

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/555</b>	<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/36595</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Oktober 1997 (09.10.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01643 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. April 1997 (01.04.97)  (30) Prioritätsdaten: 196 12 291.0 28. März 1996 (28.03.96) DE  (71)(72) Anmelder und Erfinder: KEPLER, Bernhard, K. [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 9A, D-68723 Schwetzingen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	

(54) Title: MEDICAMENT PREPARATIONS CONTAINING TUMOUR-INHIBITING RUTHENIUM (III) COMPLEXES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN ENTHALTEND TUMORHEMMEND WIRKENDE RUTHENIUM(III)-KOMPLEXE

## (57) Abstract

The invention concerns complex compounds of general formula (I)  $\{G\}^{-(n+p+2r(p-1)-3)} \{[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}\}^{n+p+2r(p-1)-3}$ , in which:  $n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$ ; G is a suitable counterion but not a charged heterocycle; B is a mono- or polynuclear basic heterocycle with one or a plurality of nitrogen atoms; X represents halides, pseudohalides,  $HCO_3^-$ ,  $RCOO^-$ , in which R is  $C_1-C_6$  aryl, alkenyl or alkyl (substituted or unsubstituted); n is 1, 2 or 3, but  $n+p \neq 3$ ; p is either 0 or 1, or 0 or  $0.5p$  if  $r = 0.5$ ; q is either 0 or 1, or 0 or  $0.5q$  if  $r = 0.5$ ,  $\Sigma n, p, q \leq 6$ ; and r is 0 or 0.5. These compounds have a tumour-inhibiting effect with good solubility in water and are therefore suitable as chemotherapy agents for treating cancers.

## (57) Zusammenfassung

Komplexverbindungen der allgemeinen Formel (I)  $\{G\}^{-(n+p+2r(p-1)-3)} \{[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}\}^{n+p+2r(p-1)-3}$ , wobei  $n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$ ; G: ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus; B: ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen; X: Halogenide, Pseudohalogenide,  $HCO_3^-$ ,  $RCOO^-$  mit R = Alkyl, Alkenyl, Aryl mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert; n: 1, 2 oder 3, jedoch  $n+p \neq 3$ ; p: 0 oder 1 bzw. 0 oder  $0.5p$  falls  $r = 0.5$ ; q: 0 oder 1 bzw. oder  $0.5q$  falls  $r = 0.5$ ,  $\Sigma n, p, q \leq 6$ ; und r: 0 oder 0.5 ist, zeigen eine tumorhemmende Wirksamkeit bei guter Wasserlöslichkeit und eignen sich daher als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Krebskranken.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

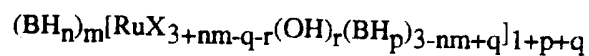
## ARZNEIMITTE LZUBEREITUNGEN ENTHALTEND TUMORHEMMEND WIRKENDE RUTHENIUM(III)-KOMPLEXE

Technisches Gebiet

Die Erfindung bezieht sich auf Arzneimittelzubereitungen enthaltend tumorhemmend wirkende Ruthenium(III)-Komplexe und Verfahren zur Behandlung von Krebskrankheiten.

Stand der Technik

Komplexverbindungen der allgemeinen Formel



worin

- B einen ein- oder mehrkernigen, einen oder mehrere Stickstoffatome enthaltenden basischen Heterocyclus,  
 X Chlor oder Brom,  
 m 1 oder 2,  
 n 1 oder 2, wobei die Summe aus n und m nicht größer als 3 ist,  
 p 0 oder 1, aber nicht 1, falls n=1 ist,  
 q 0 oder 1, aber nicht 1, falls p=1 ist und  
 r 0 oder 1

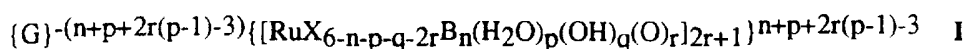
bedeuten, zeigen eine vorteilhafte tumorhemmende Wirksamkeit bei günstiger Toxizität. [Patent EP 85904433.1-2110].

