(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 501 358 A1 2006-08-15**

# (12) Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 182/2005**

(22) Anmeldetag: **04.02.2005**

(43) Veröffentlicht am: **15.08.2006**

(51) Int. Cl.[8]: ***C07F 15/00*** (2006.01)

(73) Patentanmelder:

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

## (54) NEUE RUTHENIUMKOMPLEXE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG BEI DER BEKÄMPFUNG VON TUMORERKRANKUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_{x} B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (I)$$

worin
G, ein geeignetes Gegenion ist aber kein geladener Rutheniumkomplex, B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,
z = 4 oder 5,
x = 1 oder 2
i = 2 oder 3
n = 1 oder 2
p, q = 0, 1 oder 2
$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,
mit der Maßgabe, dass es sich, wenn X Chlor und i = 2 ist, es sich bei dem basischen Heterocyclus B nicht um Indazol oder Pyridin handelt und dass es sich, wenn X Chlor, i = 3 und $G = [H(ONO_2)_2]$ ist, bei dem basischen Heterocyclus nicht um Pyridin handelt.

AT 501 358 A1 2006-08-15

## Zusammenfassung

### Neue Rutheniumkomplexe, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung bei der Bekämpfung von Tumorerkrankungen

Die Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (I)$$

worin

G, ein geeignetes Gegenion ist aber kein geladener Rutheniumkomplex,

B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,

X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_{3-}$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,

x = 1 oder 2

i = 2 oder 3

n = 1 oder 2

p, q = 0, 1oder 2

$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit der Maßgabe, dass es sich, wenn X Chlor und i = 2 ist, es sich bei dem basischen Heterocyclus B nicht um Indazol oder Pyridin handelt und dass es sich, wenn X Chlor, i = 3 und G = $[H(ONO_2)_2]$ ist, bei dem basischen Heterocyclus nicht um Pyridin handelt.

Weiterhin wird die Aufgabe gelöst durch eine Zusammensetzung (A), erhältlich durch Mischen einer Komplexverbindung der allgemeinen Formel (II)

$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-}$ (II)

worin

G ein geeignetes Gegenion ist

B, ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,

X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin

R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,

x = 1 oder 2

i = 2 oder 3

n = 1 oder 2

p, q = 0, 1oder 2

$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit einer Verbindung der Formel (III)

MX' (III)

worin

M ein Alkalimetallkation oder Ammonium und

X' ein Halogenid, Pseudohalogenid, $HCO_3^-$ oder $RCOO^-$, worin R Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist, Phosphat, Sulfat oder Acetat ist.

# Neue Rutheniumkomplexe, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung bei der Bekämpfung von Tumorerkrankungen

Die vorliegende Erfindung Verbindungen, die einen Ruthenium(III)-Komplex koordiniert durch mindestens 4 heterocylische Liganden umfassen, deren Herstellung, sowie deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Die mögliche Verwendbarkeit von Rutheniumkomplexen zur Behandlung von Krebserkrankungen wurde von M.J. Clarke, *ACS Symp. Ser.* 140 (1980) 157-180 diskutiert.

Komplexverbindungen des dreiwertigen Rutheniums mit Pyrazol und Imidazol wurden von F. Kralik et al., *Collection Czeckoslov. Chem. Commun.* 26 (1961) 1298 und von B. K. Keppler et al., *Inorg. Chem.*, 26 (1987) 4366-4370 beschrieben.

Ferner wurden Ruthenium(III)-Komplexe mit Indazol und Dimethylsulfoxid von B.K. Keppler et al., *Anticancer Res.*, 9 (1989) 761-766, G. Mestroni et al., *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7068-7071 und G. Mestroni et al., *Inorg. Chem.*, 34 (1995), 4722-4734 untersucht.

Die tumorhemmenden Eigenschaften von Ruthenium(III)-Komplexen mit einem basischen Heterocyclus, wie Indazol, werden ferner in *Eur. J. Inorg. Chem.* 1999, 9, S. 1551-1555, *Met.-Based Drugs* 1994, 1 (2-3), S. 145-150, und *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1992, 118(3), S. 195-200, beschrieben.

In der US-PS 4,843,069 werden Arzneimittel beschrieben, die Ruthenium(III)-Komplexe mit einem ein- oder mehrkernigen basischen Heterocyclus enthalten.

Die WO97/36595 offenbart Ruthenium(III)-Komplexe mit einem Alkalimetallkation oder mit Ammonium, die gut wasserlöslich und ebenfalls

wirksam zur Behandlung von Krebserkrankungen sind.

In der WO 02/059135 werden Zusammensetzungen aus einem Rutheniumkomplex-Natriumsalz und einem geladenen Heteroaromaten beschrieben, die eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung von Tumorerkrankungen aufweisen.

Ruiz-Ramírez et al. (J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1973, 1770-1982) und El-Hendawy (J. Chem. Soc. , Dalton Trans. 1989, 901-906) beschreiben Tetrapyridin-ruthenium(II)-Komplexe, die jedoch keine Antitumorwirkung besitzen.

Anderson et al. beschreibt die Kristallstruktur von trans-$[Ru(III)(OH)_2(im)_4]$trans$[Ru(III)Cl_4(im)_2]$ (Inorg. Chem. 1995, 34, 6065-6073).

Pieper et al. beschreiben die einen mit vier Indazol-Liganden substituierten Ru(II) Komplex, der in geringer Ausbeute als Reaktionsprodukt bei der Aufbewahrung von HInd $[Ru(III)Ind_2Cl_4]$ in 2-Pyrrolidon isoliert werden konnte (Z. Anorg. Allg. Chem. 2001, 627, 261-265).

In beiden Fällen konnten die Verbindungen jedoch nur in äußerst geringen Ausbeuten isoliert werden. Ein Charakterisierung des biologischen Verhaltens erfolgte nicht.

