. 적합한 황 공여체 그룹은, 예를 들면, 설폭사이드, 디알킬설파이드, 디티오카바메이트 또는 디티오포스페이트일 수 있다. 적합한 탄소 공여체 그룹은, 예를 들면, 일산화탄소 또는 이소시아나이드일 수 있다. 적합한 인 공여체 그룹은, 예를 들면, 트리알킬포스핀일 수 있다.

Z는 할라이드일 수 있으며, 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이다. 가장 편리하게는, Z는 클로라이드이다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 예는 화학식 II의 임의로 수화된 루테늄 착화합물을 포함한다.

화학식 II

$$[Ru(H_{0-6}\ L^{II})_{1-3}\ Y_{0-2}\ Cl_{0-4}\ ]^{(0-4)\pm}$$

위의 화학식 II에서,

L^{II} 는 화학식 A 및 B에서 언급한 폴리아미노카복실레이트 리간드이다.

보다 바람직하게는, L은 폴리덴테이트 아미노카복실레이트 리간드, 예를 들면, edta, nta, dipic, pic, edda, 트로폴론, dtpa, hedtra, tedta 또는 dtedta 또는 edta 또는 dtpa의 디아미드(또는 이의 아미드 또는 에스테르 유도체) 또는 이들의 혼합물이고, Y는 상기 정의한 바와 같고, 예를 들면, 아세틸아세톤(acac) β-디케토네이트, 물, 디메틸설폭사이드(dmso), 카복실레이트, 바이덴테이트 카복실레이트, 카테콜, 코지산, 말톨, 수산화물, 트로폴론, 말론산, 옥살산, 2,3-디하이드록시나프탈렌, 스쿠아르산, 아세테이트, 설페이트 및 글리콜레이트로부터 선택될 수 있다. 숙련가들에게는 리간드 Y에서 본 발명의 범위 이외의 기타 공지된 리간드가 대체될 수 있다는 것이 자명하다.

tedta, dtedta, 및 edta와 dtpa의 디아미드의 제조방법은 각각 다음의 문헌에 기술되어 있다[참조: P Tse & JE Powell, Inorg Chem, (1985), 24, 2727; G Schwartzenbach, H Senner, G Anderegg, Helv Chim Acta 1957, 40, 1886; MS Konings, WC Dow, DB Love, KN Raymond, SC Quay and SM Rocklage, Inorg Chem (1990), 29, 1488-1491; PN Turowski, SJ Rodgers, RC Scarrow and KN Raymond, Inorg Chem (1998), 27, 474-481].

화학식 II의 착화합물이 음이온인 경우, 양이온이 요구될 수 있다. 예를 들면, 화학식 II의 착화합물은 $K[Ru(Hedta)Cl]2H_2O$, $[Ru(H_2edta)(acac)]$, $K[Ru(hedtra)Cl]H_2O$, $K[Ru(dipic)_2]H_2O$, $(H_2pic)[RuCl_2(pic)_2](Hpic)H_2O$, $K[Ru(H_2edta)Cl_2]H_2O$, $K[Ru(Hnta)_2]1/2H_2O$, $K[Ru(H_2dtpa)Cl]H_2O$, $[Ru(Hhedtra)acac]H_2O$, [Ru(Hhedtra)trop], $[Ru(H_3dtpa)Cl]$로 존재한다.

화학식 II의 착화합물은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 II의 임의로 수화된 루테륨 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 III의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 III

$[M_{1-3}\ Y_{1-18}\ Cl_{0-18}\ ]^{(0-6)\pm}$

위의 화학식 III에서,

Y는 황 공여체 리간드이다.

예를 들면, 이러한 착화합물은 [Ru(mtc)$_3$](mtc=4-모르폴린카보디티오산), Ru($S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH_2$)$_3$ 1/2 H_2O로 존재한다.

화학식 III의 착화합물(여기서, Y는 황 공여체 리간드이다)은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 III의 임의로 수화된 착화합물(여기서, Y는 황 공여체 리간드이다)을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 III의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 III

$[M^{III}{}_{1-3}\ Y^{III}{}_{1-18}\ Cl_{0-18}\ ]^{(0-6)\pm}$

위의 화학식 III에서,

M^{III} 은 루테늄이고,

Y^{III} 는 산소 공여체 리간드, 예를 들면, 아세테이트, 락테이트, 물, 산화물, 프로피오네이트(COEt), 옥살레이트(ox) 또는 말톨레이트(maltol) 또는 이들의 조합물이다.

예를 들면, 화학식 III의 착화합물은 [$Ru_3O(OAc)_6$](OAc), [$Ru_3O(lac)_6$](lac), [$Ru_2(OAc)_4$]NO_3, [Ru_2(OCOEt)$_4$]NO_3, K_3[Ru(ox)$_3$], [$Ru_2(OAc)_4$]Cl, [Ru(maltol)$_3$]로 존재한다.

화학식 III의 몇몇 착화합물은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 III의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물(여기서, M^{III} 은 루테늄이고, Y^{III} 는 아세테이트, 락테이트, 산화물, 프로피오네이트 및 말톨레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 산소 공여체 리간드이다)을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 IV의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 IV

$[RuY^{IV}{}_{1-9}\ Cl_{1-9}\ ]^{(0-4)\pm}$

위의 화학식 IV에서,

Y^{IV} 는 질소 공여체 리간드, 예를 들면, 암민, 에틸렌디아민(en), 피리딘(py), 1,10-페난트롤린(phen), 2,2-비피리딘(bipy) 또는 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸(cyclam), 2,3,7,8,12,13,17,18-옥타에틸포르피린(oep) 또는 이들의 조합물이다.

예를 들면, 화학식 IV의 착화합물은 $[Ru(H_3N)_5Cl]Cl_2$, $[Ru(en)_3]I_3$, 트랜스-$[RuCl_2(py)_4]$, $K[Ru(phen)Cl_4]$, $[Ru(cyclam)Cl_2]Cl$, $K[Ru(bipy)Cl_4]$, $[Ru(NH_3)_6]Cl_3$, $[Ru(NH_3)_4Cl_2]Cl$, Ru(oep)Ph로 존재한다.

화학식 IV의 몇몇 착화합물은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 IV의 루테늄의 임의로 수화된 착화합물(여기서, Y^{IV} 는 en, py, phen, bipy, cyclam 및 oep로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질소 공여체 리간드이다)을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 리간드의 유도체는 숙련가에 의해 제조할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 이외이다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 금속 착화합물의 추가의 예는 화학식 V의 루테늄 또는 오스뮴의 임의로 수화된 착화합물을 포함한다.

화학식 V

$$[M_{1-3}\ Y^{v}{}_{1-18}\ Cl_{0-18}\ ]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 V에서,

Y^V 는 위에서 기술한 공여체 리간드, 예를 들면, 암민, dmso, 옥살레이트, bipy, acac 및 메틸 시아나이드의 조합물이다.

예를 들면, 화학식 V의 착화합물은 $[Ru(NH_3)(dmso)_2Cl_3]$, 시스-$[Ru(dmso)_4Cl_2]$, 시스-$[Ru(NH_3)(dmso)_3Cl_2]$, $[Ru(dmso)_3Cl_3]$, $[Os(ox)(bipy)_2]H_2O$, $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]CF_3SO_3$로 존재한다.

후자의 2개의 화합물의 착화합물 이온은 이전에는 약제학적 조성물에서 언급되어 있지 않다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 $[Os(ox)(bipy)_2]$의 임의로 수화된 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 화학식 $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]^+$의 임의로 수화된 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

사용시, 본 발명의 착화합물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 착화합물을 함유하는 약제학적 조성물에서 활성 성분으로서 포함된다. 약제학적 조성물은 널리 공지된 원리에 따라 제형화할 수 있으며, 단일 또는 반복 투여량으로 비경구 투여용 액제 또는 현탁제의 형태 또는 캡슐제, 정제, 당의정 또는 기타 고체 조성물 또는 경구 투여용 액제 또는 현탁제로서 또는 패서리 또는 좌제로 제형화되거나 상기 중의 서방출 형태로 제형화될 수 있다. 액제 또는 현탁제는 단일 또는 반복 거환 주사에 의해 또는 연속 주입에 의해 투여되거나 기타 목적하는 스케쥴로 투여할 수 있다. 적합한 희석제, 담체, 부형제 및 기타 성분은 공지되어 있다. 약제학적 조성물은 사람의 경우 1mg 내지 10g/일의 투여량으로 활성 착화합물을 제공하기에 적합한 통상의 약리학적 방법에 따라 결정된 투여량을 함유할 수 있다. 사실상 요구되는 투여량은 체내에서 NO 또는 기타 반응성 산소 종의 과잉 농도와 NO 또는 반응성 산소 종이 질환과 관련되는 반응성 산소 종의 과다 생성을 얼마나 지속시킨 것인지 또는 NO 또는 반응성 산소 종을 얼마나 감소시킬 것인지에 크게 좌우된다. 본 발명은 이러한 목적에 유용한 기타 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다.

상기 문헌의 인용은 상기 문헌만이 적절한 선행 기술이라는 것은 아니다. 이들 문헌의 내용에 대한 기일 또는 발표에 대한 모든 제시는 본 출원인에게 유용한 정보가 되며, 이들 문헌의 기일 또는 내용의 단정에 대한 허용을 이루지는 않는다. 추가로, 본원에 참고된 모든 문헌은 본 명세서서 내에서 참고문헌으로 전부 혼입된다. 본 명세서에서 사용된 용어는 달리 지시하지 않는 한 당해 분야에서 인지된 의미에 근거하며, 당해 분야의 숙련가들에게 명백히 이해되어야 한다.

실시예

이제, 본 발명을 일반적으로 기술하며, 본 발명은 예시를 위해 제공된 다음의 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이며, 달리 지시하지 않는 한, 본 발명은 이로 한정되는 것은 아니다.

다수의 시판되는 화합물 및 본 발명의 착화합물을 함유하는 문헌에 공지된 경로에 의해 제조된 화합물은 NO와의 배위 능력을 측정하기 위해 시험관내, 시험관내 세포 배양 및 생체 외에서 시험한다. 시험되는 착화합물은 다음과 같다:

실시예	화합물	제조를 위한 문헌 참조
1	$K[Ru(hedta)Cl]2H_2O$	AA Diamantis & JV Dubrawski, Inorg. Chem. (1981) 20:1142-50
2	$[Ru(H_2edta)(acac)]$	AA Diamantis & JV Dubrawski, Inorg. Chem. (1983) 22:1934-36
3	$K[Ru(hedtra)Cl]H_2O$	HC Bajaj & R van Eldik, Inorg. Chem. (1982) 28:1980-3
4	$K[Ru(dipic)_2]H_2O$	NH Williams & JK Yandell, Aust. J. Chem. (1983) 36(12):2377-2386
5	$(H_2pic)[RuCl_2(pic)_2](Hpic)H_2O$	JD Gilbert, D Rose & G Wilkinson, J. Chem. Soc. (A) (1970):2765-9
6	$K[Ru(H_2edta)Cl_2]H_2O$	AA Diamantis & JV Dubrawski, Inorg. Chem. (1981) 20:1142-50
7	$K[Ru(hnta)_2]½H_2O$	MM Taqui Khan, A Kumar & Z Shirin, J. Chem. Research (M), (1986):1001-1009
8	$K[Ru(H_2dtpa)Cl]H_2O$	MM Taqui Khan, A Kumar & Z Shirin, J. Chem. Research (M), (1986):1001-1009
9	$[Ru_3O(lac)_6](lac)$	A Spencer & G Wilkinson, J. Chem. Soc. Dalton Trans (1972):1570-77
10	$[Ru_3O(OAc)_6](OAc)$	A Spencer & G Wilkinson, J. Chem. Soc. Dalton Trans (1972):1570-77
11	$[Ru_2(OAc)_4]NO_3$	M Mukaida, T Nomura & T Ishimori, Bull. Chem. Soc. Japan (1972) 45:2143-7
12	$[Ru_2(OCOEt)_4]NO_3$	A Bino, FA Cotton & TR Felthouse, Inorg. Chem. (1979) 18:2599-2604
13	$K_3[Ru(ox)_3]$	CM Che, SS Kwong, CK Poon, TF Lai & TCW Mak, Inorg. Chem. (1985) 24:1359-63
14	$[Ru_2(OAc)_4]Cl$	RW Mitchell, A Spencer & G Wilkinson, J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1973) 846-54
15	$[Ru(NH_3)_5Cl]Cl_2$	AD Allen, F Bottomley, RO Harris, VP Reinsalu & CV Senoff, J. Amer. Chem. Soc. (1967) 89:5595-5599
16	$[Ru(en)_3]I_3$	TJ Meyer & H Taube, Inorg. Chem. (1968) 7:2369-2379
17	$K[RuCl_4(phen)]H_2O$	BR James & RS McMillan, Inorg. Nucl. Chem. Lett. (1975) 11(12):837-9
18	$[Ru(cyclam)Cl_2]Cl$	PK Chan, DA Isabirye & CK Poon, Inorg. Chem. (1975) 14:2579-80
19	$K[RuCl_4(bipy)]$	BR James & RS McMillan, Inorg. Nucl. Chem. Lett. (1975) 11(12):837-9
20	$[RuCl_3(dmso)_2(NH_3)]$	Patent: International Publication No. WO 91/13553
21	$[Ru(NH_3)_6]Cl_3$	Matthey Catalogue Sales: Cat No [190245]
22	$Cis\text{-}[RuCl_2(dmso)_4]$	EA Alessio, G Mestroni, G Nardin, WM Attia, M Calligaris, G Sava & S Zorget, Inorg. Chem. (1988) 27:4099-4106

실시예	화합물	제조를 위한 문헌 참조
23	Cis-[$RuCl_2(dmso)_3(NH_3)$]	M Henn, E Alessio, G Mestrni, M Calligaris & WM Attia, Inorg. Chim. Acta (1991) 187:39-50
24	[$RuCl_3(dmso)_3$]	E Alessio, G Balducci, M Calligaris, G Costa, WM Attia & G Mestroni, Inorg. Chem. (1991) 30:609-618
25	[$Ru(mtc)_3$]	AR Hendrickson, JM Hope & RL Martin, J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1976) 20:2032-9
26	[$Ru(maltol)_3$]	WP Griffith & SJ Greaves, Polyhedron (1988) 7(10):1973-9
27	[$Ru(acac)_2(MeCN)_2$]CF_3SO_3	Y Kasahara, T Hoshino, K Shimizu & GP Sato, Chem. Lett. (1990) 3:381-4
28	K_2[$RuCl_5(H_2O)$]	Matthey Catalogue Sales: Cat No [190094]
29	[$Os(ox)(bipy)_2$]·H_2O	DA Buckingham, FP Dwyer, HA Goodwin & AM Sargeson, Aust. J. Chem. (1964) 325-336 GM Bryant, JE Fergusson & HKJ Powell, Aust. J. Chem. (1971) 24(2):257-73
30	[$Ru(NH_3)_4Cl_2$]Cl	SD Pell, MM Sherban, V Tramintano & MJ Clarke, Inorg Synth (1989) 26:65
31	[Ru(Hedtra)(dppm)]	MM Taqui Khan, K Venkatasubramanian, Z Shirin, MM Bhadbhade, J Chem Soc Dalt Trans (1992) 885-890
32	Ru(oep)Ph	M Ke, SJ Rettig, BR James & D Dolphin, J Chem Soc Chem Commun (1987) 1110

다수의 신규한 화합물은 다음 방법에 따라 제조한다. 우선 4개의 화합물은 화학식 $[Ru(H_{0-6}L^{II})_{1-3}Y_{0-2}Cl_{0-4}]^{(0-4)\pm}$ 의 루테늄 착화합물(화학식 II)의 예이고, 이어지는 2개의 화합물은 화학식 $[M_{1-3}Y_{1-8}Cl_{0-18}]^{(0-6)\pm}$ 의 화합물(화학식 III)의 예이다.

[Ru(Hhedtra)acac]·H_2O의 제조

과량의 아세틸아세톤($1cm^3$)을 K[Ru(hedtra)Cl](0.5g)의 수용액($5cm^3$)에 가한다. 용액의 색이 보라색으로 변한다. 혼합물을 20분 동안 가온하고, 실온에서 20분 동안 방치한다. 보라색 용액을 클로로포름($20cm^3$)으로 추출한다. 추출을 2회 이상 반복한다. 보라색 생성물이 수성 분획으로부터 침전된다. 생성물을 여과하고, 아세톤으로 세척한 다음, 진공하에 건조한다. 수율: 0.1g(18%).

$C_{15}H_{25}O_{10}N_2Ru$에 대한 원소분석:

계산치 C 36.43, H 5.11, N 5.70.

실측치 C 36.16, H 5.42, N 5.61%.

[Ru(Hhedtra)trop]2H_2O의 제조

50:50 물/무수 에탄올($5cm^3$)에 용해된 3배 과량의 트로폴론(0.78g)을 K[Ru(hedtra)Cl]의 가온 수용액($10cm^3$)에 가한다. 혼합물을 1시간 동안 가열한다. 냉각시킴에 따라, 암녹색 혼합물을 디클로로메탄 $3x20cm^3$ 분획으로 추출한다. 방치시킴에 따라, 암녹색 생성물이 수성 분획으로부터 침전된다. 생성물을 여과하고, 물($1cm^3$) 및 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조한다. 수율: 0.4g(36%).

$C_{17}H_{22}N_2O_9Ru \cdot 2H_2O$에 대한 원소분석:

계산치 C 38.13, H 4.86, N 5.23.

실측치 C 38.55, H 4.67, N 5.28%.

[Ru(H_3dtpa)Cl]의 제조

$K_2[RuCl_5H_2O] \cdot xH_2O$(1g)을 $HClO_4$ ($15cm^3$, 1mM)에 현탁시키고, 디에틸렌트리아민펜타아세트산(1.05g)을 가한다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 환류하에 가열하여 황색/갈색 용액을 형성시킨다. 냉각시킴에 따라, 황색 생성물이 결정화되고, 여과 수집한 다음, 90% 무수 에탄올/물, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조한다. 수율: 0.75g(53%).

$C_{14}H_{21}N_3O_{10}ClRu$에 대한 원소분석:

계산치 C 31.85, H 3.98, N 7.96, Cl 6.73.

실측치 C 29.77, H 3.81, N 7.36, Cl 6.64%.

K[RuHHBEDCl]$3H_2O$의 제조

$K_2[RuCl_5]xH_2O$ 0.41g을 물(20ml)에 용해시킨다. 이 용액에 KOH(0.12g) 및 MeOH(1ml)와 함께 물(50ml)에 용해된 N,N'-디(2-하이드록시-벤질)에틸렌-디아민 N,N-디아세트산(hbed) 1당량(0.39g)을 가한다. 이 혼합물을 90분 동안 환류하에 가열한다. 냉각시킴에 따라, 암색의 불용성 침전물이 형성된다. 이 물질을 여과 제거하고, 생성된 적색-보라색 용액을 회전 증발에 의해 건조시킨다. 물로 연마하고, 아세톤으로 세척하여 암색 용액 90mg을 수득한다.

$C_{18}H_{22}N_2O_9RuClK$에 대한 원소분석:

계산치 C 36.89, H 3.96, N 4.78, Cl 6.04.

실측치 C 37.09, H 4.23, N 4.92, Cl 6.28%.

$Ru(S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH_2)_3$ $1/2H_2O$의 제조

$Me_4N[S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH_2]$을 표준 방법에 의해 제조하고, 메탄올-에테르로부터 71%의 수율로 결정화한다.

$RuCl_3xH_2O$ 0.50g(2.15mmol)을 10분 동안 메탄올 30ml에서 환류시키고, 냉각한다. $Me_4N[S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH_2]$ 1.87g(7.50mmol)을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 환류시킨다. 냉각시킨 후, 조 생성물 0.72g을 여과하고, 디클로로메탄에 용해시킨 다음, 여과한다. 여액을 염기성 알루미나 15cc에 부하하고, 디클로로메탄으로 용출한다. 용매를 제거하고, 증기상 확산에 의해 에테르를 사용하여 디클로로메탄으로부터 결정화하여 갈색-흑색 결정 $Ru(S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH_2)_3$ $1/2H_2O$(0.51g, 0.80mmol, 37%)을 수득한다.

$C_{18}H_{34}N_6O_5RuS_6$에 대한 원소분석:

계산치 C 34.00, H 5.39, N 13.22, S 30.25.

실측치 C 34.21, H 5.47, N 13.12, S 30.36%.

$Ru[S_2P(OC_2H_4OC_2H_4OMe)_2]_3$의 제조

$K[S_2P(OC_2H_4OC_2H_4OMe)_2]_3$을 표준 방법으로 제조하고, 76%의 수율로 메탄올로부터 결정화한다.

$RuCl_3xH_2O$ 1.00g(4.30mmol)을 에탄올 1ml와 함께 0.1N HCl 50ml에서 20분 동안 환류시키고, 냉각한다. 이 용액에 $K[S_2P(OC_2H_4OC_2HOMe)_2]$ 5.28g(과량)을 가하고, 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 용매를 제거한다. 잔사를 에테르-헥산으로부터 추출하고, 용매를 제거한다. 이 잔사를 고온 에테르 25ml로부터 -20℃로 냉각시켜 결정화하여 적색 결정 2.98g을 수득한다. 조 생성물 2.41g을 실리카 겔 60cc에서 에테르 중의 5% 에탄올을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다. 첫번째 밴드를 수집하고, 건조시키고, 에테르로부터 -20℃로 냉각시켜 결정화한다. 적색 결정 $Ru(S_2P[OC_2H_4OC_2H_4OMe]_2)_3$을 2.16g(56%) 수득한다.

$C_{30}H_{66}O_{18}P_3RuS_6$에 대한 원소분석:

계산치 C 32.72, H 6.04, S 17.47.

실측치 C 32.68, H 6.08, S 17.16%.

아르곤의 대기 하에 수행되는 시험관내 시험에서, 각각의 화합물($1x10^{-4}$mol)을 이중 증류된 탈이온 및 탈옥시겐화 물에 용해시킨다. 생성된 용액을 3구 배모양 플라스크에 넣고, 자기 교반기에 의해 1,000rpm의 일정 속도로 20 내지 24℃의 일정 온도에서 교반한다. 압력계를 플라스크에 부착시키고, 정제한 다음, 무수 산화질소 기체(3 내지 5cm^3의 공지된 용적)을 기체 시린지를 사용하여 대기압에서 반응액 위의 상부 공간 부분에 격막을 통해 도입한다. 플라스크 내의 압력을 1시간 동안에 걸쳐 주기적으로 기록한다.

착화합물 부재 하에서 대조 실험을 상기에 따라 수행한다.

대조 실험의 결과와 함께 기록된 압력을 각각의 시험된 화합물의 시간의 함수로서 NO 흡수율을 측정하기 위해 분석한다.

각각 시험관내 시험 완료 후, 반응액을 동결 건조한다. 동결 건조된 생성물의 적외선 스펙트럼은 금속-NO 결합 형성에 대한 정보를 제공한다.

시험관내 세포 배양 시험에서, 산화질소를 생성시키기 위해 도입할 수 있는 쥐(RAW264)의 마크로파지 세포주를 10^6개의 세포/웰로 페놀 레드 부재 하의 10% 송아지 태아 혈청과 함께 이글스 개질 최소 필수 배지(MEM)에서 웰당 2mol의 용적의 24개의 웰 배양 플레이트에 시딩한다.

세포를 10μg/ml 리포폴리사카라이드 및 100개의 단위/ml 인터페론 γ을 사용하여 18시간 동안 활성화시켜 산화질소를 생성시킨다. 동시에, MEM에서 제조된 시험 화합물을 비-세포독성 농도로 가한다. 시험 화합물을 가하지 않으면서 상기한 바와 같이 활성화시켜 산화질소를 생성시킨 대조 세포를 시험 동안 세포에 의해 생성된 산화질소의 양의 측정치로서 사용한다[참조: S. P. Fricker, E. Slade, N. A. Powell, O. J. Vaughan, G. R. Henderson, B. A. Murrer, I. L. Megson, S. K. Bisland, F. W. Flitney, Ruthenium complexes as nitric oxide scavengers: a potential therapeutic approach to nitric oxide-mediated diseases, Br. J. Pharmacol., 1997, 122, 1441-1449].

바탕 산화질소는 활성화되지 않은 세포에서 니트레이트 및 니트라이트의 측정에 의해 평가된다.

세포 생존능은 항온처리 기간 말미에서 트리판 블루 염료 배제에 의해 확인한다.

산화질소를 세포 상청액에서 니트레이트 및 니트라이트의 측정에 의해 결정한다. 이들 음이온은 용액에서 NO의 반응의 안정한 최종-생성물이다. 이러한 반응은 생물학적 시스템에서 촉매화되거나 되지 않을 수 있다. 니트라이트 및 니트레이트 농도의 합은 총 NO 생성을 제공한다. 니트라이트는 니트라이트를 5% H_3PO_4/0.1% 나프틸에틸렌디아민 디하이드로클로라이드 중의 1% 설프아닐아미드와 반응하여 540nm에서 흡수하는 발색단을 형성시키는 Griess 반응을 사용하여 측정한다. 니트레이트는 슈도모나스 올레오보란스(Pseudomonas oleovorans)로부터의 박테리아성 니트레이트 리덕타제를 사용하여 니트레이트를 니트라이트로 환원시키고, Griess 반응을 사용하여 니트라이트를 측정하여 결정된다. 시험 화합물의 부재 하에, 니트레이트 농도와 함께 니트라이트 농도는 총 산화질소 생성과 동일하다. 유효한 산화질소(니트라이트+니트레이트로서 측정)에 대한 시험 화합물의 효과를 측정한다. 대조 수준과 비교하여 유효한 산화질소에서의 감소는 시험 화합물에 의해 NO 결합도의 지시로서 얻어질 수 있다.

생체외 시험에서, 랫트 꼬리 동맥의 세그먼트(0.8-1.5cm)을 정상 혈압의 성숙된 Wistar 랫트로부터 해부한다. 동맥을 일정한 유동 살포 기기에서 Krebs 용액(mM: NaCl 118, KCl 4.7, $NaHCO_3$ 25, NaH_2PO_4 1.15, $CaCl_2$ 2.5, $MgCl_2$ 1.1, 글루코즈 5.6 및 pH 7.4를 유지시키기 위해 95% O_2/5% CO_2로 탈기)으로 내부 살포시킨다. 혈관의 상부 스트림에 위치하는 시차 압력 변환기는 후 압력 변화를 검출한다. 랫트 꼬리 동맥 제제를 6.5μM 페닐에프린으로 예비 수축시켜 100 내지 120mm Hg의 생리학적 정상 압력을 수득한다. 예비 수축된 혈관을 시험 화합물로 살포시킨다. 동맥을 시험 화합물 적용 사이에서 Krebs 용액으로 살포하여 시험 화합물을 세척한다.

시스템에서 압력 변화는 동맥 혈관 수축을 유도하는 것으로 제공된다. 혈관 수축은 랫트 꼬리 동맥의 내피 세포로부터 내인성 산화질소(edrf)의 제거의 직접적인 결과이다.

결과

시험관내, 시험관내 세포 배양 및 생체외 시험의 결과는 다음과 같다:

시험관내 시험

실시예 1: $K[Ru(hedta)Cl]2H_2O$

압력 감소는 금속 화합물에 대한 NO 결합을 지시한다. 이는 도 1에 나타내었다.

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1897cm^{-1} 에서 피크를 나타낸다.

실시예 2: $[Ru(H_2edta)(acac)]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1896cm^{-1} 에서 피크를 나타낸다.

실시예 3: $K[Ru(hedtra)Cl]H_2O$

압력 감소는 금속 화합물에 대한 NO 결합을 지시한다. 이는 도 1에 나타내었다.

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1889cm^{-1} 에서 피크를 나타낸다.

실시예 4: $K[Ru(dipic)_2]H_2O$

압력 감소는 금속 화합물에 대한 NO 결합을 지시한다. 이는 도 1에 나타내었다.

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1915cm^{-1} 에서 피크를 나타낸다.

실시예 5: $(H_2pic)[RuCl_2(pic)_2](Hpic)H_2O$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1888cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 6: $K[Ru(H_2edta)Cl_2]H_2O$

압력 감소는 금속 화합물에 대한 NO 결합을 지시한다. 이는 도 1에 나타내었다.

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1896cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 7: $K[Ru(Hnta)_2]1/2H_2O$

압력 감소는 금속 화합물에 대한 NO 결합을 지시한다. 이는 도 1에 나타내었다.

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1889cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 8: $K[Ru(H_2dtpa)Cl]H_2O$

압력 감소는 금속 화합물에 대한 NO 결합을 지시한다. 이는 도 1에 나타내었다.

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1905cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 9: $[Ru_3O(lac)_6](lac)$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1884cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 10: $[Ru_3O(OAc)_6](OAc)$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1877cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 11: $[Ru_2(OAc)_4]NO_3$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1891cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 12: $[Ru(OCOEt)_4]NO_3$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1891cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 13: $K_3[Ru(ox)_3]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1889cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 14: $[Ru_2(OAc)_4]Cl$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1895cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 15: $[Ru(NH_3)_5Cl]Cl_2$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1909cm $^{-1}$ 및 1928cm $^{-1}$ 에서 2개의 피크를 나타낸다.

실시예 16: $[Ru(en)_3]I_3$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1906cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 17: $K[RuCl_4(phen)]H_2O$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1904cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 18: $[Ru(cyclam)Cl_2]Cl$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1895cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 19: $K[RuCl_4(bipy)]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1885cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 20: $[RuCl_3(dmso)_2(NH_3)]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1889cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 21: $[Ru(NH_3)_6]Cl_3$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1910cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 22: 시스-$[RuCl_2(dmso)_4]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1881cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 23: 시스-$[RuCl_2(dmso)_3(NH_3)]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1893cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 24: $[RuCl_3(dmso)_3]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1880cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 25: $[Ru(mtc)_3]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1862cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 26: $[Ru(maltol)_3]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1866cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 27: $[Ru(acac)_2(MeCN)_2](CF_3SO_3)$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1899cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 28: $K_2[RuCl_5(H_2O)]$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1903cm $^{-1}$ 에서 피크를 나타낸다.

실시예 29: $[Os(ox)(bipy)_2]H_2O$

IR 스펙트럼은 Ru-NO 결합의 존재를 나타내는 1894cm^{-1} 에서 피크를 나타낸다.

시험관내 세포 배양 시험

실시예 1 내지 3, 6, 14, 15 및 26의 화합물을 사용한 시험관내 세포 배양 시험에 대한 결과는 다음과 같이 표 2 및 도 2에 나타내었다.

실시예 1: $K[Ru(Hedta)Cl]2H_2O$

유효한 산화질소는 투여량 의존 양식으로 100μM의 농도에서 75%의 최대 감소로 감소된다.

실시예 2: $[Ru(H_2edta)(acac)]$

유효한 산화질소는 100μM의 시험 화합물에서 82% 감소된다.

실시예 3: $K[Ru(Hedtra)Cl]H_2O$

유효한 산화질소는 100μM에서 42% 감소된다.

실시예 6: $K[Ru(H_2edta)Cl_2]H_2O$

유효한 산화질소는 100μM의 시험 화합물에서 77% 감소된다.

실시예 14: $[Ru_2(OAc)_4]Cl$

유효한 산화질소는 100μM에서 47% 감소된다.

실시예 15: $[Ru(NH_3)_5Cl]Cl_2$

유효한 산화질소는 100μM의 시험 화합물에서 86% 감소된다.

실시예 26: $[Ru(maltol)_3]$

유효한 산화질소는 100μM에서 71% 감소된다.

[표 2]

		유효한 산화질소의 감소율 %
실시예 1	25μM	12
	50μM	23
	100μM	75
실시예 2	100μM	82
실시예 3	100μM	42
실시예 6	100μM	77
실시예 14	100μM	47
실시예 15	100μM	86
실시예 26	100μM	71

생체외 시험

실시예 2, 3, 14, 15 및 26의 화합물을 사용한 생체외 시험에 대한 결과는 다음과 같이 표 3에 나타내었다.

실시예 2

시험 화합물은 10μM 및 100μM에서 투여량 의존 혈관 수축을 나타낸다. 이러한 효과는 Krebs 용액으로 세척하여 가역 가능하다.

실시예 14

시험 화합물은 10μM 및 100μM에서 투여량 의존 혈관 수축을 나타낸다. 이러한 효과는 Krebs 용액으로 세척하여 가역 가능하다.

실시예 15

시험 화합물은 10μM 및 100μM에서 투여량 의존 혈관 수축을 나타낸다. 이러한 효과는 Krebs 용액으로 세척하여 가역 가능하다.

실시예 26

시험 화합물은 10μM, 100μM 및 1,000μM에서 투여량 의존 혈관 수축을 나타낸다. 이러한 효과는 Krebs 용액으로 세척하여 가역 가능하다.

[표 3]

		혈관 수축률 %
실시예 2	10μM	20
	100μM	69
실시예 3	10μM	17
	100μM	59
실시예 14	10μM	11
	100μM	40
실시예 15	10μM	77
	100μM	86
실시예 26	10μM	10
	100μM	18
	1,000μM	25

실험

실시예 33

AMD7040: N,N'-[2,6-피리딜비스(메틸렌)]비스-이미노디아세트산(pbbida)의 Ru(III) 착화합물의 합성

N,N'-[2,6-피리딜비스(메틸렌)]비스-이미노디아세트산($Na_3Hpbbida$)

수산화나트륨(30ml, 0.01M), 2,6-디브로모메틸피리딘·HBr(1.0g, 2.9mmol), 이미노디아세트산 디메틸 에스테르(0.934g, 5.8mmol) 및 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(0.21g, 0.58mmol)의 수용액을 실온에서 3일 동안 교반한다. 형성된 백색 침전물을 여과 제거하고, 여액을 증발시켜 백색 고체를 수득한다. 고체를 물 및 에탄올로부터 재결정화에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 삼나트륨염으로서 수득한다(0.9g, 71%).

^1H NMR(D_2O) δ 3.27(s, 8H), 3.93(s, 4H), 7.30(d, 2H, J=7.5Hz), 7.80(t, 1H, J=7.8Hz).

$[Ru(H_2pbbida)Cl]\cdot 2.5H_2O$의 제조

[이수소 클로로[[2,6-(피리디닐-κN)메틸]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)]

$Na_3Hpbbida$(0.78g, 1.8mmol)을 HCl(20ml, 1mM)에 용해시키고, pH를 1N HCl을 사용하여 4로 조절한다. 최소량의 수성 HCl(1mM)에 용해된 $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.67g, 1.8mmol)을 리간드 용액에 가하고, 생성된 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 가열한다. 반응 동안 황색 침전물이 형성된다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각하고, 황색 고체를 여과 수집한 다음, 빙수, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 70℃에서 2시간 동안 건조시킨다(0.55g, 56%).

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1734(CO_2^-) 1649(CO_2) 배위.

$C_{15}H_{17}ClN_3O_8Ru\cdot 2.5H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 32.82, H 4.04, N 7.66, Cl 6.47.

실측치: C 32.82, H 3.95, N 7.66, Cl 6.47.

실시예 34

AMD7043: N,N'-비스[2-피리딜(메틸렌)]에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(H_2bped)의 Ru(III) 착화합물의 합성

리간드 H_2bped는 문헌[참조: P. Caravan, S. J, Rettig, C. Orvig. Inorg. Chem. 1997, 36, 1306]에 따라 제조한다.

[Ru(H_2bped)Cl_2]Cl의 제조

[이수소 디클로로[[N,N'-1,2-에탄디일]비스[(2-피리디닐-κN)메틸글리시네이토-κN]루테늄(III) 클로라이드]

H_2bped·2HCl(1.0g, 2.5mmol)을 HCl(25ml, 1mM)에 용해시키고, pH를 1N NaOH을 사용하여 4로 조절한다. HCl(최소 용적, 1mM) 중의 $K_2[RuCl_5(OH_2)]$의 용액을 리간드 용액에 가하고, 생성된 혼합물을 환류 하에 1.5시간 동안 가열한다. 암녹색 용액을 최초 용적의 약 1/2로 감소시키고, 서서히 증발시켜 반응 혼합물로부터 황색-오랜지색 고체를 침전시킨다. 이를 여과 수집하고, H_2O/EtOH로부터 재결정화하여 오랜지색 미정질 고체를 수득한다(0.37g, 26%).