Von besonderer Bedeutung sind die Komplexe des Rutheniums mit Pyrazol und Imidazol, die z.B. durch F. Kralik et al., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **26** (1961) 1298, oder B.K. Keppler et al., *Inorg. Chem.*, **26** (1987) 4366-4370, untersucht wurden, aber auch die Komplexe des Rutheniums mit Indazol und Dimethylsulfoxid [B.K. Keppler et al., *Anticancer Res.*, **9** (1989) 761-766], G. Mestroni et al., *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 7068-7071, G. Mestroni et al., *Inorg. Chem.*, **34** (1995) 4722-4734.]

Ein großer Nachteil der bisher eingesetzten Rutheniumkomplexe ist deren durch das heterocyclische Kation (BH<sup>+</sup>) bedingte geringe Wasserlöslichkeit.

Darstellung der Erfindung

Überraschend wurde nun gefunden, daß Komplexverbindungen der allgemeinen Formel I

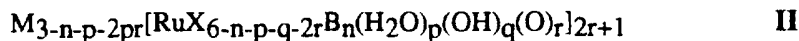


wobei

$$n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$$

- G ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus,  
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,  
 X Halogenide, Pseudohalogenide,  $HCO_3^-$ ,  $RCOO^-$  mit R=Alkyl, Alkenyl, mit 1 bis 6 C-Atomen (substituiert u. unsubstituiert), Aryl (substituiert u. unsubstituiert),  
 n 1, 2 oder 3, jedoch  $n+p \neq 3$ ,  
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5p falls  $r=0.5$ ,  
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5q falls  $r=0.5$ ,  $\sum n, p, q \leq 6$  und  
 r 0 oder 0.5 ist,

und besonders die Komplexe der allgemeinen Formel II

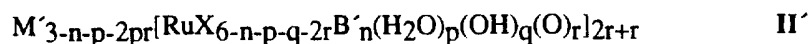


wobei

- M ein Alkalimetallkation oder Ammonium,  
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,  
 X Halogen, bevorzugt Chlorid oder Bromid,  
 n 1 oder 2,  
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls  $r=0.5$ ,  
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls  $r=0.5$  und  
 r 0 oder 0.5 ist,

bei nahezu identischen therapeutischen Eigenschaften und sehr ähnlichem Verhalten gegenüber Wasser gut wasserlöslich sind.

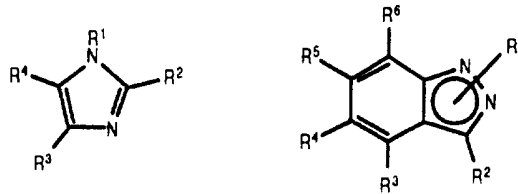
Besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen enthaltend Komplexsalze der allgemeinen Formel II'



wobei

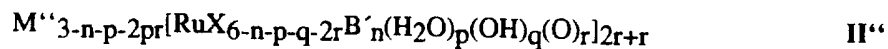
- M' Lithium, Natrium, Kalium und Ammonium,  
 B' 1H-Indazol oder 1H-Imidazol und deren Derivate,  
 X Chlor,  
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls r=0.5, jedoch 0 wenn q≠0,  
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls r=0.5, jedoch 0 wenn p≠0,  
 n und r die vorstehende Bedeutung haben.

B':



R<sup>1</sup> ..... R<sup>6</sup>=H, Alkyl, Alkenyl u. Aryl, mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert

Ganz besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen enthaltend Komplexsalze der allgemeinen Formel II''



wobei

M'' Natrium, B', X, n, p, q und r die vorstehende Bedeutung haben.

Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittelzubereitungen enthaltend diese Rutheniumkomplexsalze, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, insbesondere von solchen gegen Krebskrankheiten und Verfahren zur Behandlung von krebserkrankten Lebewesen.

