



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 05 028 T2 2005.08.18

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 294 732 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 05 028.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB01/02824

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 945 472.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/002572

(86) PCT-Anmeldetag: 26.06.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 10.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 26.03.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.08.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 18.08.2005

(51) Int Cl.⁷: C07F 15/00

A61K 33/24, A61P 35/04

(30) Unionspriorität:

0016052 30.06.2000 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

The University Court of the University of
Edinburgh, Edinburgh, GB

(72) Erfinder:

MORRIS, Robert Edward, Balintemple, Cork, IE;
SADLER, John, Peter, Penicuik EH26 8LW, GB;
JODRELL, Duncan, Edinburgh EH12 8UB, GB;
CHEN, Haimei, Edinburgh EH16 5QA, GB

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(54) Bezeichnung: RUTHENIUM (II) VERBINDUNGEN IN DER KREBSBEHANDLUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Ruthenium(II)-Verbindungen, ihren Einsatz in der Medizin, insbesondere zur Behandlung und/oder Verhinderung von Krebs, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Bestimmte Ruthenium(II)-Komplexe wurden zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs vorgeschlagen. Die US 4980473 offenbart beispielsweise 1,10-Phenanthrolinkomplexe von Ruthenium(II) und Kobalt(III), die angeblich nützlich bei der Behandlung von Tumorzellen in einem Patienten sind.

[0003] Einige andere Ruthenium(II)- und Ruthenium(III)-Komplexe, an denen Antitumoraktivität nachgewiesen wurde, sind in Guo et al., Inorganica Chimica Acta 273, 1–7 (1998), erwähnt, insbesondere trans-[RuCl₂(DMSO)₄]⁺, trans-[RuCl₂(imidazol)₂]⁺ und trans-[RuCl₄(indazol)₂]⁺. Guo et al. offenbaren, dass das interessanteste Merkmal dieser Komplexe ihre antimetastatische Aktivität ist. Clarke et al. haben die Antikrebsaktivität, vor allem die antimetastatische Aktivität, von Rutheniumkomplexen untersucht: Chem. Rev. 99, 2511–2533 (1999). Auch Sava hat sich in "Metal Compounds in Cancer Therapy", S. 65–91, S. P. Fricker (Hrsg.), Chapman und Hall, London (1994), mit der antimetastatischen Aktivität befasst.

[0004] Dale et al., Anti-Cancer Drug Design 7, 3–14 (1992), beschreibt einen Metronidazolkomplex von Ruthenium(II), nämlich $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{RuCl}_2(\text{metronidazol})]$, und seine Wirkung auf DNA und die Wachstumsgeschwindigkeiten von *E. coli*. Metronidazol macht hypoxe Tumorzellen empfindlich gegenüber Strahlung und scheint ein wesentliches Element der Komplexe gemäß Dale et al. zu sein. In Dale et al. gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Komplexe in Abwesenheit des Metronidazolliganden überhaupt wirksam wären.

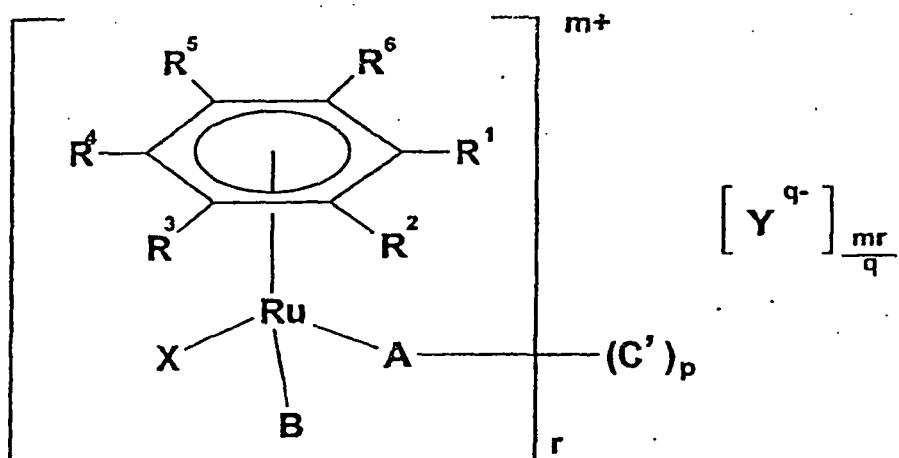
[0005] Krämer et al., Chem. Eur. J. 2, Nr. 12, 1518–1526 (1996), offenbaren Halbsandwich-Komplexe von Ruthenium mit Aminoestern.

[0006] Beasley et al. (Organometallics 12, 4599–4606 (1993)) offenbaren die Komplexierung von 1,4,5,8,9,10-Hexahydroanthracen (HHA) an spezifische Eisen- oder Rutheniumverbindungen, insbesondere hydroaromatische Rutheniumverbindungen, die mit Ru($\eta^6\text{-THA}$)Cl₂(DMSO) verwandt sind (THA = 1,4,9,10-Tetrahydroanthracen), und Ru₃(CO)₁₂-katalysierte HHA-Umgruppierungen.

[0007] Es besteht Bedarf an neuen Antikrebsverbindungen, die als Alternativen zu den derzeit verfügbaren Verbindungen verwendet werden können.

[0008] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Klasse von Ruthenium(II)-Komplexen mit Antitumoraktivität bereit.