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1726(CO_2^-).

$C_{18}H_{22}Cl_3N_4O_4Ru$에 대한 원소분석

계산치: C 38.21, H 3.92, N 9.90, Cl 18.80.

실측치: C 38.21, H 3.96, N 9.90, Cl 18.79.

실시예 35

AMD7056: N-[2-(2-피리딜카복스아미도)에틸]이미노디아세트산(pceida)의 Ru(III) 착화합물의 합성

디옥산(10ml) 중의 N-BOC 에틸렌디아민(0.462g)의 교반 용액에 피콜린산 하이드록시석시니딜 에스테르(0.635g)을 가하고, 혼합물을 밤새 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 디클로메탄으로 희석한 다음, 포화 수성 탄산나트륨 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조(Na_2SO_4)하고, 증발시켜 백색 고체(0.691g, 90%)을 수득한다. 이를 추가 정제 없이 사용한다.

상기로부터 고체(0.691g)을 미리 냉각한(0℃) 트리플루오로아세트산(5ml)에 용해시킨다. 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반하고, 실온에서 15분 동안 교반한다. 혼합물을 증발 건조시켜 피리딜 아민 중간체(대략 정량)을 수득한다. 잔사를 교반하면서 DMF(20ml)에 용해시키고, K_2CO_3(1.8g, 5.0당량) 및 3급-부틸 브로모아세테이트(0.84ml, 2.1당량)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6일 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 상을 염수 및 물로 세척하고, 건조($MgSO_4$)한 다음, 증발시켜 목적하는 비스-3급-부틸 에스테르(1.02g, 100%)을 담황색 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(s, 9H), 1.45(s, 9H), 3.00(t, 2H, J=6.1Hz), 3.48(s, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.82(dt, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 8.19(d, 1H, J=7.8Hz), 8.59(d, 1H, J=4.6Hz), 8.70(br. m, 1H).

N-[2-(2-피리딜카복스아미도)에틸]이미노디아세트산·TFA 염(H_2pceida·TFA)

상기로부터 디-3급-부틸 에스테르(1.02g)을 디클로로메탄(1ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각한다. 미리 냉각한 트리플루오로아세트산(7ml)을 가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 물(10ml)에 용해시킨 다음, 동결 건조시켜 목적하는 리간드(pceida)을 담황색 고체로서 수득한다(0.71g, 69%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.53(t, 2H, J=5.7Hz), 3.85(t, 2H, J=5.7Hz), 3.90(s, 2H), 7.65(m, 1H), 7.95-8.10(m, 2H), 8.65(s, 1H, J=4.8Hz).

$C_{12}H_{15}N_3O_5$·TFA·H_2O에 대한 원소분석

계산치: C 40.69, H 4.39, N 10.17.

실측치: C 40.84, H 4.32, N 9.99.

[Ru(pceida)(OH $_2$)Cl]·1.5H$_2$O의 제조

[아쿠아클로로[[N-2-[(2-피리디닐-κN)옥소-메틸)아미노에틸][(2-카복시-κO)메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)]

H$_2$pceida·TFA(0.4g, 1mmol) 및 K $_2$[RuCl$_5$(OH$_2$)](0.38g, 1mmol)을 탈이온수(10ml)에 용해시키고, pH를 1N NaOH을 사용하여 5로 조절한다. HCl(0.075g, 1mmol)을 반응 혼합물에 가하고, 용액을 3시간 동안 환류로 가열한다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 빙욕에서 냉각시킨다. 냉각시킴에 따라, 형성된 암적색-오랜지색 침전물을 여과 수집하고, 빙수로 세척한 다음, 진공하에 40℃에서 밤새 건조한다. 수율: 0.13g, 29%.

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1649(CO_2^-).

C$_{12}$H$_{15}$ClN$_3$O$_6$Ru·1.5H$_2$O에 대한 원소분석

계산치: C 31.28, H 3.94, N 9.12, Cl 7.69.

실측치: C 31.43, H 3.92, N 9.05, Cl 7.80.

실시예 36

AMD7046: N-[2-피리딜(메틸렌)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산(pedta)의 Ru(III) 착화합물의 합성

벤젠(50ml) 중의 2-피리딘카복스알데하이드(3.2g, 0.03mol)의 용액에 N-BOC 에틸렌디아민(5.26g, 1.1당량)을 가하고, 혼합물을 교반하면서 딘-스타크 장치에서 1.5시간 동안 환류로 가열한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 메탄올(5ml)에 용해시킨 다음, 5% 탄소상 팔라듐(0.5g)을 가한다. 혼합물을 50psi에서 파르 장치에서 밤새 수소화시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켜 피리딘 중간체(대략 정량)을 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s, 9H), 2.75-2.85(m, 2H), 3.20-3.35(m, 2H), 3.90(s, 2H), 5.30(br. s, 1H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.60-7.70(m, 1H), 8.50-8.60(m, 1H).

디클로로메탄(30ml) 중의 상기로부터 피리딘 중간체(5.08g)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산(30ml)을 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 증발시켜 암색 오일을 수득한다.

^{1}H NMR(d_6-DMSO/D_2O) δ 3.10-3.20(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.80-7.90(m, 1H), 8.60(m, 1H).

이 중간체를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용한다.

N-[2-피리딜(메틸렌)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급-부틸 에스테르

DMF(약 80ml) 중의 상기로부터 오일의 용액에 K_2CO_3(27.9g, 10.0당량) 및 3급-부틸브로모아세테이트(8.95ml, 3.0당량)을 가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 증발시켜 암색 오일을 수득한다. 실리카 겔(5% MeOH/CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트리-3급-부틸 에스테르(4.14g, 42%, 2단계)를 담황색 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.35-1.50(m, 27H), 2.83-2.86(m, 4H), 3.37(s, 2H), 3.43(s, 4H), 3.95(s, 2H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.52(d, 1H, J=7.5Hz), 7.64(dt, 1H, J=7.5, 1.7Hz), 8.51(d, 1H, J=4.7Hz).

N-[2-피리딜(메틸렌)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산·TFA 염(pedta)

상기로부터 트리-3급-부틸 에스테르(4.14g)을 CH_2Cl_2(20mo)에 교반하면서 용해시키고, 트리플루오로아세트산(30ml)을 한번에 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 증발시킨다. 잔사를 물(약 40ml)에 용해시키고, 목탄(550g)을 가한다. 혼합물을 70℃로 가열하고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, 합한 여액을 작은 용적으로 증발시키고, 동결 건조시켜 목적하는 리간드(pedta)을 황색 고체로서 수득한다(3.24g, 73%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.00-3.15(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.59(s, 4H), 4.04(s, 2H), 4.51(s, 2H), 7.50(m, 1H), 7.61(d, 1H, J=7.7Hz), 7.98(dt, 1H, J=7.7, 1.6Hz), 8.63(d, 1H, J=5.0Hz).

$C_{14}H_{19}N_3O_6$·1.8TFA에 대한 원소분석

계산치: C 39.83, H 3.95, N 7.92.

실측치: C 38.85, H 4.19, N 8.06.

[Ru(Hpedta)Cl]·0.5H_2O의 제조

[수소 클로로[N-[비스((2-(카복시-κO)메틸)이미노-κN)에틸]-(2-피리디닐-κN)메틸글리시네이토-κN]루테늄(III)]

H_3pedta·TFA(0.75g, 1.3mmol)을 HCl(1.5ml, 1mM)에 용해시킨다. HCl(2ml, 1mM) 중의 $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.5g, 1.3mmol)의 용액을 리간드 용액에 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하고, 실온으로 냉각시킨다. 오랜지색 고체가 용액으로부터 침전되고, 여과 수집한 다음, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 40℃에서 밤새 건조한다(0.26g, 43%).

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1730(CO_2H), 1688, 1618(CO_2^-) 배위.

$C_{14}H_{17}ClN_3O_6Ru·0.5H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 35.87, H 3.87, N 8.96, Cl 7.56.

실측치: C 35.86, H 3.79, N 8.98, Cl 7.58.

실시예 37

AMD7087: 페닐렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산(H_4pdta)의 Ru(III) 착화합물의 합성

페닐렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산 테트라메틸 에스테르

1,2-페닐렌디아민(1.4g, 1.3mmol), 메틸 브로모아세테이트(12.3ml, 13mmol) 및 K_2CO_3(17.9g, 13mmol)을 DMF(130ml)에서 85℃에서 불활성 대기 하에 3일 동안 가열한다. DMF를 감압하에 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2에 용해시킨다. 용액을 포화 NH_4Cl의 수용액 및 물로 세척한다. 유기 층을 건조($MgSO_4$)하고, 증발시켜 갈색 오일을 수득한다. 갈색 오일을 MeOH로 연마하여 백색 고체를 수득하고, 여과 제거한 다음 메탄올로 세척한다(0.3g, 5.8%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.65(s, 12H), 4.30(s, 8H), 6.92-7.04(m, 4H).

FAB (+ve) m/z 397$[M+H]^+$.

$C_{18}H_{24}N_2O_8$에 대한 원소분석

계산치: C 54.54, H 6.10, N 7.07.

실측치: C 54.57, H 6.21, N 7.19.

페닐렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산(H_4pdta)

테트라메틸 에스테르(0.1g, 0.25mmol)을 MeOH/H_2O(25ml, 3/1)에 현탁시키고, 0℃로 냉각한다. 수산화리튬 일수화물(0.106g, 2.5mmol)을 현탁액에 가하고, 반응 혼합물을 암실에서 밤새 교반한다(이러한 동안 실온으로 가온시킨다). 청정액을 HCl(2N)로 산성화하고, 용매를 감압하에 제거하여 백색 고체를 잔류시킨다.

^{1}H NMR(D_2O/K_2CO_3) δ 4.27(s, 8H), 7.25-7.4(m, 4H).

이러한 백색 고체를 추가 정제 없이 사용하여 루테늄 착화합물을 제조한다.

[Ru(Hpdta)(OH_2)]·$3H_2O$의 제조

[수소 아쿠아[N-비스((2-카복시-κO)메틸)이미노-κN]-1,2-펜디일(2-(카복시-κO)메틸)글리시네이토-κN]루테늄(III)]

H_3pdta·xLiCl(0.25mmol)을 완전히 용해될때까지 HCl(3ml, 1mM)에서 가열한다. $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.095g, 0.25mmol)을 리간드 용액에 가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 환류로 가열한다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 형성된 황색-녹색 침전물을 여과 수집한 다음, H_2O, EtOH 및 Et_2O로 세척한다(15mg, 12%).

$C_{14}H_{15}N_2O_9Ru·3H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 32.95, H 4.15, N 5.49.

실측치: C 32.65, H 3.91, N 5.58.

실시예 38

AMD7459: N'-벤질디에틸렌트리아민-N,N,N'',N''-테트라아세트산(bdtta)의 Ru(III) 착화합물

N-(하이드록시에틸)이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르

에탄올아민(1.84g, 0.03mol)을 무수 THF(300ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(12.3g, 0.12mol)을 가한다. 교반 용액에 3급-부틸브로모아세테이트(23.5g, 0.12mol)을 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 Et_2O(100ml) 및 H_2O(100ml) 사이에 분배한다. 수성 층을 Et_2O(3x100ml)로 추출하고, 합한 유기 부분을 $MgSO_4$로 건조시킨다. 현탁액을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다(97.75g, 89%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(6, 18H), 2.89(t, 2H, J=6.0Hz), 3.45(s, 4H), 3.53(t, 2H, J=6.0Hz), 3.75(bs, 1H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.15, 56.68, 57.11, 59.37, 81.48, 171.48.

ES-MS m/z 290$[M+H]^+$.

N-[(메탄설포닐)에틸]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르

N-(하이드록시에틸)이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(7.50g, 0.03mol)을 무수 CH_2Cl_2(250ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(14.8g, 0.15mol)을 가한다. 용액을 빙욕에서 냉각시키고, 메탄설포닐클로라이드(3.55g, 0.03mol)을 교반하면서 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 추가로 16시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$(150ml)로 급냉시키고, 수성 층을 CH_2Cl_2(2x150ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)하고, 여과한 다음, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 오일로서 수득한다(9.5g, 99%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(s, 18H), 3.08(m, 5H), 3.48(s, 4H), 4.34(t, 2H, J=6.0Hz).

N'-벤질디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산 테트라-3급-부틸 에스테르

일반적인 방법 A

N-[(메탄설포닐)에틸]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(4.86g, 13mmol)을 무수 아세토니트릴(50ml)에 용해시키고, 벤질아민(0.47g, 4.4mmol)을 교반하면서 가한다. K_2CO_3(2.4g, 0.45mol)을 가하고, 현탁액을 45℃에서 16시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 $CHCl_3$(100ml) 및 포화 $NaHCO_3$(100ml) 사이에 분배한다. 수성 부분을 $CHCl_3$(3x75ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한 다음, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 갈색 오일로서 수득한다. 생성물을 실리카 겔(2% MeOH, 1% NEt_3, CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(1.35g, 37%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.43(s, 36H), 2.59(t, 4H, J=6.0Hz), 2.82(t, 4H, J=6.0Hz), 3.40(s, 8H), 7.24(m, 5H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.19, 52.08, 52.86, 56.16, 59.17, 80.75, 126.78, 128.14, 128.85, 139.62, 170.74.

ES-MS m/z 650$[M+H]^+$.

N'-벤질디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산·xTFA (bdtta)

일반적인 방법 B

N'-벤질디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산 테트라-3급-부틸 에스테르(1.0g, 1.5mmol)을 트리플루오로아세트산(14.8g, 130mmol)에 용해시키고, 용액을 16시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 동결 건조시켜 생성물을 백색 고체로서 수득한다(1.19g, 100%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.38(t, 4H, J=6.0Hz), 3.48(t, 4H, J=6.0Hz), 3.73(s, 8H), 4.43(s, 4H), 7.51(bs, 5H).

^{13}C NMR(D_2O) δ 50.22, 50.85, 55.43, 59.04, 129.50, 130.05, 130.90, 131.39, 172.64.

$[Ru(H_2bdtta)Cl]\cdot 4.5H_2O$의 제조

[이수소 클로로[[N,N'-[[(페닐메틸)이미노-κN]-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)]

일반적인 방법 C

N'-벤질디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산(bdtta)(0.256g, 0.33mmol)을 1mM HCl(5ml)에 용해시킨다. $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.124g, 0.33mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 100℃로 가열한다. 용액을 냉각시키고, 황색/녹색 분말을 수집한다. 분말을 모액, H_2O(2x10ml) 및 Et_2O(3x5ml)으로 세척하여 생성물을 담황색 분말로서 수득한다(0.078g, 24%).

$C_{19}H_{25}N_3O_8RuCl\cdot 4.5H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 35.60, H 5.35, N 6.56, Cl 5.53.

실측치: C 35.62, H 5.22, N 6.47, Cl 5.33.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1736(CO_2H), 1657(CO_2^-).

실시예 39

AMD7460: N'-[2-피리딜(메틸렌)]디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산(pdtta)의 Ru(III) 착화합물

일반적인 방법 A 사용

N-[(메탄설포닐)에틸]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(3.14g, 8.5mmol)을 아미노메틸피리딘(0.23g, 2.0mmol)과 반응시키고, 조 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH_2Cl_2)에 의해 정제한다. 생성물 분획을 합하고, Et_2O(30ml) 및 NaOH(15ml, 0.1M) 사이에 분배한다. 수성 층을 Et_2O(3x20ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한 다음, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 오일로서 수득한다(0.38g, 30%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s, 36H), 2.64(t, 4H, J=6.0Hz), 2.81(t, 4H, J=6.0Hz), 3.38(s, 8H), 3.76(s, 2H), 7.08(t, 1H, J=6.0Hz), 7.45(d, 1H, J=6.0Hz), 7.57(t, 1H, J=6.0Hz), 8.46(d, 1H, 6.0Hz).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.28, 52.17, 53.31, 56.14, 60.94, 121.74, 122.90, 136.32, 148.86, 160.25, 170.69.

ES-MS m/z 651$[M+H]^+$.

N'-[2-피리딜(메틸렌)]디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산·xHCl(pdtta)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 오일(0.381g, 0.59mmol)을 TFA(7.4g, 65mmol)으로 처리한다. 조 물질을 Dowex 양이온 교환 수지(H^+형, 50W-200 메쉬)로 정제하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다(0.225g, 44%).

^1H NMR(D_2O) δ 3.09(t, 4H, J=6.6Hz), 3.61(t, 4H, J=6.6Hz), 3.86(s, 2H), 4.20(s, 8H), 7.97(t, 1H, J=6.9Hz), 8.03(d, 1H, J=8.1Hz), 8.53(t, 1H, J=8.1Hz), 8.70(d, 1H, J=6.9Hz).

$[Ru(H_2pdtta)Cl]\cdot 2H_2O$의 제조

[이수소 클로로[[N,N'-[[(2-피리디닐메틸)이미노-κN]디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

pdtta(0.225g, 0.27mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.095g, 0.25mmol)과 반응시킨다.

$C_{18}H_{24}O_8N_4RuCl\cdot 2H_2O\cdot 1.0KCl\cdot 0.75HCl$에 대한 원소분석

계산치: C 30.94, H 4.15, N 8.02, Cl 13.95.

실측치: C 30.85, H 4.30, N 8.01, Cl 13.54.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1740(CO_2H), 1657(CO_2^-), 311(Ru-Cl).

실시예 40

AMD8676: N'-부틸디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산(budtta)의 Ru(III) 착화합물

N'-부틸디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산 테트라-3급-부틸 에스테르

일반적인 방법 A 사용

N-[(메탄설포닐)에틸]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(2.97g, 8.1mmol)을 부틸아민(0.20g, 3.0mmol)과 반응시키고, 조 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.439g, 27%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.81(t, 3H, J=6.0Hz), 1.20(m, 4H), 1.38(s, 36H), 2.38(t, 2H, J=7.5Hz), 2.54(t, 4H, J=6.0Hz), 2.71(t, 4H, J=6.0Hz), 3.37(s, 8H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.36, 20.91, 28.49, 52.43, 53.61, 53.76, 54.92, 56.83, 81.31, 171.02.

ES-MS m/z 616$[M+H]^+$.

N'-부틸디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산·xTFA(budtta)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 오일(0.425g, 0.69mmol)을 TFA(14.8g, 100mmol)으로 처리하여 생성물을 회백색 고체로서 수득한다(0.442g, 87%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 0.672(bs, 3H), 0.81(bs, 2H), 1.15(bs, 2H), 2.71(bs, 2H), 3.12(bs, 8H), 3.56(s, 8H).

ES-MS m/z 448$[M+H]^+$.

[Ru(H_2budtta)Cl]·4H_2O의 제조

[이수소 [[N,N'-[(부틸이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]클로로 루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

budtta(0.243g, 0.33mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.123g, 0.33mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.083g, 42%).

$C_{16}H_{27}N_3O_8RuCl\cdot 4H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 32.14, H 5.90, N 7.03, Cl 5.93.

실측치: C 32.23, H 5.60, N 6.94, Cl 6.02.

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1736(CO_2H), 1657(CO_2^-), 411(Ru-Cl).

실시예 41

AMD8679: N'-에틸디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산(edtta)의 Ru(III) 착화합물

N'-에틸디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산 테트라-3급 부틸 에스테르

일반적인 방법 A 사용

N-[(메탄설포닐)에틸]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(3.169g, 8.6mmol)을 에틸아민(0.13g, 2.9mmol)과 반응시키고, 실리카 겔(2% MeOH, 1% NEt_3, CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.7g, 55%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.00(t, 3H, J=6.0Hz), 1.46(s, 36H), 2.56(m, 6H), 2.80(t, 4H, J=7.5Hz), 3.45(s, 8H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.17, 48.16, 52.10, 52.61, 53.44, 56.30, 80.77, 170.70.

ES-MS m/z 558$[M+H]^+$.

N'-에틸디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산·xTFA(edtta)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 오일(0.591g, 1.01mmol)을 TFA(14.8g, 100mmol)으로 처리하여 생성물을 회백색 고체로서 수득한다(0.699g, 98%).

^1H NMR(D_2O) δ 0.92(t, 3H, J=6.9Hz), 2.96(d, 2H, J=6.9Hz), 3.24(s, 8H), 3.69(s, 8H).

^{13}C NMR(D_2O) δ 29.59, 49.19, 49.35, 49.95, 55.39, 170.68.

ES-MS m/z 420$[M+H]^+$.

[Ru(H_2edtta)Cl]·H_2O의 제조

[이수소 클로로[[N,N'-[(에틸이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

edtta(0.241g, 0.34mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.128g, 0.34mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.0373g, 21%).

$C_{14}H_{23}N_3O_8RuCl \cdot 1H_2O \cdot 0.1KCl$에 대한 원소분석

계산치: C 32.13, H 4.81, N 8.03, Cl 7.45.

실측치: C 32.43, H 4.80, N 8.02, Cl 7.81.

IR(CsI) 1719(CO_2H), 1678, 1601(CO_2^-), 415(Ru-Cl).

실시예 42

AMD8684: N'-페닐디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산(phdtta)의 Ru(III) 착화합물

N'-페닐디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산 테트라-3급-부틸 에스테르

일반적인 방법 A 사용

N-[(메탄설포닐)에틸]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(3.358g, 9.1mmol)을 아닐린(0.28g, 3.0mmol)과 반응시키고, 실리카 겔(4:1 헥산:에틸아세테이트)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.402g, 21%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(s, 36H), 2.86(t, 4H, J=7.5Hz), 3.47(bs, 12H), 6.62(t, 1H, J=7.5Hz), 6.70(d, 1H, J=9.0Hz), 7.17(t, 1H, J=9.0Hz).

N'-페닐디에틸렌트리아민-N,N,N",N"-테트라아세트산·xTFA(phdtta)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 오일(0.281g, 0.44mmol)을 TFA(7.4g, 50mmol)과 반응시켜 생성물을 회백색 고체로서 수득한다(0.272g, 81%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.21(m, 4H), 3.67(t, 4H, J=6.6Hz), 3.93(s, 8H), 7.07(t, 1H, J=7.8Hz), 7.08(t, 1H, J=7.8Hz), 7.29(t, 1H, J=7.5Hz).

[Ru(H_2phdtta)Cl]·1.25H_2O의 제조

[이수소 클로로[[N,N'-[(페닐이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

phdtta(0.146g, 0.18mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.085g, 0.23mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.0194g, 16%).

$C_{18}H_{23}N_3O_8RuCl\cdot1.25H_2O\cdot0.8KCl\cdot0.8EtOH$에 대한 원소분석

계산치: C 35.40, H 4.59, N 6.32, Cl 9.60.

실측치: C 35.73, H 4.47, N 5.93, Cl 9.79.

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1730(CO_2H), 1611(CO_2^-), 403(Ru-Cl).

실시예 43

AMD7436: N,N"-비스-[2-피리딜(메틸렌)]디에틸렌트리아민-N,N',N"-트리아세트산(bpdtta)의 루테늄(III) 착화합물

N,N',N"-트리토실디에틸렌트리아민

Et_2O(120ml) 중의 토실 클로라이드(21.18g, 0.11mol)의 용액에 디에틸렌트리아민(3.82g, 0.04mol)을 가한다. 용액에 탈이온수(40ml) 중의 NaOH(4.44g, 0.11mol)의 수용액을 적가한다. 생성된 현탁액을 2시간 동안 교반하고, 백색 고체를 여과 수집한 다음, H_2O 및 Et_2O로 세척한다. 조 생성물을 고온 MeOH로부터 재결정화하여 생성물을 백색 결정상 고체로서 수득한다(12.63g, 60.4%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.43(bs, 9H), 3.06(dt, 4H, J=5.5, 6.9Hz), 3.17(t, 4H, J=6.9Hz), 6.55(t, 2H, J=5.5Hz), 7.40(m, 6H), 7.63(d, 2H, J=8.1Hz), 7.74(d, 4H, J=8.1Hz).

^{13}C NMR(아세톤-d_6) δ 21.79, 43.51, 50.60, 128.26, 128.50, 130.92, 131.07, 137.27, 139.25, 144.38, 144.95.

ES-MS m/z 588[M+H]$^+$.

2-[메탄설포닐(메틸)]피리딘

2-피리딘메탄올(3.39g, 31.1mmol) 및 트리에틸아민(9.44g, 93mmol)을 무수 CH_2Cl_2(250ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 빙욕중에서 0℃로 냉각시킨다. 메탄설포닐클로라이드(4.27g, 37.3mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 50분 동안 교반한다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$(115ml)로 급냉시킨다. 수성 층을 CH_2Cl_2(2x50ml)로 세척하고, 유기 부분을 합한 다음, $MgSO_4$로 건조한다. 여과한 후, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 적색 오일로서 수득한다(6.5g, 100%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.11(s, 3H), 5.33(s, 2H), 7.30(m, 1H), 7.48(d, 1H, J=7.8Hz), 7.77(dd, 1H, J=1.7, 7.7Hz), 8.59(m, 1H).

N,N"-비스-[2-피리딜(메틸렌)]-N,N',N"-트리토실디에틸렌트리아민

DMF(75ml) 중의 N,N',N"-트리토실디에틸렌트리아민(8.8g, 15.6mmol)의 용액에 질소 대기 하에 NaH(오일 중의 60%, 1.24g, 31.1mmol)을 가하고, 혼합물을 45분 동안 교반한다. CH_2Cl_2 10ml에 용해된 2-[메탄설포닐(메틸)]피리딘(6.5g, 34.7mmol)을 가하고, 반응물을 20시간 동안 80℃로 가열한다. 에탄올을 가하고, DMF를 진공하에 제거한다. 잔사를 CH_2Cl_2에 용해시키고, 염수(3x100ml), 포화 NH_4Cl 용액(3x100ml) 및 K_2CO_3의 포화 수용액(3x100ml)으로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과한 다음, 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 회백색 고체로서 수득한다(9.0g).

^{1}H NMR δ 2.42(bs, 12H), 3.04(m, 4H), 3.30(m, 4H), 4.41(s, 4H), 7.39(m, 10H), 7.71(m, 8H), 8.48(m, 2H).

ES-MS m/z 748[M+H]$^+$.

이 생성물을 추가 정제 없이 사용한다.

N,N"-비스-[2-피리딜(메틸렌)]디에틸렌트리아민

상기로부터 고체(3.79g, 5.1mmol)을 120℃의 온도에서 유지된 농축 H_2SO_4 13ml에 가한다. 5분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOH(90ml)를 가하여 갈색 고체를 침전시킨다. 고체를 여과 수집하고, H_2O(100ml)에 용해시킨 다음, 활성목탄의 존재 하에 가열한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액의 용적을 약 20ml로 감소시킨 다음, 농축 HCl(20ml)을 가한다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하고, 차가운 EtOH를 가하여 백색 고체를 침전시킨다. 백색 고체를 H_2O에 용해시키고, pH를 3M NaOH를 사용하여 12로 조절한다. 수용액을 $CHCl_3$(3x50ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한다. 용매를 증발시켜 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.785g, 54%).

^{1}H NMR δ 2.43(s, 3H), 2.80(s, 8H), 3.92(s, 4H), 7.14(t, 2H, J=6.0Hz), 7.30(d, 2H, J=6.0Hz), 7.62(dd, 2H, J=3.0, 6.0Hz), 8.53(d, 2H, J=3.0Hz).

N,N"-비스-[2-피리딜(메틸렌)]디에틸렌트리아민-N,N',N"-트리아세트산 트리-3급-부틸 에스테르

상기로부터 오일(0.737g, 2.59mmol)을 3급-부틸브로모아세테이트(3.02g, 15.50mmol) 및 트리에틸아민(5.20g, 51.0mmol)을 함유하는 무수 톨루엔(20ml)에 용해시키고, 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 16시간 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 Et_2O(40ml) 및 H_2O(40mo) 사이에 분배한다. 수성 부분을 Et_2O(2x40ml)으로 추출하고, 유기 부분을 합한 다음, $MgSO_4$에서 건조한다. 용매를 진공하에 제거하여 목적하는 생성물을 오일로서 수득한다(1.00g, 62%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s, 9H), 1.45(s, 18H), 2.75(s, 8H), 3.27(s, 2H), 3.32(s, 4H), 3.91(s, 4H), 7.12(t, 2H, 6.0Hz), 7.50(d, 2H, 6.0Hz), 7.62(dd, 2H, J=3.0, 6.0Hz), 8.50(d, 2H, J=3Hz).

ES-MS m/z 628$[M+H]^+$.

N,N"-비스-[2-피리딜(메틸렌)]디에틸렌트리아민-N,N',N"-트리아세트산·5TFA(bpdtta)

상기로부터 오일(1.45g, 2.30mmol)을 트리플루오로아세트산(8.8g, 78mmol)에 용해시키고, 16시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 오일을 동결 건조한다. 회백색 분말을 수득한다(2.05g, 86%).

^1H NMR(아세톤-d_6) δ 3.50(t, 4H, J=5.7Hz), 3.69(s, 4H), 3.79(t, 4H, J=5.7Hz), 4.41(s, 2H), 4.53(s, 4H), 8.04(t, 2H, J=6.4Hz), 8.13(d, 2H, J=6.4Hz), 8.59(t, 2H, J=7.9Hz), 8.92(d, 2H, J=7.9Hz).

ES-MS m/z 461$[M+H]^+$.

$C_{22}H_{29}N_5O_6$·5TFA·2.5H_2O에 대한 원소분석

계산치: C 35.77, H 3.66, N 6.34.

실측치: C 35.54, H 3.30, N 6.18.

$[Ru(H_2bpdtta)][CF_3CO_2]_2$·3$H_2O$의 제조

[N-[2-[[(카복시-κO)메틸][(2-피리디닐-κN)메틸]아미노-κN]에틸-N-[2-[(카복시메틸)[(2-피리디닐-κN]메틸]아미노-κN]에틸]글리시네이토-κN]루테늄(III) 비스(트리플루오로아세테이트)

bpdtta(0.37g, 0.35mmol)을 1mM HCl(3ml)에 용해시키고, pH를 1M NaOH를 사용하여 4로 조절한다. 최소량의 1mM HCl에 용해된 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.13g, 0.35mmol)을 반응 혼합물에 가한다. 용액을 1.5시간 동안 환류시키고, 빙욕에서 냉각한다. 잔사를 Sephadex 겔(G-10)에 통과시키고, 황색 밴드를 수집한 다음, 동결 건조한다(0.11g, 37%).

$C_{22}H_{28}N_5O_6Ru$·2TFA·3H_2O에 대한 원소분석

계산치: C 37.19, H 4.08, N 8.34.

실측치: C 37.16, H 4.00, N 8.62.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1688(CO_2H), 1630(CO_2^-).

실시예 44

AMD8701: 1,3-프로판디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산(pdta)의 루테늄(III) 착화합물

1,3-프로판디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산 테트라-3급-부틸 에스테르

1,3-프로판디아민(0.528g, 7.1mmol)을 무수 THF(50ml), 트리에틸아민(5.76g, 57mmol) 및 3급-부틸브로모아세테이트(8.34g, 43mmol)의 혼합물에 용해시키고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 24시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 $CHCl_3$ (40ml) 및 포화 $NaHCO_3$ (30ml) 사이에 분배한다. 수성 부분을 $CHCl_3$ (3x30ml)로 추출하고, 합한 유기 부분을 $MgSO_4$로 건조한 다음, 여과하고, 용매를 진공하에 제거한다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(4:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(3.00g, 80%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.45(s, 36H), 1.63-1.68(m, 2H), 2.73(dd, 4H, J=6.0, 9.0Hz), 3.42(s, 8H).

^{13}C NMR δ 28.18, 51.93, 55.76, 80.80, 170.74.

ES-MS m/z 531$[M+H]^+$.

1,3-프로판디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산 · xTFA(pdta)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 오일(0.866g, 1.63mmol)을 TFA(8.88g, 78mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.8405g, 96%).

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.15-2.19(m, 2H), 3.43(t, 4H, J=6.0Hz), 4.16(s, 8H).

ES-MS m/z 307$[M+H]^+$.

$K[Ru(H_2pdta)Cl_2] \cdot 3H_2O$의 제조

[칼륨 이수소 디클로로[[N,N'-1,3-프로판디일비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

pdta(0.291g, 0.54mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.203g, 0.54mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 수득한다(0.075g, 24%).

$C_{11}H_{16}N_2O_8Cl_2RuK \cdot 3.0H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 23.20, H 3.89, N 4.92, Cl 12.45.

실측치: C 22.97, H 3.67, N 4.80, Cl 12.15.

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1738(CO_2H), 1642(CO_2^-), 316(Ru-Cl).

실시예 45

AMD7494: N-[2-(카복시)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산(cpida)의 루테늄(III) 착화합물

메틸 2-(하이드록시메틸)피리딘카복실레이트

디메틸-2,6-피리딘디카복실레이트(1.057g, 5.4mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (45ml)에 용해시키고, 용액을 -78℃로 냉각시킨다. DIBAL-H(11ml, 10.8mmol)을 교반하면서 적가하고, 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온한다. 반응물을 H_2O(15ml)/나트륨 칼륨 타르트레이트(15ml)로 급냉시키고, CH_2Cl_2 (3x80ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)하고, 진공하에 증발시켜 조 생성물을 수득한다. 실리카 겔(4:1 헥산:에틸 아세테이트 내지 10% MeOH/CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.220g, 26%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.33(t, 1H, J=4.5Hz), 4.00(s, 3H), 4.87(d, 2H, J=4.5Hz), 7.54(d, 1H, J=6.0), 7.83(d d, 1H, J=6.0, 9.0), 8.00(d, 1H, J=9.0Hz).

메틸 2-(메탄설포닐메틸)피리딘카복실레이트

빙욕에서 냉각된 무수 CH_2Cl_2 (13ml) 및 트리에틸아민(0.40g, 4.0mmol)에 용해된 메틸 2-(하이드록시메틸)피리딘 카복실레이트(0.220g, 1.3mmol)의 교반 용액에 메탄설포닐클로라이드(0.18g, 1.6mmol)을 적가한다. 30분 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ (15ml)로 급냉시키고, 수성 상을 분리한 다음, CH_2Cl_2 (3x15ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)하고, 용매를 진공하에 증발시켜 생성물을 황색 오랜지색 오일로서 수득한다(0.347g, 100%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.15(s, 3H), 4.01(s, 3H), 5.44(s, 2H), 7.70(d, 1H, J=6.0Hz), 7.92(dd, 1H, J=6.0, 9.0Hz), 8.12(d, 1H, J=9.0Hz).

N-[2-(카복시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]-이미노디아세트산 디메틸 에스테르

일반적인 방법 D

상기로부터 오일(0.323g, 1.3mmol)을 무수 DMF(13ml)에 용해시키고, 이미노디아세트산 디메틸 에스테르(0.191g, 1.2mmol)을 가한다. 시약이 용해되면, K_2CO_3 (0.36g, 2.6mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 35℃에서 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, H_2O(10ml) 및 CH_2Cl_2 (15ml) 사이에 분배시킨다. 수성 부분을 CH_2Cl_2 (3x15ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한 다음, 진공하에 증발시킨다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(75% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.200g, 49%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.70(s, 6H), 3.97(s, 3H), 4.16(s, 4H), 5.36(s, 2H), 7.51(d, 1H, J=9.0), 7.84(dd, 1H, J=6.0, 9.0), 8.02(d, 1H, J=6.0Hz).

^{13}C NMR δ 49.48, 52.63, 53.32, 68.46, 124.46, 124.79, 138.25, 155.93, 157.31, 165.88, 170.09.