Ganz besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen enthaltend *trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat, *trans*-Na[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(im)<sub>2</sub>] und *trans*-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III), *trans*-Na[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>]. Die Verbindungen sind neu und daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Herstellung der Natriumsalze der Rutheniumkomplexe II'' ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen 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 erfindungsgemäßen Verbindungen als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 0.1 bis 99.5, vorzugsweise 0.5 bis 95 Gew.% der Gesamtmischung.

In Übereinstimmung mit der Erfindung wird ein Wirkstoff in jeder geeigneten Formulierung angewandt 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.

Unter „Einheitsdosis“ im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält, verstanden, 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.

Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung können, wenn sie in

Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0.1 bis 500 mg vorteilhafterweise 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe 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 jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behäl-

nisses, 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 Lactose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke 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, die gegebenenfalls kurzfristig zubereitet werden, können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylens-tearat, 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 eine Rutheniumkomplexverbindung 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, die gegebenenfalls kurzfristig zubereitet werden, können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

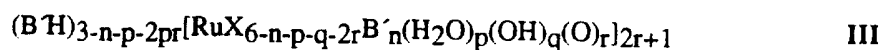
Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare, gegebenenfalls kurzfristig herzustellende, wäßrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

### Herstellungsbeispiele

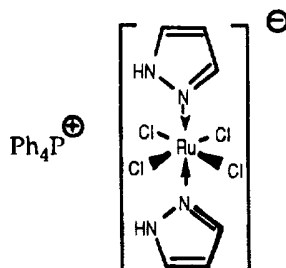
#### Allgemeine Vorschrift

Die Herstellung der Natriumsalze der Rutheniumkomplexe II“ erfolgt bevorzugt über die Komplexsalze III.



mit der obigen Bedeutung von B<sup>′</sup>.

III wird bevorzugt nach L.H. Hurley et. al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 9 (1988) 402-407, und K.-G. Lipponer, *Dissertation* (1992), Universität Heidelberg, S. 1-116 u. 173-196, hergestellt. Durch Umsetzung mit Tetraphenylphosphoniumiodid erhält man zunächst das Tetraphenylphosphonium-Salz. Mit Natriumtetraphenylborat kann schließlich das Tetraphenylphosphoniumkation gegen das Natriumkation ausgetauscht werden.

Detail-Vorschriften***Trans-tetraphenylphosphoniumtetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III),  
trans-Ph<sub>4</sub>P[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(im)<sub>2</sub>]***

<u>Ansatz:</u>	22.5 mg <i>trans</i> -HIm[RuCl <sub>4</sub> (im) <sub>2</sub> ]	(0.5 mmol)
	245 mg Tetraphenylphosphoniumiodid	(0.52 mmol)
	270 ml Methanol	

Zu einer Lösung von 225 mg (0.5 mmol) *Trans*-imidazolium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III), *trans*-HIm[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(im)<sub>2</sub>], in 270 ml Methanol werden 245 mg (0.52 mmol) Tetraphenylphosphoniumiodid fest zugegeben. Nach wenigen Sekunden beginnt eine Niederschlagsbildung. Die Suspension wird 10 min gerührt und die Präzipitation während weiterer 30 min bei -18°C vervollständigt. Der Niederschlag wird danach abgesaugt, zuerst mit 50 ml Methanol und danach 4 mal mit 40 ml Dichlormethan gewaschen. Die Substanz wird mehrere Tage bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 322 mg (90%) blaßorange hygroskopische Mikrokristalle; Zers.P.: 308°C.