[0009] Gemäß vorliegender Erfindung wird eine Ruthenium(II)-Verbindung der Formel (I) bereitgestellt:



(I)

worin R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, eine gesättigte oder ungesättigte, carbocyclische oder heterocyclische Gruppe repräsentieren, die bis zu drei 3- bis 8-gliedrige, carbocyclische oder

heterocyclische Ringe enthält, wobei jeder carbocyclische oder heterocyclische Ring mit einem oder mehreren anderen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringen) kondensiert sein kann; und worin jeder der Ringe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppe(n) substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Halogen, Carboxy, Carboxyester, Carboxyamid, Sulfonat, Sulfonamido oder Alkylether;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H, Alkyl, -CO₂R', Aryl oder Alkylaryl repräsentieren, wobei die letzten beiden Gruppen gegebenenfalls am aromatischen Ring substituiert sind;

R' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

X Halogen, H₂O, (R')(R'')S(O), R' CO₂⁻ oder (R')(R'')C=O ist, wobei R'' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

Y ein Gegenion ist;

m gleich 0 oder 1 ist;

q gleich 1, 2 oder 3 ist;

C' C₁- bis C₁₂-Alkylen ist, gegebenenfalls in oder an der Alkylenkette substituiert, das an zwei A-Gruppen gebunden ist;

p gleich 0 oder 1 ist und r gleich 1 ist, wenn p gleich 0 ist, und r gleich 2 ist, wenn p gleich 1 ist; und

A und B jeweils unabhängig voneinander O-Donor-, N-Donor- oder S-Donor-Liganden sind und eines von A und B Halogen sein kann, für den Einsatz in der Medizin.

[0010] Weiter bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Ansprüchen 2 bis 12 definiert.

[0011] Geeigneterweise sind A und B jeweils unabhängig voneinander N-Donor-Nitrilliganden; oder B ist Halogen und A ist ein N-Donor-Pyridinligand, gegebenenfalls an einem oder mehreren der Kohlenstoffring(e) des Pyridinrings substituiert; oder B ist Halogen und A ist ein O-Donor-Carboxylatligand; oder B ist Halogen und A ist ein S-Donor-Sulfonylligand; oder p ist 0, A ist NR⁷R⁸ und B ist NR⁹R¹⁰, worin R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H oder Alkyl repräsentieren und A und B durch eine Alkylenkette verbunden sind, gegebenenfalls in oder an der Alkylenkette substituiert; oder p ist 1, A ist NR⁷ und B ist NR⁹R¹⁰, worin R⁷, R⁹ und R¹⁰ wie oben definiert sind, und A und B sind durch eine Alkylenkette verbunden, die gegebenenfalls substituiert ist.

[0012] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Form von Solvaten und/oder Prodrugs vorliegen. Prodrugs sind Varianten der Verbindungen der Erfindung, die in vivo in Verbindungen der Formel (I) übergeführt werden können.

[0013] Die Verbindungen der Formel (I) können ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen. Wenn die Verbindungen der Formel (I) ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen, können sie in Form eines Enantiomers vorliegen, in einem Enantiomer angereichert sein oder eine racemische Mischung sein.

[0014] Der Begriff "Alkyl" umfasst hierin C₁- bis C₆-Alkylgruppen, die verzweigt oder unverzweigt und geradkettig oder, wenn sie C₃- bis C₆-Gruppen sind, cyclisch sein können. Unverzweigte geradkettige Alkylgruppen umfassen beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl. Verzweigte geradkettige Alkylgruppen umfassen beispielsweise 2-Propyl, 2-Butyl und 2-(2-Methyl)propyl. Cyclische Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Alkylgruppen in den Verbindungen der Erfindung können gegebenenfalls substituiert sein. Substituenten umfassen eine oder mehrere weitere Alkylgruppe(n) und/oder einen oder mehrere weitere(n) Substituenten, wie beispielsweise Cyano, Nitro, Hydroxy, Halogenalkyl, -CO₂alkyl, Halogen, Thiol (SH), Thioether (z. B. S-Alkyl) und Sulfonat. Der Begriff "Alkylen" ist ähnlich wie der Begriff "Alkyl" definiert, umfasst jedoch C₂- bis C₁₂-Gruppen und ist eine zweiseitige Spezies mit Resten, die durch zwei oder mehrere (z. B. zwei bis zwölf) Kohlenstoffatome getrennt sind, die in einer Kette verbunden sind. Vorzugsweise sind die Alkylengruppen geradkettige Gruppen. Alkylengruppen sind gegebenenfalls in der Alkylenkette substituiert, vorzugsweise mit einer oder mehreren Phenyl- (z. B. 1-4-Phenyl) und/oder -CONR^{1a}-Gruppen und/oder -NR^{2a}-Gruppen, worin R^{1a} und R^{2a} unabhängig voneinander H, Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentieren. Vorzugsweise sind R^{1a} und R^{2a} H oder C₁- bis C₃-Alkyl.

[0015] Der Begriff "Aryl" umfasst hierin aromatische carbocyclische Ringe, wie beispielsweise Phenyl und Naphthyl, und heterocyclische Ringe, wie beispielsweise Pyridyl, Imidazolyl, Pyrrolyl und Furanyl. Arylgruppen können gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise Alkyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Halogenalkyl, -CO₂alkyl, Halogen, Thiol (SH), Thioether (z. B. S-Alkyl) und Sulfonat.

[0016] Der Begriff "Alkylaryl" bezeichnet Alkyle, die mit Aryl substituiert sind, z. B. Benzyl.

[0017] Der Begriff "Alkylether" bezeichnet Alkyl, das mit entweder -O- oder -S- substituiert ist (z. B. O-Alkyl).

[0018] Der Begriff "Halogen" bezeichnet einen Halogenrest, der aus Fluor, Chlor, Brom und Iod ausgewählt ist.

[0019] Der Begriff "Halogenalkyl" bezeichnet Alkyl, das mit einer oder mehreren Halogengruppen substituiert ist, z. B. Trifluormethyl.

