

(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 501 819 B1 2007-01-15**

(12) **Patentschrift**

(21) Anmeldenummer: A 644/2005

(51) Int. Cl.⁸: **A61K 31/555** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(22) Anmeldetag: 2005-04-18

(43) Veröffentlicht am: 2007-01-15

(56) Entgegenhaltungen:

US 5525598A WO 2002/074304A2
COLLERY PH. ET AL., METAL IONS IN
BIOLOGY AND MEDICINE,
1992, VOL. 2, SEITEN 173-175

(73) Patentanmelder:

FAUSTUS FORSCHUNG
TRANSLATIONAL DRUG
DEVELOPMENT AG
A-1010 WIEN (AT)

(54) **VERWENDUNG VON GALLIUM(III)-KOMPLEXEN ZUR BEHANDLUNG VON
TUMORERKRANKUNGEN DER LEBER**

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung Gallium(III)-
Komplexen zur Behandlung von Tumoren der Leber.

AT 501 819 B1 2007-01-15

DVR 0078018

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Gallium(III)-Komplexen zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Leber.

Es ist bekannt, einfache Galliumsalze wie z.B. Gallium(III)chlorid und Galliumnitrat zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen am Menschen einzusetzen. So beschreibt Collery in US 4,596,710 die Verwendung von Galliumchlorid bei der Behandlung verschiedener humaner Tumore. In US 4,529,593 wird die Verwendung von unter anderem Galliumnitrat zur Behandlung von tumorassoziierter Hypercalcemie beschrieben. Ein schwerwiegender Nachteil dieser kleinen anorganischen Verbindungen ist einerseits die nur sehr begrenzte Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation als auch die große Nephrotoxizität, die eine klinische Anwendung am Menschen sehr erschweren (Krakoff et al., Cancer 44, 1722-1727, 1997; Senderowicz et al., Urol. Int. 1999, 63, 120-125; Fagbemi et al. Seminars in Urologic Oncology, 1998, 16, 23-29; Schwartz et al. Anticancer Res. 1984, 4, 317-318). Daneben wurde bei der Anwendung von einfachen Galliumsalzen auch Gewichtsverlust, Pneumonie und Leberschäden beobachtet (Hart et al, J. Natl. Cancer Inst. 47, 1121-1127, 1971). Daher wurde nach Alternativen zu den einfachen Galliumsalzen Galliumchlorid und Galliumnitrat gesucht.

Eine Verbindung, die die oben genannten Nachteile vermeidet, ist das Gallium-Maltolat, das sich derzeit in der klinischen Erprobung befindet (Lawrence Bernstein, WO 93/09776). Diese Verbindung zeichnet sich durch eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit aus.

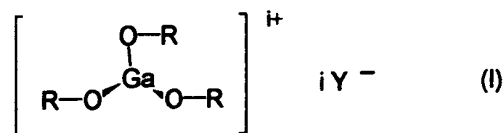
Auch Gallium(III)-Komplexe mit Stickstoffhaltigen Liganden zeigen eine sehr viel höhere Lipophilie und verbesserter Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation und konnten in experimentellen Tiertumoren wie Weichteilsarkomen ihre Antitumorwirkung zeigen (Collery et al. WO 93/02087; Thiel et al. in: Relevance of Tumour Models for Anticancer Drug Development. Contrib. Oncol. Basel, Karger, 54, 439-442, 1999). Die orale Applikation ist bei Galliumverbindungen bei der Behandlung von Tumorerkrankungen besonders wünschenswert, da diese Verbindungen aufgrund des Mechanismus Ribonukleotid-Reduktase-Inhibition nach Möglichkeit kontinuierlich über einen längeren Zeitraum gegeben werden sollten.

In der WO 02/074304 wird die Verwendung von Gallium(III)-Komplexen mit Stickstoffhaltigen Liganden in Kombination mit anderen therapeutisch wirksamen Zytostatika wie z.B. verschiedenen Platin(II)-Komplexen beschrieben.