Elementaranalyse: C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>PRu / M<sub>r</sub> = 718.43

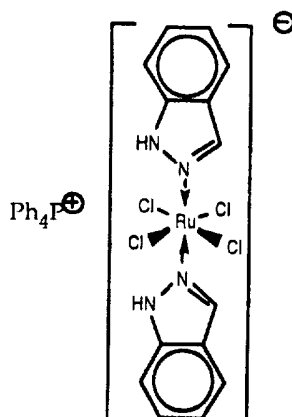
ber.	C: 50.15	H: 3.93	Cl: 19.74	N: 7.80	P: 4.31	Ru: 14.07
gef.	C: 49.81	H: 4.03	Cl: 19.64	N: 7.85	P: 7.85	Ru: -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO(d<sub>6</sub>)) δ: 7.79 (s, 8H, *H*-ph.), 7.73 (s, 4H, *H*-ph.), 7.69 (s, 4H, *H*-ph.), -2.8 (s, b, 2H, *NH*), -7.9 (s, b, 2H, 2-*H*).

IR, (4400 - 400 cm<sup>-1</sup>, KBr) ν, cm<sup>-1</sup>: 3436 b, 3201 s, 1442 vs, 1110 vs, 1060 vs, 755 s, 724 vs, 692 s, 533 s.

UV, (250 - 800 nm, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (50/50)) λ<sub>max</sub>, nm (ε, l<sup>\*</sup>mol<sup>-1</sup>\*cm<sup>-1</sup>): 268 nm (5.4 \* 10<sup>3</sup>), 275 nm (4.6 \* 10<sup>3</sup>), 355 nm (3.3 \* 10<sup>3</sup>), 403 nm (0.6 \* 10<sup>3</sup>).

***Trans*-tetraphenylphosphonium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III),  
*trans*-Ph<sub>4</sub>P<sup>+</sup>[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>**



**Ansatz:** 149 mg *trans*-HInd[RuCl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>] (0.25 mmol)  
188 mg Tetraphenylphosphoniumchlorid (0.50 mmol)  
500 ml Wasser

149 mg *Trans*-indazolium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III), *trans*-HInd[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>], werden über 1 h in 500 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Es bildet sich über der orangefarbenen Lösung ein Film aus noch ungelösten Bestandteilen aus. 188 mg Tetraphenylphosphoniumchlorid (0.5 mmol) werden als Feststoff zur Lösung hinzugegeben. Die Präzipitation beginnt kurz darauf, über Nacht wird weiter gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und das noch inhomogene Präzipitat mehrfach mit H<sub>2</sub>O gewaschen, um Reste von Ph<sub>4</sub>PCl zu entfernen. Danach wird das Produkt in 35 ml Aceton gelöst und das Produkt von noch vorhandenem *trans*-HInd[RuCl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>] durch Fällung mit 140 ml Diethylether abgetrennt. Der orangefarbene Überstand wird verworfen. Das Produkt wird zuerst mit 50 ml Diethylether /Aceton (4:1), danach je 50 ml im Verhältnis 3:1, 2:1 und 30 ml im Verhältnis 1:1 (kalt) gewaschen. Die Substanz wird mehrere Tage im Hochvakuum bei 80°C getrocknet.

**Ausbeute:** 152 mg (74%), quittegelbes Kristallpulver, hygroskopisch, Zers.P.: 238°C.

**Elementaranalyse:** C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>PRu / M<sub>r</sub> = 818.56

ber.	C: 55.76	H: 3.94	Cl: 17.33	N: 6.84	P: 3.78	Ru: 12.35
gef.	C: 55.42	H: 3.97	Cl: 17.58	N: 6.77	P: 3.86	Ru: -

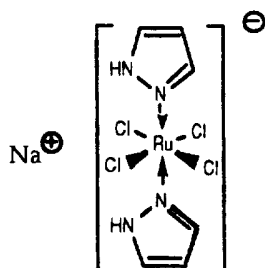
$^1\text{H-NMR}$ , (DMSO( $d_6$ ))  $\delta$ : 7.94 (s, b, 2H, *H*-ph.), 7.77 (s, 12H, *H*-ph.), 7.70 (s, 6H, *H*-ph.), 4.38 (s, b, 2H, 5-*H*-Ind, 6-*H*-Ind), 3.22 (m, 2H, 4-*H*-Ind, 5-*H*-Ind).