[0020] Der Begriff "Carboxyester" bezeichnet $\text{-CO}_2\text{alkyl}$, $\text{-CO}_2\text{aryl}$, -OCOalkyl oder -OCOaryl , vorzugsweise $\text{-CO}_2\text{alkyl}$ oder -OCOalkyl .

[0021] Der Begriff "heterocyclischer Ring" bezieht sich hierin auf einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8- (vorzugsweise 5-, 6- oder 7-) gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der aromatisch oder nichtaromatisch sein kann und ein bis drei Heteroatome enthält, die unabhängig voneinander aus N, O und S ausgewählt sind, z. B. Indol.

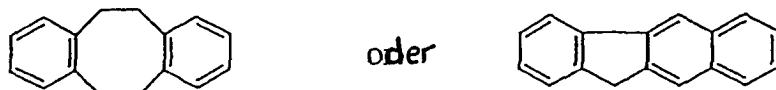
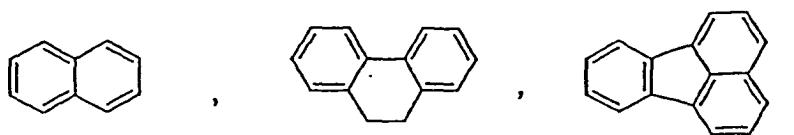
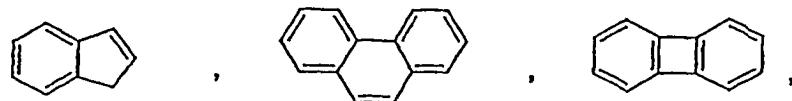
[0022] Der Begriff "carbocyclischer Ring" bezieht sich hierin auf einen gesättigten oder ungesättigten Ring, der aromatisch oder nichtaromatisch sein kann und 3 bis 8 Kohlenstoffatome (vorzugsweise 5 bis 7 Kohlenstoffatome) enthält, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0023] In einem Aspekt können R^1 und R^2 in Verbindungen der Formel (I) zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, ein ortho- oder perikondensiertes, carbocyclisches oder heterocyclisches Ringsystem repräsentieren.

[0024] R^1 und R^2 können zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, ein vollkommen carbocyclisches, kondensiertes Ringsystem bilden, wie beispielsweise ein Ringsystem, das 2 oder 3 kondensierte carbocyclische Ringe enthält, z. B. gegebenenfalls substituiertes, gegebenenfalls hydriertes Naphthalin oder Anthracen.

[0025] In einem weiteren Aspekt können R^1 und R^2 in Formel (I) zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, einen kondensierten tricyclischen Ring, wie beispielsweise Anthracen, oder ein mono-, di-, tri-, tetra- oder höher hydriertes Derivat von Anthracen repräsentieren. Beispielsweise können R^1 und R^2 in Formel (I) zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, Anthracen, 1,4-Dihydroanthracen oder 1,4,9,10-Tetrahydronaphthalen repräsentieren.

[0026] In einem weiteren Aspekt können R^1 und R^2 in Formel (I) zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, Folgendes darstellen:



[0027] In den Verbindungen der Formel (I) können R^3 , R^4 , R^5 und R^6 H repräsentieren.

[0028] In einem Aspekt repräsentieren A und B in den Verbindungen der Formel (I) beide $\text{R}^{11}\text{-CN}$. R^{11} ist Alkyl, vorzugsweise C_1 - bis C_3 -Alkyl, noch bevorzugter Methyl.

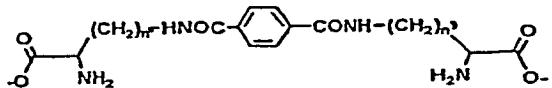
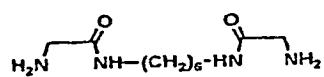
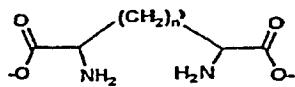
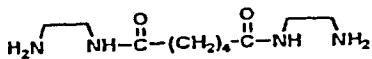
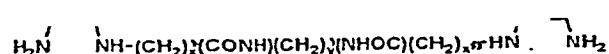
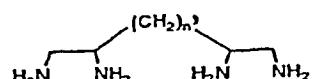
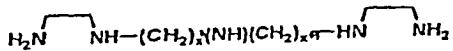
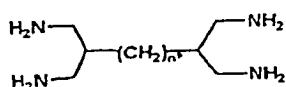
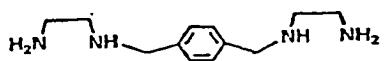
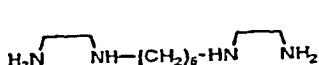
[0029] In einem Aspekt repräsentiert eines von A und B in den Verbindungen der Formel (I) eine $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{S(O)}$ -Gruppe und das andere Halogen, vorzugsweise Chlor. R^{12} und R^{13} sind Alkyl, vorzugsweise Methyl.

[0030] In einem weiteren Aspekt können A und B zusammen $\text{NR}^7\text{R}^8-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ repräsentieren, wobei R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind oder R^{14} - und R^{15} -Gruppen am gleichen Kohlenstoffatom oder an benachbarten Kohlenstoffatomen verknüpft sind, sodass ein carbocyclischer Ring gebildet wird, und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist. Vorzugsweise sind R^{14} und R^{15} beide Wasserstoff und n gleich 2 oder 3, noch bevorzugter 2. R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} sind vorzugsweise H oder Methyl, und noch bevorzugter sind R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} alle H.

[0031] Wenn R^8 in A vorhanden ist, ist p gleich 0. Wenn R^8 nicht vorhanden ist, dann ist p gleich 1 und C' nimmt den Platz von R^8 ein.