Überraschend hat sich nunmehr herausgestellt, dass Gallium(III)-Komplexe der allgemeinen Formel (I) auch ohne die Kombination mit weiteren zytotoxischen Verbindungen besonders zur Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Leber geeignet sind. Nach wie vor ist der Bedarf an wirksamen Arzneimitteln für diese Indikation groß. In präklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Gallium-Komplexe der allgemeinen Formel (I) bei der Behandlung dieser Krebserkrankungen eine große Aktivität besitzen.

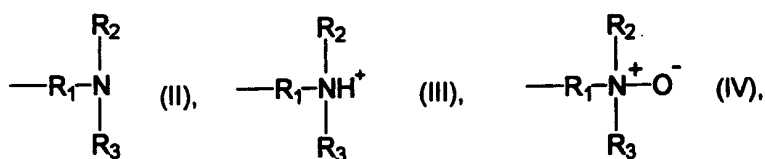
Daher liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, Tumorerkrankungen der Leber zu behandeln.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



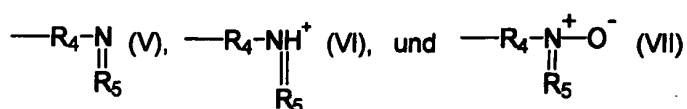
worin R

eine N-haltige Gruppe ist, ausgewählt aus einer Gruppe der allgemeinen Formel (II) bis (VII):



worin

R_1 C_1 - C_6 -Alkylen, C_3 - C_8 -Cycloalkylen, C_3 - C_8 -Cycloalkenylen, C_2 - C_6 -Alkenylen, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C_6 - C_{14} -Ringsystem oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist;
 R_2 und R_3 C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkenyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C_6 - C_{14} -Ringsystem, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist;
 und R_1 und R_2 , oder R_1 und R_3 , oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;



worin

R_4 die gleiche Bedeutung wie R_1 besitzt, R_5 die gleiche Bedeutung wie R_2 besitzt, und R_4 und R_5 zusammen mit N ein gegebenfalls aromatisches Ringsystem bilden können, das weitere Stickstoffatome enthalten kann;

i eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und der Summe der N-haltigen Gruppen der Formeln (III) und/oder (VI) entspricht;
 Y ein Halogen, Pseudohalogen, HCO_3 oder $\text{R}'\text{COO}$, worin R' C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkenyl, Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und/oder ein physiologisch verträgliches Anion ist; und

physiologisch verträgliche Additionssalze davon,

Weiterhin ist es bevorzugt, dass der Heterocyclus für R_1 ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist R_1 C_1 - C_6 -Alkylen, C_3 - C_6 -Cycloalkylen, C_3 - C_6 -Cycloalkenylen, C_2 - C_6 -Alkenylen, C_6 - C_{14} -Arylen oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und

R_2 und R_3 C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkenyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_6 - C_{14} -Aryl, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff.

R_1 ist bevorzugt:

C_1 - C_5 -Alkylen, wie n-Butylen oder n-Pentylen, insbesondere C_1 - C_3 -Alkylen, wie Methylen, Ethylen, n-Propylen oder i-Propylen;

C_2 - C_5 -Alkenylen, wie Butenylen oder Pentylen, insbesondere C_2 - C_3 -Alkenylen, wie Ethenylen oder Propenylen;

C_3 - C_6 -Cycloalkylen, wie Cyclopentylen oder Cyclohexylen, insbesondere C_3 - C_4 -Cycloalkylen, wie Cyclopropylen oder Cyclobutylen; C_3 - C_6 -Cycloalkenylen, insbesondere

C₅ - C₆ -Cycloalkenylen, wie Cyclopentenylen oder Cyclohexenylen;
C₆ - C₁₀ -Arylen, insbesondere Benzylen.