$\text{IR}$ , (4400 - 400  $\text{cm}^{-1}$ , KBr) ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312 b, 3058 m, 1625 s, 1438 vs, 1355 s, 1244 m, 1108 vs, 998 m, 959 m, 755 s, 724 vs, 690 s, 665 s, 528 vs.

$\text{UV}$ , (250 - 800 nm,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ( $\lambda_{\text{max}}$ , nm ( $\epsilon$ ,  $l \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ): 268 ( $14 \cdot 10^3$ ), 276 ( $15 \cdot 10^3$ ), 291 ( $16 \cdot 10^3$ ), 304 ( $17 \cdot 10^3$ ), 383 ( $5.4 \cdot 10^3$ ), 445 ( $0.6 \cdot 10^3$ ).

***Trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III),**  
 **$\text{Na}[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{im})_2]$**

***trans*-**



<b><u>Ansatz:</u></b>	359 mg <i>trans</i> -HIm[RuCl <sub>4</sub> (im) <sub>2</sub> ]	(0.50 mmol)
	205 mg Natriumtetraphenylborat	(0.60 mmol)
	60 ml Methanol	

In 60 ml Methanol (kalt) wird Natriumtetraphenylborat ( $\text{Na}[(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{B}]$ , 205 mg, 0.60 mmol) gelöst und direkt danach *Trans*-tetraphenylphosphonium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III), *trans*-Ph<sub>4</sub>P[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(im)<sub>2</sub>], als Feststoff hinzugegeben. Die gelblich-weiße Suspension wird 5 min gerührt und die Umfällung unter Hinzunahme eines Ultraschallbads beschleunigt. Man läßt den neu gebildeten weißen Niederschlag aus Tetraphenylphosphoniumtetraphenylborat kurz sich absetzen und filtriert die orangefarbene Lösung über einen Glasfiltertiegel ab. Dabei tropft die methanolische Lösung direkt in 300 ml Diethylether als Vorlage. Die erneute Präzipitation vervollständigt man 30 min bei  $-18^\circ\text{C}$  und filtriert das orangefarbene Produkt, das anschließend mit 10 ml Diethylether, 2 x 10 ml Dichlormethan und 5 ml eisgekühltem Aceton gewaschen wird, ab. Durch Zugabe von wenigen ml eisgekühltem Methanol auf den Glasfiltertiegel wird das

Produkt gelöst und tropft zur Umfällung erneut in 250 ml Diethylether als Vorlage. Die erneute Präzipitation aus einer milchigen Lösung wird bei  $-18^{\circ}\text{C}$  vervollständigt. Das ockerfarbene Produkt wird auf einer Mikrofilternutsche gesammelt und erneut mit Dichlormethan und wenig eiskaltem Aceton gewaschen. Es ist wichtig, daß das Lösen in Methanol jeweils so kurz wie möglich erfolgt, da sich unter Zersetzung des Komplexanions  $[\text{RuCl}_3(\text{im})_2(\text{MeOH})]$  (orange-farben) bildet. Das Produkt wird mehrere Tage bei  $80^{\circ}\text{C}$  im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 119 mg (58%) eines ockerfarbenen hygroskopischen Feststoffes, Zers.-P.:  $> 280^{\circ}\text{C}$ .

Elementaranalyse:

$\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_4\text{NaRu} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} / M_r = 411.04$

ber. C: 17.53 H: 2.21 Cl: 34.50 N: 13.63 Na: 5.59 O: 1.95 Ru: 24.59

gef. C: 17.75 H: 2.30 Cl: 34.11 N: 13.31 Na: - O: - Ru: -

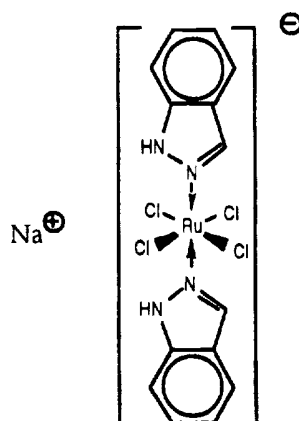
$^1\text{H-NMR}$ , (DMSO( $d_6$ ))  $\delta$ : -3.1 (s, b, 2H, NH), -8.1 (s, b, 2H, 2-H);  
( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : -5.3 (s, 2H, 4-H), -14.9 (s, b, 5-H), -20.2 (s, b, 2-H).