[0032] In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist R^8 in A nicht vorhanden, p ist gleich 1 und C' ist geradketiges C_4 - bis C_{10} -Alkylen (z. B. Hexylen). Verbindungen gemäß diesem Aspekt der Erfindung sind so genannte zweikernige Komplexe, die zwei Rutheniumatome pro Komplex umfassen.

[0033] Andere Beispiele für zweikernige Komplexe gemäß der Erfindung sind solche, in denen Paare von A und B zusammen mit dem Linker C' Folgendes repräsentieren:



worin n', n'', x', x'' und y' unabhängig voneinander ganze Zahlen von 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6, repräsentieren.

[0034] Y^{q-} in Verbindungen der Formel (I) ist ein Gegenion und nur in der Verbindung vorhanden, wenn der das Metallion enthaltende Komplex geladen ist. Y^{q-} ist vorzugsweise ein nichtnucleophiles Anion, wie beispielsweise PF_6^- .

[0035] R' und R'' sind vorzugsweise Alkyl. Insbesondere sind sowohl R' als auch R'' Methyl.

[0036] Eine spezielle Untergruppe von Verbindungen der Formel (I), die gegen resistente Zelllinien aktiv sein könnte, sind solche, in denen R³, R⁴, R⁵ und R⁶ alle H sind, R¹ und R² zusammen mit dem Phenylring, an den sie gebunden sind, ein gegebenenfalls hydriertes Anthracen-Ringsystem bilden (wie beispielsweise $\text{C}_{14}\text{H}_{14}$ oder $\text{C}_{14}\text{H}_{12}$), X Halogen ist, A und B N-Donor-Liganden sind, p gleich 0 ist, r gleich 1 ist, m gleich 1 ist und Y^{q-} ein nichtnucleophiles Ion, wie beispielsweise PF_6^- , ist. Vorzugsweise sind A und B beide NH₂-Gruppen, die durch eine $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkylenkette, noch bevorzugter eine C_2 -Alkylenkette, verbunden sind, d. h. A und B repräsentieren zusammen Ethyldiamin.

[0037] Verbindungen der Formel (I) sind für den Einsatz in der Medizin bestimmt. Genauer gesagt können Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung und/oder Verhinderung von Krebs verwendet werden.

[0038] Daher stellt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung gemäß vorliegender Erfindung (d. h. einer Verbindung der Formel (I)) bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Verhinderung von Krebs bereit.

[0039] Die Verbindungen der Erfindung können direkt gegen einen Tumor eingesetzt werden. Alternativ dazu oder zusätzlich können die Verbindungen zur Verhinderung oder Hemmung von Metastasen und/oder zur Abtötung von sekundären Tumoren eingesetzt werden. Es versteht sich, dass die Verhinderung oder Hemmung von Metastasen hierin im Begriff "Verhinderung von Krebs" eingeschlossen ist.

[0040] Verbindungen der Erfindung können wirksam bei der Behandlung und/oder Verhinderung von Tumoren eingesetzt werden, die durch Zellen verursacht werden, die resistent gegen andere cytotoxische Arzneimittel, wie beispielsweise cis-Platin, sind.

[0041] Außerdem stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine oder mehr Verbindungen) gemäß vorliegender Erfindung zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff(en) umfasst. Geeignete Hilfsstoffe umfassen Verdünnungsmittel und/oder Träger.

[0042] Die Verbindungen der Erfindung können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, einschließlich beispielsweise oral, parenteral (z. B. intramuskulär, intravenös oder subkutan), topisch, nasal oder mithilfe von langsam abgebenden Mikroträgerkügelchen. Geeignete Hilfsstoffe zur Verwendung in den pharmazeutischen Zusammensetzungen können Salzlösungen, steriles Wasser, Cremen, Salben, Lösungen, Gele, Pasten, Emulsionen, Lotionen, Öle, feste Träger und Aerosole umfassen.

[0043] Die Zusammensetzungen der Erfindung können in Einzeldosen oder kleineren Dosen formuliert werden, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln und Pastillen und in Behältern, welche die Zusammensetzung in einer zur parenteralen Verabreichung geeigneten Form enthalten.

[0044] Die spezifische Dosierung der Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung hängt von zahlreichen Faktoren ab, einschließlich der biologischen Aktivität der jeweiligen verwendeten Verbindung und des Alters, Körpergewichts und Geschlechts des Patienten. Der Patient kann ein Mensch oder ein Säugetier sein.

[0045] Die Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung können alleine oder in Kombination mit anderen Verbindungen verabreicht werden. Die anderen Verbindungen können biologische Aktivität aufweisen, welche die Aktivität der Verbindungen der Erfindung ergänzt, beispielsweise indem sie seine Wirkung bei der Abtötung von Tumoren verstärken oder Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den Verbindungen der Erfindung verringern.

[0046] In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Ruthenium(II)-Verbindungen gemäß den Ansprüchen 15 bis 32.

[0047] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 15 bis 32 bereit, welche die Reaktion einer Verbindung mit der Formel $[(\eta^6\text{-C}_6(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6))\text{RuX}_2]$, gegebenenfalls in Form eines Monomers oder Dimers, mit A und B umfasst, gegebenenfalls in Gegenwart von Y^{q-} , in einem für die Reaktion geeigneten Lösemittel, wobei $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{X}, \text{A}, \text{B}$ und Y wie oben für die Verbindungen der Erfindung definiert sind.

[0048] Geeignete Verbindungen der Formel $[(\eta^6\text{-C}_6(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6))\text{RuX}_2]$, die im Verfahren der Erfindung als Ausgangsmaterial (Ruthenium-Ausgangskomplexe) verwendet werden können, umfassen $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{RuCl}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{RuBr}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{Rul}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuBr}_2]_2$ und $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{Rul}_2]_2$, die gemäß den hierin offenbarten Verfahren hergestellt werden können.