N-[2-(카복시)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산 · xHCl(cpida)

상기로부터 오일(0.200g, 0.65mmol)을 MeOH(19ml) 및 H_2O(6ml)에 용해시키고, 용액을 빙욕을 사용하여 0℃로 냉각시킨다. 수산화리튬 일수화물(0.270g, 6.4mmol)을 가하고, 혼합물을 17시간 동안 실온에서 빛의 부재 하에 교반한다. 용액을 2N HCl로 산성화하고, 용매를 진공하에 제거한다. 조 물질을 Dowex 양이온 교환 수지(H^+형, 500W-200메쉬)에서 정제하여 생성물을 수득한다(0.172g, 78%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 4.02(s, 2H), 4.15(s, 2H), 5.39(s, 2H), 7.95(d, 1H, J=7.5Hz), 8.25(d, 1H, J=7.2Hz), 8.46(dd, 1H, J=7.2, 7.5Hz).

^{13}C NMR(D_2O) δ 50.27, 50.56, 127.02, 128.74, 147.29, 152.83, 156.73, 173.22, 173.46.

ES-MS m/z 213$[M+H]^+$.

[Ru(Hcpida)(OH_2)(Cl)] · 1.5H_2O의 제조

[수소 아쿠아[6-[[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]메틸]-2-피리딘카복실레이토-κN^1,κO^2]클로로 루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

cpida(0.157g, 0.48mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.172g, 0.46mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다.

$C_{11}H_{12}N_2O_7RuCl \cdot 1.5H_2O \cdot 0.9KCl$에 대한 원소분석

계산치: C 25.66, H 2.94, N 5.44, Cl 13.08.

실측치: C 25.56, H 2.64, N 5.06, Cl 12.97.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1709(CO_2H), 1632, 607(CO_2^-), 341(Ru-Cl).

실시예 46

AMD7493: N-[2-(하이드록시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산(hpida)의 루테늄(III) 착화합물

2-[메탄설포닐(메틸렌)]-6-피리딘카복스알데하이드

2-(하이드록시메틸)-6-피리딘카복스알데하이드(2.30g, 0.017mol)을 트리에틸아민(5.08g, 0.05mol)을 함유하는 무수 CH_2Cl_2(160ml)에 용해시킨다. 용액을 빙욕 중에서 0℃로 냉각하고, 메탄설포닐클로라이드(2.12g, 0.018mol)을 적가한다. 0.5시간 동안 교반하고, 반응물을 포화 $NaHCO_3$(160ml)로 급냉시킨다. 수성 부분을 CH_2Cl_2(3x150ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)한 다음, 용매를 진공하에 제거하여 생성물을 갈색 오일로서 수득한다(3.61g, 100%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.15(s, 3H), 5.43(s, 2H), 7.70(m, 1H), 7.97(m, 2H), 10.05(s, 1H).

이를 추가 정제 없이 사용한다.

일반적인 방법 D 사용

상기로부터 오일(3.61g, 0.017mol)을 이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(3.706g, 0.015mmol)과 반응시키고, 실리카(4:1 헥산:EtOAc)에서 컬럼 크로마토그래피한 후, 생성물을 무색 오일로서 수득한다(2.136g, 40%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(s, 18H), 3.50(s, 4H), 4.14(s, 2H), 7.85(m, 1H), 7.94(m, 1H), 10.05(s, 1H).

N-[2-(하이드록시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산 디-3급 부틸 에스테르

상기로부터 오일(2.25g, 6.2mmol)을 질소 대기 하에 무수 MeOH(60ml)에 용해시킨다. 수소화붕소나트륨(0.235g, 6.2mmol)을 한번에 가하고, 반응물을 교반하면서 60℃로 가열한다. 1시간 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 H_2O(30ml) 및 CH_2Cl_2(30ml) 사이에 분배시킨다. 수성 상을 분리하고, CH_2Cl_2(3x40ml)로 추출한 다음, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)하고, 진공하에 증발시켜 생성물을 무색 오일로서 수득한다(2.16g, 95%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(s, 18H), 3.48(s, 4H), 3.98(t, 1H, J=4.5Hz), 4.05(s, 2H), 4.72(d, 2H, J=4.5Hz), 7.08(d, 1H, J=6.0Hz), 7.53(d, 1H, J=9.0Hz), 7.66(dd, 1H, J=6.0, 9.0Hz).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.57, 56.22, 59.88, 64.13, 81.47, 119.04, 122.02, 137.64, 158.25, 158.65, 170.90.

ES-MS m/z 367$[M+H]^+$.

N-[2-(하이드록시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산 · xTFA(hpida)

일반적인 방법 B 사용

N-[2-(하이드록시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르를 TFA(4.44g, 40mmol)과 반응시켜 생성물을 백색 고체로서 수득한다(0.492g, 100%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.64(s, 4H), 4.28(s, 2H), 4.85(s, 2H), 7.69(bs, 2H), 8.27(t, 1H, J=8.0Hz).

^{13}C NMR(D_2O) δ 55.98, 60.07, 123.75, 125.19, 147.02, 152.72, 155.65, 174.85.

ES-MS m/z 255$[M+H]^+$.

$[Ru(Hhpida)(OH_2)Cl_2]\cdot H_2O$의 제조

[수소 아쿠아[N-(카복시메틸)-N-[[6-(하이드록시메틸)-2-피리디닐-κN]메틸]글리시네이토-κN,κO]디클로로 루테늄(III)]

일반적인 방법 C에 따라

hpida(0.152g, 0.32mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.118g, 0.32mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.0352g, 24%).

$C_{11}H_{15}N_2O_6Cl_2Ru\cdot H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 28.64, H 3.71, N 6.07, Cl 15.37.

실측치: C 28.44, H 3.67, N 6.02, Cl 15.36.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1657, 1630(CO_2^-), 316(Ru-Cl).

실시예 47

AMD8699: N-[2-(벤질옥시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산(bpida)의 루테늄(III) 착화합물

2-(벤질옥시메틸)-6-(하이드록시메틸)피리딘

2,6-피리딘디메탄올(1.523g, 0.011mmol)을 DMSO(5ml)에 용해시키고, 분말 KOH(0.63g, 0.011mol)을 가한다. 10분 후, 벤질브로마이드(1.87g, 0.011mol)을 가하고, 반응물을 17시간 동안 80℃로 가열한다. 반응 혼합물을 H_2O(9ml)로 급냉하고, Et_2O(3x25ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)하고, 용매를 진공하에 증발시킨다. 조 생성물을 실리카(1:1 헥산:EtOAc 및 EtOAc)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.971g, 39%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.79(bs, 1H), 4.66(s, 2H), 4.70(s, 2H), 7.48(d, 2H, J=3.6Hz), 7.13(d, 1H, J=7.5Hz), 7.32-7.43(m, 6H), 7.70(dd, 1H, J=7.2, 7.8Hz).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 60.40, 63.89, 72.96, 119.01, 119.91, 127.80, 128.48, 137.31, 137.94, 157.57, 158.16.

2-(벤질옥시메틸)-6-(메탄설포닐메틸)피리딘

상기로부터 오일(0.971g, 4.24mmol)을 질소 대기 하에 트리에틸아민(1.29g, 12.7mmol)을 함유하는 무수 CH_2Cl_2(40ml)에 용해시키고, 용액을 빙욕 중에서 교반하면서 0℃로 냉각한다. 메탄설포닐클로라이드(0.577g, 5.0mmol)을 적가하고, 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 포화 $NaHCO_3$(30ml)로 급냉시킨다. 분리된 수성 상을 CH_2Cl_2(2x20ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한 다음, 진공하에 증발시켜 생성물을 갈색 오일로서 수득한다(1.18g, 91%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.07(s, 3H), 4.65(s, 2H), 4.67(s, 2H), 5.29(s, 2H), 7.27-7.38(m, 6H), 7.50(d, 1H, J=9.0Hz), 7.77(dd, 1H, J=6.0, 9.0Hz).

N-[2-(벤질옥시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르

일반적인 방법 D 사용

상기로부터 오일(1.18g, 3.84mmol)을 이미노디아세트산 디-3급-부틸 에스테르(0.85g, 3.47mmol)과 반응시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(4:1 헥산:EtOAc)한 후, 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.772g, 45%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.45(s, 18H), 3.48(s, 4H), 4.03(s, 2H), 4.65(s, 2H), 4.67(s, 2H), 7.27-7.38(m, 6H), 7.54(d, 1H, J=7.5Hz), 7.68(dd, 1H, J=7.5, 7.8Hz).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.19, 55.78, 59.83, 72.92, 73.26, 80.98, 119.58, 121.46, 127.71, 127.83, 128.42, 137.16, 138.09, 157.82, 158.86, 170.53.

ES-MS m/z 457[M+H]$^+$.

N-[2-(벤질옥시메틸)-6-피리딜(메틸렌)]이미노디아세트산·xTFA(bpida)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 생성물(0.7g, 1.53mmol)를 TFA(10.36g, 90mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 점성 오일로서 수득한다(0.876g, 100%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.77(s, 4H), 4.44(s, 2H), 4.75(s, 2H), 4.92(s, 2H), 7.33-7.41(m, 5H), 7.76(d, 1H, J=9.0Hz), 7.83(d, 1H, J=6.0Hz), 8.33(dd, 1H, J=6.0, 9.0Hz).

^{13}C NMR(D_2O) δ 55.73, 56.51, 67.68, 68.27, 73.62, 123.45, 124.33, 128.18, 128.58, 137.52, 144.88, 154.30, 172.94.

ES-MS m/z 345[M+H]$^+$.

[Ru(bpida)Cl(OH_2)]의 제조

[아쿠아[N-[(카복시-κO)메틸)-N-[[6-[(페닐메톡시)메틸]-2-피리디닐-κN]메틸]글리시네이토-κN,κO]클로로 루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

bpida(0.376g, 0.66mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.247g, 0.66mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 수득한다(0.0910g, 26%).

$C_{18}H_{20}N_2O_6RuCl \cdot 0.4KCl$에 대한 원소분석

계산치: C 41.05, H 3.83, N 5.32, Cl 9.42.

실측치: C 41.30, H 3.95, N 5.27, Cl 9.83.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1657(CO_2^-), 391(Ru-Cl).

실시예 48

AMD8677: N-[(3-카복시메틸)벤질]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산(cmbedta)의 루테늄(III) 착화합물

에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급-부틸 에스테르

무수 THF(70ml) 및 트리에틸아민(3.34g, 33mmol) 중의 에틸렌디아민(0.50g, 8.3mmol)의 교반 용액에 3급-부틸 브로모아세테이트(4.9g, 25mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 (80ml) 및 H_2O(50ml) 사이에 분배한다. 분리된 수성 상을 CH_2Cl_2 (2x80ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한 다음, 진공하에 증발시킨다. 조 물질을 실리카 겔(5% MeOH/CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 오일로서 수득한다(0.887g, 27%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.43(s, 27H), 2.63(t, 2H, J=6.0Hz), 2.84(t, 2H, J=6.0Hz), 3.28(s, 2H), 3.42(s, 4H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 28.46, 28.51, 47.42, 51.84, 54.15, 56.41, 81.31, 81.36, 171.22, 171.68.

N-[(3-카복시메틸)벤질]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급 부틸 에스테르

일반적인 방법 E

무수 THF(5ml) 및 트리에틸아민(0.087g, 0.86mmol) 중의 상기로부터 오일(0.165g, 0.41mmol)의 교반 용액에 3-브로모메틸벤조에이트(0.094g, 0.41mmol)을 가하고, 반응물을 22시간 동안 35℃에서 교반한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 (10ml) 및 포화 $NaHCO_3$ (10ml) 사이에 분배한다. 분리된 수성 상을 CH_2Cl_2 (2x10ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)한 다음, 진공하에 증발시킨다. 조 물질을 실리카 겔(7:1 헥산:EtOAc)에서 방사 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.115g, 51%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s, 18H), 1.43(s, 9H), 2.79-2.86(m, 4H), 3.25(s, 2H), 3.40(s, 4H), 3.83(s, 2H), 3.87(s, 3H), 7.35(dd, 1H, J=6.0, 9.0Hz), 7.55(d, 1H, J=9.0Hz), 7.89(d, 1H, J=6.0Hz), 7.95(s, 1H).

N-[(3-카복시메틸)벤질]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 · xTFA(cmbedta)

일반적인 방법 B 사용

상기로부터 오일(0.115g, 0.21mmol)을 TFA(7.4g, 65mmol)과 반응시켜 생성물을 담갈색 고체로서 수득한다(0.094g, 74%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.16(bs, 2H), 3.43-3.48(m, 6H), 3.90(s, 3H), 4.09(s, 2H), 4.63(s, 2H), 7.58(t, 1H, J=7.8Hz), 7.83(d, 1H, J=7.8Hz), 8.10(d, 1H, J=7.8Hz), 8.23(s, 1H).

^{13}C NMR(D_2O) δ 50.93, 53.38, 54.09, 54.53, 56.27, 60.46, 131.15, 132.48, 132.59, 132.78, 133.58, 137.21, 168.28, 169.47, 175.47.

K[Ru(cmbedta)Cl] · H_2O의 제조

[칼륨 클로로[메틸 3-[[[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸][(카복시-κO)메틸]아미노-κN]메틸]벤조에이토 루테늄(III)]

일반적인 방법 C 사용

cmbedta(0.094g, 0.16mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.058g, 0.16mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 수득한다(0.0334g, 36%).

$C_{17}H_{19}N_2O_8RuClK \cdot 0.15KCl \cdot H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 34.95, H 3.62, N 4.80, Cl 6.98.

실측치: C 35.19, H 3.92, N 4.80, Cl 7.28.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1728(CO_2Me), 1686(CO_2^-), 386(Ru-Cl).

실시예 49

AMD8893: N-[2-(N-아세틸피롤리딘)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산(apedta)의 루테늄(III) 착화합물

클로로아세틸피롤리딘

무수 THF(10ml) 중의 클로로아세틸 클로라이드(3.6ml, 45.0mmol)의 용액을 00℃로 냉각한 무수 THF(50ml) 중의 피롤리딘(2.56g, 36.0mmol) 및 탄산칼륨(7.46g, 54.0mmol)의 교반 혼합물에 적가한다. 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하고, 반응 혼합물을 증발시켜 백색 고체를 수득한다. 고체를 CH_2Cl_2 및 H_2O 사이에 분배하고, 수성 층을 CH_2Cl_2로 2회 추출한다. 합한 유기 상을 H_2O로 2회, NH_4Cl(1N)로 2회 세척하고, 건조($MgSO_4$)한 다음, 증발시켜 황색 오일을 수득한다(2.97g, 55.9%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.84(m, 2H), 2.02(m, 2H), 3.52(q, 4H, J=6.0Hz), 4.02(s, 2H).

N-[2-(N-아세틸피롤리딘)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급 부틸 에스테르

탄산칼륨(0.69g, 4.98mmol)을 무수 아세토니트릴(20ml) 중의 에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급 부틸 에스테르(0.80g, 1.99mmol) 및 클로로아세틸피롤리딘(0.59g, 3.98mmol)의 용액에 가한다. 혼합물을 질소 하에 60시간 동안 환류로 가열하고 증발시킨다. 오랜지색 잔사를 CH_2Cl_2 및 K_2CO_3(포화)의 혼합물에 용해시킨다. 수성 층을 분리하고, CH_2Cl_2로 2회 추출한다. 합한 유기 상을 포화 수성 K_2CO_3로 2회 세척하고, 건조($MgSO_4$)한 다음, 증발시킨다. 생성된 오랜지색 오일을 원심 크로마토그래피(용출제로서 CH_2Cl_2 사용)를 사용하여 실리카 겔에서 2회 정제하여 목적하는 화합물을 황색 오일로서 수득한다(0.48g, 47%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.44(s, 27H), 1.86(m, 2H), 1.94(m, 2H), 2.87(s, 4H), 3.45(s, br, 6H), 3.50(s, 4H), 3.55(s, 2H).

ES-MS m/z 514$[M+H]^+$.

N-[2-(N-아세틸피롤리딘)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 · xTFA(apedta)

트리플루오로아세트산(1.0ml, 0.49mmol)을 무수 CH_2Cl_2(5ml) 중의 상기로부터 생성물(0.25g, 12.98mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 동결 건조하여 목적하는 화합물을 담황색 고체로서 수득한다(0.21g, 74.7%).

^1H NMR(D_2O) δ 1.88(m, 4H), 3.38(m, 6H), 3.53(t, 2H, J=4.8Hz), 3.82(s, 4H), 4.15(s, 2H), 4.27(s, 2H).

^{13}C NMR(D_2O) δ 24.03, 25.66, 46.41, 46.94, 50.28, 53.32, 55.32, 56.00, 56.46, 164.36, 169.51, 172.94.

ES-MS m/z 346$[M+H]^+$, 368$[M+Na]^+$, 384$[M+K]^+$.

[Ru(apedta)(OH_2)] · $1.2H_2O$의 제조

[아쿠아[N-[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸]-N-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]글리시네이토-κN,κO]루테늄(III)]

apedta(0.37g, 0.65mmol)을 완전히 용해될때까지 HCl(1mM, 6ml)에서 가열한다. 용액의 pH를 KOH(1N)을 사용하여 3.0으로 조절한다. $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.24g, 0.65mmol)을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가열한다. 용액을 증발시키고, Sephades G-10 수지(H_2O)에서 크기 배제 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 생성된 고체를 진공하에 40℃에서 밤새 건조시켜 갈색 결정상 고체를 수득한다(0.062g, 18.1%).

ES-MS m/z 467 $[M-OH_2+Na]^+$.

IR(CsI) $\nu(cm^{-1})$ 1646(C=O).

$C_{14}H_{22}N_3O_8Ru \cdot 1.2H_2O \cdot 0.6KCl$에 대한 원소분석

계산치: C 31.86, H 4.66, N 7.96, Cl 4.03.

실측치: C 31.75, H 4.54, N 7.68, Cl 4.05.

실시예 50

AMD8894: N-[2-(N-아세틸-(L)-이소로이실)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산(aiedta)의 루테늄(III) 착화합물

N-클로로아세틸-(L)-이소로이신 3급-부틸 에스테르

0℃에서 질소 하에 무수 THF(10ml) 중의 클로로아세틸 클로라이드(0.64ml, 8.01mmol)의 용액을 무수 THF(10ml) 중의 (L)-이소로이신 3급-부틸 에스테르(1.2g, 6.41mmol) 및 탄산칼륨(1.33g, 9.62mmol)의 현탁액에 적가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 혼합물을 증발시켜 백색 잔사를 수득한 다음, CH_2Cl_2 및 H_2O의 혼합물에 용해시킨다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 2회 세척하고, 유기 층을 H_2O로 2회 세척한 다음, NH_4Cl(1N)로 2회 세척한다. 합한 유기 층을 건조($MgSO_4$)하고, 증발시켜 황색 오일을 수득한다. 조 생성물을 실리카 겔(5% MeOH/CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 황색 오일로서 수득한다(0.66g, 40.9%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 0.94(m, 6H), 1.24(m, 1H), 1.48(m, 10H), 1.93(m, 1H), 4.07(s, 2H), 4.48(dd, 1H, J=6.0Hz, 3.0Hz), 7.09(br d, 1H, J=6.0Hz).

무수 아세토니트릴(15ml) 중의 N-클로로아세틸-(L)-이소로이신 3급-부틸 에스테르(0.66g, 2.62mmol), 탄산칼륨(0.46g, 3.30mmol) 및 에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급 부틸 에스테르(0.53g, 1.31mmol)의 교반 현탁액을 질소 하에 60시간 동안 환류로 가열하고, 증발시킨다. 담갈색 잔사를 CH_2Cl_2 및 포화 수성 K_2CO_3 사이에 분배한다. 분리된 수성 층을 CH_2Cl_2로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 K_2CO_3(포화)로 2회 세척하고, 건조($MgSO_4$)한 다음, 증발시켜 오랜지색 오일을 수득한다. 조 생성물을 실리카 겔(1% NH_4OH로 처리된 CH_2Cl_2)에서 원심 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 화합물을 황색 오일로서 수득한다(0.51g, 63.4%).

^1H NMR($CDCl_3$) δ 0.89(m, 6H), 1.20(m, 1H), 1.45(m, 10H), 1.86(m, 1H), 2.81(m, 4H), 3.29(s, 2H), 3.34(s, 2H), 3.39(s, 4H), 4.40(dd, 1H, J=4.8Hz), 7.88(d, 1H, J=9.0Hz).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 12.15, 15.94, 25.63, 28.45, 28.53, 38.18, 53.00, 53.45, 56.48, 56.95, 57.22, 58.89, 81.35, 81.70, 81.80, 170.78, 170.90, 171.04, 171.55.

N-[2-(N-아세틸-(L)-이소로이실)]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산·xTFA(aiedta)

트리플루오로아세트산(4.0ml, 51.9mmol)을 무수 CH_2Cl_2(8ml) 중의 상기로부터 중간체(0.51g, 0.83mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 동결 건조하여 담황색 고체를 수득한다(0.45mg, 86%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 0.89(m, 6H), 1.20(m, 1H), 1.45(m, 1H), 1.93(m, 1H), 3.32(t, 2H, J=6.0Hz), 3.40(t, 2H, J=6.0Hz), 3.82(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.96(s, 4H), 4.33(d, 1H, J=6.0Hz).

^{13}C NMR(D_2O) δ 11.08, 15.39, 25.05, 36.60, 51.76, 52.03, 55.54, 55.84, 56.64, 58.04, 169.77, 171.49, 172.30, 175.52.

ES-MS m/z 406$[M+H]^+$, 428$[M+Na]^+$, 444$[M+K]^+$.

[Ru(aiedtaK)(OH_2)] 1.6H_2O의 제조

[칼륨 아쿠아[N-[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸]-N-[(카복시-κO)메틸]글리실-κN-L-이소로이시네이토 루테늄(III)]

aiedta(0.35g, 0.55mmol)을 완전히 용해될때까지 수성 HCl(1mM, 5.5ml)에서 가열하고, 용액의 pH를 KOH(1N)을 사용하여 3.0으로 조절한다. $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.21g, 0.55mmol)을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가열한다. 용액을 증발시키고, Sephadex G-10 수지(H_2O)에서 크기 배제 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 생성된 고체를 진공하에 40℃에서 밤새 건조시켜 목적하는 착화합물을 갈색 결정상 고체로서 수득한다(0.030g, 8.6%).

ES-MS m/z 527$[M-OH_2-K+Na+H]^+$, 549$[M-OH_2-K+2Na]^+$.

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1626(C=O).

$C_{16}H_{25}N_3O_{10}RuK \cdot 1.6H_2O \cdot 0.6KCl$에 대한 원소분석

계산치: C 30.35, H 4.49, N 6.64, Cl 3.36.

실측치: C 30.48, H 4.64, N 6.67, Cl 3.26.

실시예 51

AMD8711: N-벤질에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산(bedta)의 루테늄(III) 착화합물

N-벤질에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급-부틸 에스테르

일반적인 방법 E에 따라

에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급 부틸 에스테르(0.734g, 1.8mmol)을 벤질브로마이드(0.316g, 1.8mmol)과 반응시키고, 실리카 겔(7:1 헥산:EtOAc)에서 컬럼 크로마토그래피한 후, 생성물을 무색 오일로서 수득한다(0.496g, 55%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s, 18H), 1.42(s, 9H), 2.80-2.88(m, 4H), 3.24(s, 2H), 3.44(s, 4H), 3.80(s, 2H), 7.21-7.34(m, 5H).

N-벤질에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산·xTFA(bedta)

일반적인 방법 B에 따라

상기로부터 중간체(0.496g, 1.0mmol)을 TFA(12.6g, 100mmol)과 반응시켜 생성물을 백색 고체로서 수득한다(0.454g, 82%).

^{1}H NMR(MeOD) δ 3.10(t, 2H, J=6.0Hz), 3.39-3.45(bs, 6H), 4.09(s, 2H), 4.59(s, 2H), 7.47-7.50(m, 3H), 7.57-7.60(m, 2H).

^{13}C NMR(MeOD) δ 50.59, 53.04, 56.26, 60.90, 130.66, 131.42, 132.01, 132.78, 169.39, 175.74.

K[Ru(Hbedta)Cl_2]·1.6H_2O의 제조

[칼륨 수소 아쿠아[N-[2-[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]에틸]-N-(페닐메틸)글리시네이토-κN,κO]디클로로 루테늄(III)]

일반적인 방법 C에 따라

bedta(0.210g, 0.38mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.142g, 0.38mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 수득한다(0.0460g, 21%).

$C_{15}H_{18}N_2O_6Cl_2RuK$·1.6$H_2O$·0.1KCl에 대한 원소분석

계산치: C 31.63, H 3.75, N 4.92, Cl 13.07.

실측치: C 31.63, H 3.96, N 4.77, Cl 13.03.

IR(CsI) ν(cm^{-1}) 1726(CO_2H), 1641(CO_2^-), 391(Ru-Cl).

실시예 52

AMD8702: N-[(3-카복시)벤질]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산(cbedta)의 루테늄(III) 착화합물

N-[(3-카복시)벤질]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산·xTFA(cbedta)

MeOH(19ml) 및 H_2O(6ml) 중의 N-[(3-카복시메틸)벤질]에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산 트리-3급-부틸 에스테르(0.771g, 1.4mmol)의 교반 용액에 수산화리튬(0.236g, 5.6mmol)을 가하고, 반응물을 16시간 동안 실온에서 (빛의 부재 하에) 교반하고, 용매를 진공하에 증발시킨다. 중간체를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용한다.

잔사를 TFA(8.3g, 73mmol)에 용해시키고, 16시간 동안 교반한 다음, 진공하에 증발시킨다. EtOH를 잔사에 가하고, 생성된 현탁액을 여과한 다음, 생성물을 동결 건조하여 백색 고체를 수득한다(1.04g, 100%).

^{1}H NMR(MeOD) δ 3.15(t, 2H, J=6Hz), 3.43-3.48(bs, 6H), 4.09(s, 2H), 4.64(s, 2H), 7.59(dd, 1H, J=6.0, 9.0Hz), 7.85(d, 1H, J=6.0Hz), 8.12(d, 1H, J= 9.0Hz), 8.26(s, 1H).

^{13}C NMR(MeOD) δ 50.47, 53.65, 54.16, 60.01, 65.74, 130.65, 132.05, 132.30, 133.13, 133.48, 136.67, 168.93, 169.07, 175.12.

ES-MS m/z 369$[M+H]^+$.

K[Ru(H_2cbedta)Cl_2]·4.5H_2O의 제조

[칼륨 이수소[3-[[[(카복시-κO]메틸][2-[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]에틸]아미노-κN]메틸]벤조에이토]디클로로 루테늄(III)]

일반적인 방법 C에 따라

cbedta(0.377g, 0.60mmol)을 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.236g, 0.60mmol)과 반응시켜 생성물을 황색 고체로서 수득한다(51.0mg, 12%).

$C_{16}H_{18}N_2O_8Cl_2RuK \cdot 4.5H_2O \cdot 0.1KCl$에 대한 원소분석

계산치: C 28.86, H 4.09, N 4.21, Cl 11.18.

실측치: C 28.63, H 3.69, N 4.29, Cl 11.08.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1709(CO_2H), 389(Ru-Cl).

실시예 53

AMD8849: N,N'-비스[2-(N-아세틸피롤리딘)]에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(bpedda)의 루테늄(III) 착화합물

N,N'-비스[2-(N-아세틸피롤리딘)]에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(bpedda)

무수 THF(20ml) 중의 피롤리딘(0.56g, 3.90mmol)의 용액을 질소 하에 무수 THF(20ml) 중의 에틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산 이무수물(1.0g, 7.81mmol)의 교반 용액에 적가하고, 혼합물을 15.5시간 동안 교반한다. 형성된 침전물을 여과 수집하고, 진공 하에 밤새 건조하여 생성물을 백색 고체로서 수득한다(1.59g, 약 100%).

^1H NMR(D_2O) δ 1.90(m, 8H), 3.40(q, 8H, J=7.2Hz), 3.52(s, 4H), 3.83(s, 4H), 4.13(s, 4H).

ES-MS m/z 399$[M+H]^+$, 421$[M+Na]^+$.

$C_{18}H_{30}N_4O_6 \cdot 0.2H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 53.77, H 7.62, N 13.93.

실측치: C 53.68, H 7.54, N 13.71.

$[Ru(bpedda)Cl(OH_2)] \cdot 3H_2O$의 제조

[아쿠아클로로[[N,N'-1,2-에탄디일비스[N-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)]

bpedda(0.50g, 1.26mmol)을 완전히 용해될때까지 수성 HCl(1mM, 10ml)에서 가열한다. $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.47g, 1.26mmol)을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가열한다. 용액을 여과하고, 여액을 증발시킨다. 잔사를 Sephadex G-10 수지(H_2O)에서 크기 배제 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 착화합물을 적색 고체로서 수득한다(0.039g, 5.2%).

ES-MS m/z 498$[M-Cl-H_2O]^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1626(C=O).

$C_{18}H_{30}N_4O_7ClRu \cdot 3H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 35.73, H 6.00, N 9.26, Cl 5.86.

실측치: C 35.48, H 5.50, N 9.19, Cl 6.01.

실시예 54

AMD7461: 2-하이드록시-1.3-프로판디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산(hpdta)의 루테늄(III) 착화합물

$[Ru(H_2hpdta)(OH_2)(O_3SCF_3)] \cdot EtOH$의 제조

[이수소 아쿠아[[N,N'-(2-하이드록시-1,3-프로판디일)비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,O]]](트리플루오로메탄설포네이토-κO)루테늄(III)]

2-하이드록시-1.3-프로판디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산(0.082g, 0.25mmol)을 EtOH(20ml)에 용해시키고, $[Ru(DMF)_6](OTf)_3$(0.26g, 0.25mmol)을 가한다. 반응물을 3일 동안 교반하면서 69℃로 가열하고, 실온으로 냉각한 다음, 생성된 침전물을 여과 수집한다. 고체를 EtOH(10ml) 및 Et_2O(2x10ml)로 세척하여 목적하는 생성물을 수득한다(0.0420mg, 26%).

$C_{12}H_{18}N_2O_{13}RuF_3S \cdot 1.0EtOH$에 대한 원소분석

계산치: C 26.50, H 3.81, N 4.42.

실측치: C 26.60, H 3.89, N 4.76.

IR(CsI) $\nu(cm^{-1})$ 1744(CO_2H), 1647(CO_2^-).

실시예 55

AMD7462: 1,2-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda)의 루테늄(III) 착화합물

$K[Ru(edda)Cl_2] \cdot 2.5H_2O$의 제조

[칼륨 디클로로[[N,N'-1,2-에탄디일비스[글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)]

1,2-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(0.130g, 0.74mmol)을 EtOH(20ml)에 용해시키고, $RuCl_3 \cdot H_2O$(0.155g, 0.74mmol)을 가한다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 이러한 동안 침전물이 형성된다. 고체를 여과 수집하고, Et_2O로 세척하여 목적하는 생성물을 갈색 고체로서 수득한다(0.0620g, 22%).

$C_6H_{10}N_2O_4Cl_2RuK \cdot 2.1H_2O$에 대한 원소분석

계산치: C 17.03, H 3.38, N 6.62, Cl 16.76.

실측치: C 17.40, H 3.76, N 6.80, Cl 17.20.

IR(CsI) $\nu(cm^{-1})$ 1640(CO_2^-), 318(Ru-Cl).

실시예 56

디티오카바메이트 리간드의 합성

일반적인 방법 F

이황화탄소(1.5 내지 2당량)을 무수 디에틸 에테르에 용해시키고, 빙욕에서 0℃로 냉각한다. 적절한 아민(1당량) 및 KOH(1 내지 2당량)을 무수 메탄올에 용해시키고, 이황화탄소 용액에 적가한다. 반응 혼합물을 3시간 동안 0℃에서 교반한다. 용매를 제거하고, 생성된 잔사를 디에틸 에테르로 연마한다. 백색 고체를 여과하고, 디에틸 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조한다.

다음의 리간드는 일반적인 방법 F를 사용하여 제조한다.

피롤리딘디티오카밤산 칼륨염[$KS_2CNC_4H_8$]

이황화탄소(2.16ml, 36mmol)을 피롤리딘(2ml, 24mmol) 및 KOH(1.34g, 24mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(3.8g, 85%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 1.94-1.99(m, 4H), 3.71-3.76(m, 4H).

L-피롤린디티오카밤산 이칼륨염[$KS_2CNProK$]

이황화탄소(1.04ml, 17.4mmol)을 L-피롤린(1.0g, 8.7mmol) 및 KOH(0.97g, 17.4mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(1.37g, 59%).

^{1}H NMR(D_2O) δ 1.950-2.05(m, 3H), 2.25-2.35(m, 1H), 3.78-3.96(m, 2H), 4.84(m, 1H).

^{13}C NMR (D_2O) δ 24.78, 31.62, 55.77, 69.58, 180.32, 205.71.

L-피롤린메틸 에스테르 디티오카밤산 칼륨염[$KS_2CNProOMe$]

이황화탄소(0.53ml, 8.8mmol)을 L-피롤린 메틸 에스테르(0.57g, 4.4mmol) 및 KOH(0.49g, 8.8mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.66g, 62%). 이 생성물은 약간의 잔류 출발 물질을 함유하며 추가 정제 없이 루테늄 착화합물의 제조에 사용된다.

^{1}H NMR(D_2O) δ 2.03-2.17(m, 3H), 2.41-2.44(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.91-3.99(m, 1H), 4.03(s, 3H), 4.81-4.85(m, 0.5H), 5.01(m, 0.5H).

^{13}C NMR (D_2O) δ 24.71, 31.02, 53.30, 60.83, 66.79, 175.43, 208.26.

N-메틸-L-이소로이신디티오카밤산 이칼륨염[$KS_2CNMeIleK$]

이황화탄소(0.83ml, 13.8mmol)을 N-메틸-L-이소로이신(1.0g, 6.89mmol) 및 KOH(0.77g, 13.8mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.73g, 37%). 이 생성물은 약간의 출발 물질을 함유하며 추가 정제 없이 루테늄 착화합물의 제조에 사용된다.

^{1}H NMR(D_2O) δ 0.91(t, 3H, J=7.5Hz), 1.00(d, 3H, J=6.6Hz), 1.14-1.23(m, 1H), 1.30-1.35(m, 1H), 1.98(br m, 1H), 3.38(br s, 3H), 6.01(d, 1H, J=10.2Hz).

실시예 57

AMD8672: 클로로(1,4,7-트리아자사이클로노난)비스-(디메틸설폭사이드)루테늄(II) 클로라이드 [Ru(tacn)(DMSO)$_2$Cl]Cl의 제조

[클로로[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]비스[(설피닐-κS)비스[메탄]루테늄(II) 클로라이드]

문헌[참조: A. Geilenkirchen, P. Neubold, R. Schneider, K. Wieghardt, U. Florke, H-J. Haupt, B. Nuber J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1994, 457]에 따라 제조한다.

실시예 58

AMD8641: 트리클로로(1,4,7-트리아자사이클로노난)루테늄(III) [Ru(tacn)Cl_3]의 제조

[트리클로로[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III)]

문헌[참조: A. Geilenkirchen, P. Neubold, R. Schneider, K. Wieghardt, U. Florke, H-J. Haupt, B. Nuber J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1994, 457]에 따라 제조한다.

실시예 59

AMD8671: 트리클로로(1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아자사이클로노난)루테늄(III) [Ru(Me_3tacn)Cl_3]의 제조

[트리클로로[헥사하이드로-1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III)]

문헌[참조: P. Neubold, K. Wieghardt, B. Nuber J. Weiss Inorg. Chem. 1989, 28, 459]에 따라 제조한다.

실시예 60

AMD8670: [Ru(tacn)(S_2CNMe_2)$_2$][PF_6]의 제조

[(디메틸카바모디티오에이토-κS)(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G

$RuLCl_3$ (여기서, L은 1,4,7-트리아자사이클로로난(tacn) 또는 1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아자사이클로난(Me_3tacn)이다)을 탈이온수에 현탁시키고, 40℃로 가열한다. 디티오카밤산염 2당량을 가하고, 1 내지 1.5시간 동안 계속 반응시키며, 이때 반응 혼합물은 암청색 또는 자주색으로 변한다. 반응 혼합물을 가열로부터 제거하고, 고온 상태에서 여과한다. 포화 NH_4PF_6을 여액에 가하여 암색 침전물을 수득한다. 고체를 여과하고, 탈이온수 및 디에틸 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조한다.