IR, (4400 - 400  $\text{cm}^{-1}$ , KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3380 s, 3155 m, 1629 b, 1096 s, 1061 vs, 758 b, 656 s, 608 s.

UV, (200 - 800 nm,  $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$ , nm ( $\epsilon$ ,  $l \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ): 235 ( $11 \cdot 10^3$ ), 349 ( $3.1 \cdot 10^3$ ), 396 ( $0.5 \cdot 10^3$ ).

**Trans-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III),  
Na[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>]**

*trans-*



<u>Ansatz:</u>	224 mg <i>trans</i> -Ph <sub>4</sub> P[RuCl <sub>4</sub> (ind) <sub>2</sub> ]	(0.275 mmol)
	113 mg Natriumtetraphenylborat	(0.33 mmol)
	10 ml Methanol	

Natriumtetraphenylborat (Na[(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>B]), 113 mg, 0.33 mmol) wird in 10 ml Methanol gelöst. 224 mg (0.275 mmol) *Trans*-tetraphenylphosphonium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III), *trans*-Ph<sub>4</sub>P[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>], werden fest hinzugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag aus Tetraphenylphosphoniumtetraphenylborat, der kurz darauf über eine Mikrofilternutsche abgetrennt wird. Das Filtrat läßt man dabei direkt in eine Vorlage aus 25 ml Diethylether und 100 ml Petrolether 40/60 tropfen. Die dabei beginnende Fällungsreaktion, bei der das Produkt karmesinrot ausfällt, vervollständigt man durch Zugabe von weiteren 150 ml Petrolether. Die Präzipitation wird über 30 min bei -18°C vervollständigt und die ausgefallenen roten Flocken mit einer Glaspipette vom Kolbenboden abgezogen. In einer Mikrofilternutsche (Frittengröße 3, Ø 1 cm) wird das Produkt gesammelt und zuerst mit 10 ml Petrolether und anschließend mit reichlich Dichlormethan gewaschen. Die Trocknung erfolgt über mehrere Tage bei 80°C am Hochvakuum.

Ausbeute: 116 mg (84%) eines dunkelbraunen hygroskopischen Pulvers, Zers.-P.: > 290°C.

Elementaranalyse:  $C_{14}H_{12}Cl_4N_4NaRu$  /  $M_r = 502.15$

ber. C: 33.48 H: 2.41 Cl: 28.24 N: 11.15 Na: 4.59 Ru: 20.13

gef. C: 33.36 H: 2.55 Cl: 28.11 N: 11.02 Na: - Ru: -

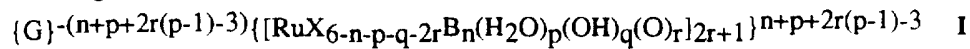
$^1H$ -NMR, (DMSO( $d_6$ ))  $\delta$ : 4.33 (s, b, 2H, ), 3.14 (s, 3H, );  
( $D_2O$ ) d: 3.23 (s, b, 3H, 5-*H*), 2.68 (s, b, 2H, 6-*H*), 2.31 (s, b,  
3H, 4-*H*), 1.49 (s, b, 2H, 7-*H*).

IR, (4400 - 400  $cm^{-1}$ , KBr) v,  $cm^{-1}$ : 3342 vs, 1626 vs, 1509 m, 1356 vs, 1241  
s, 1084 s, 964 m, 745 vs, 658 s, 435 w.

UV, (200 - 800 nm,  $H_2O$ )  $\lambda_{max}$ , nm ( $\epsilon$ ,  $l * mol^{-1} * cm^{-1}$ ): 237 ( $17 * 10^3$ ), 287  
( $20 * 10^3$ ), 357 ( $4.4 * 10^3$ ), 419 ( $1.2 * 10^3$ ).