[0049] Wenn A und B in den Verbindungen der Erfindung $\text{R}^{11}\text{-CN}$ sind, kann das Lösemittel für die Reaktion selbst $\text{R}^{11}\text{-CN}$ sein. Bevorzugte Reaktionsbedingungen umfassen das Rühren des oben beschriebenen Ruthenium-Ausgangskomplexes in $\text{R}^{11}\text{-CN}$ als Lösemittel bei 60°C , das Abfiltrieren des entstandenen NH_4Cl -Niederschlags und das Eindampfen des Filtrats, um das Produkt zu erhalten. Das Reaktionsgemisch umfasst eine Y^{q-} -Quelle, wie beispielsweise eine Verbindung der Formel $(\text{NH}_4^+)^{\text{Y}^{q-}}$, z. B. NH_4PF_6 .

[0050] Verbindungen der Formel (I), in denen A und B zusammen $\text{NR}^7\text{R}^8-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder $\text{NR}^9\text{R}^{10}-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^7-\text{C}'-\text{NR}^7-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ repräsentieren, können gemäß dem Verfahren der Erfindung hergestellt werden, indem der Ruthenium-Ausgangskomplex in Gegenwart eines leichten Überschusses an $\text{NR}^7\text{R}^8-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ bzw. einer äquivalenten Molemge $\text{NR}^9\text{R}^{10}-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^7-\text{C}'-\text{NR}^7-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ in einem geeigneten Lösemittel, vorzugsweise einem alcoholschen Lösemittel, wie z. B. Methanol, gerührt wird. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (z. B. 30°C bis 90°C) durchgeführt werden, bis eine ausreichende Menge des Produkts vorhanden ist; gegebenenfalls nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch umfasst eine Y^q -Quelle, wie beispielsweise eine Verbindung der Formel $(\text{NH}_4^+)^{\text{Y}^q-}$, z. B. NH_4PF_6 .

[0051] Verbindungen der Formel (I), in denen A oder B eine N-Donor-Pyridinligand ist, können gemäß dem Verfahren der Erfindung erhalten werden, indem ein Gemisch aus dem Ruthenium-Ausgangskomplex und einem Überschuss Pyridinverbindung (wie z. B. einem 1,5- bis 3fachen molaren Überschuss) in einem geeigneten Lösemittel, wie z. B. Benzol, erhitzt wird, bis eine ausreichende Menge des Produkts gebildet ist. Die Reaktion kann unter Rückflussbedingungen durchgeführt werden.

[0052] Verbindungen der Formel (I), in denen A oder B ein S-Donor-Sulfonylligand ist, können gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung erhalten werden, indem der Ruthenium-Ausgangskomplex in einem Lösemittel aus der Sulfonylverbindung, z. B. Dimethylsulfoxid, gelöst und die resultierende farbige Lösung mit einem geeigneten Lösemittel, z. B. Diethylether, diffundiert wird.

[0053] Der Niederschlag, der beim Verfahren der Erfindung gebildet wird, umfasst die Verbindung der Erfindung oder besteht aus dieser. Die Verbindung der Erfindung kann aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, indem der Niederschlag von der flüssigen Phase abgetrennt wird (z. B. durch Filtration) und dann das Lösemittel vom Niederschlag entfernt wird (z. B. unter reduziertem Druck). Der so erhaltene Feststoff, der die Verbindung der Erfindung umfasst oder aus dieser besteht, kann gegebenenfalls gereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisierung aus einem geeigneten Lösemittel (einschließlich, für bestimmte Verbindungen der Erfindung, Acetonitril oder Acetonitril/Ether (worin A und B $\text{R}^{11}-\text{CN}$ sind und R^{11} Methyl ist) und Methanol/Ether).

[0054] Die folgenden nichteinschränkenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung.

Beispiele

A. Synthese

Allgemein

[0055] Ethylendiamin wurde frisch über Na destilliert und Ethanol und Methanol über P_2O_5 getrocknet. Tetrahydrofuran (THF) wurde durch Destillation aus Na-Benzophenon getrocknet.

Ausgangsmaterialien

Herstellung von 1,4,5,8,9,10-Hexahydroanthracen ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}$)¹

[0056] Anthracen (4,0 g, 22,4 mmol) wurde in frisch getrocknetem THF (200 ml) und Ethanol (40 ml) gelöst. Dieses Gemisch wurde zu flüssigem NH_3 (500 ml) zugesetzt, das unter Argon in einen mit einem Dewar-Kühler, einem Kühlbad (Trockeneis/Aceton) und einem mechanischen Rührer ausgestatteten 1-l-Kolben kondensiert worden war. Natrium (10,40 g, 0,45 mol) wurde in kleinen Mengen über einen Zeitraum von 20 min zugesetzt. Nach weiteren 50 min Rühren bei -60°C wurde das Kühlbad entfernt, und das Ammoniak wurde unter Röhren unter einem Argonstrom verdampfen gelassen. Zum Rückstand wurden langsam 50 ml Wasser zugesetzt, um den Überschuss an Natrium zu zersetzen, und dann noch einmal 150 ml. Das Ganze wurde mit Diethylether (4 × 250 ml) extrahiert, und die vereinigten Etherphasen wurden mit einer gesättigten NaCl -Lösung (2 × 250 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Entfernen von Diethylether auf einem Rotationsverdampfer ergab einen weißen Feststoff. Dieser wurde zuerst aus Benzol : Chloroform (1 : 1) und dann aus Benzol umkristallisiert (2×), um ein weißes Nadelprodukt zu erhalten, das eine Reinheit von 98% aufwies, wie durch $^1\text{H-NMR}$ bestimmt wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 1,54 g, 8,36 mmol, 37,3%.