일반적인 방법 G 사용

Ru(tacn)Cl_3 (0.30g, 0.89mmol)을 N,N-디메틸디티오카밤산 나트륨염($NaS_2CNMe_2 \cdot 2H_2O$)(Aldrich, 0.32g, 1.78mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.448g, 80%).

$C_{12}H_{26}N_5S_4RuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 23.45, H 4.26, N 11.39, S 20.86.

실측치 C 23.23, H 4.34, N 11.18, S 20.61.

ES-MS m/z 471[M-PF_6]$^+$.

실시예 61

AMD8803: [Ru(tacn)(S_2CNEt_2)$_2$][PF_6]의 제조

[(디에틸카바모디티오에이토-κS)(디에틸카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G 사용

Ru(tacn)Cl_3 (0.10g, 0.29mmol)을 N,N-디에틸디티오카밤산 나트륨염($NaS_2CNEt_2 \cdot 3H_2O$)(Aldrich, 0.134g, 0.6mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.163g, 81%).

$C_{16}H_{35}N_5S_4RuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 28.61, H 5.25, N 10.43, S 10.09.

실측치 C 28.44, H 5.12, N 10.31, S 19.30.

ES-MS m/z 527[M-PF_6]$^+$.

실시예 62

AMD8842: [Ru(tacn)($S_2CNC_4H_8$)$_2$][PF_6]의 제조

[(1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)(1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G 사용

Ru(tacn)Cl_3 (0.10g, 0.29mmol)을 피롤리딘디티오카밤산 칼륨염(0.109g, 0.59mmol)과 반응시켜 조 생성물 0.11g을 수득한다. 조 생성물을 실리카 겔(MeCN/포화 KNO_3/H_2O 7/1/0.5)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 용매를 목적하는 생성물을 함유하는 합한 분획으로부터 제거하고, 잔사를 아세토니트릴로 연마한다. 과량의 KNO_3를 여과 제거하고, 메탄올 중의 NH_4PF_6의 포화 용액을 여액에 가한다. 생성된 침전물을 여과 수집하고, 탈이온수 및 디에틸 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조하여 표제 화합물을 수득한다(0.069g, 36%).

$C_{16}H_{31}N_5S_4RuPF_6 \cdot 0.2H_2O \cdot 0.2NH_4PF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 27.30, H 4.61, N 10.35, S 18.22.

실측치 C 27.06, H 4.50, N 10.23, S 18.24.

ES-MS m/z 523[M-PF_6]$^+$.

실시예 63

AMD8731: [Ru(tacn)(S_2CNPro)$_2$][PF_6]의 제조

[이수소((1-카복시)-1,4부탄디일카바모디티오에이토-κS)((1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G 사용

Ru(tacn)Cl_3 (0.30g, 0.90mmol)을 L-프롤린디티오카밤산 이칼륨염(0.48g, 1.8mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.273g, 38%).

$C_{18}H_{31}N_5O_4S_4RuPF_6 \cdot 1.8H_2O$에 대한 원소분석

계산치 C 27.43, H 4.42, N 8.89, S 16.27.

실측치 C 27.36, H 4.38, N 9.07, S 16.33.

ES-MS m/z 611$[M-PF_6]^+$.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1723(CO_2H).

실시예 64

AMD8802: [Ru(tacn)(S_2CNProOMe)$_2$][PF_6]의 제조

((1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)((1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G 사용

Ru(tacn)Cl_3 (0.136g, 0.40mmol)을 L-프롤린 메틸 에스테르 디티오카밤산 칼륨염(0.20g, 0.80mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.078g, 25%).

$C_{20}H_{35}N_5O_4S_4RuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 30.65, H 4.50, N 8.94, S 16.35.

실측치 C 30.54, H 4.47, N 8.81, S 16.52.

ES-MS m/z 639$[M-PF_6]^+$.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1742(CO_2Me).

실시예 65

AMD8801: [Ru(tacn)(S_2CNMeIle)$_2$][PF_6]의 제조

[이수소 (N-메틸-N-2급-부틸카복시카바모디티오에이토-κS)(N-메틸-N-2급-부틸카복시카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G 사용

Ru(tacn)Cl_3 (0.10g, 0.30mmol)을 N-메틸-L-이소로이신디티오카밤산 이칼륨염(0.178g, 0.60mmol)과 반응시켜 생성물을 수득한다(0.068g, 28%).

$C_{22}H_{43}N_5O_4S_4RuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 32.39, H 5.31, N 8.58, S 15.72.

실측치 C 32.41, H 5.46, N 8.85, S 15.58.

ES-MS m/z 671[M-PF_6]$^+$.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1726(CO_2H).

실시예 66

AMD8682: [Ru(Me_3tacn)(S_2CNMe_2)$_2$][PF_6]의 제조

[(디메틸카바모디티오에이토-κS)(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')[헥사하이드로-1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 G 사용

Ru(Me_3tacn)Cl_3 (0.10g, 0.264mmol)을 N,N-디메틸디티오카밤산 나트륨염(Aldrich, 0.094g, 0.528mmol)과 반응시켜 조 생성물 0.10g을 수득한다. 조 생성물(0.05g)을 실리카 겔(MeCN/포화 KNO_3/H_2O 7/1/0.5)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 용매를 목적하는 생성물을 함유하는 합한 분획으로부터 제거하고, 잔사를 아세토니트릴로 연마한다. KNO_3를 여과 제거하고, 메탄올 중의 NH_4PF_6의 포화 용액을 여액에 가한다. 생성된 침전물을 수집하고, 탈이온수 및 디에틸 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조하여 표제 화합물을 수득한다(0.030g, 35%).

$C_{15}H_{33}N_5S_4RuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 27.39, H 5.06, N 10.65, S 19.50, Cl 0.00.

실측치 C 27.51, H 5.01, N 10.58, S 19.28, Cl 0.00.

ES-MS m/z 513[M-PF_6]$^+$.

실시예 67

AMD8800: [Ru(tacn)(mida)][PF_6]의 제조

[(N-(카복시-κO)-메틸)-N-메틸글리시네이토-κN,κO][옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

Ru(tacn)Cl_3 (0.10g, 0.30mmol) 및 N-메틸이미노디아세트산(mida)(0.044g, 0.30mmol)을 3시간 동안 탈이온수(30ml)에서 환류시킨다. 반응 혼합물을 고온 여과하여 반응하지 않은 출발 물질을 제거한다. 포화 수성 NH_4PF_6를 여액에 가하고, 에탄올을 가하여 결정화시킨다. 담황색 침전물을 여과 수집하고, 디에틸 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조하여 생성물을 수득한다(0.041g, 26%).

$C_{11}H_{22}N_4O_4RuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 25.39, H 4.26, N 10.77.

실측치 C 25.37, H 4.24, N 10.59.

ES-MS m/z 376[M-PF_6]$^+$.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1642(CO_2^-).

실시예 68

AMD8811: [Ru(Hnota)Cl]의 제조

[수소 클로로[헥사하이드로-1,4,7-(트리카복시-κO,κO'-메틸)-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III)]

1,4,7-트리아자사이클로노난-1,4,7-트리아세트산(nota)(0.50g, 1mmol)을 탈이온수(5ml)에 용해시키고, pH를 KOH(1M)을 사용하여 3 내지 4로 조절한다. $K_2[RuCl_5(OH_2)]$(0.40g, 1mmol)의 수용액을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열한다. 용액을 냉각하고, 불용성 물질을 여과 제거한다. 에탄올을 여액에 가하여 [Ru(H$_2$nota)Cl_2](0.1g)을 침전시키고, 여과 제거한다. 여액을 방치함에 따라, 제2 침전물을 수득하고, 수집한 다음, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물을 수득한다(0.040g, 8.5%).

$C_{12}H_{19}N_3O_6RuCl \cdot H_2O \cdot 0.2KCl$에 대한 원소분석

계산치 C 30.62, H 4.50, N 8.93, Cl 9.04.

실측치 C 30.48, H 4.64, N 8.84, Cl 9.12.

ES-MS m/z 403[M-Cl]$^+$.

IR(CsI) v(cm^{-1}) 1728(CO_2H), 1678(CO_2^-).

실시예 69

AMD7044: [Ru(terpy)(bpy)Cl][PF_6]의 제조

[클로로(2,2'-비피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{1'}$)(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{2'},\kappa N^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 H

터피리딜루테늄 트리클로라이드(Ru(terpy)Cl_3)[참조: E. C. Constable et al. New J. Chem. 1992, 16, 855)(0.50g, 1.13mmol), 바이덴테이트 리간드 L(1당량) 및 4-에틸모르폴린(4방울)을 메탄올(100ml)에서 2시간 동안 환류로 가열한다. 고온 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올 중의 NH_4PF_6의 포화 용액을 여액에 가한다. 용적을 최초 용적의 약 1/3로 감소시키고, 이때 침전물이 형성된다. 조 생성물을 여과 수집하고, MeCN/MeOH 용액으로부터 재결정화에 의해 또는 실리카 겔(7/1/0.5 MeCN/포화 KNO_3/H_2O)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

일반적인 방법 H 사용

Ru(terpy)Cl_3(0.50g, 1.13mmol)을 2,2'-디피리딜(0.18g, 1.13mmol)과 반응시키고, 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(0.27g, 35%).

^{1}H NMR(CD_3CN) δ 6.94(m, 1H), 7.26(m, 3H), 7.66(m, 3H), 7.86(m, 2H), 7.94(m, 1H), 8.06(t, 1H, J=7.8Hz), 8.26(m, 2H), 8.36(d, 2H, J=8.1Hz), 8.47(d, 2H, J=7.8Hz), 8.59(d, 1H, J=8.2Hz), 10.20(d, 1H, J=5.8Hz).

^{13}C NMR(CD_3CN) δ 123.4, 124.23, 124.49, 124.57, 127.09, 127.90, 128.25, 134.73, 136.55, 137.54, 138.05, 153.13, 153.25, 153.49, 157.25, 159.01, 159.70, 159.75.

$C_{25}H_{19}N_5ClRuPF_6 \cdot 0.2NH_4PF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 42.68, H 2.84, N 10.35, Cl 5.04.

실측치 C 42.83, H 2.61, N 10.54, Cl 4.91.

실시예 70

AMD7054: [Ru(terpy)(2-피리딘티온)$_2$Cl][PF_6]의 제조

[클로로비스(2(1H)-피리딘티온-κS^2)(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1, \kappa N^{2'}, \kappa N^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 H 사용

Ru(terpy)Cl$_3$(0.50g, 1.13mmol)을 2-머캅토피리딘(0.25g, 2.27mmol)과 반응시키고, MeCN/MeOH로부터 재결정화하여 목적하는 생성물을 수득한다(0.263g, 32%).

^{1}H NMR(CD_3CN) δ 6.94(m, 2H), 7.11(d, 1H, J=7.8Hz), 7.26(d, 1H, J=5.5Hz), 7.41(m, 1H), 7.56(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.83(m, 1H), 8.04-8.21(m, 5H), 8.28-8.37(m, 2H), 8.44-8.48(m, 2H), 9.88(d, 1H, J=5.5 Hz).

^{13}C NMR(CD_3CN) δ 122.04, 123.55, 123.79, 124.03, 124.13, 124.36, 124.60, 125.05, 128.12, 128.41, 137.08, 137.79, 138.29, 139.42, 139.40, 151.45, 152.90, 154.77, 155.61, 156.84, 158.80, 159.12, 159.16, 159.90, 163.65.

$C_{25}H_{21}N_5S_2ClRuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 40.74, H 2.87, N 9.50, S 8.70, Cl 4.81.

실측치 C 40.82, H 2.80, N 9.39, S 8.66, Cl 4.88.

실시예 71

AMD7055: [Ru(terpy)(2-피리미딘티온)$_2$Cl][PF_6]의 제조

[클로로비스(2(1H)-피리미딘티온-κS^2)(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1, \kappa N^{2'}, \kappa N^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트]

일반적인 방법 H 사용

Ru(terpy)Cl$_3$(0.50g, 1.13mmol)을 2-머캅토피리미딘(0.25g, 2.28mmol)과 반응시키고, 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다(0.073g, 8.6%).

^{1}H NMR(CD_3CN) δ 6.99-7.05(m, 2H), 7.43(m, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.81(m, 1H), 8.10-8.23(m, 5H), 8.35-8.39(m, 2H), 8.47-8.50(m, 2H), 8.87(dd, 1H, J=4.7, 4.7Hz), 9.95(dd, 1H, J=5.9, 2.3Hz).

$C_{23}H_{19}N_7S_2ClRuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 37.38, H 2.59, N 13.27, S 8.68.

실측치 C 38.27, H 2.39, N 13.75, S 8.45.

실시예 72

AMD7086: [Ru(terpy)(S_2CNMe_2)Cl][PF_6]의 제조

[클로로(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')(2,2':6',2"-테르피리딘-κN^1,κ$N^{2'}$,κ$N^{1"}$)루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트]

Ru(terpy)Cl_3 (0.50g, 1.14mmol) 및 N,N-디메틸디티오카밤산 나트륨염(Aldrich, 0.204g, 1.14mmol)을 메탄올(100ml)중에서 2시간 동안 환류로 가열한다. 고온 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액의 용적을 최초 용적의 약 1/2로 감소시킨다. 메탄올 중의 NH_4PF_6의 포화 용액을 여액에 가하여 침전물을 형성시키고, 여과 수집한 다음, 실리카겔(MeCN/포화 KNO_3/H_2O 7/1/0.5)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득한다(0.20g, 28%).

$C_{18}H_{17}N_4S_2ClRuPF_6$에 대한 원소분석

계산치 C 34.05, H 2.70, N 8.82, S 10.10.

실측치 C 33.76, H 2.80, N 9.62, S 9.95.

실시예 73

AMD7036: [Ru(bpy)$_2Cl_2$]·$2H_2O$의 제조

[디클로로비스(2,2'-비피리딘-κN^1,κ$N^{1'}$)루테늄(II) 이수화물]

문헌[참조: B. Bosnich, F. P. Dwyer Aust. J. Chem. 1966, 19, 2229]에 따라 제조한다.

실시예 74

AMD7037: [Ru(phen)$_2Cl_2$]·$2H_2O$의 제조

[디클로로비스(1,10-페난트롤린-κN^1,κN^{10})루테늄(II) 이수화물]

문헌[참조: B. Bosnich, F. P. Dwyer Aust. J. Chem. 1966, 19, 2229]에 따라 제조한다.

실시예 75

AMD7039: [Ru(bpy)$_2$(2-머캅토피리딘)][ClO_4]의 제조

[비스(2,2'-비피리딘-κN^1,κ$N^{1'}$)(2(1H)-피리딘티오네이토-κN^1,κS^2)루테늄(II) 퍼클로레이트]

문헌[참조: B. Kumar Santra, M. Menon, C. Kumar Pal, G. Kumar Lahiri J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1997, 1387]에 따라 제조한다.

실시예 76

AMD7045: [Ru(bpy)$_2$(2-머캅토피리딘)][PF_6]의 제조

[비스(2,2'-비피리딘-κN^1,κN$^{1'}$)(2(1H)-피리딘티오네이토-κN^1,κS^2)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트]

[Ru(bpy)$_2$Cl$_2$]·2H$_2$O(1.0g, 1.9mmol)을 메탄올/물의 1:1 혼합물(100ml)에 용해시킨다. 2-머캅토피리딘을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 환류로 가열한다. 용액을 실온으로 냉각하고, 메탄올 중의 NH$_4$PF$_6$의 포화 용액을 가한다. 방치함에 따라 형성된 암자주색 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척한다. 조 생성물을 실리카 겔(2:1 CHCl$_3$/MeCN)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득한다(0.92g, 72%).

^{1}H NMR(CD$_3$CN) δ 6.58-6.27(m, 1H), 6.76(d, 1H, J=8.16Hz), 7.00-7.02(m, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.67-7.89(m, 5H), 8.04(t, 2H, J=7.9Hz), 8.25(d, 1H, J=5.2Hz), 8.36(t, 2H, J=8.2Hz), 8.46(t, 2H, J=7.3Hz), 9.84-9.86(m, 1H).

C$_{25}$H$_{20}$N$_5$SRuPF$_6$에 대한 원소분석

계산치 C 44.91, H 3.02, N 10.48, S 4.80.

실측치 C 44.88, H 3.02, N 10.58, S 4.71.

실시예 77

AMD8657: [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF$_3$SO$_3$]의 제조

[비스(아세토니트릴)비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

일반적인 방법 I

합성은 문헌[참조: Oomura, K.; Ooyama, D.; Satoh, Y.; Nagao, N.; Nagao, H.; Howell, M.; Mukaida, M. Inorg. Chim. Acta 1998, 269, 342]에 따라 수행한다. 슐렌크 튜브에서, Ru(β-디케토네이토)$_3$을 아세토니트릴(약 1g/50ml)에 용해시키고, 혼합물을 5분 동안 65℃에서 교반하여 오랜지색/적색/자주색 용액을 수득한다. 트리플루오로메탄설폰산(1.1 내지 4당량)을 적가한다. 용액이 갈색/녹색이 된다. 환류 응축기를 부착하고, 혼합물을 0.5 내지 4시간 동안 환류로 가열한다. 최종 짙은 남색 (Ru(III)) 및/또는 오랜지색/적색/갈색 (Ru(II)) 혼합물을 농축하고, 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다.

트리스-(2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) [Ru(acac)$_3$]을 문헌[참조: Johnson, A.; Everett, Jr., G. W. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 1419]에 따라 제조한다.

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF$_3$SO$_3$]의 제조

일반적인 방법 I 사용

Ru(acac)$_3$(1.07g, 2.68mmol)을 아세토니트릴(50ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(300μℓ, 3.39mmol)을 가하고, 1시간 동안 환류하에 교반하고, 5℃에서 밤새 Et$_2$O:CH$_2$Cl$_2$의 40:1 혼합물로부터 결정화하여 표제 착화합물을 암청색 결정상 고체로서 수득한다(1.42g, 96%).

C$_{15}$H$_{20}$N$_2$O$_7$SF$_3$Ru·H$_2$O에 대한 원소분석

계산치 C 31.85, H 3.91, N 3.98.

실측치 C 32.13, H 3.87, N 3.96.

ES-MS m/z 382[M-CF$_3$SO$_3$]$^+$.

IR(KBr) v(cm $^{-1}$) 2326, 2296(C≡N), 1524(C=O).

실시예 78

AMD8660: $Ru(acac)_2(MeCN)_2$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II)]

$Ru(acac)_2(MeCN)_2$의 제조

$[Ru(acac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$(0.201g, 0.378mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 청색 용액을 수득한다. $Me_2NCS_2Na \cdot 2H_2O$(0.076g, 0.426mmol)을 가하여 오랜지색/갈색 용액을 즉시 수득한다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거한다. 오랜지색/갈색 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 주 오랜지색 밴드를 몇몇 분획에서 수집하고, 용매를 감압하에 제거하여 황색/오랜지색 고체를 수득한다(0.094g, 65%).

$C_{14}H_{20}N_2O_4Ru \cdot 0.5C_2H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 37.89, H 5.18, N 3.19.

실측치 C 38.01, H 4.99, N 3.26.

ES-MS m/z 382$[M+H]^+$.

IR(KBr) v (cm $^{-1}$) 2333, 2251(C≡N), 1566(C=O).

실시예 79

AMD8892: $[Ru(3Meacac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

트리스-(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) $[Ru(3Meacac)_3]$을 문헌[참조: Endo, A.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Chem. Lett. 1985, 581]에 따라 제조한다.

$[Ru(3Meacac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$의 제조

일반적인 방법 I 사용

$Ru(3Meacac)_3$(0.522g, 1.19mmol)을 아세토니트릴에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(115㎕, 1.31mmol)을 가하고, 환류하에 1시간 후, 표제 착화합물을 수득한다. 5℃에서 밤새 Et_2O:CH_2Cl_2의 40:1 혼합물로부터 결정화하여 암청색 결정상 고체를 수득한다(0.608g, 92%).

$C_{17}H_{24}N_2O_7SF_3Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 36.56, H 4.33, N 5.02, S 5.74.

실측치 C 36.29, H 4.34, N 5.04, S 5.86.

ES-MS m/z 410$[M-CF_3SO_3]^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2316, 2296(C≡N), 1535(C=O).

실시예 80

AMD8901: $Ru(3Meacac)_2(MeCN)_2$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II)]

$Ru(3Meacac)_2(MeCN)_2$의 제조

$[Ru(3Meacac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$(0.105g, 0.188mmol)을 아세토니트릴(25ml)에 용해시켜 청색 용액을 수득한다. 아연 가루(약 12g)을 가하고, 4시간 동안 실온에서 빠르게 교반시켜 밝은 오랜지색 용액을 형성시킨다. 아연을 여과 제거하고, 용매를 진공하에 농축시킨 다음, 혼합물을 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 주 오랜지색 밴드를 몇몇 분획에서 수집하고, 용매를 감압하에 제거하여 밝은 오랜지색 고체를 수득한다(0.025g, 32%).

$C_{16}H_{24}N_2O_4Ru \cdot 0.1CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 46.27, H 5.84, N 6.70.

실측치 C 46.00, H 5.81, N 6.43.

ES-MS m/z 410$[M+H]^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2336, 2248(C≡N), 1555(C=O).

실시예 81

AMD8883 및 AMD8884: $Ru(3Clacac)_2(MeCN)_2$ 및 $[Ru(3Clacac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II) 및 [비스(아세토니트릴)비스(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

트리스-(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) $[Ru(3Clacac)_3]$을 문헌[참조: Endo, A.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Chem. Lett. 1985, 581]에 따라 제조한다.

$Ru(3Clacac)_2(MeCN)_2$ 및 $[Ru(3Clacac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$의 제조

일반적인 방법 I 사용

$Ru(3Clacac)_3$(0.375g, 0.745mmol)을 아세토니트릴(25ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(220μℓ, 2.48mmol)을 가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류로 가열한다. 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2개의 주 밴드(오랜지색 및 청색)을 분리한다. 오랜지색 밴드를 함유하는 분획을 약 5ml로 농축하고, 헥산을 가하여 Ru(II)$(3Clacac)_2(MeCN)_2$의 밝은 오랜지색 침전물을 수득하고, 흡인 여과에 의해 분리한다(0.085g, 25%).

$C_{14}H_{18}N_2O_4Cl_2Ru \cdot 0.4CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 35.64, H 3.91, N 5.76, Cl 20.72.

실측치 C 35.91, H 4.07, N 5.61, Cl 21.00.

ES-MS m/z 452[M+H]$^{+}$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2335, 2261(C≡N), 1543(C=O).

청색 밴드를 함유하는 분획을 농축하고, 암청색 생성물을 5℃에서 밤새 Et_2O:CH_2Cl_2의 40:1 혼합물로부터 결정화하여 [Ru(III)(3Clacac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]을 수득한다(0.115g, 35%).

$C_{15}H_{18}N_2O_7Cl_2SF_3Ru \cdot 0.1C_4H_{10}O$에 대한 원소분석

계산치 C 30.48, H 3.16, N 4.62, S 5.28, Cl 11.69.

실측치 C 30.56, H 3.28, N 4.77, S 5.29, Cl 11.70.

ES-MS m/z 451[M-CF_3SO_3]$^{+}$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2326, 2298(C≡N), 1532(C=O).

실시예 82

AMD8881: [Ru(3Bracac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

트리스-(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) [Ru(3Bracac)$_3$]을 문헌[참조: Endo, A.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Chem. Lett. 1985, 581]에 따라 제조한다.

[Ru(3Bracac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 I 사용

Ru(3Bracac)$_3$(0.638g, 1.00mmol)을 아세토니트릴(25ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(265μℓ, 2.99mmol)을 가하고, 환류에서 1시간 후 표제 착화합물을 수득한다. 혼합물을 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 5℃에서 밤새 Et_2O:CH_2Cl_2의 40:1 혼합물로부터 결정화하여 암청색 결정상 고체를 수득한다(0.315g, 46%).

$C_{15}H_{18}N_2O_7Br_2SF_3Ru \cdot 0.3C_4H_{10}O$에 대한 원소분석

계산치 C 27.39, H 2.98, N 3.94, S 4.51.

실측치 C 27.62, H 2.69, N 4.25, S 4.70.

ES-MS m/z 539[M-CF_3SO_3]$^{+}$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2326, 2299($C\equiv N_{sym}$), 1522(C=O).

실시예 83

AMD8900: Ru(3Bracac)$_2$(MeCN)$_2$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II)

$Ru(3Bracac)_2(MeCN)_2$의 제조

$[Ru(3Bracac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$(0.350g, 0.508mmol)을 아세토니트릴(50ml)에 용해시켜 청색 용액을 수득한다. 염기성 알루미나(약 15g)을 가하고, 2시간 동안 실온에서 빠르게 교반하여 오랜지색/갈색 용액을 수득한다. 알루미나를 여과 제거하고, 용매를 감압하에 농축시킨 다음, 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 주 오랜지색 밴드를 몇몇 분획에서 수집하고, 용매를 감압하에 제거한다. 오랜지색 잔사를 아세톤:헥산으로부터 재결정화하여 밝은 오랜지색 고체를 수득한다(0.115g, 42%).

$C_{14}H_{18}N_2O_4Br_2Ru \cdot 0.3C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 32.76, H 3.72, N 4.93, Br 28.12.

실측치 C 32.74, H 3.74, N 4.96, Br 28.23.

ES-MS m/z 540$[M+H]^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2340, 2263(C≡N), 1530(C=O).

실시예 84

AMD8910 및 AMD8896: $[Ru(3Iacac)(acac)(MeCN)_2][CF_3SO_3]$ 및 $[Ru(3Iacac)(MeCN)_4][CF_3SO_3]$의 합성

[비스(아세토니트릴)(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')(3-요오도-2,4-펜타디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트] 및 [테트라키스(아세토니트릴)(3-요오도-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II) 트리플루오로메탄설포네이트]

트리스-(3-요오도-2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) $[Ru(3Iacac)_3]$을 문헌[참조: Endo, A.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Chem. Lett. 1985, 581]에 따라 제조한다.

$[Ru(3Iacac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$ 및 $[Ru(3Iacac)(MeCN)_4][CF_3SO_3]$의 제조

일반적인 방법 I 사용

$Ru(3Iacac)_3$(0.460g, 0.593mmol)을 아세토니트릴(25ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(60㎕, 0.678mmol)을 가하고, 반응물을 1시간 동안 환류로 가열한다. 반응 혼합물을 실리카 겔(15:1 CH_2Cl_2:MeCN)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $[Ru(3Iacac)(acac)(MeCN)_2][CF_3SO_3]$을 암청색 결정상 고체로서 수득한다(0.089g, 30%).

$C_{15}H_{19}N_2O_7ISF_3Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 27.45, H 2.92, N 4.27, S 4.88, I 19.33.

실측치 C 27.35, H 3.00, N 4.21, S 4.91, I 19.46.

ES-MS m/z 508$[M-CF_3SO_3]^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2326, 2297, 2249(C≡N), 1523(C=O).

상기 과정을 트리플루오로메탄설폰산 4당량을 사용하여 반복하고, 실리카 겔 컬럼 정제하고, 생성물을 아세톤:헥산으로부터 재결정화하여 [Ru(3Iacac)(MeCN)$_4$][CF_3SO_3]을 회색/자주색 결정상 고체로서 수득한다(0.125g, 33%).

$C_{14}H_{18}N_4O_5ISF_3Ru \cdot 0.7C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 28.44, H 3.29, N 8.24, S 4.71.

실측치 C 28.12, H 3.20, N 8.02, S 4.39.

ES-MS m/z 491[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2339, 2284(C≡N), 1537(C=O).

실시예 85

AMD8691: [Ru(dpac)$_2$$(MeCN)_2$][$CF_3SO_3$]의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

트리스-(1,3-디페닐-1,3프로판디오네이토)루테늄(III) [Ru(dpac)$_3$]을 문헌[참조: Endo, A.; Shimizu, K.; Sato, G. P.; Mukaida, M. Chem. Lett. 1984, 437]에 따라 제조한다.

[Ru(dpac)$_2$$(MeCN)_2$][$CF_3SO_3$]의 제조

일반적인 방법 I 사용

Ru(dpac)$_3$ (8.103g, 10.5mmol)을 아세토니트릴(250ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(2.5ml, 28.2mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 환류로 가열한다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 실리카 겔(CH_2Cl_2 → 20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 암녹색 밴드를 함유하는 분획을 합하고, 증발시켜 암녹색 결정상 고체를 수득한다(5.75g, 70%).

$C_{35}H_{28}N_2O_7SF_3Ru \cdot 0.4H_2O$에 대한 원소분석

계산치 C 53.49, H 3.69, N 3.56, S 4.08.

실측치 C 53.45, H 3.74, N 3.43, S 3.97.

ES-MS m/z 630[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2363, 2337(C≡N), 1523(C=O).

실시예 86

AMD8692: Ru(dpac)$_2$$(MeCN)_2$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(II)]

Ru(dpac)$_2$$(MeCN)_2$의 제조

[Ru(dpac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.225g, 0.289mmol)을 CH_2Cl_2(25ml)에 용해시켜 녹색 용액을 수득한다. 염기성 알루미나(약 10g)을 가하면 오랜지색이 된다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 알루미나를 여과 제거한 다음, 여액을 증발 건조시켜 밝은 오랜지색 고체를 수득한다(0.045g, 25%).

$C_{30}H_{28}N_2O_4Ru \cdot 0.5H_2O$에 대한 원소분석

계산치 C 64.01, H 4.57, N 4.39.

실측치 C 64.02, H 4.58, N 4.19.

ES-MS m/z 630[M+H]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2339, 2258(C≡N), 1516(C=O).

실시예 87

AMD8707: [Ru(hmac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

트리스-(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오네이토)루테늄(III) [Ru(hmac)$_3$]을 문헌[참조: Endo, A.; Katjitani, M.; Mukaida, M.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Inorg. Chim. Acta 1988, 150, 25]에 따라 제조한다.

[Ru(hmac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 I 사용

Ru(hmac)$_3$(0.145g, 0.207mmol)을 아세토니트릴(10ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(40μℓ, 0.452mmol)을 가하고, 혼합물을 30분 동안 환류로 가열한다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔사를 실리카 겔(CH_2Cl_2:헥산 1:1에 이어 20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 청색 밴드를 함유하는 분획을 합하고, 증발시켜 암청색 결정상 고체를 수득한다(0.104g, 67%).

$C_{27}H_{44}N_2O_7SF_3Ru \cdot 1.6CH_4O$에 대한 원소분석

계산치 C 45.79, H 6.78, N 3.73.

실측치 C 45.86, H 6.62, N 3.34.

ES-MS m/z 550[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2326, 2297(C≡N), 1529(C=O).

실시예 88

AMD8658: Ru(hfac)$_2$(MeCN)$_2$의 합성

[비스(아세토니트릴)비스(1,1,1,5,5,5-헥사플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II)]

트리스-(1,1,1,5,5,5-헥사플루오로-2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) [Ru(hfac)$_3$]. 루테늄 착화합물 K[Ru(hfac)$_3$]을 문헌[참조: Endo, A.; Katjitani, M.; Mukaida, M.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Inorg. Chim. Acta 1988, 150, 25]에 따라 분리하고, Ru(hfac)$_3$로 산화시킨다.

Ru(hfac)$_2$(MeCN)$_2$의 제조

일반적인 방법 I 사용

Ru(hfac)$_3$ (4.00g, 5.54mmol)을 아세토니트릴(200ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(865μℓ, 6.06mmol)을 가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류로 가열한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔(CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색/흑색 결정상 고체를 수득한다(2.71g, 95%).

$C_{14}H_8N_2O_4F_{12}Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 28.15, H 1.35, N 4.69.

실측치 C 28.35, H 1.33, N 4.62.

ES-MS m/z 598$[M+H]^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2357, 2285(C≡N), 1546(C=O).

실시예 89

AMD8693 및 AMD8694: sym 및 asym-Ru(tfac)$_2$(MeCN)$_2$의 합성

[sym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II) 및 [asym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II)]

트리스-(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토)루테늄(III) [Ru(tfac)$_3$]을 문헌[참조: Endo, A.; Katjitani, M.; Mukaida, M.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Inorg. Chim. Acta 1988, 150, 25]에 따라 제조한다(분리된 △ 및 ∧-이성체의 혼합물).

sym 및 asym-Ru(tfac)$_2$(MeCN)$_2$의 제조

일반적인 방법 I에 따라

△ 및 ∧-Ru(tfac)$_3$의 혼합물(1.57g, 2.80mmol)을 아세토니트릴(100ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(500μℓ, 3.50mmol)을 가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열하며, 이때 용액은 자주색/청색이 된다. 염기성 알루미나(약 50g)을 가하여 표제 착화합물의 혼합물을 함유하는 오랜지색 용액을 수득한다. 알루미나를 여과 제거하고, 여액을 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3개의 밴드를 수득하고, sym-Ru(tfac)$_2$(MeCN)$_2$, sym/asym-Ru(tfac)$_2$(MeCN)$_2$ 혼합물 및 asym-Ru(tfac)$_2$(MeCN)$_2$의 순서로 용출한다. 각각의 분획을 증발 건조하여 오랜지색 고체를 수득하고, 각각의 화합물을 아세톤/헥산으로부터 재결정화한 후 각각 0.121g, 0.319g 및 0.244g을 총 48%의 수율로 수득한다. 순수한 이성체 둘 다는 사실상 동일한 분석 데이타를 갖는다.

$C_{14}H_{14}N_2O_4F_6Ru \cdot 1.3C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 38.11, H 3.90, N 4.95.

실측치 C 38.29, H 3.24, N 4.97.

ES-MS m/z 490[M+H]$^{+}$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2345, 2270(C≡N), 1591(C=O).

실시예 90

AMD8730 및 AMD8710: sym 및 asym-Ru(tftmac)$_2$(MeCN)$_2$의 합성

[sym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토-κO,κO')루테늄(II)] 및 [asym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토-κO,κO')루테늄(II)]

트리스-(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토)루테늄(III) [Ru(tftmac)$_3$]을 문헌[참조: Endo, A.; Katjitani, M.; Mukaida, M.; Shimizu, K.; Sato, G. P. Inorg. Chim. Acta 1988, 150, 25]에 따라 제조한다(분리된 △ 및 ∧-이성체의 혼합물).

sym 및 asym-Ru(tftmac)$_2$(MeCN)$_2$의 제조

일반적인 방법 I 사용

△ 및 ∧-Ru(tftmac)$_3$의 혼합물(1.30g, 1.89mmol)을 아세토니트릴(100ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(425μℓ, 2.97mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류로 가열하며, 이때 용액은 자주색이 된다. 염기성 알루미나(약 35g)을 가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 표제 착화합물의 혼합물을 함유하는 오랜지색 용액을 수득한다. 알루미나를 여과 제거하고, 여액을 실리카 겔(CH_2Cl_2)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 2개의 화합물을 분리하고, sym-Ru(tftmac)$_2$(MeCN)$_2$ 및 asym-Ru(tftmac)$_2$(MeCN)$_2$의 순서로 용출한다. 수집한 분획을 증발시켜 오랜지색 고체를 수득하고, 아세톤/헥산으로부터 재결정화한 후 각각 0.098g 및 0.461g을 총 64%의 수율로 수득한다. 순수한 이성체 둘 다는 사실상 동일한 분석 데이타를 갖는다.

$C_{20}H_{26}N_2O_4F_6Ru \cdot 0.5C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 42.86, H 4.85, N 4.65.

실측치 C 42.93, H 4.60, N 4.77.

ES-MS m/z 574[M+H]$^{+}$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2330, 2268(C≡N), 1591(C=O).