Überraschend wurde gefunden, dass Aktivität von mit heterocyclischen Liganden zweifach oder dreifach koordinierten Rutheniumkomplexen durch Erhöhung der Koordinationszahl auf vier noch weiter gesteigert werden kann.

Daher liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, neue Komplexverbindungen des Rutheniums bereitzustellen, die eine hohe Wirksamkeit zur Behandlung von Krebserkrankungen besitzen. Gleichzeitig sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen synthetisch gut zugänglich sein.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Komplexverbindung der allgemeinen Formel (I)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-}$$

worin

G, ein geeignetes Gegenion, aber kein geladener Rutheniumkomplex ist
B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_{3-}$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,
x = 1 oder 2
i = 2 oder 3
n = 1 oder 2
p, q = 0, 1oder 2
$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit der Maßgabe, dass es sich, wenn X = Chlor und i = 2 ist, es sich bei dem basischen Heterocyclus B nicht um Indazol oder Pyridin handelt, und dass es sich, wenn X = Chlor, i = 3 und G = $[H(ONO_2)_2]$ ist, bei dem basischen Heterocyclus nicht um Pyridin handelt.

Weiterhin wird die Aufgabe gelöst durch eine Zusammensetzung (A), erhältlich durch Mischen einer Komplexverbindung der allgemeinen Formel (II)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (II)$$

worin

G ein geeignetes Gegenion ist

B, ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,

X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,

x = 1 oder 2

i = 2 oder 3

n = 1 oder 2

p, q = 0, 1oder 2

$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit einer Verbindung der Formel (III)

MX' (III)

worin

M ein Alkalimetallkation oder Ammonium und

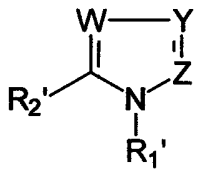
X' ein Halogenid, Pseudohalogenid, $HCO_3^-$ oder $RCOO^-$, worin R Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist, Phosphat, Sulfat oder Acetat ist.

B in den Formeln (I) oder (II) kann Purin, Adenin, Guanin, Cytosin, Indazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrrol, Tetrazol, Triazol, Benzimidazol und/oder Triazin sein, die substituiert sein können durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

Hydroxyl, Amino, Halogen, $C_1$-$C_4$-Alkyl, $C_2$-$C_4$-Alkenyl, $C_1$-$C_4$-Alkylmercapto, Formyl-, $C_1$-$C_4$-Alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_4$-Alkoxycarbonyl-$C_1$-$C_4$-alkylen, Di-$C_1$-$C_4$-

alkyl-amino, Di-$C_1$-$C_4$-alkylamino-$C_1$-$C_4$-alkylen, Di-$C_1$-$C_4$-alkylaminocarbonyl, Di-$C_1$-$C_4$-alkylaminocarbonyl-$C_1$-$C_4$-alkylen, Hydroxyiminomethin, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, Pyrrolidino, Piperidino, Pyrrol-1-yl und Pyrrol-1-yl-$C_1$-$C_4$-alkylen

oder einen Ring




worin

-R1' Wasserstoff, Natrium, $C_1$-$C_4$-Alkyl oder Phenyl ist, und

-R2' Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Amino, oder Phenyl ist, oder R1' und R2' zusammen eine Gruppe -$(CH_2)_s$- darstellen, worin s eine gerade Zahl von 4 bis 8 ist,

-W ein Stickstoff oder CR3', worin R3' ein Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Amino oder Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, ist,

-Y Stickstoff oder CR4' ist, worin R4' ein Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Amino oder Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, ist, und

-Z Stickstoff oder CR5', worin R5' ein Wasserstoff, $C_1$-$C_4$-Alkyl, Amino oder Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, ist, wobei der Ring über mindestens einen der Substituenten R1' und R2' an den basischen Heterocyclus B oder B' gebunden ist.

Mit der Maßgabe, dass B ´im in Verbindungen der Formel (I) nicht Indazol, Imidazol oder Pyrazol ist.

Vorzugsweise ist wenigstens eine der Gruppen R3', R4' oder R5' ein Wasserstoff.

Bevorzugt ist der wenigstens eine Substitutent ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Diethylamino, Dimethylamino und Pyrrol-1-yl-methyl.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann B in den Formeln (I) oder (II) 1-Methylimidazol, 4-Methylimidazol, 4-Methylpyrazol, 1-Natriumpyrazol, 1-Phenyltetrazol oder 5-Phenyltetrazol sein, die substituiert sein können, vorzugsweise in der 4-Position, durch einen oder mehrere Substituenten, wie vorstehend definiert.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist B in den Formeln (I) oder (II), Indazol, Imidazol, Pyrazol, Benzimidazol oder Triazol, besonders bevorzugt Triazol.

G kann ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist, sein.

Weiterhin ist M in den Formel (III) bevorzugt Lithium, Natrium oder Kalium, insbesondere Natrium.

In bevorzugten Ausführungsformen ist n für X und/oder G in den Formeln (I), (II) oder (III) gleich 1. Besonders bevorzugt sind X und/oder G in den Formeln (I), (II) oder (III) ein Halogenid und ganz besonders bevorzugt sind X und/oder G Chlor oder Brom, insbesondere Chlor.

Das molare Verhältnis der Verbindung der Formel (II) zur Verbindung der Formel (III) in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung (A) ist vorzugsweise ein Verhältnis zwischen 1:2 und 1:30, besonders bevorzugt 1:5 und 1:15, insbesondere 1:10.

Die Verbindung der Formel (III) ist vorzugsweise Natriumchlorid.

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) oder der Zusammensetzung (A) kann in Form einer wässrigen Lösung vorliegen.

Die Zusammensetzung (A) kann durch Verreiben einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) im Mörser oder in Mühlen, wie Luftstrahl- oder Kugelmühlen, erhalten werden.