Herstellung von 1,4,9,10-Tetrahydroanthracen ($C_{14}H_{14}$)²

[0057] In 300 ml THF gelöstes 9,10-Dihydroanthracen (5,0 g, 27,74 mmol) wurde zu refluxierendem Ammoniak zugesetzt, das unter Argon in einen mit einem Dewar-Kühler, einem Kühlbad (Trockeneis/Aceton) und einem mechanischen Rührer ausgestatteten 1-l-Kolben kondensiert worden war. Li-Draht (0,48 g, 69,35 mmol) wurde in kleinen Stücken über einen Zeitraum von 20 min zugesetzt. Nachdem das Ganze 4 h lang unter Röhren refluxiert worden war, wurden zum Reaktionsgemisch 60 ml Ethanol und 120 ml Wasser zugesetzt, wonach das Ammoniak verdampfen gelassen wurde. Das Ganze wurde mit Diethylether (2 × 250 ml) extrahiert, und die vereinigten Ether-Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (1 × 250 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Entfernen von Ether auf einem Rotationsverdampfer ergab einen hellgelben Feststoff, der aus Benzol umkristallisiert wurde (2×), um den Großteil des Hexahydroanthracens ($C_{14}H_{16}$) als weiße Nadeln zu entfernen. Eine weitere Umkristallisierung aus Aceton ergab weiße Plättchen aus Tetrahydroanthracen ($C_{14}H_{14}$), das eine Reinheit von 97% aufwies, wie durch 1H -NMR bestimmt wurde. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Ausbeute: 1,5 g, 8,23 mmol, 29,7%.

Herstellung von $[(\eta^6-C_{14}H_{14})RuCl_2]_2$ ³

[0058] 1,4,5,8,9,10-Hexahydroanthracen (1,0 g, 5,43 mmol) wurde zu einer filtrierten Lösung von $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0,84 g, 3,18 mmol) in trockenem Ethanol (60 ml) zugesetzt. Die Reaktion wurde 48 Stunden lang unter Argon rückflusserhitzt. Eine Filtration des warmen Reaktionsgemisches ergab einen gelb-braunen Feststoff, der mit ein wenig Ethanol und dann mit Diethylether (4 × 10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute: 0,96 g, 1,36 mmol, 8,5%.

Herstellung von $[(\eta^6-C_{14}H_{12})RuCl_2]_2$

[0059] 1,4,9,10-Tetrahydroanthracen (0,45 g, 2,49 mmol) wurde zu einer filtrierten Lösung von $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0,48 g, 1,83 mmol) in trockenem Ethanol (45 ml) zugesetzt. Die Reaktion wurde 48 Stunden lang unter Argon rückflusserhitzt. Eine Filtration des warmen Reaktionsgemisches ergab einen braunen Feststoff, der mit ein wenig Ethanol und dann mit Diethylether (4 × 10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute: 0,57 g, 0,81 mmol, 88,5%.

Beispiel 1

Herstellung von $[(\eta^6-C_{14}H_{14})RuCl(en)]^+PF_6^-$

[0060] $[(\eta^6-C_{14}H_{14})RuCl_2]_2$ (0,205 g, 0,289 mmol) wurde in trockenem Methanol (25 ml) unter Argon bei 60°C gerührt. Ethylen diamin(en) (48 µl, 0,75 mmol) wurde auf einmal zugesetzt. Die Reaktion wurde bei 60°C 3 h lang gerührt und filtriert, wonach NH_4PF_6 (0,4 g, 2,45 mmol) zugesetzt wurde. Das Volumen wurde auf einem Rotationsverdampfer auf etwa 6 ml verringert. Nachdem das Ganze über Nacht bei 4°C stehen gelassen worden war, wurde gelber mikrokristalliner Feststoff gewonnen, der mit ein wenig Methanol und dann mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Dann wurde er aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,1 g, 0,19 mmol, 32,9%.

$C_{16}H_{22}ClF_6N_2PRu$ (523,85) ber. %C = 36,68 %H = 4,23 %N = 5,35
gef. %C = 36,20 %H = 4,17 %N = 5,34

Beispiel 2

Herstellung von $[(\eta^6-C_{14}H_{14})RuCl_2(DMSO)]^3$

[0061] $[(\eta^6-C_{14}H_{14})RuCl_2]_2$ (0,05 g, 0,07 mmol) wurde in Dimethylsulfoxid (2 ml) gelöst und filtriert, um eine tiefrote Lösung zu erhalten. Eine langsame Diffusion von Diethylether in diese Lösung führte zur Bildung von brillanten Kristallen, die für eine Röntgenbeugung geeignet waren. Die Kristalle wurden gewonnen und gründlich mit Diethylether (4 × 10 ml) gewaschen.

Ausbeute: 0,03 g, 0,07 mmol, 49,5%.

$C_{16}H_{20}Cl_2ORuS$ (432,37) ber. %C = 44,45 %H = 4,66
gef. %C = 44,41 %H = 4,51

Beispiel 3

Herstellung von $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{RuCl}(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+\text{PF}_6^-$

[0062] $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{RuCl}_2]_2$ (0,10 g, 0,144 mmol) wurde in 10 ml Acetonitril suspendiert. NH_4PF_6 (47,1 mg, 0,288 mmol) in 2 ml Acetonitril wurden auf einmal zugesetzt. Die Reaktion wurde bei 60°C gerührt, wobei keine speziellen Vorkehrungen getroffen wurden, um Luft auszuschließen. Nach 48 h wurde ein blassbrauner Niederschlag abfiltriert, und ein oranges Filtrat wurde eingedampft, um einen orangen Feststoff zu erhalten. Dieser wurde aus Acetonitril/Ether umkristallisiert, um orange Kristalle zu erhalten.