실시예 91

AMD8757: [Ru(maltol)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)비스[(3-하이드록시-κO)-2-메틸-4-피로네이토-κO']루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

[Ru(maltol)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 I에 따라

Ru(maltol)$_3$ (0.210g, 0.441mmol)을 아세토니트릴(20ml)에 용해시킨다. 트리플루오로메탄설폰산(50μℓ, 0.565mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류로 가열한다. 혼합물을 증발시키고, 잔사를 실리카 겔(10:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 암녹색 밴드를 함유하는 분획을 합하고, 증발시킨 다음, 잔사를 아세톤/헥산으로부터 재결정화하여 암녹색 결정상 고체를 수득한다(0.085g, 35%).

$C_{17}H_{16}N_2O_9SF_3Ru \cdot 0.4C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 36.09, H 3.06, N 4.63.

실측치 C 36.06, H 3.09, N 4.44.

ES-MS m/z 434[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2322, 2289(C≡N), 1602, 1548(C=O).

실시예 92

AMD8695 및 AMD8696: [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(tmpd)][CF_3SO_3] 및 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(tmpd)$_2$][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토](N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민-κN,κN')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트] 및 [비스(아세토니트릴)비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]비스(N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민-κN)루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

일반적인 방법 J

슐렌크 튜브에서, [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3]을 CH_2Cl_2에 용해시켜 청색 용액을 수득한다. 아민 리간드를 적가하여 적색/오랜지색이 되게 한다. 혼합물을 0.5 내지 3시간 동안 40℃에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거한 다음, 적색/갈색 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 사용되는 아민 리간드는 N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민(tmpd), 디에틸렌트리아민(dien), 2-(2-아미노에틸아미노)에탄올(aeae), N-(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민(aepd), N-(3-아미노프로필)-1,3-프로판디아민(appd) 및 L1을 포함한다.

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(tmpd)][CF_3SO_3] 및 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(tmpd)$_2$][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 J 사용

tmpd(135μℓ, 0.807mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.353g, 0.665mmol)의 CH_2Cl_2 용액에 가하여 1.5시간 후 적색/오랜지색 용액을 수득한다. 혼합물을 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색 생성물 및 오랜지색 생성물을 수득한다. 적색 및 오랜지색 밴드를 함유하는 분획을 증발시켜 암적색 고체(0.039g, 9%) 및 밝은 오랜지색 고체(0.069g, 13%)을 각각 수득한다. 적색 고체는 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(tmpd)][CF_3SO_3]로서 특징화된다.

$C_{22}H_{38}N_4O_7SF_3Ru \cdot 1.3CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 36.25, H 5.30, N 7.25.

실측치 C 36.18, H 5.29, N 7.46.

ES-MS m/z 512[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm $^{-1}$) 2361, 2340(C≡N), 1620, 1524(C=O).

오랜지색 고체는 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(tmpd)$_2$][CF_3SO_3]로서 특징화된다.

$C_{29}H_{56}N_6O_7SF_3Ru \cdot 1.8CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 39.27, H 6.38, N 8.93.

실측치 C 39.18, H 6.39, N 9.17.

ES-MS m/z 642[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm $^{-1}$) 2300(C≡N), 1624, 1608, 1548, 1521(C=O).

실시예 93

AMD8704 및 AMD8705: sym 및 asym-[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(dien)][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)[N,N'-비스[2-(아미노-κN)에틸]아민]비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트] 및 [비스(아세토니트릴)[N-(2-아미노에틸)-1,2-에탄디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

sym 및 asym-[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(dien)][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 J에 따라

dien(70μℓ, 0.613mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.325g, 0.613mmol)의 CH_2Cl_2 용액에 가하여 1시간 후 적색/오랜지색 용액을 수득한다. 용적을 5ml로 감소시키고, Et_2O(약 50ml)을 가하여 오랜지색/갈색 침전물을 수득하고, 여과 제거한다. 밝은 오랜지색 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 실리카 겔(20:1 → 12:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 제1 오랜지색 밴드를 밝은 오랜지색 고체로서 수득한다(0.048g, 12%). 이의 특징 데이타는 asym-[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(dien)][CF_3SO_3]와 일치한다.

$C_{19}H_{33}N_5O_7SF_3Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 36.02, H 5.25, N 11.05.

실측치 C 35.75, H 5.18, N 10.78.

ES-MS m/z 485[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm $^{-1}$) 1628, 1514(C=O).

제2 오랜지색 밴드를 오랜지색 고체로서 수득한다(0.035g, 9%). 이의 특징 데이타는 sym-[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(dien)][CF_3SO_3]로서 특징화된다.

$C_{19}H_{33}N_5O_7SF_3Ru \cdot 3.6CHCl_3$에 대한 원소분석

계산치 C 25.50, H 3.46, N 6.58.

실측치 C 24.44, H 3.75, N 6.61.

ES-MS m/z 485[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 1624, 1521(C=O).

실시예 94

AMD8874: [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(aeae)][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)[2-(2-아미노-κN-에틸아미노-κN')에탄올]비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(aeae)][CF_3SO_3]의 합성

일반적인 방법 J 사용

aeae(85μℓ, 0.841mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.391g, 0.737mmol)의 CH_2Cl_2 용액에 가하여 5시간 후 적색/오랜지색 용액을 수득한다. 혼합물을 실리카 겔(15:1 → 10:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색/갈색 고체를 수득한다(0.127g, 27%).

$C_{19}H_{32}N_4O_8SF_3Ru \cdot 1.2CF_3SO_3H \cdot 0.8H_2O$에 대한 원소분석

계산치 C 29.26, H 4.23, N 6.76, S 8.51.

실측치 C 29.25, H 4.01, N 6.41, S 8.40..

ES-MS m/z 486[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2263(C≡N), 1626, 1550, 1524(C=O).

실시예 95

AMD8878: [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(appd)][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)[N-(3-아미노프로필)-1,3-프로판디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(appd)][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 J 사용

appd(110μℓ, 0.774mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.373g, 0.704mmol)의 CH_2Cl_2 용액에 가하여 5시간 후 적색/오랜지색 용액을 수득한다. 혼합물을 실리카 겔(20:1 → 8:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오랜지색 고체를 수득한다(0.041g, 9%).

$C_{21}H_{37}N_5O_7SF_3Ru \cdot 0.4CF_3SO_3H \cdot 0.7CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 33.98, H 5.01, N 8.97, S 5.75.

실측치 C 34.28, H 4.97, N 8.33, S 5.89.

ES-MS m/z 513[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2335, 2289(C≡N), 1626, 1551(C=O).

실시예 96

AMD8879: [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(aepd)][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)[N-(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(aepd)][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 J에 따라

aepd(100μℓ, 0.782mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.377g, 0.711mmol)의 CH_2Cl_2 용액에 가하여 2시간 후 적색/오랜지색 용액을 수득한다. 혼합물을 실리카 겔(20:1 → 8:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오랜지색 고체를 수득한다(0.055g, 12%).

$C_{20}H_{35}N_5O_7SF_3Ru \cdot 0.4H_2O$에 대한 원소분석

계산치 C 36.68, H 5.51, N 10.69, S 4.90.

실측치 C 36.96, H 5.38, N 10.33, S 4.85.

ES-MS m/z 499[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v (cm^{-1}) 2367, 2334(C≡N), 1624, 1550(C=O).

실시예 97

AMD8813: [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(L1)][CF_3SO_3]의 합성

[비스(아세토니트릴)[N,N-비스[2-(아미노-κN)에틸]-L-이소로이실-L-프롤리네이토]비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

N,N-비스(2-아미노에틸)-Ile-Pro(L1)의 합성

무수 THF(20ml) 중의 노실 아지리딘(0.744g, 3.26mmol)의 용액에 디펩티드 Ile-Pro(0.372g, 1.63mmol)을 가한다. 백색 슬러리를 16시간 동안 65℃에서 질소 하에 교반하여 투명한 황색 용액을 수득한다. 용매를 진공하에 제거하여 황색 오일을 수득하고, 실리카 겔(3:2 EtOAc:헥산 및 25:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 중간체를 담황색 오일로서 수득한다(0.377g, 34%).

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.79(t, 3H), 0.91(d, 4H), 1.04(m, 1H), 1.55(m, 2H), 1.94(m, 2H), 2.29(dm, 1H), 2.79(m, 2H), 3.35-3.56(m, 8H), 4.27(m, 1H), 4.34(m, 1H), 6.13(s, 1H), 6.34(s, 1H), 7.71(m, 6H), 8.04(m, 2H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 11.63, 16.13, 24.79, 25.69, 29.26, 38.21, 42.75, 44.20, 47.29, 53.93, 59.69, 64.13, 65.07, 124.74, 125.62, 131.01, 133.47, 133.20, 133.62, 134.03, 134.34, 148.29, 172.31.

ES-MS m/z 707[M+Na]$^{+}$, 685[M+H]$^{+}$.

무수 아세토니트릴(15ml) 중의 상기로부터 오일(0.377g, 0.550mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.761g, 5.50mmol) 및 티오페놀(454μℓ, 4.41mmol)을 가한다. 혼합물을 3.5시간 동안 실온에서 질소 하에 교반하고, 이때 담황색 슬러리가 형성된다. 혼합물을 여과하고, 고체를 아세토니트릴로 세척한다. 합한 여액을 증발시키고, 잔사를 5:1 CH_2Cl_2:MeOH에 이어 7:2:1 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH를 사용하여 중성 알루미나에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 L1을 담황색 오일로서 수득한다(0.085g, 49%).

ES-MS m/z 337[M+Na]$^{+}$, 315[M+H]$^{+}$.

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$(L1)][CF_3SO_3]의 제조

일반적인 방법 J 사용

L1(0.085g, 0.271mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.126g, 0.238mmol)의 CH_2Cl_2 용액에 가하고, 혼합물을 5시간 동안 환류로 가열한 후 적색/오랜지색 용액을 수득한다. 혼합물을 실리카 겔(14:1 내지 10:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 심적색 고체를 수득한다(0.041g, 25%).

$C_{30}H_{50}N_6O_{10}SF_3Ru \cdot 3.6CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 35.07, H 5.01, N 7.30.

실측치 C 35.11, H 4.90, N 7.05.

ES-MS m/z 696[M-CF_3SO_3]$^{+}$.

실시예 98

AMD8656: [Ru(acac)$_2$(S_2CNMe_2)]의 합성

[(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III)]

일반적인 방법 K

슐렌크 튜브에서, [Ru(β-디케토네이토)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](여기서, β-디케토네이토는 acac 또는 dpac이다)을 EtOH:H_2O(20:1)에 용해시켜 청색 또는 녹색 용액을 수득한다. 디티오카바메이트 염을 가하여 적색/갈색이 되게 한다. 혼합물을 4 내지 16시간 동안 70℃에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거한 다음 적색/갈색 잔사를 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제한다. 디티오카바메이트 염은 시판(Aldrich, $NaS_2CNMe_2 \cdot 2H_2O$)되거나 일반적인 방법 F(KS_2CNProK, KS_2CNProOMe, KS_2CNMeIleK)에 따라 합성된다.

Ru(acac)$_2$(S_2CNMe_2)의 제조

일반적인 방법 K 사용

$NaS_2CNMe_2 \cdot 2H_2O$(0.101g, 0.563mmol)을 에탄올 및 물의 혼합물 중의 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.263g, 0.496mmol)의 용액에 가하여 청색에서 오랜지색이 되게 한다. 혼합물을 5시간 동안 70℃에서 교반하여 적색/갈색 혼합물을 수득하고, 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 진공하에 건조시킴에 따라 암적색 고체를 수득한다(0.092g, 44%).

$C_{13}H_{20}NO_4S_2Ru \cdot 0.5EtOH$에 대한 원소분석

계산치 C 37.89, H 5.18, N 3.19.

실측치 C 38.01, H 4.99, N 3.26.

ES-MS m/z 443[M+Na] $^{+}$.

실시예 99

AMD8792: [Ru(dpac) $_2$ (S_2CNMe$_2$)]의 합성

[(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III)]

Ru(dpac) $_2$ (S_2CNMe$_2$)의 제조

일반적인 방법 K 사용

$NaS_2CNMe_2 \cdot 2H_2O$(0.073g, 0.409mmol)을 에탄올 및 물의 혼합물 중의 [Ru(dpac) $_2$ $(MeCN)_2$][CF_3SO_3](0.290g, 0.372mmol)의 용액에 가하여 녹색에서 적색/오랜지색이 되게 한다. 혼합물을 16시간 동안 70℃에서 교반하여 적색/갈색 혼합물을 수득하고, 증발시킨 다음, 실리카 겔(5:1 CH_2Cl_2:헥산)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 심적색 고체를 수득한다(0.025g, 11%).

$C_{33}H_{28}NO_4S_2Ru \cdot 0.3MeCN \cdot 0.4$헥산에 대한 원소분석

계산치 C 60.51, H 4.87, N 2.55, S 8.97.

실측치 C 60.25, H 4.90, N 2.38, S 8.50.

ES-MS m/z 650[M+Na] $^{+}$.

IR(KBr) v(cm $^{-1}$) 1514(C=O).

실시예 100

AMD8822: [Ru(acac) $_2$ (S_2CNProOMe)]의 합성

[(1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III)]

[Ru(acac) $_2$ (S_2CNProOMe)]의 제조

일반적인 방법 K 사용

KS_2CNProOMe(0.548g, 2.24mmol)을 에탄올 및 물의 혼합물 중의 [Ru(acac) $_2$ $(MeCN)_2$][CF_3SO_3](1.06g, 2.00mmol)의 용액에 가하여 청색에서 오랜지색이 되게 한다. 혼합물을 4시간 동안 70℃에서 교반하여 적색/갈색 혼합물을 수득하고, 증발시킨 다음, 실리카 겔(50:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 심적색 고체를 수득(0.147g, 13%).

$C_{17}H_{24}NO_6S_2Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 40.55, H 4.80, N 2.78, S 12.73.

실측치 C 40.68, H 4.82, N 2.76, S 12.60.

ES-MS m/z 527[M+Na] $^{+}$, 505[M+H] $^{+}$.

IR(KBr) v(cm $^{-1}$) 1746(CO_2Me), 1549(C=O).

실시예 101

AMD8823 및 AMD8826: $Ru(dpac)_2(S_2CNProOMe)$ 및 $Ru(dpac)_2(Pro)$의 합성

[(1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO') 루테늄(III) 및 [L-프롤리네이토(1-)-κN,κO]비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III)]

$Ru(dpac)_2(S_2CNProOMe)$ 및 $Ru(dpac)_2(Pro)$의 합성

일반적인 방법 K 사용

$KS_2CNProOMe$(0.382g, 2.24mmol)을 에탄올/물 용액 중의 $[Ru(dpac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$(0.947g, 1.22mmol)과 반응시키고, 반응 혼합물을 실리카 겔(50:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2개의 생성물을 수득한다. 적색 고체의 특징 데이타는 $[Ru(dpac)_2(S_2CNProOMe)]$(0.065g, 5%)과 일치한다.

$C_{37}H_{32}NO_6S_2Ru \cdot 0.3dpac \cdot 1.0EtOH$에 대한 원소분석

계산치 C 60.41, H 4.81, N 1.62, S 7.41.

실측치 C 60.48, H 4.91, N 1.80, S 7.64.

ES-MS m/z 752[M+H] $^{+}$.

IR(KBr) v(cm $^{-1}$) 1746(CO_2Me), 1587(C=O).

오랜지색/갈색 고체의 특징 데이타는 $[Ru(dpac)_2(Pro)]$(0.095g, 18%)과 일치한다.

$C_{35}H_{29}NO_6Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 63.63, H 4.42, N 2.12.

실측치 C 63.45, H 4.43, N 2.24.

ES-MS m/z 661[M+H] $^{+}$.

IR(KBr) v(cm $^{-1}$) 1667(CO_2^{-}), 1586(C=O).

실시예 102

AMD8736: $[Ru(acac)_2(S_2CNProK)]$의 합성

[칼륨[(1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO') 루테늄(III)]

[Ru(acac)$_2$(S$_2$CNProK)]의 제조

일반적인 방법 K 사용

KS$_2$CNProK(0.422g, 0158mmol)을 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF$_3$SO$_3$](0.756g, 1.42mmol)과 반응시켜 암청색 슬러리를 수득한다. 혼합물을 1시간 동안 환류로 가열하여 적색/흑색 혼합물을 수득하고, 증발 건조시킨다. 잔사를 CH$_2$Cl$_2$로 음파처리하여 흑색 고체를 수득하고, 여과 제거한다. 여액을 실리카 겔(20:1 내지 12:1 CH$_2$Cl$_2$:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 심적색 고체를 수득한다(0.105g, 15%).

C$_{16}$H$_{21}$NO$_6$S$_2$RuK·2.1H$_2$O·0.2KCF$_3$SO$_3$에 대한 원소분석

계산치 C 32.26, H 4.21, N 2.32, S 11.69.

실측치 C 32.43, H 4.25, N 2.25, S 11.66.

ES-MS m/z 490[M+H]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1558(C=O).

실시예 103

AMD8791: [Ru(acac)$_2$(NMeIle)]의 합성

[N-메틸-L-이소로이시네이토(1-)-κN,κO]비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III)

[Ru(acac)$_2$(NMeIle)]의 제조

일반적인 방법 K 사용

KS$_2$CNMeIleK(0.269g, 0.903mmol)을 에탄올 및 물의 혼합물 중의 [Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF$_3$SO$_3$](0.445g, 0.839mmol)과 반응시켜 청색에서 오랜지색/갈색이 되게 한다. 혼합물을 7시간 동안 70℃에서 교반하여 적색/갈색 용액을 수득한다. 반응 혼합물의 용적을 약 3ml로 감소시키고, Et$_2$O를 가하여 갈색 침전물을 수득한 다음, 여과 분리한다. 여액을 실리카 겔(20:1 CH$_2$Cl$_2$:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오랜지색/갈색 고체를 수득한다(0.050g, 12%).

C$_{17}$H$_{27}$NO$_6$Ru·0.2C$_4$H$_{10}$O에 대한 원소분석

계산치 C 46.75, H 6.39, N 3.06.

실측치 C 47.03, H 6.16, N 3.28.

ES-MS m/z 465[M+Na]$^+$, 443[M+H]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1670, 1560(C=O).

실시예 104

AMD8795: [Ru(acac)$_2$(NMeIle)]$_2$의 합성

비스[μ-[N-메틸-L-이소로이시네이토(1-)-κN,κO]]테트라키스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO') 디루테늄(III)

[Ru(acac)$_2$(NMeIle)]$_2$의 제조

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.270g, 0.508mmol)을 EtOH(6ml)에 용해시켜 암청색 용액을 수득한다. NMeIle(0.084g, 0.581mmol)을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 75℃에서 교반하여 오랜지색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 오랜지색 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오랜지색 고체를 수득한다(0.150g, 67%).

$C_{34}H_{56}N_2O_{12}Ru_2 \cdot 0.3C_6H_{14}$에 대한 원소분석

계산치 C 47.11, H 6.65, N 3.07.

실측치 C 47.21, H 6.62, N 3.08.

ES-MS m/z 911[M+Na]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1649, 1552(C=O).

실시예 105

AMD8845: [Ru(dpac)$_2$(Pro)]$_2$의 합성

[비스[μ-[L-프롤리네이토(1-)-κN,κO]]테트라키스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO') 디루테늄(III)]

[Ru(dpac)$_2$(Pro)]$_2$의 제조

[Ru(dpac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.493g, 0.633mmol)을 EtOH(8ml)에 용해시켜 암녹색 용액을 수득한다. (L)-프롤린(0.078g, 0.677mmol)을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 75℃에서 교반하여 갈색/오랜지색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 갈색 잔사를 실리카 겔(50:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오랜지색/갈색 고체를 수득한다(0.035g, 8%).

$C_{70}H_{60}N_2O_{12}Ru_2 \cdot 0.4CH_2Cl_2$에 대한 원소분석

계산치 C 62.43, H 4.50, N 2.06.

실측치 C 62.44, H 4.53, N 1.98.

ES-MS m/z 1345[M+Na]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1666, 1522(C=O).

실시예 106

AMD8856: Ru(acac)$_2$(2-피리딘 티올레이토)(2-피리딘티온)의 합성

[비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')[2(1H)-피리딘티오네이토-κS^2][2(1H)-피리딘티온-κS^2]루테늄(III)]

Ru(acac)$_2$(2MP)$_2$의 제조

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.399g, 0.751mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 암청색 용액을 수득한다. 2-머캅토피리딘(0.340g, 3.06mmol)을 가하고, 혼합물을 5시간 동안 75℃에서 교반 가열하여 적색/자주색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 자주색 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 예비 TLC를 통해 정제하여 자주색 고체를 수득한다(0.057g, 14%).

$C_{20}H_{23}N_2O_4S_2Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 46.14, H 4.45, N 5.38, S 12.32.

실측치 C 46.15, H 4.48, N 5.42, S 12.23.

ES-MS m/z 522$[M+H]^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1545(C=O), 1120(C=S).

실시예 107

AMD8857: Ru(acac)$_2$(η^2-2-피리딘티올레이토)의 합성

[비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')[2(1H)-피리딘티오네이토-κN,κS^2]루테늄(III)]

[Ru(acac)$_2$(2MP)]의 제조

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.292g, 0.550mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 암청색 용액을 수득한다. 2-머캅토피리딘(0.065g, 0.588mmol) 및 KOH(0.036g, 0.645mmol)을 가하여 오랜지색 용액을 수득한다. 혼합물을 4시간 동안 80℃에서 교반하여 청록색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 청색 잔사를 실리카 겔(25:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 청록색 밴드를 분리하고, 예비 TLC를 통해 추가로 정제하여 청색 고체를 수득한다(0.089g, 40%).

$C_{15}H_{18}NO_4SRu \cdot 0.3C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 44.74, H 4.68, N 3.28, S 7.51.

실측치 C 44.70, H 4.55, N 3.37, S 7.51.

ES-MS m/z 433$[M+Na]^+$, 411$[M+H]^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1545(C=O).

실시예 108

AMD8865: [Ru(acac)$_2$(4ImP)$_2$][CF_3SO_3]의 합성

[비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')비스[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

[Ru(acac)$_2$(4ImP)$_2$][CF_3SO_3]의 제조

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.405g, 0.550mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 암청색 용액을 수득한다. 4-(이미다졸-1-일)페놀(4ImP)(0.538g, 3.36mmol)을 가하고, 혼합물을 21시간 동안 80℃에서 교반하여 심적색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색 결정상 고체를 수득한다(0.203g, 34%).

$C_{29}H_{30}N_4O_9SF_3Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 45.31, H 3.93, N 7.29, S 4.17.

실측치 C 45.44, H 4.11, N 7.00, S 3.88.

ES-MS m/z 620[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1524(C=O).

실시예 109

AMD8873 및 AMD8877: [Ru(dpac)$_2$(4ImP)(MeCN)][CF_3SO_3]·EtOH 및 [Ru(dpac)$_2$(4ImP)$_2$][CF_3SO_3]의 합성

[(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트] 및 [비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')비스[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

[Ru(dpac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.305g, 0.341mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 암녹색 용액을 수득한다. 4-(이미다졸-1-일)페놀(0.327g, 2.04mmol)을 가하고, 혼합물을 24시간 동안 80℃에서 교반하여 갈색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 갈색 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2개의 생성물을 수득한다.

갈색 고체로서 [Ru(dpac)$_2$(4ImP)$_2$][CF_3SO_3](0.080g, 25%).

$C_{44}H_{39}N_3O_9SF_3Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 55.99, H 4.16, N 4.45, S 3.40.

실측치 C 56.18, H 4.25, N 4.46, S 3.16.

ES-MS m/z 795[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 2361(C≡N), 1522(C=O).

갈색 고체로서 [Ru(dpac)$_2$(4ImP)(MeCN)][CF_3SO_3]·EtOH(0.085g, 24%).

$C_{49}H_{38}N_4O_9SF_3Ru \cdot 3.4C_9H_8N_2O$에 대한 원소분석

계산치 C 61.22, H 4.21, N 9.69, S 2.05.

실측치 C 61.51, H 4.44, N 9.42, S 1.87.

ES-MS m/z 868[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1522(C=O).

실시예 110

AMD8866: $[Ru(acac)_2(ImProOMe)_2][CF_3SO_3]$의 합성

[비스[메틸-1-[(1H-이미다졸-1-일-κN^3)아세틸]-L-프롤리네이트]비스(2,4-펜탄디오네이토-$\kappa O,\kappa O'$) 루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트]

리간드 ImProOMe의 합성

N-(2-클로로)아세트아미도-(L)-프롤린 메틸 에스테르

클로로아세트산(0.674g, 7.13mmol)을 질소 하에 0℃에서 THF(40ml)에 용해시킨다. N-메틸모르폴린(784μℓ, 7.18mmol)을 가하고, 무색 혼합물을 10분 동안 교반한다. 이소-부틸클로로포르메이트(1.01ml, 7.84mmol)을 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하며 이때 백색 슬러리가 형성된다. 빙욕을 제거하고, (L)-프롤린 메틸 에스테르(0.600g, 4.65mmol) 및 N-메틸모르폴린(550μℓ, 5.04mmol)을 가한다. 반응 슬러리를 실온에서 5.5시간 동안 교반하고, 생성된 백색 침전물을 여과한 다음, THF(3x5ml)로 세척한다. 합한 여액을 증발 건조하고, 잔사를 실리카 겔(22:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득한다(0.422g, 44%).

ES-MS m/z 206$[M+H]^+$.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.96(m, 2H), 2.14(m, 2H), 3.56(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.96(d, 2H, J=3.3Hz), 4.42(dd, 1H, J=8.5Hz).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 25.2, 29.5, 42.3, 47.4, 52.7, 59.7, 165.2, 172.5.

ImProOMe의 제조

N-(2-클로로)아세트아미도-(L)-프롤린 메틸 에스테르(0.422g, 2.05mmol)을 실온에서 DMF(5ml) 중의 나트륨 이미다졸레이트(0.281g, 3.12mmol)의 현탁액에 가하고, 혼합물을 추가로 16시간 동안 75℃에서 가열한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 실리카 겔(22:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 결정상 고체를 수득한다(0.244g, 50%).

ES-MS m/z 238$[M+H]^+$.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.83-2.11(m, 4H), 3.34-3.46(m, 2H), 3.54(s, 3H), 4.33(dd, 1H, J=8.4Hz), 3.61(s, 2H), 6.82(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.34(s, 1H).

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 25.1, 29.2, 46.6, 48.8, 53.3, 59.5, 120.7, 129.3, 138.4, 165.5, 172.5.

$Ru(acac)_2(ImProOMe)_2][CF_3SO_3]$의 제조

$[Ru(acac)_2(MeCN)_2][CF_3SO_3]$(0.275g, 0.518mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 암청색 용액을 수득한다. ImProOMe(0.244g, 1.08mmol)을 가하고, 혼합물을 20시간 동안 80℃에서 교반 가열하여 적색/자주색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 적색 고체를 수득한다(0.127g, 32%).

$C_{33}H_{44}N_6O_{13}SF_3Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 42.95, H 4.81, N 9.11, S 3.47.

실측치 C 43.06, H 4.94, N 8.83, S 3.27.

ES-MS m/z 774[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 1670, 1522(C=O).

실시예 111

AMD8891: [Ru(acac)$_2$(히스타민)(MeCN)][CF_3SO_3]의 합성

[(아세토니트릴)(4-에틸아미노-1H-이미다졸-κN^3)비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III)]

[Ru(acac)$_2$(히스타민)(MeCN)][CF_3SO_3]의 제조

[Ru(acac)$_2$(MeCN)$_2$][CF_3SO_3](0.338g, 0.638mmol)을 EtOH(10ml)에 용해시켜 암청색 용액을 수득한다. 히스타민(0.083g, 0.744mmol)을 가하고, 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 교반하고, 실온에서 18시간 동안 교반하여 적색/갈색 용액을 수득한다. 용매를 감압하에 제거하고, 갈색 잔사를 실리카 겔(20:1 CH_2Cl_2:MeOH)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오랜지색 고체를 수득한다(0.066g, 17%).

$C_{18}H_{26}N_4O_7SF_3Ru \cdot 0.9C_3H_6O$에 대한 원소분석

계산치 C 38.09, H 4.85, N 8.58, S 4.91.

실측치 C 38.15, H 4.61, N 8.41, S 4.70.

ES-MS m/z 452[M-CF_3SO_3]$^+$.

IR(KBr) v(cm^{-1}) 2291(C≡N), 1670, 1547(C=O).

실시예 112

AMD8903: [Ru(edtmp)]·3H$_2$O의 제조

물(15ml) 중의 $K_2[RuCl_5(H_2O)]$(0.35g) 및 에틸렌디아민테트라포스폰산, edtmp(0.40g)의 혼합물을 1시간 동안 환류로 가열한다. 암색 용액을 2일 동안 방치하고, 약 3ml로 증발시킨다. 메탄올(약 15ml)을 가하여 녹색 침전물을 형성시킨다. 고체를 여과 수집하고, 메탄올을 여액에 가하여 황색 고체를 침전시킨다. 황색 고체를 여과 수집하고, 에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득한다(60mg, 11%).

$C_6H_{23}N_2P_4O_{15}Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 12.24, H 3.95, N 4.76.

실측치 C 11.82, H 3.43, N 4.43.

실시예 113

AMD6245: [Ru(Hedta)]H$_2$O의 제조

K[Ru(Hedta)Cl]·2H $_2$O(16.0g, 0.032mmol)을 2시간 동안 탈이온수(750ml)에서 환류로 가열한다. 용액의 용적을 최초 용적의 1/2로 감소시키고, 용액을 Ru(Hedta)(OH $_2$)약 2 내지 3mg으로 시딩한다. 냉각시킴에 따라 형성된 침전물을 여과 제거하고, 빙수, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척한다. 생성물을 진공하에 밤새 40℃에서 건조한다(10.0g, 77%).

$C_{10}H_{15}N_2O_9Ru$에 대한 원소분석

계산치 C 29.42, H 3.70, N 6.86, Cl 0.0.

실측치 C 29.34, H 3.66, N 6.86, Cl 0.0.

IR(CsI) v(cm $^{-1}$) 3148(OH), 1741(CO_2H), 1651(CO_2^-).

(참조: Mukaida et al, Nippon Kagaku Zasshi, 86, 589 (1965)).

실시예 114: AMD6245 및 AMD6221에 의한 종양 성장의 억제 결과

NO는 종양 성장 및 혈관화 조절에 중요하다[참조: Thomsen et al., Cancer and Metastasis Rev. 17 107-118, (1998); Jenkins et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 4392-4396, (1995); Edwards et al., J. Surg. Res., 63, 49-52, (1996)]. 산화질소 신타제는 사람의 여성 생식계 암을 포함하는 수많은 사람 및 설치동물의 암[참조: Thomsen et al., Cancer Res., 54, 1352-1354, (1994), Thomsen et al., Biochem. Pharmacol., 56, 1365-1370, (1998)] 및 사람의 유방암[참조: Thomsen et al., Br. J. Cancer, 72, 41-44, (1995)], 사람의 폐암[참조: Ambs et al., Br. J. Cancer, 78, 233-239, (1998)], 사람의 결장암[참조: Ambs et al., Cancer Res., 58, 334-341, (1998)] 및 랫트의 결장 종양[참조: Takahashi et al., Cancer Res., 57, 1233-1237, (1997)]에서 발현되는 것으로 보인다. 산화질소는 혈관 형성(새로운 혈관의 성장)의 활성 매개 물질이다[참조: Fukumura et al., Cancer and Metastasis Rev., 17, 77-89, (1998); Ziche et al., J. Clin. Invest., 99, 2625-2634, (1997); Gallo et al., J. Natl. Cancer Inst., 90, 587-596,(1998)]이다. 적절한 혈액 공급의 달성은 고형 종양의 성장에 필수적이다. 또한, 산화질소는 종양의 신경 확장 상태 유지[참조: Tozer et al., Cancer Res, 57, 948-955, (1997)], 종양 혈류 조절[참조: Tozer et al., Cancer Res, 57, 948-955, (1997), Doi et al., Cancer, 77, 1598-1604, (1996)] 및 종양 산소화 및 에너지 상태[참조: Wood et al., Biochem. Biphys. Res. Commun., 192, 505-510, (1993)]에 중요한 것으로 보인다. 맥관 형성 과정은 고형 종양의 전이와 직접적으로 연관된다. 산화질소는 전이에 필요 조건인 종양을 갖는 마우스에서 혈관 투과성을 증가시킨다[참조: Doi et al., Cancer, 77, 1598-1604, (1996); Maeda et al., Jpn. J. Cancer Res., 85, 331-334, (1994); Wu et al., Cancer Res., 58, 159-165, (1998)]. NOS 억제제에 의한 NO 합성의 억제는 EMT-6 뮤린 유방 종양에서 증가된 NO 생성과 관련된 전이 및 종양 크기 증가를 억제하는 것으로 보인다[참조: Edwards et al., J. Surg. Res., 63, 49-52, (1996)]. NOS 억제제의 투여는 생체 내에서 실험상의 종양의 성장을 억제하는 것으로 보인다[참조: Kennovin et al., in Biology of Nitric Oxide, Vol. 4, (S. Moncada, M. Feelisch, R. Busse, and A. E. Higgs, eds.), Portland Press, London, 1994, pp. 473-479), Thomsen et al., Cancer Res., 57, 3300-3304, (1997)].

AMD6245(실시예 113) 및 AMD6221(실시예 8)의 종양 성장에 대한 효과는 BD-IX 랫트에서 성장한 랫트 P22 암육종을 사용하여 평가한다[참조: Kennovin et al., in Biology of Nitric Oxide, Vol. 4, (S. Moncada, M. Feelisch, R. Busse, and A. E. Higgs, eds.), Portland Press, London, 1994, pp. 473-479]. 종양을 0일째에 숫컷 BD-IX 랫트의 척추 표면에 피하 이식한다. 종양 성장을 캘리퍼스를 사용하여 매일 측정하고, 종양 용적을 다음 수학식으로 계산한다.

수학식 1

$$\text{용적} = (X^2Y^2)\pi/6$$

위의 수학식에서,

X는 짧은 종양 축이고,

Y는 긴 종양 축이다.

종양을 10일째에 측정한다. AMD6245 및 AMD6221을 10 내지 28일에 50mg/kg의 투여량으로 매일 복강내 투여한다. 종양 혈관화(미세혈관 농도(Microvascular Density) 또는 MVD)를 항-CD31 항체로 면역 착색한 후 Chalkley 포인트 카운팅에 의해 측정한다[참조: Vermeulen et al., Eur. J. Cancer, 32A, 2474-2484, (1996)]. 니트라이트/니트레이트는 Griess 분석으로 측정한다(참조: 표 4). 이들 음이온은 용액중의 NO의 안정한 최종 생성물이다. 니트레이트는 먼저 니트라이트 리덕타제에 의해 니트라이트로 환원된다. 니트라이트 및 니트레이트의 합은 총 NO 생성으로 주어진다.

AMD6245 및 AMD6221은 P22 암육종의 성장을 억제한다(도 3). 종양 혈관화(MVD)는 처리되지 않은 대조 종양(평균 Chalkey 스코어=13.0)과 비교하여 AMD6245 처리된 동물(평균 Chalkey 스코어=3.0) 및 AMD6221 처리된 동물(평균 Chalkey 스코어=5.3)로부터의 종양에서 보다 낮다. 28일째에서 니트라이트/니트레이트 수준은 처리되지 않은 대조 동물(7.75μmol/ℓ 플라즈마)과 비교하여 AMD6245 처리된 동물(3.88μmol/ℓ 플라즈마) 및 AMD6221 처리된 동물(5.09μmol/ℓ 플라즈마)에서 보다 낮다. 따라서, AMD6245 및 AMD6221은 종양 성장을 억제한다. 이는 종양 혈액 공급에서 감소 및 플라즈마 NO 수준에서 감소와 연관되어 있다.