Weiterhin wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (I)$$

worin

G, ein geeignetes Gegenion ist

B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,

X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin

R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,

x = 1 oder 2

i = 2 oder 3

n = 1 oder 2

p, q = 0, 1oder 2

$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

oder eine Zusammensetzung (A) erhältlich durch Mischen einer Komplexverbindung der allgemeinen Formel (II)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (II)$$

worin

G, ein geeignetes Gegenion ist

B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,

X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,

x = 1 oder 2

i = 2 oder 3

n = 1 oder 2

p, q = 0, 1oder 2

$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit einer Verbindung der Formel (III)

$$MX' \qquad (III)$$

worin

M ein Alkalimetallkation oder Ammonium und

X' ein Halogenid, Pseudohalogenid, $HCO_3^-$ oder $RCOO^-$, worin R Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist, Phosphat, Sulfat oder Acetat ist,

zur Behandlung von Tumorerkrankungen gelöst.

Weiterhin wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch ein Verfahren gelöst, das die Verbindungen der Formel (I) zugänglich macht.

Dabei wird eine Verbindung der Formel (IV)

$[Ru^{III} X_a B_b] d(BH)^+$ (IV)

wobei a 3 oder 4,
b 2 oder 3
c 0 oder –1
d 0 oder 1 ist

mit einem Überschuss des basischen Heterocyclus B in einem protischen Lösungsmittel zum Sieden erhitzt.

Das Verhältnis zwischen (IV) und dem basischen Heterocyclus beträgt 1:1.1 bis 1:10, vorzugsweise 1:1.1 bis 1:5 und ganz bevorzug 1:1.5.

X und B in der allgemeinen Formel (IV) sind wie oben definiert, vorzugsweise ist X ein Halogenid, ganz besonders bevorzugt ist X Chlor.

B ist vorzugsweise, Adenin, Guanin, Cytosin, Indazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Benzimidazol, Pyridazin, Pyrrol, Tetrazol, und/oder Triazin, besonders bevorzugt ist B Indazol, Imidazol, Pyrazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrrol, Benzimidazol, Triazol, Tetrazol, und/oder Triazin.

Als Lösungsmittel kommen Wasser, Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol Toluol, oder auch Gemische davon in Frage. Vorzugsweise wird Ethanol im Gemisch mit Wasser verwendet.

Sofern in diesem Reaktionsschritt der korrespondierende neutrale Ruthenium(II)-Komplex isoliert wird, so kann dieser gegebenenfalls durch Oxidation mit einem geeigneten Oxidationsmittel wie z.B. $H_2O_2$ in den kationischen Ruthenium(III)-Komplex überführt werden.

In einigen Fällen kann es auch vorteilhaft sein einen mit geeigneten substituierbaren Gruppen versehenen Ruthenium(III)-Komplex mit einem Überschuss des gewünschten heterocyclischen Liganden umzusetzen. Als Abgangsgruppe kommt beispielsweise Ethylphenylsulfid, das vorzugsweise den Ruthenium(III)-Komplex in dreifacher Koordination umgibt. Auch die Verwendung einer mit koordinierenden Lösungsmitteln wie DMSO oder Acetonitril komplexierten Rutheniumverbindung ist möglich. Auch der Verzicht auf ein Lösungsmittel, z.B. die Synthese in geschmolzenem Liganden, kann sinnvoll sein.

Weiterhin wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch ein Arzneimittel gelöst, das die erfindungsgemäße Verbindung (I) oder die Zusammensetzung A enthält.

Die Verbindungen der Formel (I) sowie die Zusammensetzungen (A) können weiterhin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Arzneimittel genauer beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden vor allem intravenös, aber auch intramuskulär, intraperitoneal, subkutan oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

Die Arzneimittelzubereitungen werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die erfindungsgemäße Zusammensetzung als solche oder

gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt wird. Enthalten die Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung.

Der Wirkstoff kann in jeder geeigneten Formulierung angewandt 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 Drageé, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

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 drittel oder einer viertel 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.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, bevorzugt 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe in einer

Tagesdosis von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

Die therapeutische Verabreichung der pharmazeutischen Zubereitung 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 Arzneimittelzubereitungen 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 Arzneimittelzubereitungen nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, 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, Drageés, 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 Lactose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke oder Alginate; Bindemitte, 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, Lactose, 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 die erfindungsgemäße Zusammensetzung 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, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

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

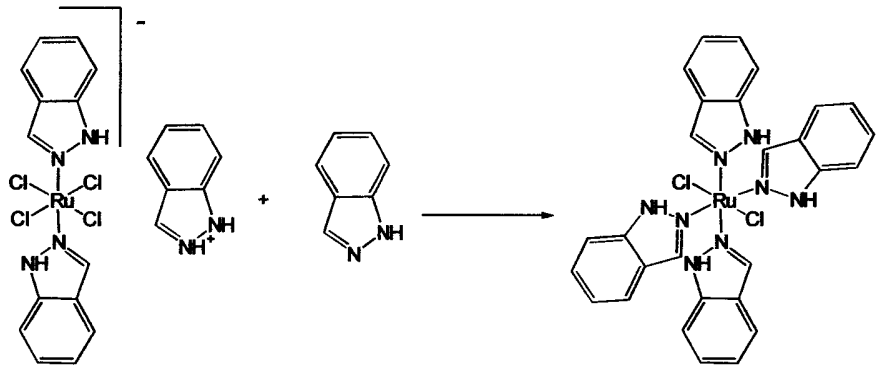
Als Lösemittel zur Infusion kann jede geeignete Lösung eingesetzt werden. Bevorzugt sind Wasser und Haemaccel®.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung (A) umfasst das Mischen einer Komplexverbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III). Dabei wird eine Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) z.B. im Mörser oder in Kugelmühlen verrieben.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

**Beispiel 1**

**Dichlorotetraindazolruthenium(II) (KP1410)**



M = 644.55,
$RuCl_2N_8C_{28}H_{24}$

Durchführung: (Hind)[$RuCl_4ind_2$] (0.7 g) und Indazol (0.2 g) werden in einem Gemisch aus Ethanol/Wasser 70:30 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Dabei verfärbt sich die anfangs hellrote Lösung zunächst dunkelrot dann, nach ca. 3 h grün. Nach 4 h kann ein hellgrüner Niederschlag beobachtet werden, der aus heißen Lösung wird abfiltriert. Dieser wird anschließend mit Wasser gewaschen und im Exikator über Silicagel getrocknet.