Ausbeute: 0,13 g, 0,238 mmol, 82,8%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{PRu}$ (545,86) ber. %C = 39,60 %H = 3,69 %N = 5,13
gef. %C = 39,17 %H = 3,48 %N = 5,47

Beispiel 4

Herstellung von $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}(\text{en})]^+\text{PF}_6^-$

[0063] $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}_2]_2$ (0,10 g, 0,142 mmol) wurde in 10 ml trockenem Methanol unter Argon bei 60°C gerührt. Ethyldiamin(en) (24 µl, 0,359 mmol) wurde auf einmal zugesetzt. Die Reaktion wurde bei 60°C 5 h lang gerührt und filtriert. Das Volumen wurde auf einem Rotationsverdampfer auf etwa 4 ml verringert, und dann wurde eine Lösung von NH_4PF_6 (0,20 g, 1,227 mmol) in 2 ml Methanol zugesetzt. Ein gelber Feststoff wurde aus dem Lösungsgemisch ausgefällt, als diese kurz geschüttelt wurde. Nachdem das Ganze über Nacht bei 4°C stehen gelassen worden war, wurde dieser Feststoff gewonnen, mit ein wenig Methanol und dann mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Dann wurde er aus Benzylalkohol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,1 g, 0,19 mmol, 67,5%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{PRu}$ (521,83) ber. %C = 36,82 %H = 3,86 %N = 5,37
gef. %C = 36,50 %H = 3,85 %N = 5,38

Beispiel 5

Herstellung von $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}_2(\text{DMSO})]$

[0064] $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}_2]_2$ (0,05 g, 0,07 mmol) wurde in Dimethylsulfoxid (1 ml) gelöst und filtriert, um eine rosarote Lösung zu erhalten. Eine langsame Diffusion von Diethylether in diese Lösung führte zur Bildung von brillantroten Kristallen, die für eine Röntgenbeugung geeignet waren. Die Kristalle wurden gewonnen und gründlich mit Diethylether (3 × 10 ml) gewaschen.

Ausbeute: 0,025 g, 0,058 mmol, 41,4%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{ORuS}$ (430,35) ber. %C = 44,65 %H = 4,21
gef. %C = 44,08 %H = 4,18

Beispiel 6

Herstellung von $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}(\text{CH}_3\text{CN})_2]^+\text{PF}_6^-$

[0065] $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{12})\text{RuCl}_2]_2$ (0,10 g, 0,142 mmol) wurde in 10 ml Acetonitril suspendiert. NH_4PF_6 (48,6 mg, 0,298 mmol) in 2 ml Acetonitril wurden auf einmal zugesetzt. Die Reaktion wurde bei 60°C gerührt, wobei keine speziellen Vorkehrungen getroffen wurden, um Luft auszuschließen. Nach 25 h wurde ein blassbrauner Niederschlag abfiltriert, und ein oranges Filtrat wurde eingedampft, um einen orangen Feststoff zu erhalten. Dieser wurde aus Acetonitril/Ether umkristallisiert, um orange Kristalle zu erhalten.

Ausbeute: 0,125 g, 0,23 mmol, 81%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{PRu}$ (543,85) ber. %C = 39,75 %H = 3,34 %N = 5,15
gef. %C = 39,42 %H = 3,33 %N = 5,14

Beispiel 7

Herstellung von $\{[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{RuCl}]_2[\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\text{-N,N',N'',N'''}\}^{2+}\cdot 2\text{PF}_6^-$

[0066] Das Ausgangsmaterial $[(\eta^6\text{-C}_{14}\text{H}_{14})\text{RuCl}_2]_2$ wurde wie oben beschrieben hergestellt. Ethyldiamin und Triethylamin wurde frisch über Na destilliert. Tetrahydrofuran (THF) wurde durch Destillation aus Na-Benz-

phenon getrocknet. Triphenylmethylchlorid (99%) und Adipoylchlorid (98%) wurden von Acros Chemical Co. bezogen. Alle anderen waren AR-rein und wurden wie erhalten verwendet.

(a) N-Tritylethyldiamin

[0067] Eine Lösung von Tritylchlorid (5,57 g, 20 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung von Ethylendiamin (8 ml, 120 mmol) in Dichlormethan (75 ml) zugesetzt. Das Zusetzen war innerhalb von 1 h beendet, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Weißes Salz wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dichlormethan wurde durch Rotationsverdampfen entfernt, und der Rückstand wurde in Methanol gelöst. Nachdem das Ganze eine Weile geschüttelt worden war, bildete sich ein weißer Niederschlag, worauf das Gemisch 5 h lang im Kühlschrank gelagert und dann filtriert wurde. Das Methanolfiltrat wurde auf 10 ml eingeengt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Ein weißer Feststoff wurde ausgefällt. Dieser wurde als gewünschtes Produkt gewonnen und mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,5 g, 14,88 mmol, 74,4%.