R₂ und R₃ sind bevorzugt:

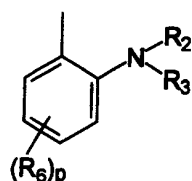
C₁ - C₆ -Alkyl, wie n-Butyl, n-Pentyl, oder n-Hexyl, insbesondere C₁ - C₃ -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl;
C₂ - C₆ -Alkenyl, wie Butenyl, Pentenyl, insbesondere C₂ - C₃ -Alkenyl, wie Ethenyl oder Propenyl;
C₃ - C₆ -Cycloalkyl, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere C₃ - C₆ -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl oder Cyclobutyl;
C₃ - C₆ -Cycloalkenyl, insbesondere C₅ - C₆ -Cycloalkenyl, wie Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
C₆ - C₁₀ -Aryl, insbesondere Benzyl.

In einer bevorzugten Ausführungsform bilden R₄ und R₅ einen aromatischen Ring.

R₁, R₂ und/oder R₃ sind in bevorzugten Ausführungsformen substituiert durch:

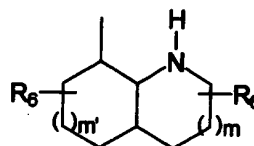
Hydroxyl, Amino, -SO₃H, Halogen, C₁ - C₄ -Alkyl, C₂ - C₄ -Alkenyl, C₃ - C₆ -Cycloalkyl, C₃ - C₆ -Cycloalkenyl, C₁ - C₄ -Alkoxy, C₁ - C₄ -Alkoxy- C₁ - C₄ -alkylen, C₁ - C₄ -Alkylmercapto, C₁ - C₄ -Alkylmercapto- C₁ - C₄ -alkylen, Formyl, C₁ - C₄ -Alkoxycarbonyl, C₁ - C₄ -Alkoxycarbonyl- C₁ - C₄ -alkylen, Di - C₁ - C₄ -alkyl-amino, Di - C₁ - C₄ -alkylamino- C₁ - C₄ -alkylen, Di - C₁ - C₄ -alkylaminocarbonyl, Di - C₁ - C₄ -alkylaminocarbonyl- C₁ - C₄ -alkylen.

Weiterhin sind Gruppen der allgemeinen Formel (II) bevorzugt aus Gruppen der Formeln (VIII) und (IX)



(VIII)

und



(IX)

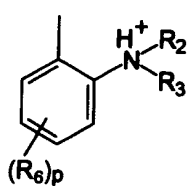
ausgewählt wobei

R₂, R₃ wie oben definiert,
R₆ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können,
p 0 bis 4,
m, m' 0 bis 2, insbesondere 1 sind.

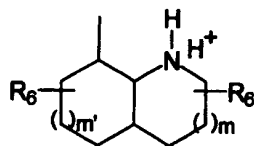
Ferner können, falls p gleich 2 ist, zwei orthoständige Substituenten R₆ einen gegebenenfalls aromatischen Cyclus bilden.

R₆ ist in bevorzugten Ausführungsformen substituiert wie oben definiert für R₁, R₂ und/oder R₃.

Gruppen der allgemeinen Formel (III) sind bevorzugt aus Gruppen der Formeln (X) und (XI)



(X)

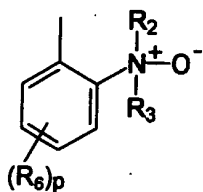


(XI)

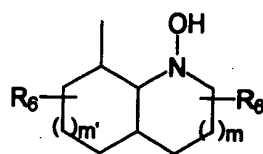
ausgewählt, wobei

R_2 , R_3 , R_6 , p , m , m' wie oben definiert sind.

Gruppen der allgemeinen Formel (IV) sind bevorzugt aus Gruppen der Formeln (XII) und (XIII)



(XII)

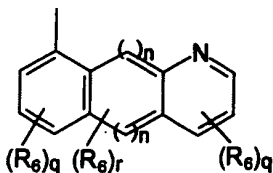


(XIII)

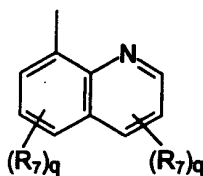
ausgewählt, wobei

R_2 , R_3 , R_6 , p , m , m' wie oben definiert sind.