AW: 0,31 g (61 % d. Theorie)

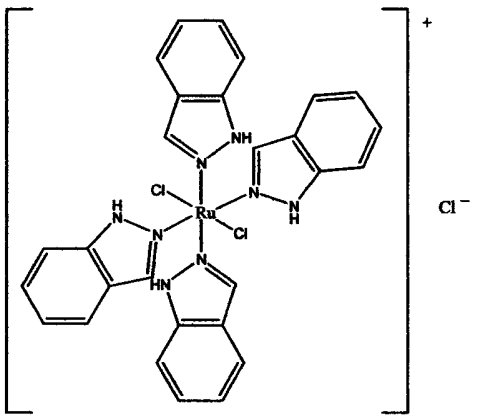
nmr: 12.6 ppm (s), 8.6 ppm (s), 7.6 ppm (d), 7.5 ppm (t), 7.0 ppm (t)
ANTR 287 in DMSO

ESI-MS: *m/z*: 644 $[RuCl_2(ind)_4]^+$

Elementaranalyse:

| C | H | N | Cl | |
|---|---|---|---|---|
| 52.18 | 3.75 | 17.39 | 11.00 | Berechnet |
| 52.46 | 3.59 | 17.17 | 10.92 | Gefunden |

**Dichlorotetraindazolruthenium(III)chlorid (KP1411)**



M=680.00, $RuCl_3N_8C_{28}H_{24}$

Durchführung: Zu einer Lösung von [RuCl2(ind)4] (0.2 g) und Indazol (0.06 g) in 1 N HCl (20 ml) und Methanol (400 ml) wird Wasserstoffperoxid (20 ml) zugegeben. Die Lösung wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sie sich von hellgrün auf dunkelrot verfärbt. Die Lösung wird abfiltriert und dann am Rotavapor eingeengt bis ein schwarzer Niederschlag ausfällt. Dieser wird abfiltriert und dann mit Wasser (100 ml) gewaschen und im Exikator über Silikagel getrocknet.

AW: 0.18 g (85.2 % d. Th.)

NMR: 5.6 ppm, 4.7 ppm, 0.2 ppm, -2.6 ppm, -3.0 ppm, -26.8 ppm

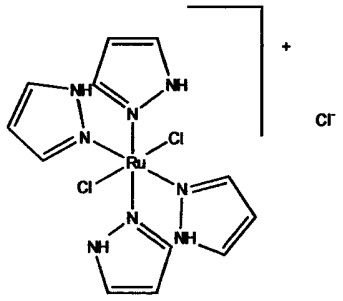
ESI-MS: *m/z:* 644 $[RuCl_2(ind)_4]^+$

Elementaranalyse:

| C | H | N | Cl | |
|---|---|---|---|---|
| 49.46 | 3.56 | 16.48 | 15.64 | Berechnet |
| 49.35 | 4.01 | 16.73 | 15.16 | Gefunden |

**Beispiel 2**

**Synthese von Dichlorotetrapyrazolruthenium(III)chlorid (KP1418)**




$RuCl_3C_{12}H_{16}N_8$, M=479.76

Durchführung: Hpz[$RuCl_4pz_2$] (4.0 g) und Pyrazol (1.2 g) in Ethanol/Wasser 70:30 (150 ml) (gelbe Lösung mit rotem Bodenkörper) werden am Rückfluß 7 Stunden gekocht. Die Lösung wird innerhalb einer Stunde rot, der Bodenkörper löst sich vollständig. Danach wird die Lösung auskühlen gelassen und am Rotavapor auf wenige ml eingeeingt. Über Nacht in den Kühlschrank bilden sich weinrote Nadeln. Diese werden abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und im Exikator über Silicagel getrocknet.

AW: 3.6 g (84.5 d.Th.)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ansatz(zur Reinigung): | 3.0 g | [$RuCl_2py_4$]Cl | (6.3 mmol) |
| | 0.8 g | Pyrazol | (11.8 mmol) |
| | 300 ml | Ethanol/Wasser dest. (70:30) | |

Der Niederschlag [$RuCl_2pz_4$]Cl (3.0 g) und Pyrazol (0.8 g) werden zur Reinigung des Produkts weitere 3 Stunden in 300 ml Ethanol/Wasser 70:30 (300 ml) am Rückfluss gekocht, auf RT abgekühlt, dann am Rotavapor eingeengt und über

Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die roten Mikrokristalle werden abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen und im Exikator über Silicagel getrocknet.

AW: 2.9 g (96 % d. Th.)

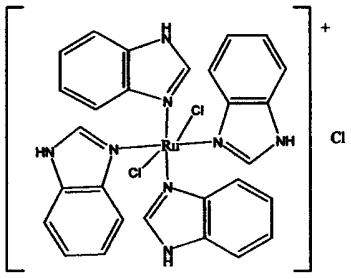
1H NMR: 6.5 ppm, -2.5 ppm, -20.1 ppm, -23.7 ppm

ESI-MS: *m/z*: 444 $[RuCl_2(py)_4]^+$

| C | H | N | Cl | |
|---|---|---|---|---|
| 30.04 | 3.36 | 23.36 | 22.17 | berechnet |
| 30.29 | 3.31 | 23.05 | 21.99 | gefunden |

**Beispiel 3**

**Dichlorotetrabenzimidazolruthenium(III)chlorid (KP1470)**



M=680.00, $RuCl_3N_8C_{28}H_{24}$

Ansatz: 0.1257 g Hbenz[$RuCl_4benz_2$] (0.2 mmol) benz= Benzimidazol

0.0393 g Benzimidazol (0.3 mmol)

50 ml Ethanol / Wasser (70:30)

Durchführung: Hbenz[$RuCl_4benz_2$] (0.13 g) und Benzimidazol (0.04 g) in Ethanol / Wasser 70:30 (50 ml) werden am Rückfluß 4 Stunden gekocht, auf

Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wird am Rotavapor eingeengt, abfiltriert und zuerst aus Essigester und danach aus Aceton umkristallisiert. Man erhält ein oranges Pulver. Dieses wird bei 200 °C unter Argon getrocknet.