AMD 번호	Δ니트레이트 (μM)	농도[n] (μM)	AMD 번호	Δ니트레이트 (μM)	농도[n] (μM)
7459	19.3	100	8884		
7460	21.4	100	8881		
8676	24.9	100	8900		
8679	38.5	100	8910		
8684			8896	34.5	50
7436	4.9	100	8691	25.3	50
8701	5.1	50	8692		
7494	12.2	100	8707		
7493	13	100	8658	5.1	25
8699	14.9	50	8693		

8677	3.6	50	8694	18.8	25
8893	6.6	25	8730		
8894			8710		
8711	4.4	50	8757	38.1	100
8702	5.2	100	8695		
8849	8.8	50	8696	26.4	100
7461	12.7	100	8704		
7462	7.8	100	8705	37.4	100
8672	15.2	100	8874	26.3	25
8641			8878		
8671	3.5	100	8879		
8670	43.4	50	8813		
8803			8656		
8842			8792		
8731	24	50	8822		
8802	28.9	25	8823		
8801	19	25	8826		
8682	23.9	50	8736	36.5	100
8800	18.6	50	8791		
8811	9.3	50	8795	39.1	25
7044	4.9	100	8845		
7054	15.9	100	8856		
7055	37.7	50	8857		
7086	14.8	25	8865	47.2	50
7036	7.3	100	8873		
7037	4.8	100	8877	15.3	25
7039	18.7	50	8866	15.3	25
7045	24	50	8891		
8657	39.4	50	6245	12.2	100
8660	40.4	100			
8892					
8901					
8883					

결과는 Griess 분석에 의해 측정한 시험관내 RAW264 세포 배양 상청액에서 자극시 니트라이트의 순 감소로서 나타낸다.

AMD6221에 대한 통상적인 결과는 100μM에서 37.6μM이고, 250μM L-NMMA는 100μM AMD6221과 유사한 결과를 제공한다. 모든 화합물은 달리 언급하지 않는 한 100μM에서 시험한다. 최저 농도는 독성에 기인하여 100μM에서 사용된다.

[표 5a]

AMD7040	이수소 클로로[[2,6-(피리디닐-κN)메틸]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)
AMD7043	이수소 디클로로[[N,N'-1,2-에탄디일]비스[(2-피리디닐-κN)메틸글리시네이토-κN]루테늄(III) 클로라이드
AMD7056	아쿠아클로로[[N-2-[(2-피리디닐-κN)옥소-메틸)아미노에틸][((2-카복시-κO)메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)
AMD7046	수소 클로로[N-[비스((2-(카복시-κO)메틸)이미노-κN)에틸]-(2-피리디닐-κN)메틸글리시네이토-κN]루테늄(III)
AMD7087	수소 아쿠아[N-비스((2-카복시-κO)메틸)이미노-κN]-1,2-펜디일(2-(카복시-κO)메틸)글리시네이토-κN]루테늄(III)
AMD7459	이수소 클로로[[N,N'-[[(페닐메틸)이미노-κN]-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)
AMD7460	이수소 클로로[[N,N'-[[(2-피리디닐메틸)이미노-κN]디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)
AMD8676	이수소 [[N,N'-[(부틸이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]클로로 루테늄(III)
AMD8679	이수소 클로로[[N,N'-[(에틸이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)
AMD8684	이수소 클로로[[N,N'-[(페닐이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)
AMD7436	[N-[2-[[(카복시-κO)메틸][(2-피리디닐-κN)메틸]아미노-κN]에틸-N-[2-[(카복시메틸)[(2-피리디닐-κN]메틸]아미노-κN]에틸]글리시네이토-κN]루테늄(III) 비스(트리플루오로아세테이트)
AMD8701	칼륨 이수소 디클로로[[N,N'-1,3-프로판디일비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)
AMD7494	수소 아쿠아[6-[[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]메틸]-2-피리딘카복실레이토-$\kappa N^1,\kappa O^2$]클로로 루테늄(III)
AMD7493	수소 아쿠아[N-(카복시메틸)-N-[[6-(하이드록시메틸)-2-피리디닐-κN]메틸]글리시네이토-κN,κO]디클로로 루테늄(III)
AMD8699	아쿠아[N-[(카복시-κO)메틸]-N-[[6-[(페닐메톡시)메틸]-2-피리디닐-κN]메틸]글리시네이토-κN,κO]클로로 루테늄(III)
AMD8677	칼륨 클로로[메틸 3-[[[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸][(카복시-κO)메틸]아미노-κN]메틸]벤조에이토 루테늄(III)
AMD8893	아쿠아[N-[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸]-N-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]글리시네이토-κN,κO]루테늄(III)
AMD8894	칼륨 아쿠아[N-[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸]-N-[(카복시-κO)메틸]글리실-κN-L-이소로이시네이토 루테늄(III)
AMD8711	수소 아쿠아[N-[2-[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]에틸]-N-(페닐메틸)글리시네이토-κN,κO]클로로 루테늄(III)
AMD8702	이수소 아쿠아[3-[[[(카복시-κO]메틸][2-[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]에틸]아미노-κN]메틸]벤조에이토]클로로 루테늄(III)

[표 5b]

AMD8849	아쿠아클로로[[N,N'-1,2-에탄디일비스[N-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III)
AMD7461	이수소 아쿠아[[N,N'-(2-하이드록시-1,3-프로판디일)비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,O]]](트리플루오로메탄설포네이토-κO)루테늄(III)
AMD7462	칼륨 디클로로[[N,N'-1,2-에탄디일비스[글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III)
AMD8672	클로로[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조니네이토-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]비스[(설피닐-κS)비스[메탄]루테늄(II) 클로라이드
AMD8641	트리클로로[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III)
AMD8671	트리클로로[헥사하이드로-1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III)
AMD8670	(디메틸카바모디티오에이토-κS)(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8803	(디에틸카바모디티오에이토-κS)(디에틸카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8842	(1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)(1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8731	이수소 ((1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)((1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8802	((1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)((1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8801	이수소 (N-메틸-N-2급-부틸카복시카바모디티오에이토-κS)(N-메틸-N-2급-부틸카복시카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8682	(디메틸카바모디티오에이토-κS)(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')[헥사하이드로-1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8800	[(N-(카복시-κO)-메틸)-N-메틸글리시네이토-κN,κO][옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD8811	수소 클로로[헥사하이드로-1,4,7-(트리카복시-κO,κO'-메틸)-1,4,7-트리아조닌-$\kappa N^1,\kappa N^4,\kappa N^7$]루테늄(III)
AMD7044	클로로(2,2'-비피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{1'}$)(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{2'},\kappa N^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트
AMD7054	클로로비스(2(1H)-피리딘티온-κS^2)(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{2'},\kappa N^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트
AMD7055	클로로비스(2(1H)-피리미딘티온-κS^2)(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{2'},\kappa N^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트
AMD7086	클로로(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')(2,2':6',2"-테르피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{2'},\kappa N^{1"}$)루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트
AMD7036	디클로로비스(2,2'-비피리딘-$\kappa N^1,\kappa N^{1'}$)루테늄(II) 이수화물

[표 5c]

AMD7037	디클로로비스(1,10-페난트롤린-κN^1,κN^{10})루테늄(II) 이수화물
AMD7039	비스(2,2'-비피리딘-κN^1,κ$N^{1'}$)(2(1H)-피리딘티오네이토-κN^1,κS^2)루테늄(II) 퍼클로레이트
AMD7045	비스(2,2'-비피리딘-κN^1,κ$N^{1'}$)(2(1H)-피리딘티오네이토-κN^1,κS^2)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트
AMD8657	비스(아세토니트릴)비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8660	비스(아세토니트릴)비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8892	비스(아세토니트릴)비스(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8901	비스(아세토니트릴)비스(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8883	비스(아세토니트릴)비스(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8884	비스(아세토니트릴)비스(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8881	비스(아세토니트릴)비스(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8900	비스(아세토니트릴)비스(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8910	비스(아세토니트릴)(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')(3-요오도-2,4-펜타디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8896	테트라키스(아세토니트릴)(3-요오도-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8691	비스(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8692	비스(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8707	비스(아세토니트릴)비스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8658	비스(아세토니트릴)비스(1,1,1,5,5,5-헥사플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8693	sym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8694	asym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8730	sym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)

[표 5d]

AMD8710	asym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토-κ0,κ0')루테늄(II)
AMD8757	비스(아세토니트릴)비스[(3-하이드록시-κ0)-2-메틸-4-피로네이토-κ0']루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8695	비스(아세토니트릴)비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토](N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민-κN,κN')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8696	비스(아세토니트릴)비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]비스(N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민-κN)루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8704	비스(아세토니트릴)[N,N'-비스[2-(아미노-κN)에틸]아민]비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8705	비스(아세토니트릴)[N-(2-아미노에틸)-1,2-에탄디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8874	비스(아세토니트릴)[2-(2-아미노-κN-에틸아미노-κN')에탄올]비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8878	비스(아세토니트릴)[N-(3-아미노프로필)-1,3-프로판디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8879	비스(아세토니트릴)[N-(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8813	비스(아세토니트릴)[N,N-비스[2-(아미노-κN)에틸]-L-이소로이실-L-프롤리네이토]비스[4-(하이드록시-κ0)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8656	(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8792	(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8822	[(1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8823	[(1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8826	[L-프롤리네이토(1-)-κN,κ0]비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8736	칼륨[(1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8791	[N-메틸-L-이소로이시네이토(1-)-κN,κ0]비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')루테늄(III)
AMD8795	비스[μ-[N-메틸-L-이소로이시네이토(1-)-κN:κ0]]테트라키스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')디루테늄(III)
AMD8845	비스[μ-[L-프롤리네이토(1-)-κN:κ0]]테트라키스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κ0,κ0')디루테늄(III)
AMD8856	비스(2,4-펜탄디오네이토-κ0,κ0')[2(1H)-피리딘티오네이토-κS^2][2(1H)-피리딘티온-κS^2]루테늄(III)

[표 5e]

AMD8857	비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')[2(1H)-피리딘티오네이토-κN,κS^2]루테늄(III)
AMD8865	비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')비스[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8873	(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8877	비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')비스[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8866	비스[메틸-1-[(1H-이미다졸-1-일-κN^3)아세틸]-L-프롤리네이트]비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트
AMD8891	(아세토니트릴)(4-에틸아미노-1H-이미다졸-κN^3)비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III)

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 입체 이성체 형태 및 이러한 입체 이성체 형태의 혼합물.

화학식 I

$$[M_a(X_bL)_cY_dZ_e]^{n\pm}$$

위의 화학식 I에서,

M은 금속 이온 또는 금속 이온의 혼합물이고,

X는 양이온 또는 양이온의 혼합물이며,

L은 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 2개 이상의 상이한 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 리간드의 혼합물이고,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이며,

Z는 할라이드 또는 슈도할라이드 이온, 또는 할라이드 이온과 슈도할라이드 이온과의 혼합물이며,

a는 1 내지 3이고,

b는 0 내지 12이며,

c는 0 내지 18이고,

d는 0 내지 18이며,

e는 0 내지 18이고,

n은 0 내지 10이며,

단 c, d 및 e 중의 하나 이상은 1 이상이고,

c가 0인 경우, b는 또한 0이며,

a가 1인 경우, c, d 및 e는 9 이하이고,

a가 2인 경우, c, d 및 e는 12 이하이다.

청구항 2.

NO 수준 및, 질환과 관련되는 경우, 기타 반응성 산소 종을 감소시키기 위한 약제의 제조에 유용한, NO와의 배위 부위가 하나 이상인 화학식 I의 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물.

화학식 I

$[M_a (X_b L)_c Y_d Z_e]^{n\pm}$

위의 화학식 I에서,

M은 금속 이온 또는 금속 이온의 혼합물이고,

X는 양이온 또는 양이온의 혼합물이며,

L은 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 2개 이상의 상이한 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 리간드의 혼합물이고,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이며,

Z는 할라이드 또는 슈도할라이드 이온, 또는 할라이드 이온과 슈도할라이드 이온과의 혼합물이며,

a는 1 내지 3이고,

b는 0 내지 12이며,

c는 0 내지 18이고,

d는 0 내지 18이며,

e는 0 내지 18이고,

n은 0 내지 10이며,

단 c, d 및 e 중의 하나 이상은 1 이상이고,

c가 0인 경우, b는 또한 0이며,

a가 1인 경우, c, d 및 e는 9 이하이고,

a가 2인 경우, c, d 및 e는 12 이하이다.

청구항 3.

제1항, 제6항 내지 제10항 및 제2항 중의 어느 한 항에 있어서, M이 제1, 제2 또는 제3 전이 금속 이온 또는 산화 상태 (III)의 이온이거나, Rh, Ru, Os, Mn, Co, Cr 및 Re로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물, 조성물 또는 착화합물.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 1가, 2가 또는 3가 양이온이거나 H^+, K^+, Na^+, NH_4^+ 및 Ca^{2+} 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 착화합물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, L이 트로폴론, 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda), 에틸렌디아민테트라아세트산(edta), 니트릴로트리아세트산(nta), 디피콜린산(dipic), 피콜린산(pic), 디에틸렌트리-아민펜타아세트산(dtpa), 티오비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(tedta), 디티오에탄비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(dtedta), N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-트리아세트산(hedtra), edta의 디아미드, dtpa의 디아미드, 이들의 아미드 또는 에스테르 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, L^{II} 가 폴리덴테이트(polydentate) 아미노카복실레이트 리간드인 화합물 또는 착화합물.

청구항 6.

화학식 II의 임의로 수화된 루테늄 착화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 입체 이성체 형태 및 이러한 입체 이성체 형태의 혼합물을 포함하는 조성물.

화학식 II

$$[Ru(H_{0-6}\ L^{II})_{1-3}\ Y_{0-2}\ Cl_{0-4}\ ]^{(0-4)\pm}$$

위의 화학식 II에서,

L^{II} 는 각각 트로폴론, 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda), 에틸렌디아민테트라아세트산(edta), 니트릴로트리아세트산(nta), 디피콜린산(dipic), 피콜린산(pic), 디에틸렌트리-아민펜타아세트산(dtpa), 티오비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(tedta), 디티오에탄비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(dtedta), N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-트리아세트산(hedtra), edta의 디아미드, dtpa의 디아미드, 이들의 아미드 또는 에스테르 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이거나, 폴리덴테이트 아미노카복실레이트 리간드이며,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이다.

청구항 7.

화학식 II의 임의로 수화된 루테늄 착화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 입체 이성체 형태 및 이러한 입체 이성체 형태의 혼합물을 포함하는 조성물.

화학식 II

$$[Ru(H_{0-6}\ L^{II})_{1-3}\ Y_{0-2}\ Cl_{0-4}\ ]^{(0-4)\pm}$$

위의 화학식 II에서,

L^{II} 는 각각 트로폴론, 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산(edda), 에틸렌디아민테트라아세트산(edta), 니트릴로트리아세트산(nta), 디피콜린산(dipic), 피콜린산(pic), 디에틸렌트리-아민펜타아세트산(dtpa), 티오비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(tedta), 디티오에탄비스(에틸렌니트릴로)테트라아세트산(dtedta), N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-트리아세트산(hedtra), edta의 디아미드, dtpa의 디아미드, 이들의 아미드 또는 에스테르 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이거나, 폴리덴테이트 아미노카복실레이트 리간드이며,

Y는 각각 아세틸아세톤(acac) β-디케토네이트, 물, 디메틸설폭사이드(dmso), 카복실레이트, 바이덴테이트(bidentate) 카복실레이트, 카테콜, 코지산, 말톨, 수산화물, 트로폴론, 말론산, 옥살산, 2,3-디하이드록시나프탈렌, 스쿠아르산, 아세테이트, 설페이트 및 글리콜레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이다.

청구항 8.

제6항 또는 제7항에 있어서, $K[Ru(Hedta)Cl]2H_2O$, $[Ru(H_2edta)(acac)]$, $K[Ru(hedtra)Cl]H_2O$, $K[Ru(dipic)_2]H_2O$, $(H_2pic)[RuCl_2(pic)_2](Hpic)H_2O$, $K[Ru(H_2edta)Cl_2]H_2O$, $K[Ru(Hnta)_2]1/2H_2O$, $K[Ru(H_2dtpa)Cl]H_2O$, $[Ru(Hhedtra)acac]H_2O$, $[Ru(Hhedtra)trop]$ 및 $[Ru(H_3dtpa)Cl]$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 9.

화학식 III의 임의로 수화된 착화합물.

화학식 III

$$[M_{1-3}\ Y_{1-18}\ Cl_{0-18}]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 III에서,

M은 금속 이온 또는 금속 이온의 혼합물이고,

Y는 각각 원소 주기율표의 IV족, V족 또는 VI족 원소로부터 선택된 하나 이상 또는 하나를 초과하는 공여체 원자를 함유하는 리간드 또는 동일하거나 상이한 리간드의 혼합물이다.

청구항 10.

제9항에 있어서, Y가 황 공여체 리간드인 착화합물.

청구항 11.

제9항 또는 제10항에 있어서, $[Ru(mtc)_3]$ 또는 $Ru(S_2CNCH_2CH_2NMeCH_2CH)_3\ 1/2H_2O$(여기서, mtc는 4-모르폴린카보디티오산이다)인 착화합물.

청구항 12.

화학식 III의 임의로 수화된 착화합물.

화학식 III

$$[M^{III}_{1-3}\ Y^{III}_{1-18}\ Cl_{0-18}]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 III에서,

M^{III} 은 루테늄이고,

Y^{III} 는 아세테이트, 락테이트, 물, 산화물, 프로피오네이트(COEt), 옥살레이트(ox), 말톨레이트(maltol) 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 산소 공여체 리간드이다.

청구항 13.

제9항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, $[Ru_3O(OAc)_6](OAc)$, $[Ru_3O(lac)_6](lac)$, $[Ru_2(OAc)_4]NO_3$, $[Ru_2(OCOEt)_4]NO_3$, $K_3[Ru(ox)_3]$, $[Ru_2(OAc)_4]Cl$ 및 $[Ru(maltol)_3]$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 14.

화학식 IV의 임의로 수화된 착화합물.

화학식 IV

$$[RuY^{IV}_{1-9}\ Cl_{1-9}]^{(0-4)\pm}$$

위의 화학식 IV에서,

Y^{IV} 는 질소 공여체 리간드이다.

청구항 15.

제14항에 있어서, Y^{IV} 가 암민, 에틸렌디아민(en), 피리딘(py), 1,10-페난트롤린(phen), 2,2-비피리딘(bipy), 1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸(cyclam), 1,4,7-트리아자사이클로노난, 1,4,7-트리아자사이클로노난 트리스아세트산, 2,3,7,8,12,13,17,18-옥타에틸포르피린(oep) 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 16.

제14항 또는 제15항에 있어서, $[Ru(H_3N)_5Cl]Cl_2$, $[Ru(en)_3]I_3$, 트랜스-$[RuCl_2(py)_4]$, $K[Ru(phen)Cl_4]$, $[Ru(cyclam)Cl_2]Cl$, $K[Ru(bipy)Cl_4]$, $[Ru(NH_3)_6]Cl_3$, $[Ru(NH_3)_4Cl_2]Cl$, Ru(oep)Ph 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 17.

화학식 V의 임의로 수화된 착화합물.

화학식 V

$$[M_{1-3}\ Y^{V}_{1-18}\ Cl_{0-18}]^{(0-6)\pm}$$

위의 화학식 V에서,

Y^{V} 는 공여체 리간드의 조합물이다.

청구항 18.

제17항에 있어서, Y^{V}가 암민, dmso, 옥살레이트, bipy, acac, 메틸 시아나이드 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 19.

제17항 또는 제18항에 있어서, $[Ru(NH_3)(dmso)_2Cl_3]$, 시스-$[Ru(dmso)_4Cl_2]$, 시스-$[Ru(NH_3)(dmso)_3Cl_2]$, $[Ru(dmso)_3Cl_3]$, $[Os(ox)(bipy)_2]H_2O$, $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]CF_3SO_3$ 및 이들의 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 20.

화학식 $[Os(ox)(bipy)_2]$의 임의로 수화된 착화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21.

화학식 $[Ru(acac)_2(MeCN)_2]^{+}$의 임의로 수화된 착화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22.

(a) AMD7040, 이수소 클로로[[2,6-(피리디닐-κN)메틸]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III);

(b) AMD7043, 이수소 디클로로[[N,N'-1,2-에탄디일]비스[(2-피리디닐-κN)메틸글리시네이토-κN]루테늄(III) 클로라이드;

(c) AMD7056, 아쿠아클로로[[N-2-[(2-피리디닐-κN)옥소-메틸)아미노에틸][((2-카복시-κO)메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III);

(d) AMD7046, 수소 클로로[N-[비스((2-(카복시-κO)메틸)이미노-κN)에틸]-(2-피리디닐-κN)메틸글리시네이토-κN]루테늄(III);

(e) AMD7087, 수소 아쿠아[N-비스((2-카복시-κO)메틸)이미노-κN]-1,2-펜디일(2-(카복시-κO)메틸)글리시네이토-κN]루테늄(III);

(f) AMD7459, 이수소 클로로[[N,N'-[[(페닐메틸)이미노-κN]-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III);

(g) AMD7460, 이수소 클로로[[N,N'-[[(2-피리디닐메틸)이미노-κN]디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III);

(h) AMD8676, 이수소[[N,N'-[(부틸이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]클로로 루테늄(III);

(i) AMD8679, 이수소 클로로[[N,N'-[(에틸이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III);

(j) AMD8684, 이수소 클로로[[N,N'-[(페닐이미노-κN)디-2,1-에탄디일]비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III);

(k) AMD7436, [N-[2-[[(카복시-κO)메틸][(2-피리디닐-κN)메틸]아미노-κN]에틸-N-[2-[(카복시메틸)[(2-피리디닐-κN]메틸]아미노-κN]에틸]글리시네이토-κN]루테늄(III) 비스(트리플루오로아세테이트);

(l) AMD8701, 칼륨 이수소 디클로로[[N,N'-1,3-프로판디일비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III);

(m) AMD7494, 수소 아쿠아[6-[[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]메틸]-2-피리딘카복실레이토-κN^1,κO^2]클로로 루테늄(III);

(n) AMD7493, 수소 아쿠아[N-(카복시메틸)-N-[[6-(하이드록시메틸)-2-피리디닐-κN]메틸]글리시네이토-κN,κO]디클로로 루테늄(III);

(o) AMD8699, 아쿠아[N-[(카복시-κO)메틸]-N-[[6-[(페닐메톡시)메틸]-2-피리디닐-κN]메틸]글리시네이토-κN,κO]클로로 루테늄(III);

(p) AMD8677, 칼륨 클로로[메틸 3-[[[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸][(카복시-κO)메틸]아미노-κN]메틸]벤조에이토 루테늄(III);

(q) AMD8893, 아쿠아[N-[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸]-N-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]글리시네이토-κN,κO]루테늄(III);

(r) AMD8894, 칼륨 아쿠아[N-[2-[비스[(카복시-κO)메틸]아미노-κN]에틸]-N-[(카복시-κO)메틸]글리실-κN-L-이소로이시네이토 루테늄(III);

(s) AMD8711, 수소 아쿠아[N-[2-[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]에틸]-N-(페닐메틸)글리시네이토-κN,κO]클로로 루테늄(III);

(t) AMD8702, 이수소 아쿠아[3-[[[(카복시-κO)메틸][2-[[(카복시-κO)메틸](카복시메틸)아미노-κN]에틸]아미노-κN]메틸]벤조에이토]클로로 루테늄(III);

(u) AMD8849, 아쿠아클로로[[N,N'-1,2-에탄디일비스[N-[2-옥소-2-(1-피롤리디닐)에틸]글리시네이토-κN,κO]]]루테늄(III);

(v) AMD7461, 이수소 아쿠아[[N,N'-(2-하이드록시-1,3-프로판디일)비스[N-(카복시메틸)글리시네이토-κN,O]]](트리플루오로메탄설포네이토-κO)루테늄(III);

(w) AMD7462, 칼륨 디클로로[[N,N'-1,2-에탄디일비스[글리시네이토-κN,κO]]루테늄(III);

(x) AMD8672, 클로로[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조니네이토-κN^1,κN^4,κN^7]비스[(설피닐-κS)비스[메탄]]루테늄(II) 클로라이드;

(y) AMD8641, 트리클로로[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III);

(z) AMD8671, 트리클로로[헥사하이드로-1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III);

(aa) AMD8670, (디메틸카바모디티오에이토-κS)(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(bb) AMD8803, (디에틸카바모디티오에이토-κS)(디에틸카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^1,κN^4,κN^7]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(cc) AMD8842, (1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)(1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(dd) AMD8731, 이수소 ((1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)((1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(ee) AMD8802, ((1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS)((1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(ff) AMD8801, 이수소 (N-메틸-N-2급-부틸카복시카바모디티오에이토-κS)(N-메틸-N-2급-부틸카복시카바모디티오에이토-κS,κS')[옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(gg) AMD8682, (디메틸카바모디티오에이토-κS)(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')[헥사하이드로-1,4,7-트리메틸-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(hh) AMD8800, [(N-(카복시-κO)-메틸)-N-메틸글리시네이토-κN,κO][옥타하이드로-1H-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(ii) AMD8811, 수소 클로로[헥사하이드로-1,4,7-(트리카복시-κO,κO'-메틸)-1,4,7-트리아조닌-κN^{1},κN^{4},κN^{7}]루테늄(III);

(jj) AMD7044, 클로로(2,2'-비피리딘-κN^{1},κN$^{1'}$)(2,2':6',2"-테르피리딘-κN^{1},κN$^{2'}$,κN$^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트;

(kk) AMD7054, 클로로비스(2(1H)-피리딘티온-κS^{2})(2,2':6',2"-테르피리딘-κN^{1},κN$^{2'}$,κN$^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트;

(ll) AMD7055, 클로로비스(2(1H)-피리미딘티온-κS^{2})(2,2':6',2"-테르피리딘-κN^{1},κN$^{2'}$,κN$^{1"}$)루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트;

(mm) AMD7086, 클로로(디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')(2,2':6',2"-테르피리딘-κN^{1},κN$^{2'}$,κN$^{1"}$)루테늄(III) 헥사플루오로포스페이트;

(nn) AMD7036, 디클로로비스(2,2'-비피리딘-κN^{1},κN$^{1'}$)루테늄(II) 이수화물;

(oo) AMD7037, 디클로로비스(1,10-페난트롤린-κN^{1},κN^{10})루테늄(II) 이수화물;

(pp) AMD7039, 비스(2,2'-비피리딘-κN^{1},κN$^{1'}$)(2(1H)-피리딘티오네이토-κN^{1},κS^{2})루테늄(II) 퍼클로레이트;

(qq) AMD7045, 비스(2,2'-비피리딘-κN^{1},κN$^{1'}$)(2(1H)-피리딘티오네이토-κN^{1},κS^{2})루테늄(II) 헥사플루오로포스페이트;

(rr) AMD8657, 비스(아세토니트릴)비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(ss) AMD8660, 비스(아세토니트릴)비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(tt) AMD8892, 비스(아세토니트릴)비스(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(uu) AMD8901, 비스(아세토니트릴)비스(3-메틸-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(vv) AMD8883, 비스(아세토니트릴)비스(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(ww) AMD8884, 비스(아세토니트릴)비스(3-클로로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(xx) AMD8881, 비스(아세토니트릴)비스(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(yy) AMD8900, 비스(아세토니트릴)비스(3-브로모-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II) 및

(zz) AMD8910, 비스(아세토니트릴)(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')(3-요오도-2,4-펜타디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 임의로 수화된 착화합물.

청구항 23.

(a) AMD8896, 테트라키스(아세토니트릴)(3-요오도-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II) 트리플루오로메탄설포네이트;

(b) AMD8691, 비스(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(c) AMD8692, 비스(아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(d) AMD8707, 비스(아세토니트릴)비스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(e) AMD8658, 비스(아세토니트릴)비스(1,1,1,5,5,5-헥사플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(f) AMD8693, sym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(g) AMD8694, asym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(h) AMD8730, sym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(i) AMD8710, asym-비스(아세토니트릴)비스(1,1,1-트리플루오로-5,5-디메틸-2,4-헥산디오네이토-κO,κO')루테늄(II);

(j) AMD8757, 비스(아세토니트릴)비스[(3-하이드록시-κO)-2-메틸-4-피로네이토-κO']루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(k) AMD8695, 비스(아세토니트릴)비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토](N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민-κN,κN')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(l) AMD8696, 비스(아세토니트릴)비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]비스(N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민-κN)루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(m) AMD8704, 비스(아세토니트릴)[N,N'-비스[2-(아미노-κN)에틸]아민]비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(n) AMD8705, 비스(아세토니트릴)[N-(2-아미노에틸)-1,2-에탄디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(o) AMD8874, 비스(아세토니트릴)[2-(2-아미노-κN-에틸아미노-κN')에탄올]비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(p) AMD8878, 비스(아세토니트릴)[N-(3-아미노프로필)-1,3-프로판디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(q) AMD8879, 비스(아세토니트릴)[N-(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민-κN,κN']비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(r) AMD8813, 비스(아세토니트릴)[N,N-비스[2-(아미노-κN)에틸]-L-이소로이실-L-프롤리네이토]비스[4-(하이드록시-κO)-3-펜텐-2-오네이토]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(s) AMD8656, (디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(t) AMD8792, (디메틸카바모디티오에이토-κS,κS')비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(u) AMD8822, [(1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(v) AMD8823, [(1-카복시메틸)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(w) AMD8826, [L-프롤리네이토(1-)-κN,κO]비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(x) AMD8736, 칼륨[(1-카복시)-1,4-부탄디일카바모디티오에이토-κS,κS']비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(y) AMD8791, [N-메틸-L-이소로이시네이토(1-)-κN,κO]비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III);

(z) AMD8795, 비스[μ-[N-메틸-L-이소로이시네이토(1-)-κN:κO]]테트라키스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')디루테늄(III);

(aa) AMD8845, 비스[μ-[L-프롤리네이토(1-)-κN:κO]]테트라키스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')디루테늄(III);

(bb) AMD8856, 비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')[2(1H)-피리딘티오네이토-κS^{2}][2(1H)-피리딘티온-κS^{2}]루테늄(III);

(cc) AMD8857, 비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')[2(1H)-피리딘티오네이토-κN,κS^{2}]루테늄(III);

(dd) AMD8865, 비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')비스[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^{3})페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(ee) AMD8873, (아세토니트릴)비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')[4-(1H-이미다졸-1-일-κN^3)페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(ff) AMD8877, 비스(1,3-디페닐-1,3-프로판디오네이토-κO,κO')비스[4-(1H-이미다졸-1-일-κN ^{3})페놀]루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트;

(gg) AMD8866, 비스[메틸-1-[(1H-이미다졸-1-일-κN ^{3})아세틸]-L-프롤리네이트]비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III) 트리플루오로메탄설포네이트 및

(hh) AMD8891, (아세토니트릴)(4-에틸아미노-1H-이미다졸-κN ^{3})비스(2,4-펜탄디오네이토-κO,κO')루테늄(III)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 수화된 착화합물.

청구항 24.

화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 사람 또는 동물에서 산화질소의 과다 생성으로 인한 질환을 치료하는 방법.

청구항 25.

화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 사람의 질환과 관련되는 경우, 반응성 산소 종을 감소시키는 방법.

청구항 26.

화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 사람의 질환과 관련되는 경우, 산화질소를 감소시키는 방법.

청구항 27.

화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 중성, 음이온성 또는 양이온성 금속 착화합을 포함하는 약제학적 조성물을 제형화함을 포함하여, 반응성 산소 종이 과다 생성되는 질환 치료용 약제를 제조하는 방법.

청구항 28.

화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 착화합물을 포함하는 활성 성분 치료학적 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

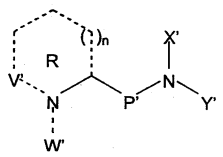
청구항 29.

제28항에 있어서, 사람의 경우 1mg 내지 10g/일의 투여량을 포함하는 약제학적 조성물.

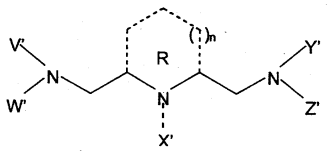
청구항 30.

제1항 내지 제11항 및 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 루테늄이 화학식 A 및 B의 폴리아미노카복실레이트 리간드에 착화되는 착화합물.

화학식 A



화학식 B



위의 화학식 A 및 B에서,

V', W', X', Y' 및 Z'는 독립적으로 H, 페닐, 헤테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬아릴, C_{1-6} 알킬헤테로아릴, C_{1-6} 알킬헤테로사이클릴 및 이들의 유도체로부터 선택되고,

P'는 CH_2, $(CH_2)_2$, $CHOHCH_2$ 또는 $CH(OC_{1-6}$ 알킬$)CH_2$ 이며,

리간드는 헤테로사이클릭 환 R(n=0 또는 1)과 임의로 융합될 수 있다.

청구항 31.

제30항에 있어서, 알킬헤테로사이클릭 그룹이 피리디닐메틸렌, 피라지닐메틸렌 및 피리미디닐메틸렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 32.

제30항에 있어서, 방향족 및 헤테로 방향족 그룹이 적합하게는 단일 또는 다중 위치에서 할라이드, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시아릴 또는 벤질옥시, 하이드록시, C_{1-6} 하이드록시알킬, 티올, 카복실산, 카복시알킬C_{1-6}, 카복스아미드, 카복스아미도알킬C_{1-6}, 또는 아닐리드로 치환될 수 있는 착화합물.

청구항 33.

제30항에 있어서, V', W', X', Y' 및 Z'가 또한 메틸렌카복실산, 메틸렌카복시C_{1-6} 알킬, 메틸렌카복스아미드C_{1-6} 알킬 또는 헤테로사이클릴, 메틸렌카복스아닐리드, 아미노산 또는 펩타이드의 메틸렌카복스아미도 유도체, 메틸렌하이드록삼산, 메틸렌 포스폰산, 또는 C_{1-6} 알킬티올일 수 있는 착화합물.

청구항 34.

제30항에 있어서, 헤테로사이클릭 그룹이 피리딘, 피리미딘, 피라진, 이미다졸, 티아졸 및 옥사졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 착화합물.

청구항 35.

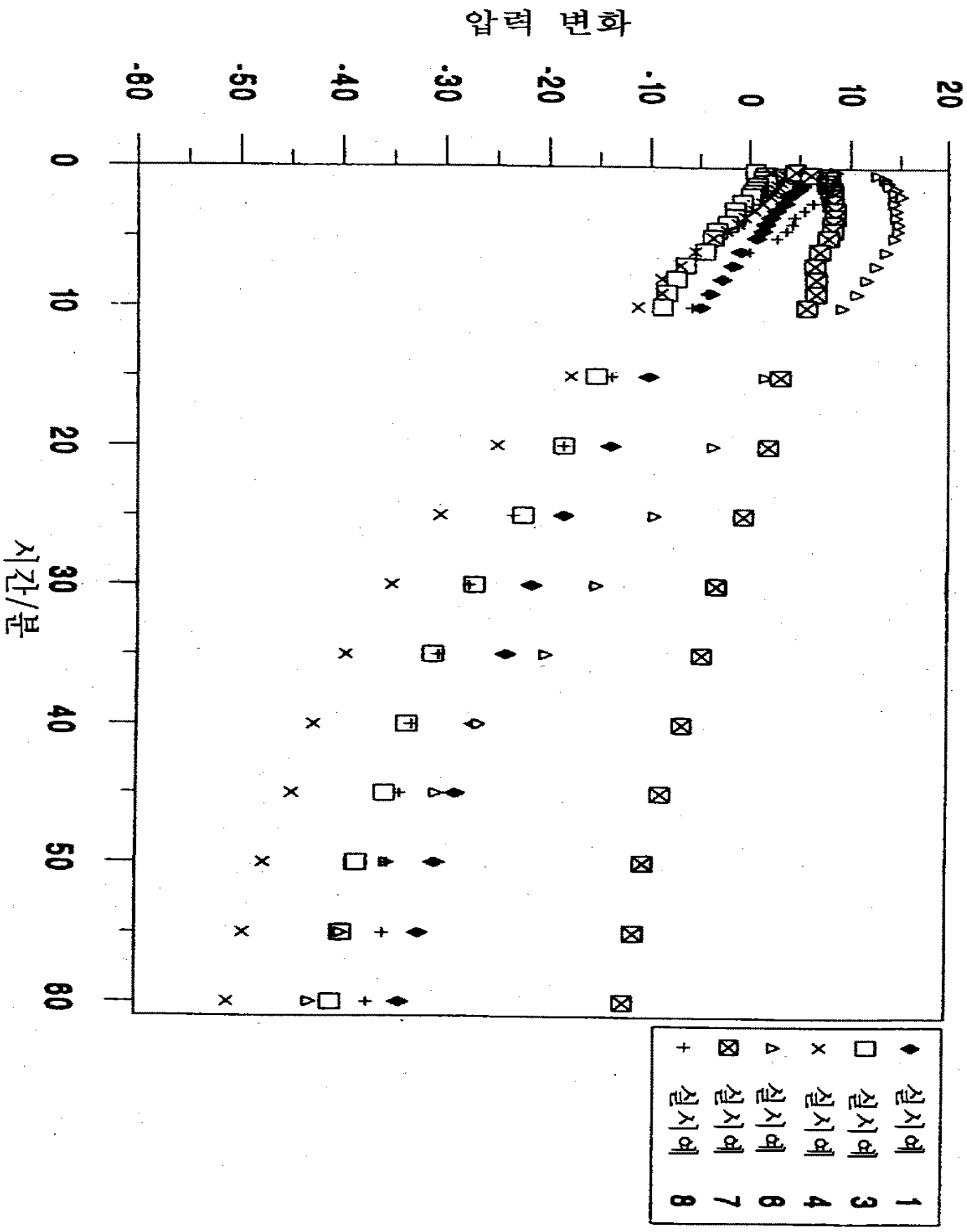
화학식 I 내지 V의 임의로 수화된 착화합물을 종양 성장 억제 농도로 포유동물에게 투여함을 포함하여, 포유동물에서 종양 성장을 억제하는 방법.