Gruppen der allgemeinen Formel (V) sind bevorzugt aus den Formeln (XIV) und (XV)



(XIV),



(XV),

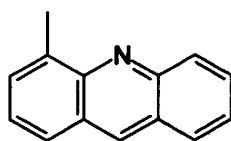
wobei

R_6 wie oben,
 R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl,

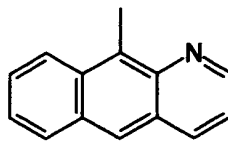
q 0 bis 3,

r 0 bis 2, und

n 0 bis 2, insbesondere 1 sind,



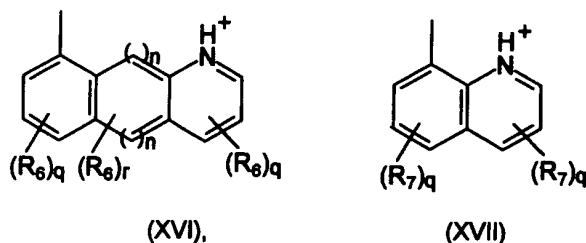
und



ausgewählt.

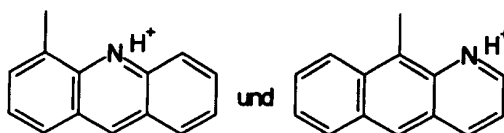
Ferner können, falls q oder r gleich 2 sind, zwei orthoständige Substituenten R_6 einen gegebenenfalls aromatischen Cyclus bilden.

Gruppen der allgemeinen Formel (VI) sind bevorzugt aus den Formeln (XVI) und (XVII)



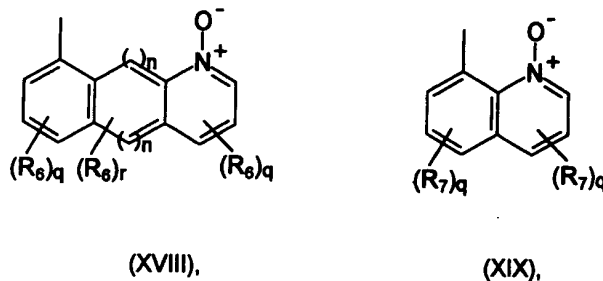
wobei

R_6 , R_7 , q, r, n wie oben definiert sind,



ausgewählt.

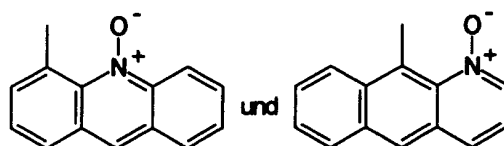
Gruppen der allgemeinen Formel (VII) sind bevorzugt aus den Formeln (XVIII) und (XIX)



wobei

R_6 , R_7 , q, r, n

wie oben definiert sind,



ausgewählt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist Y in der allgemeinen Formel (I) Chlor.

Besonders bevorzugt sind q und r = 0 in den Gruppen der Formeln (XIV), (XV), (XVI), (XVII),

(XVIII) und (XIX).

Ganz besonders bevorzugt ist R in der allgemeinen Formel (I) eine Gruppe der Formel (XV) und $q = 0$.

- 5 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von Gallium(III)-Komplexen der allg. Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Leber.

Bei den Tumorerkrankungen der Leber kann es sich um ein Leberzellkarzinom, ein Hepatoblastom, eine Tumorerkrankung der Intrahepatischen Gallenwege oder um ein Angio-Sarkom der Leber handeln, die für Behandlung durch einen Galliumkomplex der allgemeinen Formel (I) geeignet sind. Auch Metastasen dieser Tumorentitäten in anderen Organen können durch einen Galliumkomplex der allg. Formel (I) behandelt werden.

15 Zur Behandlung der vorstehend genannten Krebserkrankungen wird der Gallium-Komplex der Formel (I) besonders bevorzugt peroral, aber auch intravenös, intramuskulär, intraperitoneal oder subkutan verabreicht. Auch eine äußerliche oder lokale Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch perorale Applikation.