AW: 0.1430 (61.9 % d. Th.)

ESI-MS: *m/z*: 644 $[RuCl_2(benz)_4]^+$

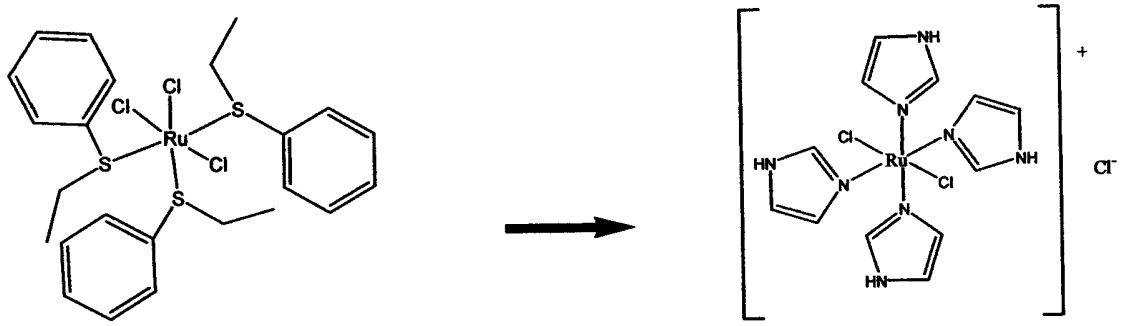
$^1$H NMR: 4.4 ppm, 0.7 ppm, 0.5 ppm, 0.2 ppm, -21.4 ppm, -23.8 ppm

Elementaranalyse:

| C | H | N | Cl | |
|---|---|---|---|---|
| 49.48 | 3.55 | 16.47 | 15.63 | berechnet |
| 49.40 | 3..31 | 16.19 | 15.41 | gefunden |

**Beispiel 4**

**Dichlorotetraimidazolruthenium(III)chlorid (KP1471)**




$RuCl_3N_8C_{12}H_{16}$, M= 479.76

Ansatz: 2.0 g $[RuCl_3(CH_3CH_2\text{-}S\text{-}Ph)_3]$

2.0 g Imidazol

125 ml Toluol

20 ml Ethanol

Durchführung: Zu der frisch hergestellten [$RuCl_3(CH_3CH_2$-S-Ph)$_3$] (2.0 g) in Toluol (125 ml) wird eine Lösung von Imidazol (2.0 g) in Ethanol (20 ml) zugegeben. Die Mischung wird dann am Rückfluss eine halbe Stunde gekocht. Der schwarze Niederschlag wird abfiltriert, 3 mal mit heißem Chloroform (3 x 25 ml) digeriert und kurz im Ultraschallbad gestellt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Chloroform nachgewaschen und im Exikator über Silicagel getrocknet.

AW= 1.4 g (94 % d. Th.)

Reinigung: Das Rohprodukt wird in Methanol (40 ml) suspendiert. Der graue nicht lösliche Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Zu dem Filtrat wird Diethylether zugefügt bis eine Trübung auftritt. Der grüne Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat am Rotavapor eingeengt. Es entsteht ein roter Niederschlag. Der Vorgang wird noch einmal wiederholt. Besonders sauber wird die Substanz, wenn man sie in Methanol löst und Ether langsam eindiffundieren lässt.

AW: 0.66 g

ESI-MS: *m/z*: 443.9 $[RuCl_2(im)_4]^+$

$^1$H NMR: 2.86 ppm, -1.34 ppm, -7.36 ppm, -17.28 ppm

**Beispiel 5:**

**Dichlorotetratriazolruthenium(III)chlorid (KP1484)**

*mer*-$[RuCl_3(Htrz)_3]\cdot H_2O$ (0.20 g, 0.46 mmol) wurde geschmolzenem 1*H*,2,4-triazole (0.70 g, 10.14 mmol) zugefügt, und die Reaktion für 45 min auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die feste Reaktionsmischung vom überschüssigen 1,2,4-Triazol durch mehrmaliges suspendieren in Ethanol (5 ml) befreit. Der Komplex wurde mit Ethanol, Diethylether gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute: 0.09 g,

40%. Anstatt *mer*-$[RuCl_3(Htrz)_3]\cdot H_2O$ kann auch $(DMSO)_2H[RuCl_4(DMSO)_2]$ oder $(Et_4N)$[*trans*-$Ru^{III}Cl_4(MeCN)_2$] als Edukt verwendet werden.

ESI-MS(+ve), *m/z*: 448 $[RuCl_2(Htrz)_4]^+$; 379 $[RuCl_2(Htrz)_3]^+$; 310 $[RuCl_2(Htrz)_2]^+$. IR spectrum in KBr, selected bands, $cm^{-1}$: 3118 s, 1523 vs, 1503 vs, 1416 vs, 1303 vs, 1153 vs, 1053 vs, 970 vs, 769 vs, br, 626 vs. UV-vis (MeOH), $\lambda_{max}$, nm ($\varepsilon$, $mM^{-1}cm^{-1}$): 400 (2.77). Elementaranalyse berechnet für $C_8H_{12}N_{12}Cl_3Ru$ ($M_r$ = 483.69 g/mol): C, 19.87; H, 2.50; N, 34.75; Cl, 21.99. Gefunden: C, 19.85; H, 2.51; N, 34.58; Cl, 21.59.