**Patentansprüche**

1. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel I



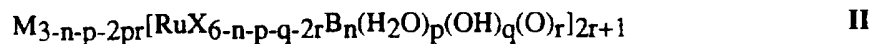
wobei

$$n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$$

- G ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus,  
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,  
 X Halogenide, Pseudohalogenide,  $HCO_3^-$ ,  $RCOO^-$  mit R=Alkyl, Alkenyl, mit 1 bis 6 C-Atomen, (substituiert u. unsubstituiert), Aryl (substituiert u. unsubstituiert),  
 n 1, 2 oder 3, jedoch  $n+p \neq 3$ ,  
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls  $r=0.5$ ,  
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls  $r=0.5$ ,  $\sum n, p, q \leq 6$  und  
 r 0 oder 0.5 ist,

bedeuten.

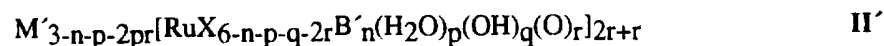
2. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel II



wobei

- M ein Alkalimetallkation oder Ammonium,  
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,  
 X Halogen, bevorzugt Chlorid oder Bromid,  
 n 1 oder 2,  
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls  $r=0.5$ ,  
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls  $r=0.5$  und  
 r 0 oder 0.5 ist.

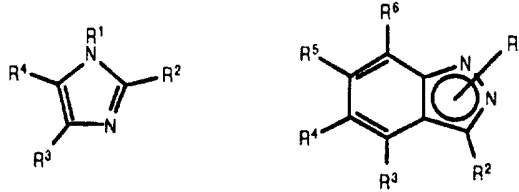
3. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel II'



wobei

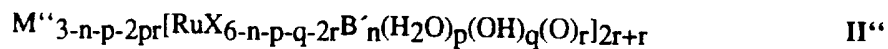
- M' Lithium, Natrium, Kalium und Ammonium,  
 B' 1H-Indazol oder 1H-Imidazol und deren Derivate,  
 X Chlor,  
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls r=0.5, jedoch 0 wenn q≠0,  
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls r=0.5, jedoch 0 wenn p≠0,  
 n und r die vorstehende Bedeutung haben.

B':



R<sup>1</sup> ..... R<sup>6</sup>=H, Alkyl, Alkenyl u. Aryl, mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert

4. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel II''



wobei

M'' Natrium, B', X, n, p, q und r die vorstehende Bedeutung haben.

5. Arzneimittelzubereitungen enthaltend *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III), *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III).

6. Verfahren zur Herstellung nach den Ansprüchen 2, 3, oder 4 dadurch gekennzeichnet, daß man II, II' und II'' durch Austausch von (BH) bzw. (B'H) gegen M, M' bzw. M'' aus (BH)<sub>3-n-p-2pr</sub>[RuX<sub>6-n-p-q-2r</sub>B<sub>n</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>(OH)<sub>q</sub>(O)<sub>r</sub>]<sub>2r+1</sub> bzw. (B'H)<sub>3-n-p-2pr</sub>[RuX<sub>6-n-p-q-2r</sub>B'<sub>n</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>(OH)<sub>q</sub>(O)<sub>r</sub>]<sub>2r+r</sub> erhält, wobei B, B', M, M', M'' die in 2, 3 oder 4 angegebenen Bedeutungen haben.

7. Verfahren zur Herstellung von *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III) und *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III).

8. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
9. Sterile wäßrige Lösungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
10. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung von Krebskrankheiten.
11. Verfahren zur Behandlung von Krebskranken, umfassend die Verabreichung einer Menge einer Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, die ausreichend ist, die mit der Krebstherapie verbundenen Schmerzen und Leiden zu erleichtern.
12. Arzneimittelzubereitungen umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und 0.1 bis 99.5 Gew.% von mindestens einer in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Komplexverbindungen.