20 Die erfindungsgemäße Verwendung von Gallium(III)-Komplexen kann in jeder geeigneten Formulierung durchgeführt werden unter der Voraussetzung, dass die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffpegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Dragée, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

30 Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält und deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer dritten oder einer vierten Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

40 Die erfindungsgemäßen Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in einem geeigneten Arzneimittel kann, wenn sie in Einheitsdosen durchgeführt wird und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt ist, mit etwa 0,1 bis 3000 mg, bevorzugt 10 bis 2000 mg und insbesondere 30 bis 1500 mg Wirkstoff erfolgen. Der Wirkstoff kann einmalig verabreicht werden, aber auch kontinuierlich über einen längeren Zeitraum. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

45 Die erfindungsgemäße therapeutische Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in einem Arzneimittel kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation der Arzneimittel, sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die Arzneimittel nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart von Gallium(III)-Komplexen kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäße Verwendung von Gallium(III)-Komplexen kann in Form von Arzneimitteln erfolgen, die in der Regel den Gallium(III)-Komplex und nichttoxische, pharmazeutisch verträgliche Arzneimittelträger umfassen, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten Dragées, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Laktose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, dass er eine verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protahierung oder Retardierung erreicht wird. Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wässrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare, wässrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen erläutert.

Beispiele

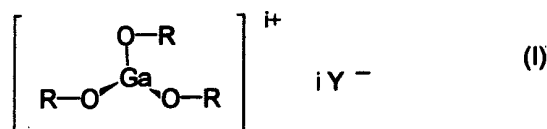
Die Verbindung Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) wurde in der Zellkultur an den Leberkarzinom-Zelllinien Hep 3B, Hep G2 und SNU-398, die aus humanen Tumoren gewonnen worden sind, bezüglich ihrer zytotoxischen Aktivität untersucht.

Dabei zeigte die Verbindung eine hohe Aktivität im µmolaren Bereich:

Hep 3B	2,51 µM
Hep G2	9,82 µM
SNU-398	1,66 µM

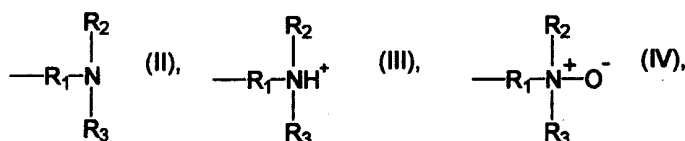
Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



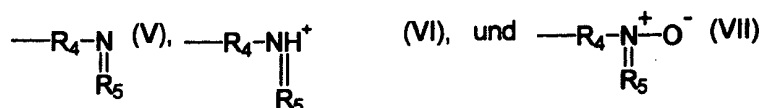
worin R

eine N-haltige Gruppe ist, ausgewählt aus einer Gruppe der allgemeinen Formel (II) bis (VII):



worin

R₁ C₁ - C₆ -Alkylen, C₃ - C₈ -Cycloalkylen, C₃ - C₈ -Cycloalkenylen, C₂ - C₆ -Alkenylen, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C₆ - C₁₄ -Ringsystem oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist; R₂ und R₃ C₁ - C₁₀ -Alkyl, C₃ - C₈ -Cycloalkyl, C₃ - C₈ -Cycloalkenyl, C₂ - C₁₀ -Alkenyl, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C₆ - C₁₄ -Ringsystem, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist; und R₁ und R₂, oder R₁ und R₃, oder R₂ und R₃ einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;



worin

R₄ die gleiche Bedeutung wie R₁ besitzt, R₅ die gleiche Bedeutung wie R₂ besitzt, und R₄ und R₅ zusammen mit N ein gegebenfalls aromatisches Ringsystem bilden können, das weitere Stickstoffatome enthalten kann;

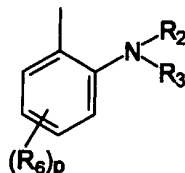
oder

i eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und der Summe der N-haltigen Gruppen der Formeln (III) und/oder (VI) entspricht;

Y ein Halogen, Pseudohalogen, HCO₃ oder R'COO, worin R' C₁ - C₆ -Alkyl, C₂ - C₆ -Alkenyl, C₃ - C₆ -Cycloalkyl, C₃ - C₆ -Cycloalkenyl, Aryl, die jeweils substituiert oder unsub-

stituiert sein können, und/oder ein physiologisch verträgliches Anion ist; und physiologisch verträgliche Additionssalze davon, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Leber.