**Beispiel 6:**

**Biologische Aktivität**

Bei der zytotoxischen Testung in der Zellkultur zeigte der Tetraindazol-koordinierte Ruthenium(III)-Komplex KP1411 in beiden Tumorzellinien (CH1: humanes Ovarialkarzinom, SW480: humanes Adenokarzinoma des Kolon) gegenüber der zweifach mit Indazol substituierten Stammverbindung KP1019 ((Hind)$[RuCl_4ind_2]$) eine um zwei Zehnerpotenzen höhere Aktivität. Die Ergebnisse sind in Figur 1 zusammengefasst.

**Patentansprüche**

1. Eine Verbindung der Formel (I)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (I)$$

worin

G, ein geeignetes Gegenion ist aber kein geladener Rutheniumkomplex ist

B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,

X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,

x = 1 oder 2

i = 2 oder 3

n = 1 oder 2

p, q = 0, 1oder 2

$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit der Maßgabe, dass es sich, wenn X Chlor und i = 2 ist, es sich bei dem basischen Heterocyclus B nicht um Indazol oder Pyridin handelt und dass es sich, wenn X Chlor, i = 3 und $G = [H(ONO_2)_2]$ ist, bei dem basischen Heterocyclus nicht um Pyridin handelt.

2. Zusammensetzung (A), erhältlich durch Mischen einer Komplexverbindung der allgemeinen Formel (II)

$$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-} \qquad (II)$$

worin
G ein geeignetes Gegenion ist
B, ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,
z = 4 oder 5,
x = 1 oder 2
i = 2 oder 3
n = 1 oder 2
p, q = 0, 1oder 2
$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit einer Verbindung der Formel (III)

MX' (III)

worin
M ein Alkalimetallkation oder Ammonium und
X' ein Halogenid, Pseudohalogenid, $HCO_3^-$ oder $RCOO^-$, worin R Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist, Phosphat, Sulfat oder Acetat ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin B in der Formel (I) Indazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Benzimidazol oder Tetrazol, sind.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin B in der Formel (I) Pyrazol, Triazol, Benzimidazol, Tetrazol, Imidazol oder Indazol sind.

5. Verbindung oder Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, worin G in den Formeln (I) oder (II) Chlor oder Brom ist.

6. Verbindung oder Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin X in der Formel (I) oder (II) Chlor oder Brom ist.

7. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 6, wobei das molare Verhältnis der Verbindung der Formel (II) zur Verbindung der Formel (III) zwischen 1:2 und 1:30 liegt.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das molare Verhältnis der Verbindung der Formel (II) zur Verbindung der Formel (III) zwischen 1:5 und 1:15 liegt.

9. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetrapyrazolruthenium(III)chlorid ist.

10. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetrabenzimidazolruthenium(III)chlorid ist.

11. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetra(1,2,4)-triazolruthenium(III)chlorid ist.

12. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetraindazolruthenium(III)chlorid ist.

13. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetraimidazolruthenium(III)chlorid ist.

14. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8 wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetraindazolruthenium(III)chlorid ist.

15. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8 wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetraimidazololruthenium(III)chlorid ist.

16. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8, wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetrapyrazolruthenium(III)chlorid ist.

17. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8, wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetrabenzimidazolruthenium(III)chlorid ist.

18. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8, wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetra(1,2,4)-triazolruthenium(III)chlorid ist.

19. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8, und 14 bis 18, wobei die Verbindung der Formel (III) Natriumchlorid ist.

20. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2, 4 bis 8 und 14 bis 19 in Form einer wässrigen Lösung.

21. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung oder eine Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 20.

22. Verwendung einer Verbindung oder einer Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen.

23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 9 bis 11, wobei ein Rutheniumkomplex der Formel (IV)

$$[Ru^{III} X_a B_b]^c d(BH)^+ \qquad (IV)$$

wobei
a 3 oder 4,
b 2 oder 3,
c 0 oder –1,
d 0 oder 1 ist,

und
B, ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen, ein Alkyl-arylsulfid, DMSO oder Acetonitril,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ - Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

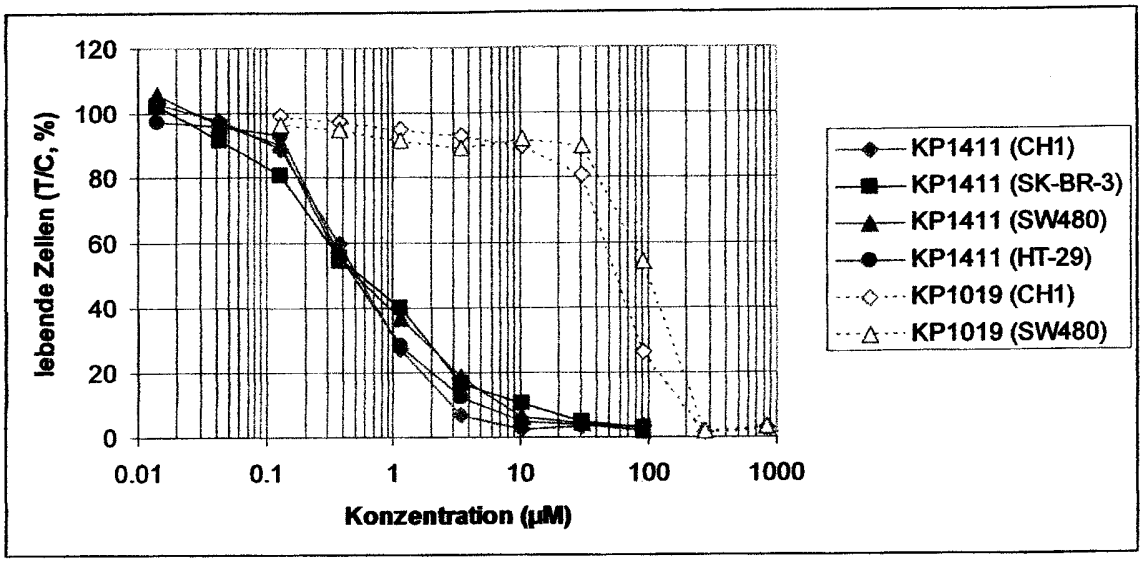
mit einem Überschuss an basischem heterocyclischen Liganden B in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

24. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die Umsetzung in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser erfolgt.

25. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 8 und 14 bis 20, wobei eine

Komplexverbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) vermischt wird.

**Figur 1/1**


120
100
80
60
40
20
0
lebende Zellen (T/C, %)
0.01
0.1
1
10
100
1000
Konzentration (µM)
KP1411 (CH1)
KP1411 (SK-BR-3)
KP1411 (SW480)
KP1411 (HT-29)
KP1019 (CH1)
KP1019 (SW480)

**Neue Patentansprüche**

1. **(geändert)** Eine Verbindung der Formel (I)

$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-}$ (I)

worin

G, ein geeignetes Gegenion ist aber kein geladener Rutheniumkomplex ist
B 1-Methylimidazol, 4-Methylimidazol, 4-Methylpyrazol, 1-Natriumpyrazol, 1-Phenyltetrazol, 5-Phenyltetrazol, Indazol, Imidazol, Pyrazol, Benzimidazol oder Triazol,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

z = 4 oder 5,
x = 1 oder 2
i = 2 oder 3
n = 1 oder 2
p, q = 0, 1oder 2
$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

mit der Maßgabe, dass es sich, wenn X Chlor und i = 2 ist, es sich bei dem basischen Heterocyclus B nicht um Indazol handelt.

2. **(Geändert)** Zusammensetzung (A), bestehend aus einer Komplexverbindung der allgemeinen Formel (II)

$[Ru^{i+} X^{n-}_x B_z (H_2O)_p (OH)_q]^{[i-nx-q]+} [i-nx-q]/n\ G^{n-}$ (II)

worin
G ein geeignetes Gegenion ist
B, ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,
z = 4 oder 5,
x = 1 oder 2
i = 2 oder 3
n = 1 oder 2
p, q = 0, 1oder 2
$p + q \leq 2$ und $x + z + p + q = 6$ und $nx + q \leq i$ ist,

und einer Verbindung der Formel (III)

MX' (III)

NACHGEREICHT

worin
M ein Alkalimetallkation oder Ammonium und
X' ein Halogenid, Pseudohalogenid, $HCO_3^-$ oder $RCOO^-$, worin R Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist, Phosphat, Sulfat oder Acetat ist.

3. **(Geändert)** Verbindung nach Anspruch 1, worin B in der Formel (I) Indazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Benzimidazol oder Tetrazol, ist.

4. **(Geändert)** Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin B in der Formel (II) Pyrazol, Triazol, Benzimidazol, Tetrazol, Imidazol oder Indazol ist.

5. **(Geändert)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 3, worin G in der Formel (I) Chlor oder Brom ist.

6. **(neu)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 oder 4, worin G in der Formel (II) Chlor oder Brom ist.

7. **(neu, ursprünglich Anspruch 6)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 5, worin X in der Formel (I) Chlor oder Brom ist.

8. **(neu)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4 oder 6, worin X in der Formel (II) Chlor oder Brom ist.

9. **(neu, ursprünglich Anspruch 7)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6 oder 8 wobei das molare Verhältnis der Verbindung der Formel (II) zur Verbindung der Formel (III) zwischen 1:2 und 1:30 liegt.

10. **(neu, ursprünglich Anspruch 8)** Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das molare Verhältnis der Verbindung der Formel (II) zur Verbindung der Formel (III) zwischen 1:5 und 1:15 liegt.

11. **(neu, ursprünglich Anspruch 9)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5 oder 7, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetrapyrazolruthenium(III)chlorid ist.

12. **(neu, ursprünglich Anspruch 10)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5 oder 7, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetrabenzimidazolruthenium(III)chlorid ist.

13. **(neu, ursprünglich Anspruch 11)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5 oder 7, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetra(1,2,4)-triazolruthenium(III)chlorid ist.

14. **(neu, ursprünglich Anspruch 12)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5 oder 7, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetraindazolruthenium(III)chlorid ist.

NACHGEREICHT

15. **(neu, ursprünglich Anspruch 13)** Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 3, 5 oder 7, wobei die Verbindung der Formel (I) Dichlorotetraimidazolruthenium(III)chlorid ist.

16. **(neu, ursprünglich Anspruch 14)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10 wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetraindazolruthenium(III)chlorid ist.

17. **(neu, ursprünglich Anspruch 15)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10 wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetraimidazololruthenium(III)chlorid ist.

18. **(neu, ursprünglich Anspruch 16)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10, wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetrapyrazolruthenium(III)chlorid ist.

19. **(neu, ursprünglich Anspruch 17)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10, wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetrabenzimidazolruthenium(III)chlorid ist.

20. **(neu, ursprünglich Anspruch 18)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10, wobei die Verbindung der Formel (II) Dichlorotetra(1,2,4)-triazolruthenium(III)chlorid ist.

21. **(neu, ursprünglich Anspruch 18)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10, und 16 bis 20, wobei die Verbindung der Formel (III) Natriumchlorid ist.

22. **(neu, ursprünglich Anspruch 20)** Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10 und 16 bis 21 in Form einer wässrigen Lösung.

23. **(neu, ursprünglich Anspruch 21)** Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7 und 11 bis 15.

24. **(neu)** Arzneimittel, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10 und 16 bis 22.

25. **(neu, ursprünglich Anspruch 22)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7 und 11 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen.