청구항 36.

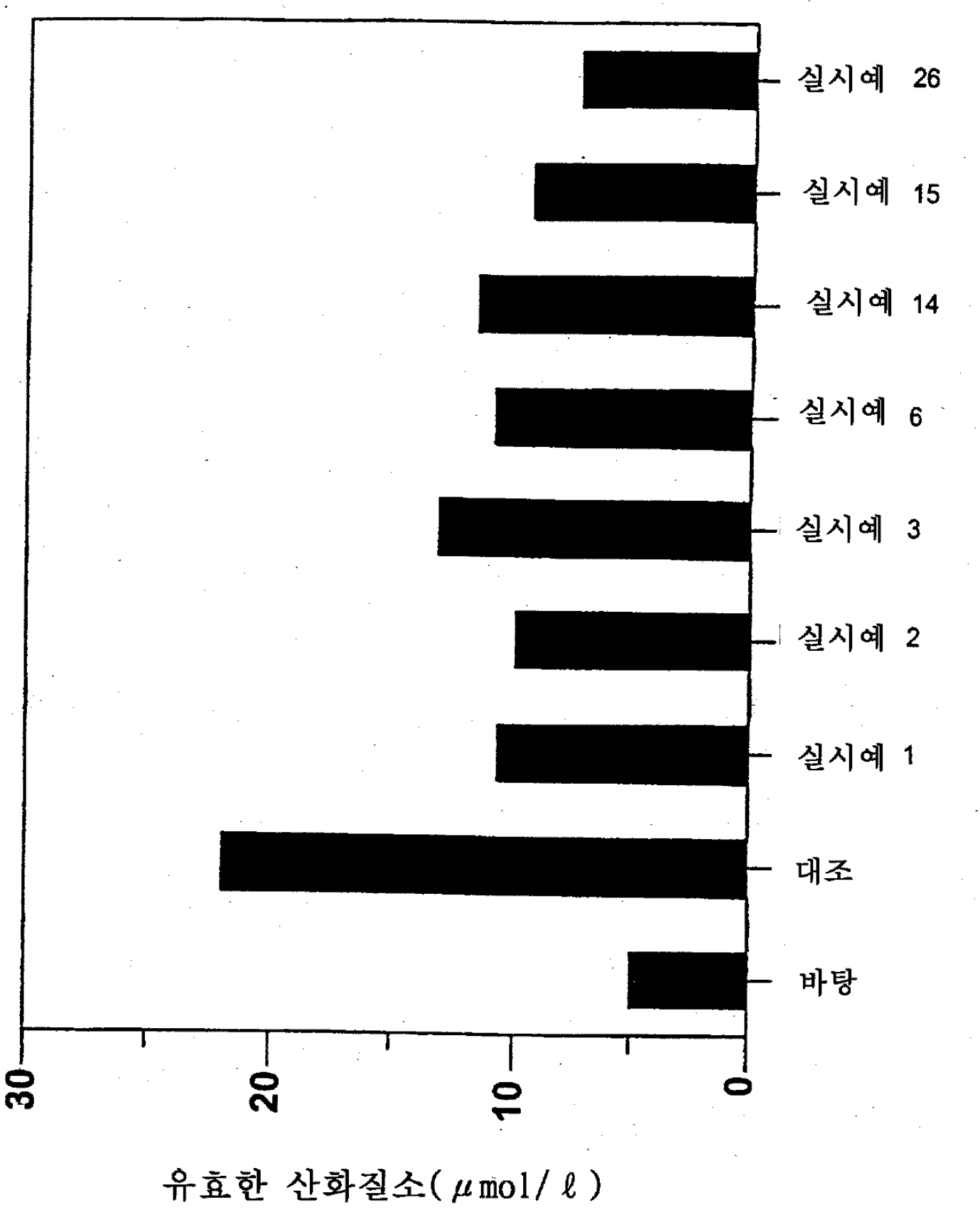
제35항에 있어서, 착화합물이 AMD6221, $K[Ru(H_2dtpa)Cl]H_2O$ 또는 AMD6245, $[Ru(Hedta)]H_2O$인 방법.

도면

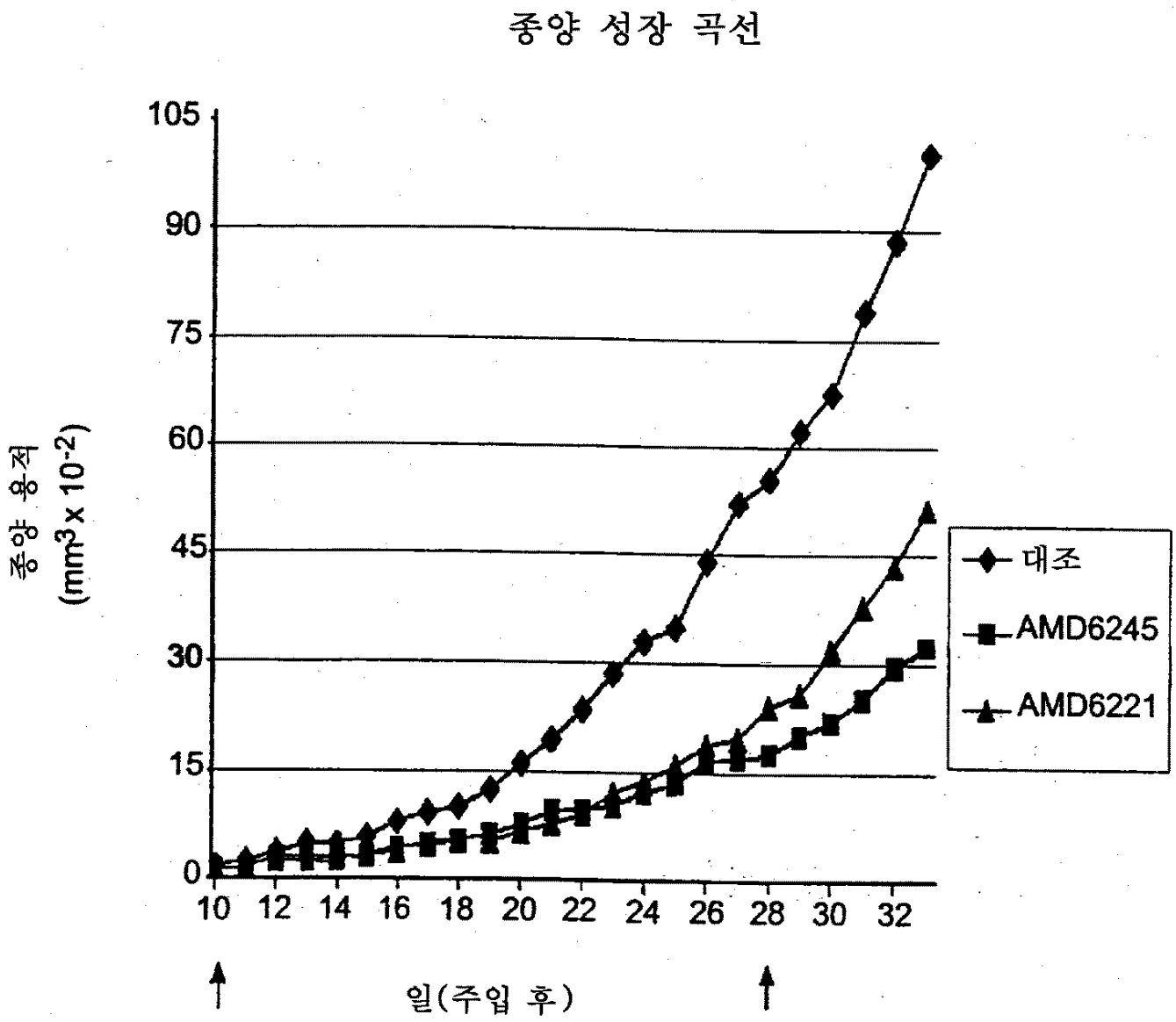
도면 1


압력 변화
-60
-50
-40
-30
-20
-10
0
10
20
0
10
20
30
40
50
60
시간/분
실시예 1
실시예 3
실시예 4
실시예 6
실시예 7
실시예 8

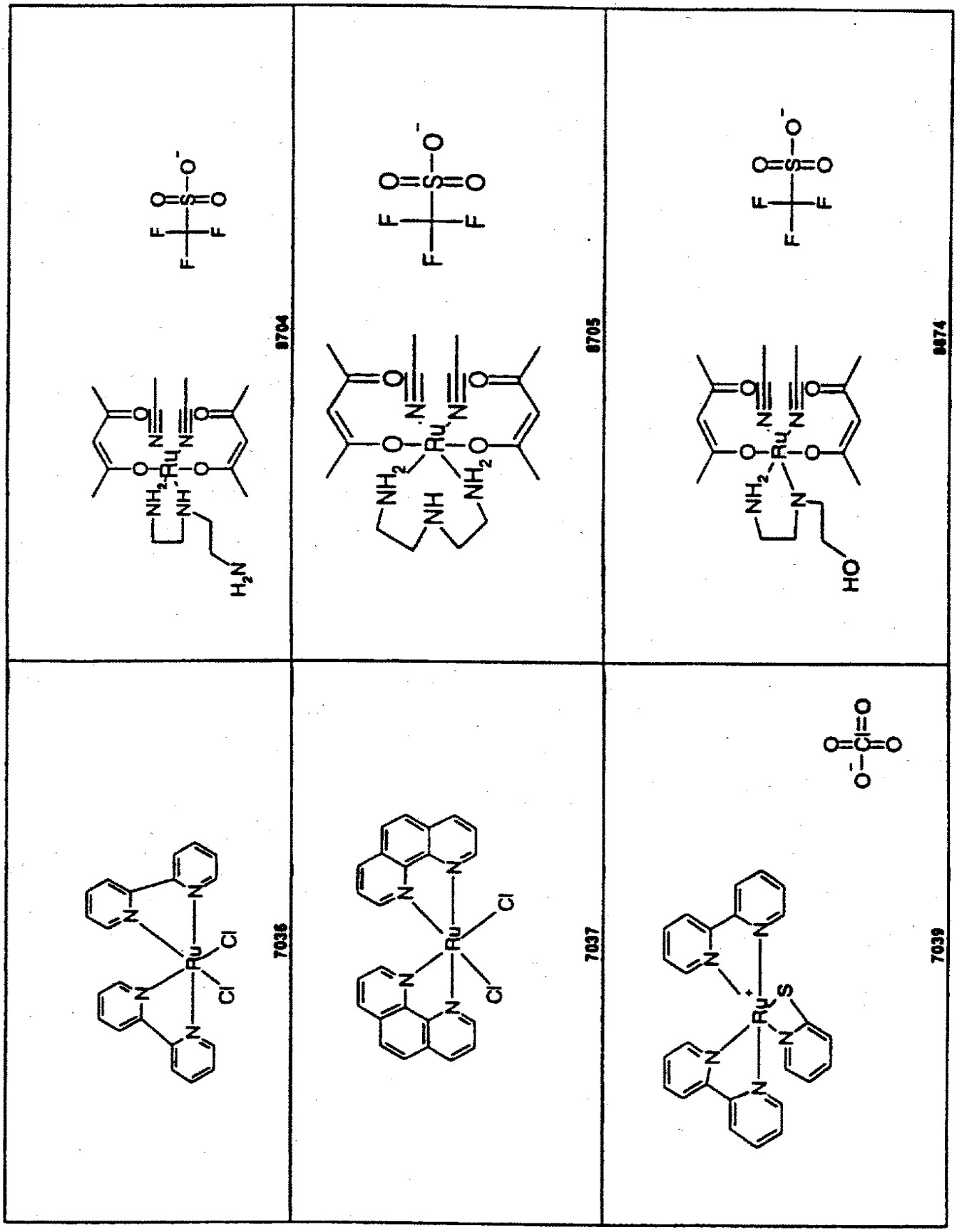
도면 2


실시예 26
실시예 15
실시예 14
실시예 6
실시예 3
실시예 2
실시예 1
대조
바탕
30
20
10
0
유효한 산화질소(μmol/ℓ)

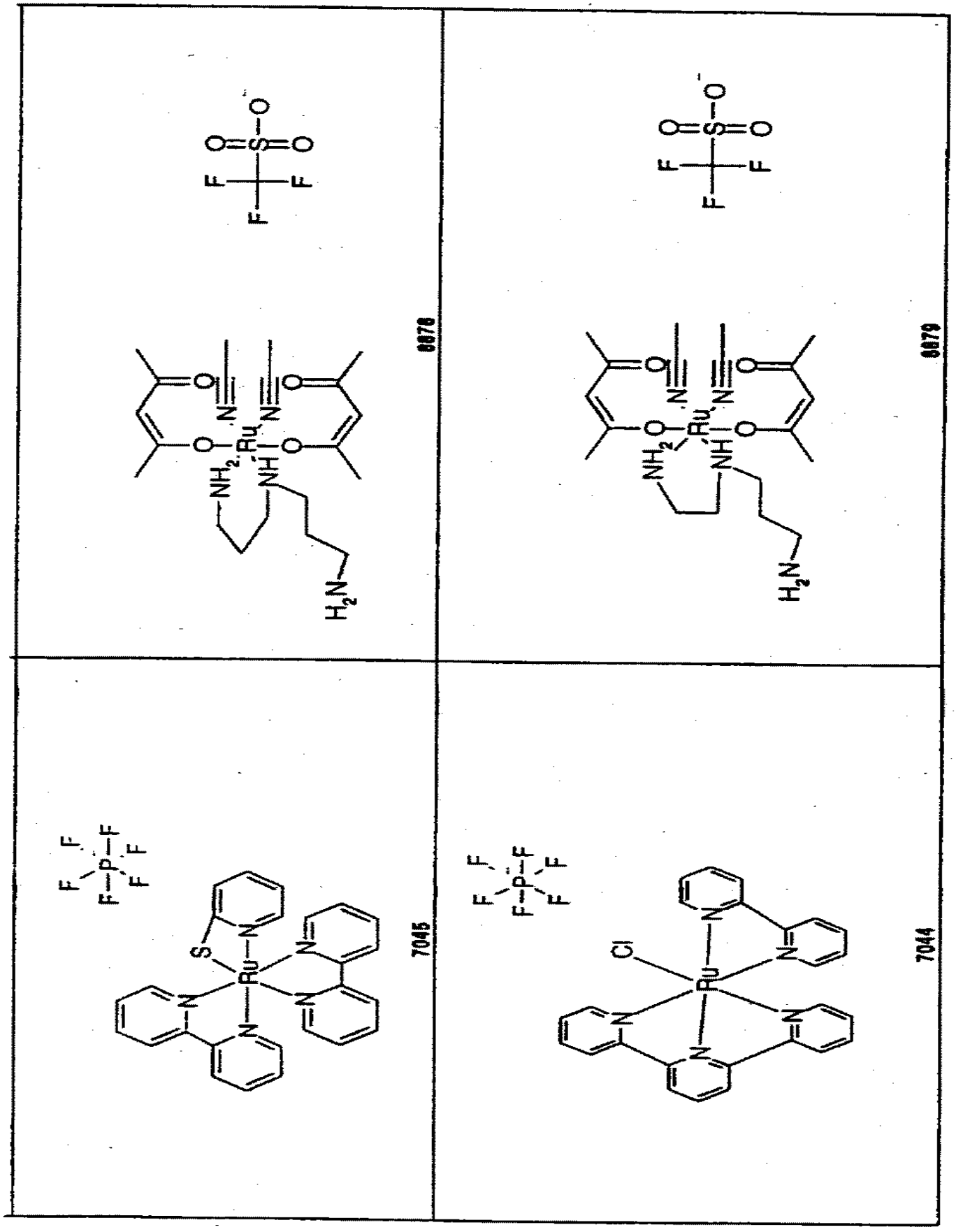
도면 3


종양 성장 곡선
종양 용적
(mm3 x 10-2)
105
90
75
60
45
30
15
0
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
일(주입 후)
대조
AMD6245
AMD6221