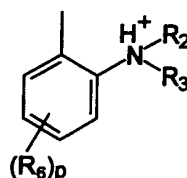
2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

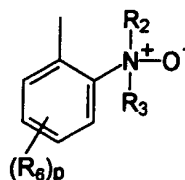
3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

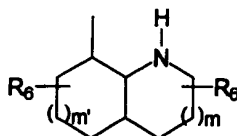


ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

5. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei $p = 0$ ist.

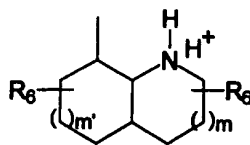
6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 m, m' 0 bis 2 sind.

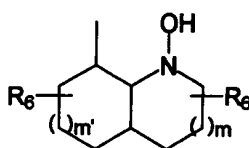
7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
m, m' 0 bis 2 sind.

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

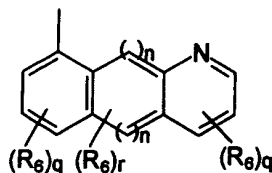


ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
m, m' 0 bis 2 sind.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei m und m' 1 sind.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

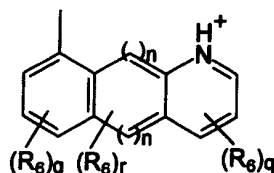
R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,

q 0 bis 3,

r 0 bis 2, und

n 0 bis 2 sind.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,

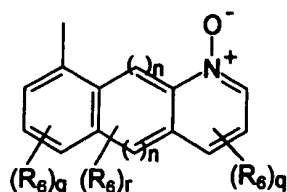
q 0 bis 3,

r 0 bis 2, und

n 0 bis 2 sind.

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

5



10

ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,

q 0 bis 3,

r 0 bis 2, und

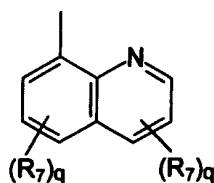
n 0 bis 2 sind.

15

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei n gleich 1 ist.

14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

20



25

ist, wobei

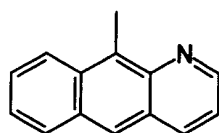
R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und

30

q 0 bis 3 ist.

15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

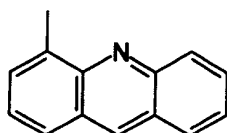
35



ist.

16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

40

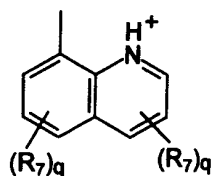


ist.

45

17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

50

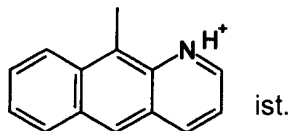


55

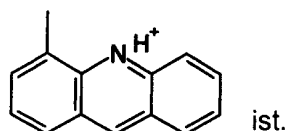
ist, wobei

R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und
 q 0 bis 3 ist.

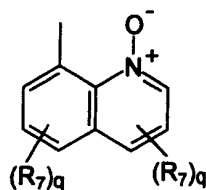
18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



19. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



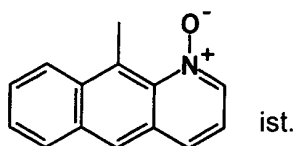
20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



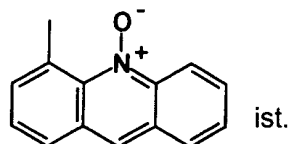
ist, wobei

R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und
 q 0 bis 3 ist.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



23. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22, worin Y Chlor ist.

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 14, 17 oder 20, wobei q gleich 0 ist.

25. Verwendung von Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Tumoren der Leber.

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Leberzellkarzinomen.
- 5 27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Hepatoblastomen.
28. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Intrahepatischen Gallenwege.
- 10 29. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Angiosarkomen der Leber.
30. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Metastasen eines Tumors der Leber.

15

Keine Zeichnung

20

25

30

35

40

45

50