26. **(neu, ursprünglich Anspruch 23)** Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7 und 11 bis 15, wobei ein Rutheniumkomplex der Formel (IV)

$[Ru^{III} X_a B_b]^c d(BH)^+$ (IV)

wobei

NACHGEREICHT

a 3 oder 4,
b 2 oder 3,
c 0 oder –1,
d 0 oder 1 ist,

und
B, ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen, ein Alkyl-arylsulfid, DMSO oder Acetonitril,
X ein Halogenid, Pseudohalogenid, $CO_3^{2-}$, $NO_3^-$, $SO_4^{2-}$, $HSO_4^-$, Hydrogenphosphat, Tartrat, Malonat, Oxalat, $HCO_3^-$, oder $RCOO^-$, worin R ein substituiertes oder unsubstituiertes $C_1$ - $C_6$-Alkyl oder $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ist,

mit einem Überschuss an basischem heterocyclischen Liganden B in einem protischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

27. **(neu, ursprünglich Anspruch 24)** Verfahren nach Anspruch 26, wobei die Umsetzung in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser erfolgt.

28. **(neu, ursprünglich Anspruch 25)** Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 bis 10 und 16 bis 21, wobei eine Komplexverbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) vermischt wird.

NACHGEREICHT

Recherchenbericht zu **A 182/2005**
Technische Abteilung 4B

österreichisches patentamt

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC[8]:
***C07F 15/00*** (2006.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
C07F

Konsultierte Online-Datenbank:
CAS-Datenbanken

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **4. Februar 2005** eingereichten Ansprüchen erstellt.

| Kategorie*) | Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich | Betreffend Anspruch |
|---|---|---|
| X | J. SOUCEK et al., Collection Czechoslov. Chem. Commun., 26, 1961, 1931-1940<br>*das gesamte Dokument, insb. Seiten 1932, 1933,1935*<br>-- | 1-25 |
| X | J. SOUCEK, Collection Czechoslov. Chem. Commun., 27, 1962, 1645-50<br>*das gesamte Dokument*<br>-- | 1-25 |
| X | A. K. BURRELL et al., "Inorganica Chimica Acta, 313, 2001, 71-76<br>*das gesamte Dokument*<br>-- | 1-25 |
| X | U. C. SARMA et al., Polyhedron, 7 (24), 1988, 2627-2633<br>*siehe das gesamte Dokument, insbesondere Seite 2628, linke Spalte "(ii)"*<br>-- | 1-25 |
| X | T. S. AKASHEH et al., "Inorganica Chimica Acta, 141, 1988, 125-130<br>*siehe das gesamte Dokument, insbesondere Seiten 127, 129,130*<br>-- | 1-25 |
| X | M. M. S. PAULA et al, J. Coord. Chem, 46(4), 1999, 491-504<br>*siehe das gesamte Dokument, insbesondere Seiten 493 und 494*<br>-- | 1-25 |
| X | J. LEWIS et al, J. Chem. Soc. (A), 1967, 1366-1370<br>*siehe das gesamte Dokument, insbesondere Tabelle 3*<br>-- | 1-25 |
| X | D. W. RAICHART et al., Inorganic Chemistry, 11 (5), 1972, 999-1002<br>*siehe das gesamte Dokument*<br>-- | 1-25 |

| Datum der Beendigung der Recherche: | ☒ Fortsetzung siehe Folgeblatt | Prüfer(in): |
|---|---|---|
| 10. Mai 2006 | | Dr. SLABY |

*) **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- **X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- **Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.
- **A** Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- **P** Dokument, das **von Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung **veröffentlicht** wurde.
- **E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- **&** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich | Betreffend Anspruch |
|---|---|---|
| X | I. SEIFRITZ et al., "Journal of Inorganic Biochemistry, 76(3-4), 1999, 153-163<br>*siehe das gesamte Dokument*<br>-- | 1-25 |
| X | T. B. CRECTZYNSKI-PASA et al., Journal of Inorganic Biochemistry, 86, 2001, 587-594<br>*siehe das gesamte Dokument*<br>-- | 1-25 |
| X | M. C. E. BANDEIRA et al., Journal of Solid State Electrochemistry, 3 (4), 1999, 210-214<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | A. BEIRITH et al., European Journal of Pharmacology, 369(3), 1999, 289-297,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | J. CHEN et al., Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online, E58(10), 2002, m588-m589<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | M. C. E. BANDEIRA et al., Journal of Solid State Electrochemistry, 8(4), 2004, 244-251<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | M. M. S. PAULA et al., Journal of Coordination Chemistry, 40(1-2), 1996, 71-82<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | B. J. COE et al., Inorganic Chemistry, 34(14), 1995, 3600-9<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | M. R. J. ELSEGOOD et al., Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications, C51(1), 1995, 40-2,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | P. DESJARDINS et al., Inorganic Chemistry, 38(25), 1999, 5901-590,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |

gedanken.gut.geschützt.

österreichisches patentamt

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich | Betreffend Anspruch |
|---|---|---|
| X | C. BELLUCCI et al, Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications, C57(9), 2001, 1039-1040,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | L. CARLUCCI et al, Angewandte Chemie, International Edition, 41(11), 2002 , 1907-1911,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | JP 2000 267215 A (KONISHIROKU PHOTO IND), 2000-09-29,<br>*PAJ, EPODOC und WPI Zusammenfassungen, Verbindung 48;*<br>-- | 1-25 |
| X | H. NAGAO et al, Inorganic Chemistry, 29(9), 1990, 1693-700,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | F. BOTTOMLEY et al, Journal of the chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry, 10, 1982, 1933-1937,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | B. C. Paul et al, Inorganica Chimica Acta, 179(1), 1991, 17-23,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>-- | 1-25 |
| X | G. A. HEATH et al., Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry, 12, 1982, 2429-2432,<br>*CAPLUS Zusammenfassung*<br>--<br>---- | 1-25 |

gedanken.gut.geschützt.