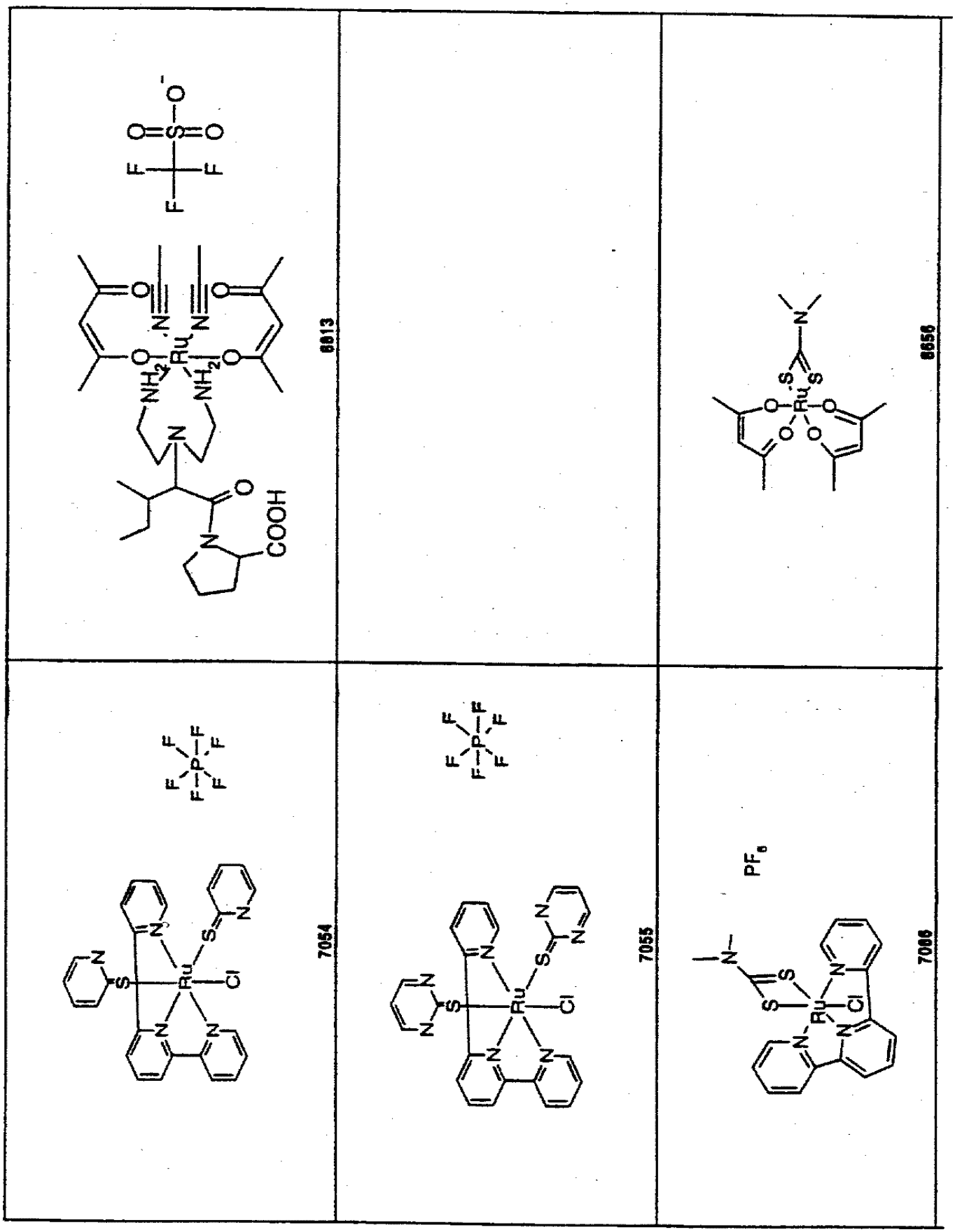
도면 4Aa



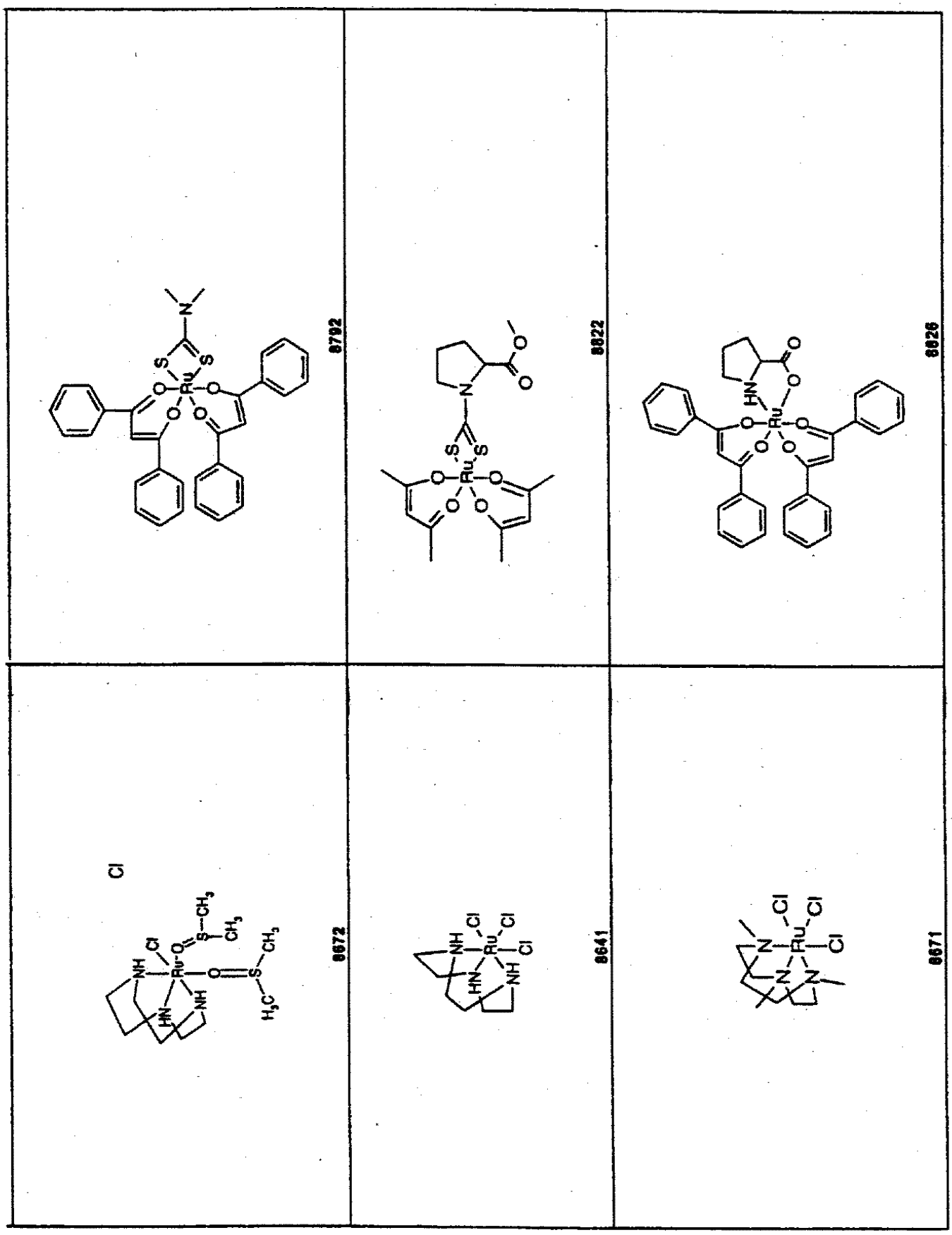
도면 4Ab



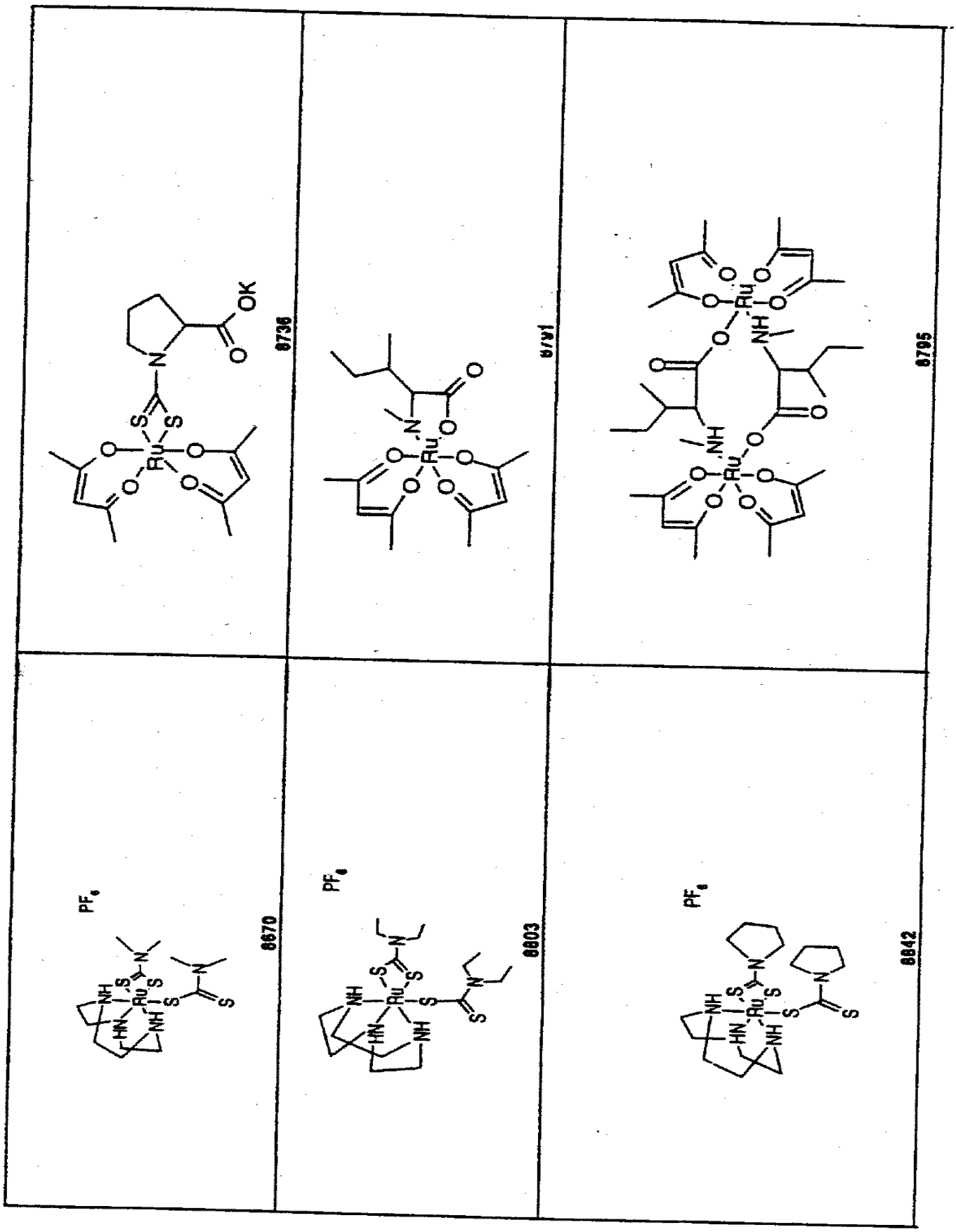
도면 4Ba



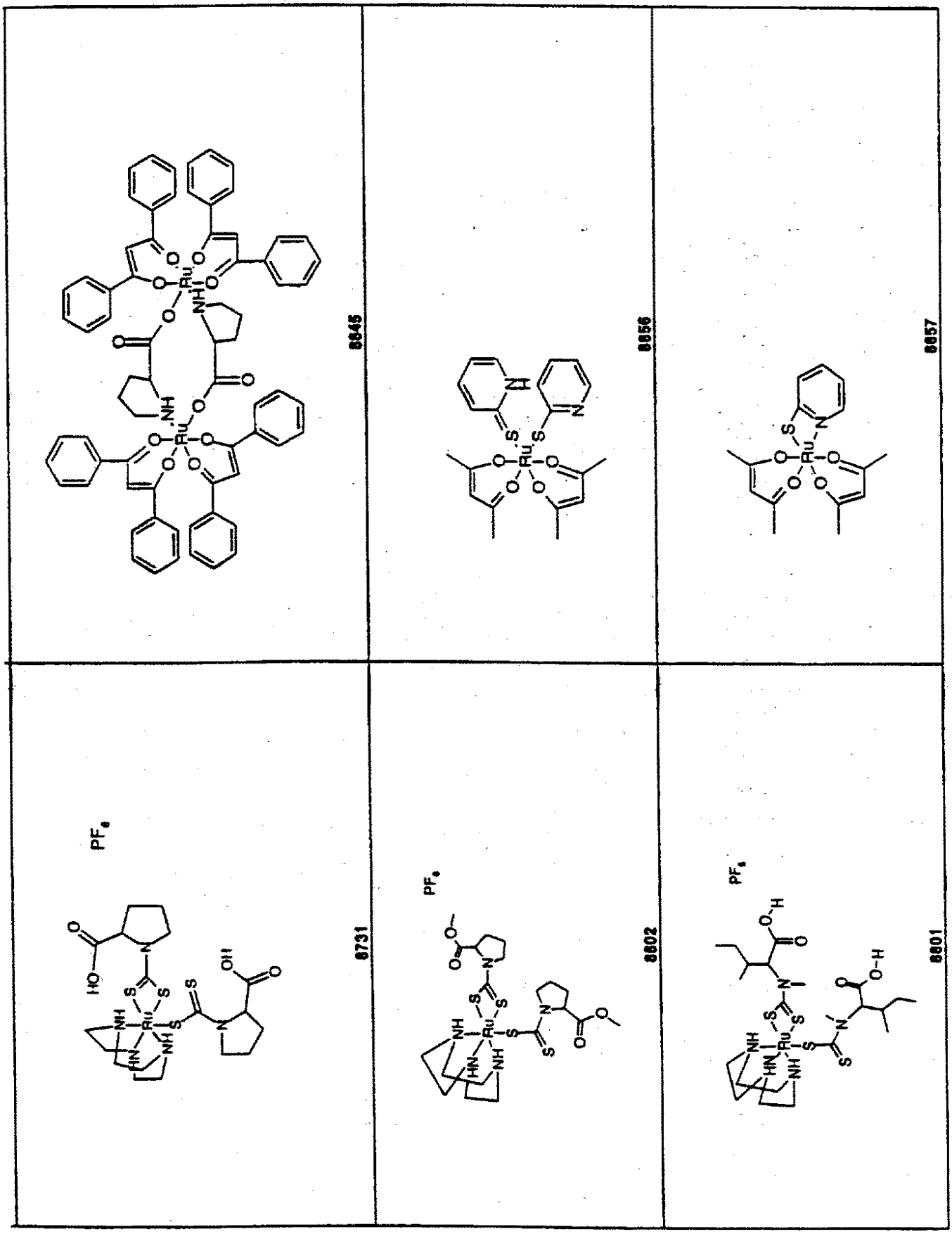
도면 4Bb



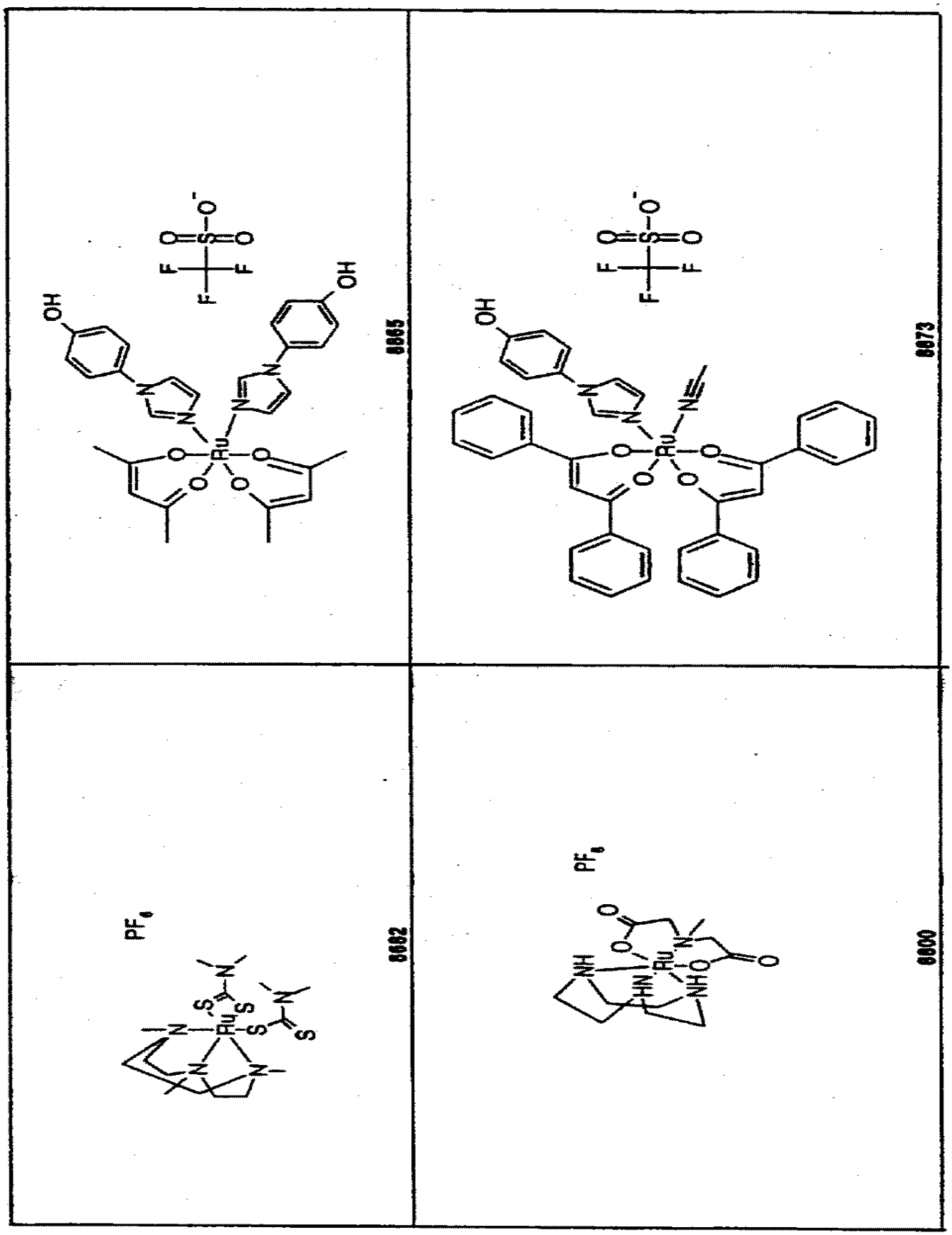
도면 4Ca



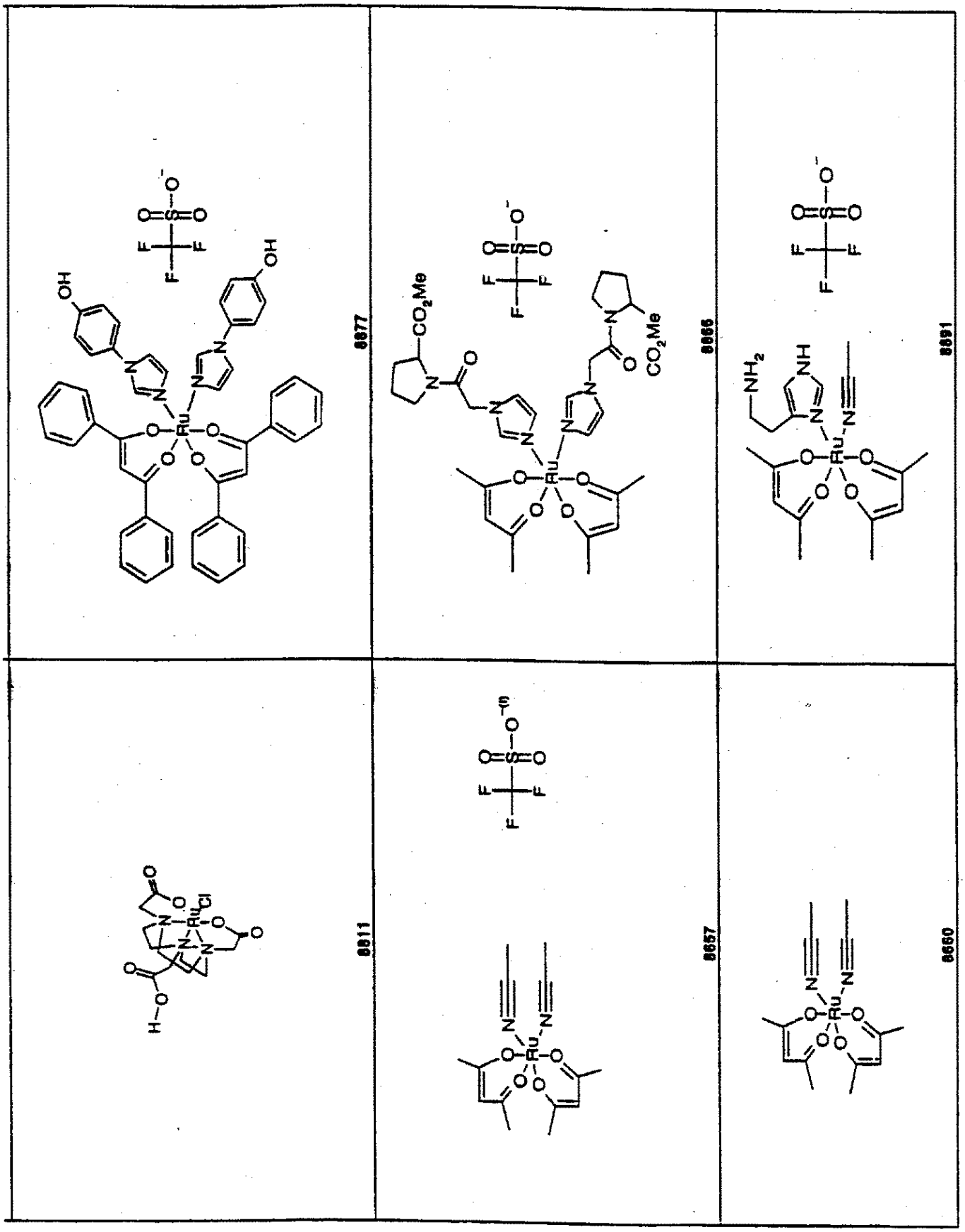
도면 4Cb



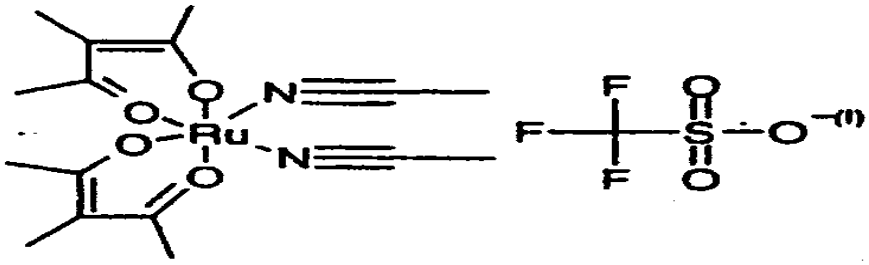
도면 4Da



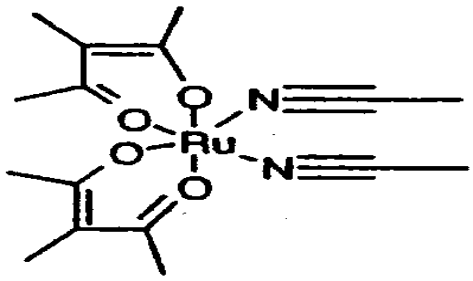
도면 4Db



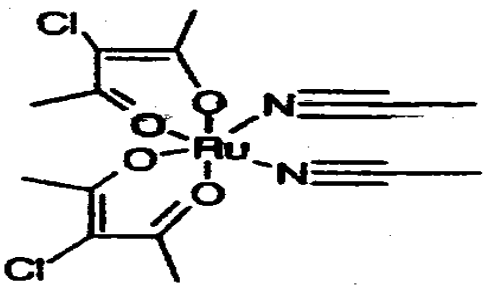
도면 4Ea



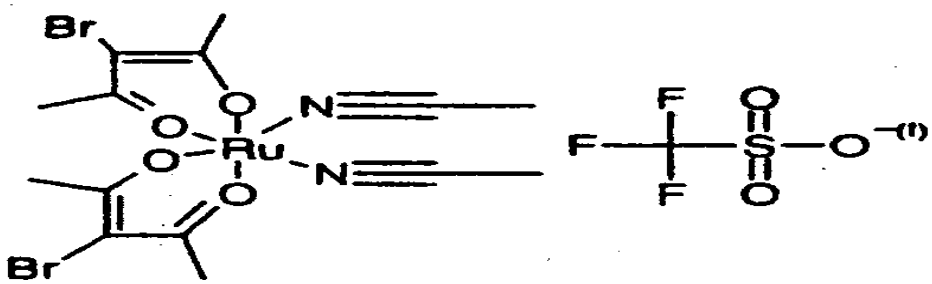
8892



8901

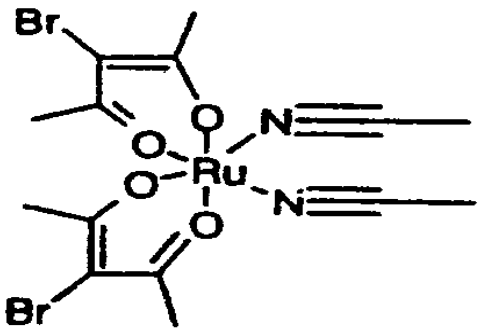


8883

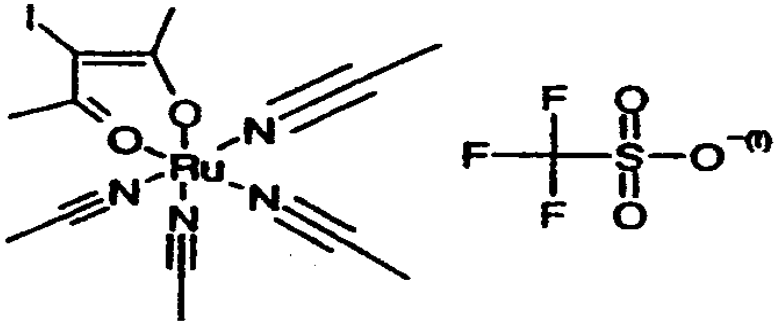


8881

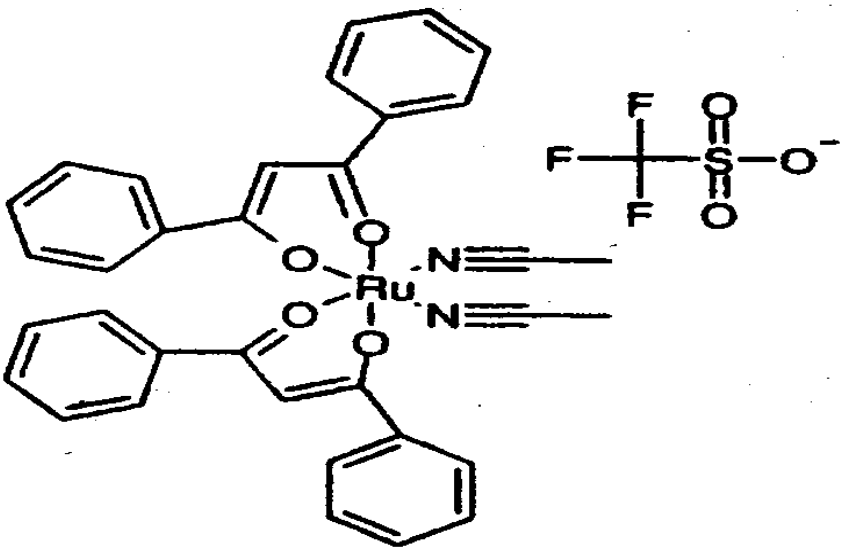
도면 4Eb



8900

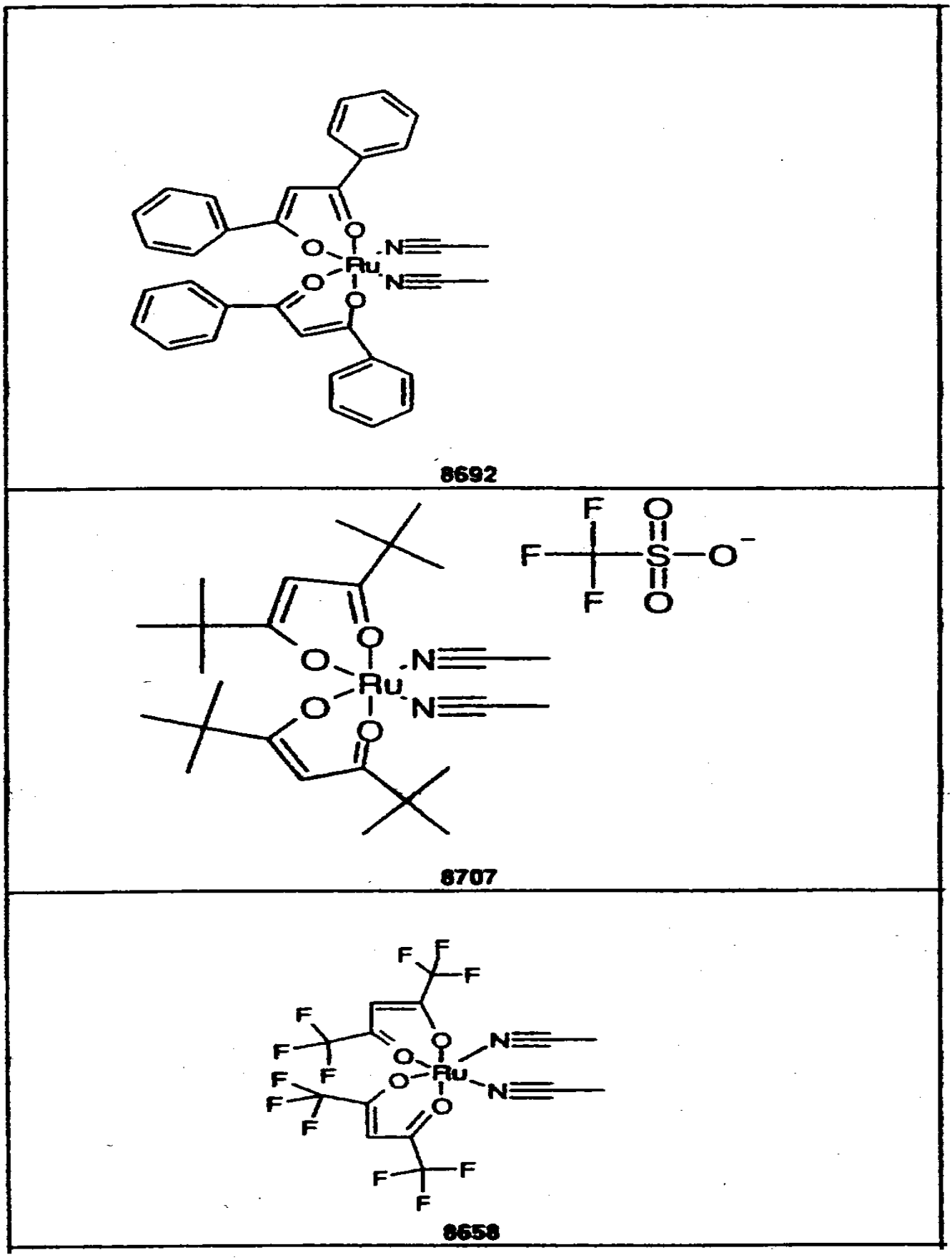


8896

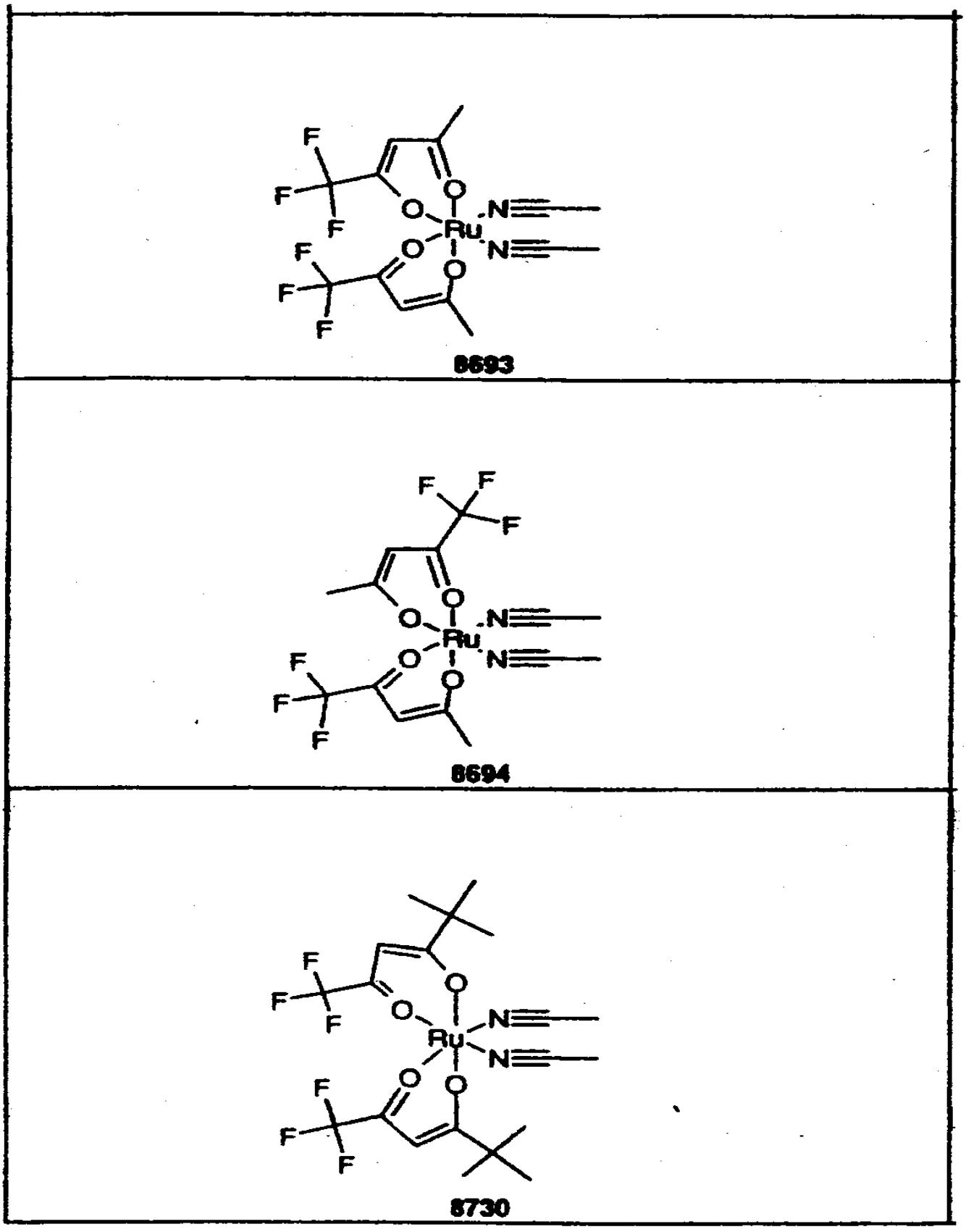


8691

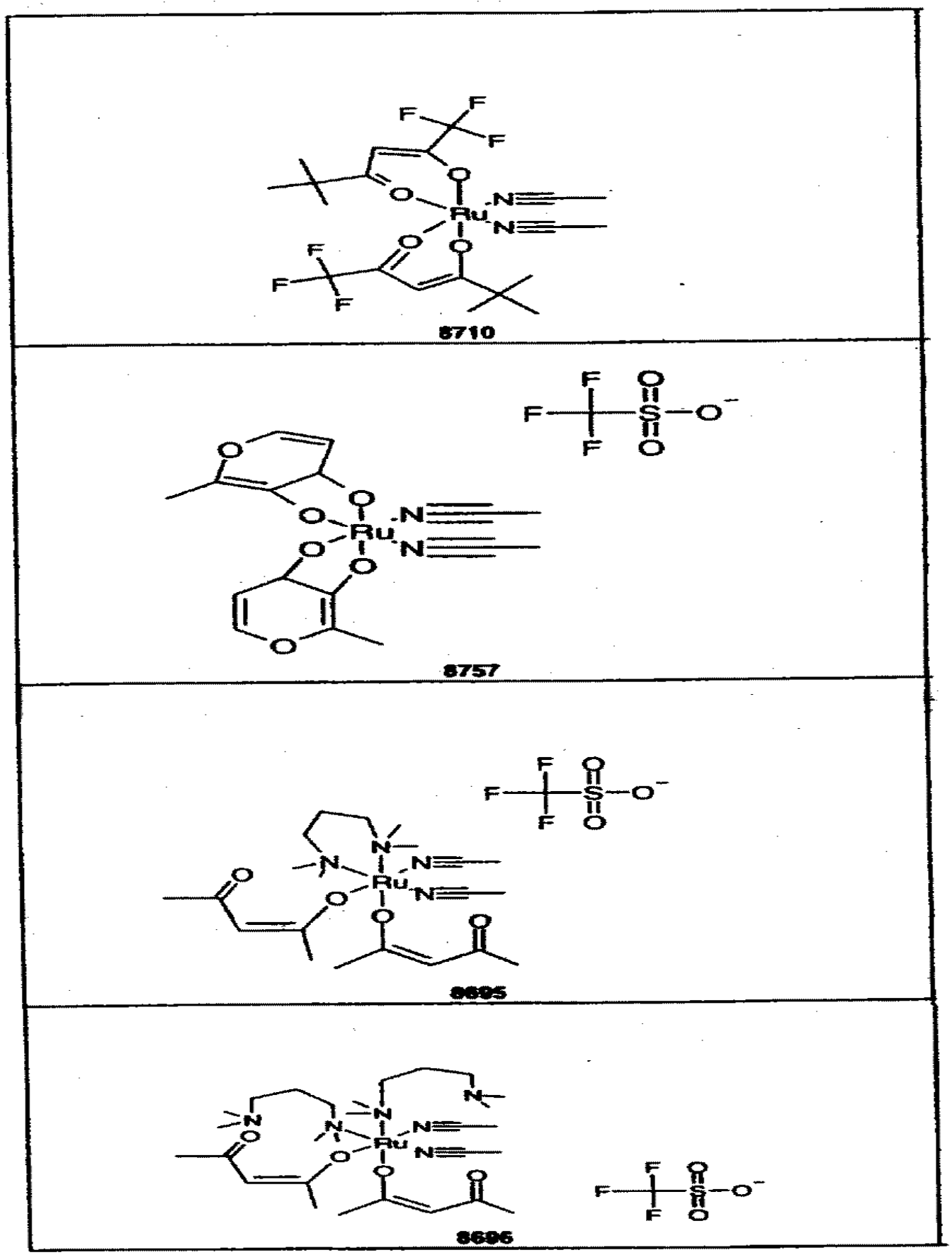
도면 4Fa



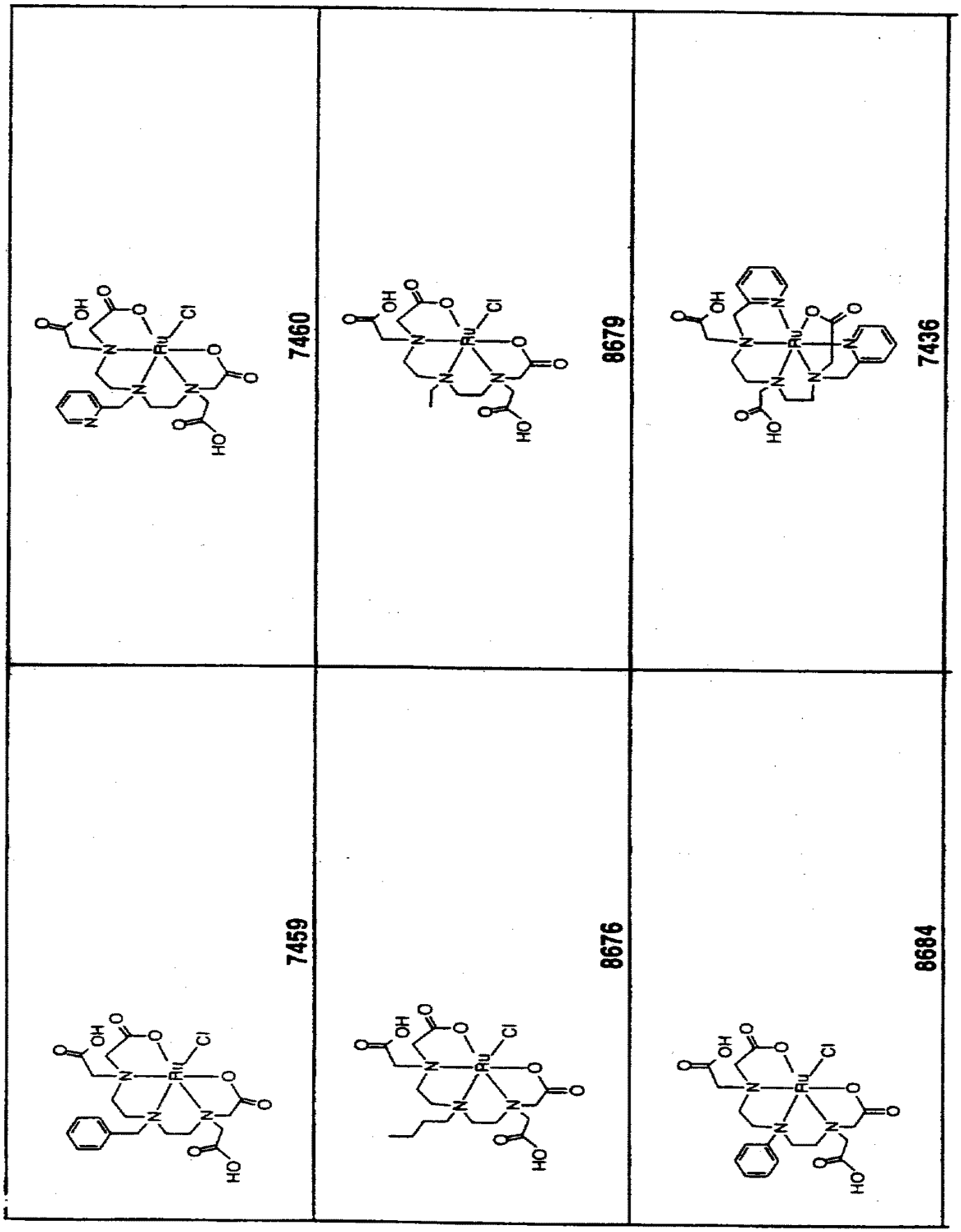
도면 4Fb


F
F
F
O
O
Ru
N
N
F
F
F
O
O
8693
F
F
F
F
O
O
Ru
N
N
F
F
F
O
O
8694
F
F
F
O
O
Ru
N
N
F
F
F
O
O
8730

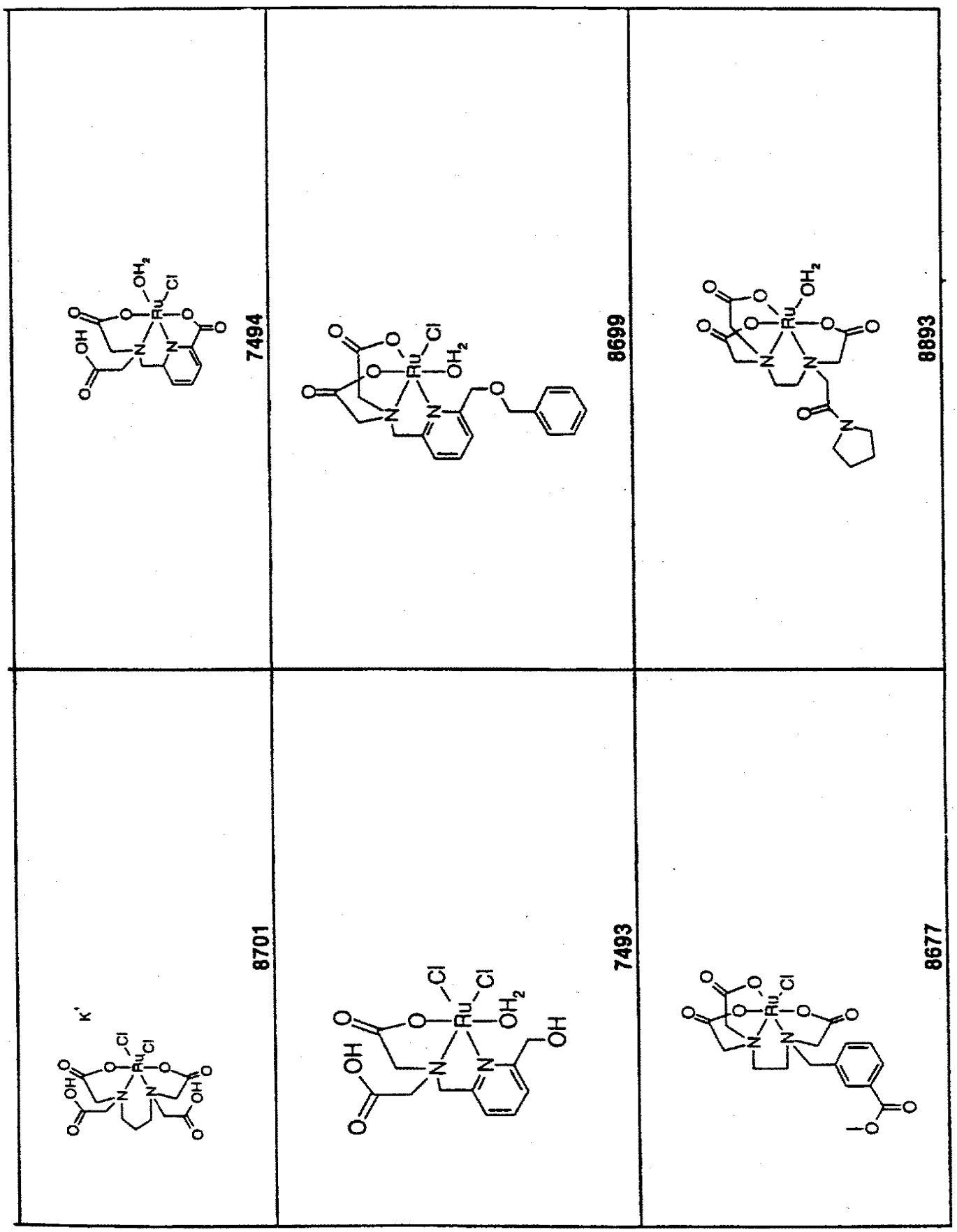
도면 4G



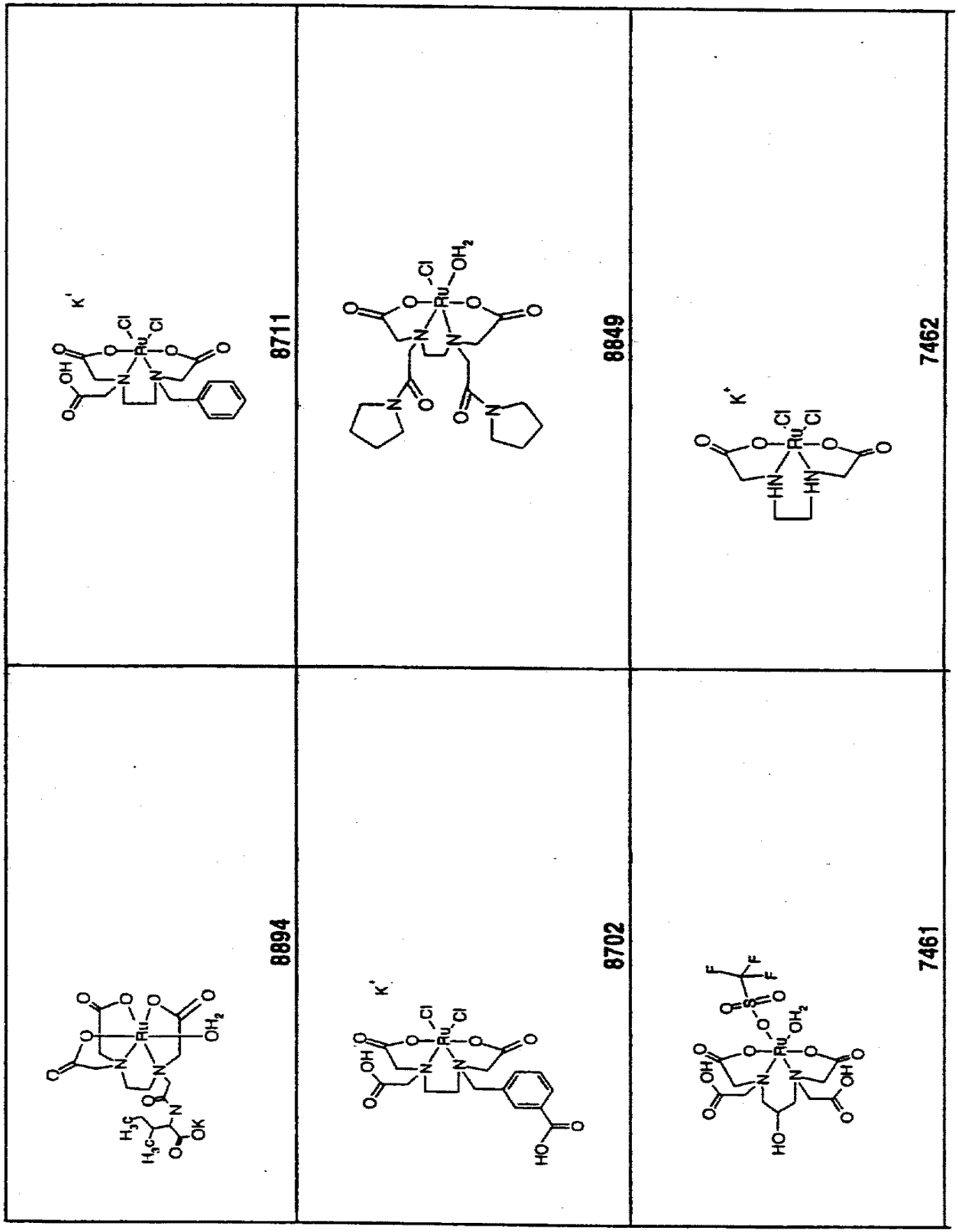
도면 5Aa



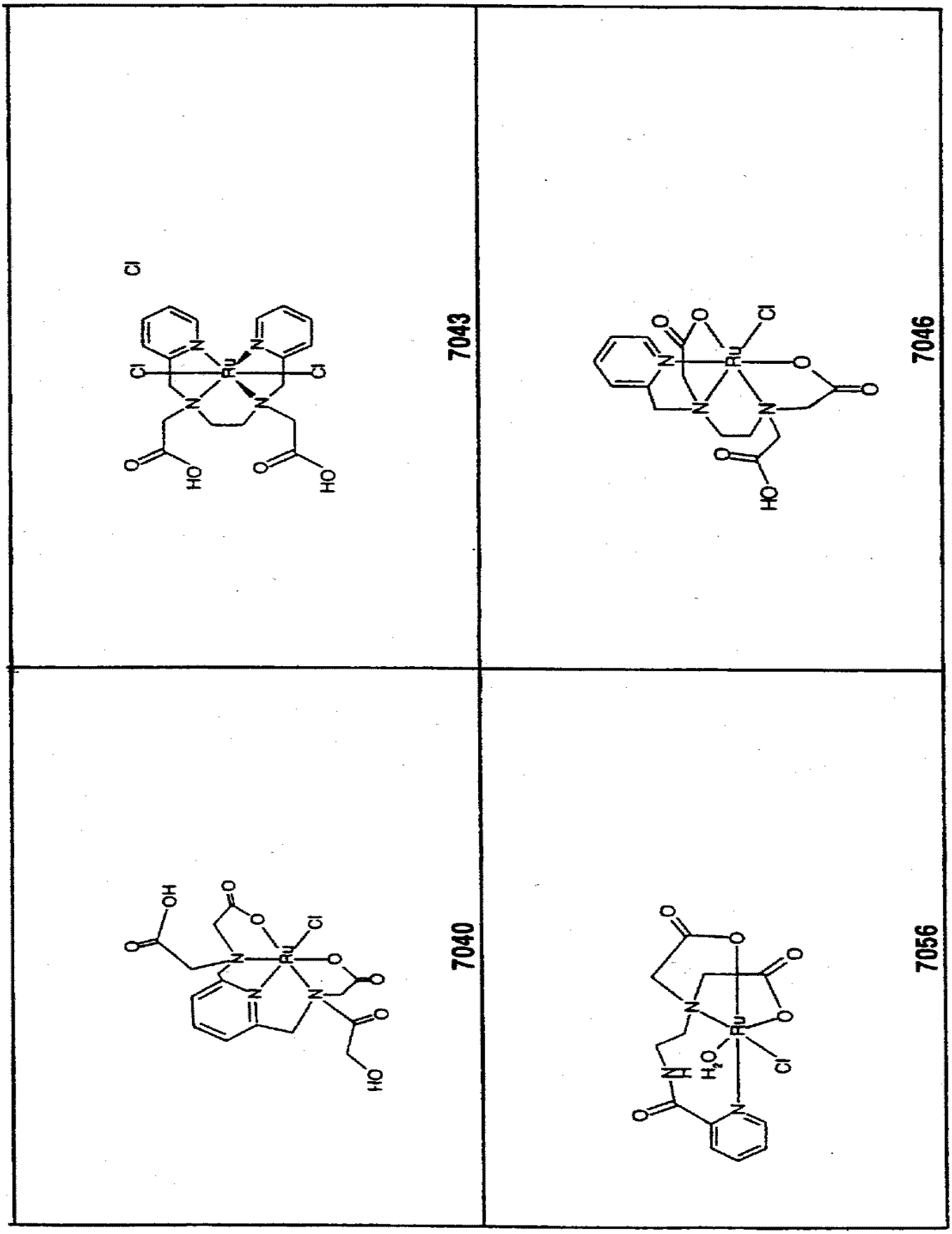
도면 5Ab



도면 5Ba



도면 5Bb



도면 5C