(b) N,N'-Bis(2'-tritylaminoethyl)-1,6-diamidohexan

[0068] N-Tritylethyldiamin (1,5 g, 4,96 mmol) und Triethylamin (1,0 g, 7,29 mmol) wurden in Chloroform (35 ml) gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Adipoylchlorid (0,36 ml, 2,48 mmol) in Chloroform (10 ml) zugesetzt, wobei langsam gerührt wurde. Nach dem Zusetzen wurde das Gemisch 2 h lang rückflusserhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Ganze wurde filtriert, um ein klares Chloroformfiltrat zu erhalten (siehe unten). Der filtrierte Niederschlag wurde in Dichlormethan gelöst. Das Ganze wurde mit Wasser und dann mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Entfernen des Lösemittels durch Rotationsverdampfen ergab ein weißes Produkt. Das Chloroformfiltrat wurde ebenfalls mit Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Chloroforms wurde eine weitere Ausbeute des Produkts erhalten.

Ausbeute: 1,40 g, 1,91 mmol, 77%.

$C_{48}H_{50}O_2N_4H_2O$ (732,96) ber. %C = 78,66 %H = 7,15 %N = 7,64
gef. %C = 78,81 %H = 6,73 %N = 7,55

(c) N,N'-Bis(2'-Tritylaminoethyl)-1,6-diaminohexan

[0069] Zu einer Lösung von N,N'-Bis(2'-Tritylaminoethyl)-1,6-diaminohexan (1,3 g, 1,82 mmol) in trockenem THF wurde eine Suspension von LiAlH₄ (0,69 g, 18,18 mmol) in trockenem THF (20 ml) unter heftigem Rühren unter Argon zugesetzt. Nach dem Zusetzen wurde die Reaktion unter Rühren 25 h lang unter leichtem Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Ganze auf 4°C abgekühlt. Das Reaktionsprodukt und überschüssiges Hydrid wurden durch den tropfweisen Zusatz von H₂O (0,69 ml), gefolgt von einer 15%igen (Gew./Vol.) NaOH-Lösung (0,69 ml) und H₂O (2,07) zersetzt. Nach 30-minütigem heftigem Rühren wurde das Gemisch saugfiltriert, und der resultierende Kuchen wurde gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde auf dem Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt, und der resultierende Rückstand wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst. Dann wurde das Ganze mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Entfernen von Dichlormethan durch den Rotationsverdampfer ergab einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1,20 g, 1,75 mmol, 96%.

(d) N,N'-Bis(2-Aminoethyl)-1,6-diaminohexantetrahydrochlorid

[0070] Ein Gemisch aus N,N'-Bis(2'-Tritylaminoethyl)-1,6-diaminohexan (1,0 g, 1,45 mmol) und 6 M HCl (30 ml) wurde 3 h lang rückflusserhitzt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum auf etwa 3 ml eingeengt. Der Zusatz von Methanol zur eingeengten Lösung ergab ein weißes Salz.
Ausbeute: 0,46 g, 1,32 mmol, 92%.

$C_{10}H_{26}N_4 \cdot 4HCl$ (348,09) ber. %C = 34,48 %H = 8,68 %N = 16,09
gef. %C = 34,26 %H = 8,77 %N = 16,24



[0071] $[(\eta^6-C_{14}H_{14})RuCl]_2$ (0,15 g, 0,213 mmol) in 10 ml Methanol wurde unter Argon bei 60°C gerührt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von N,N'-Bis(2-aminoethyl)-1,6-diaminohexan (0,213 mmol) in Metha-

nol zugesetzt, die durch eine Behandlung von N,N'-Bis(2-aminoethyl)-1,6-diaminohexantetrahydrochlorid (73,97 g, 0,213 mmol) mit 1,697 ml 0,5008 N KOH-MeOH-Lösung erhalten worden war. Das Gemisch wurde bei 60°C weitere 1,5 h gerührt. Dann wurde es heiß filtriert und auf 6 ml eingeengt. Der Zusatz von NH₄PF₆ (0,25 g, 1,53 mmol) zur eingeengten Lösung ergab einen gelben Niederschlag. Dieser wurde aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,09 g, 0,0796 mmol, 37,4%.

C₃₈H₅₄Cl₂F₁₂N₄P₂Ru₂ (1129,85) ber. %C = 40,39 %H = 4,81 %N = 4,95
gef. %C = 40,30 %H = 4,49 %N = 4,21

B. Biologische Daten

1. Arbeitsvorschrift zum Testen von Ru-Verbindungen

[0072] Die Verbindungen werden auf 24-Well-Platten getestet. Zellen, die in einem Kolben wachsen, werden geerntet, kurz bevor sie konfluent werden, unter Verwendung eines Hämostometers gezählt und mit einem Medium auf eine Konzentration von 1×10^4 Zellen pro ml verdünnt. Die Zellen werden dann mit einer Dichte von 1×10^4 Zellen pro Well in die 24-Well-Platten gesät (d. h. 1 ml der verdünnten Zellsuspension wird zu jedem Well zugesetzt). Dann werden die Zellen plattieren gelassen und 72 Stunden lang wachsen gelassen, bevor die Verbindungen der Erfindung zugesetzt werden.

[0073] Die Ru-Komplexe werden gewogen und mit entionisiertem Wasser auf eine Konzentration von 1 mg/ml gebracht, wonach sie beschaltet werden, bis sie in Lösung gehen. Das geeignete Volumen der Ru-Lösung wird zu 5 ml eines Mediums zugesetzt, um eine Konzentration von 100 µM pro Arzneimittel zu erhalten. Diese 100-µM-Lösung wird dann reihenverdünnt, um 10-µM-, 1-µM- und 0,1-µM-Lösungen zu erhalten.

[0074] Das Medium wird von den Zellen entfernt und durch 1 ml des mit einem Arzneimittel versehenen Mediums ersetzt. Jede Konzentration wird doppelt hergestellt. Auf jeder Platte wird eine Reihe von Kontroll-Wellen übrig gelassen, die das Medium ohne Arzneimittel enthalten.

[0075] Die Zellen werden den Arzneimitteln 24 h lang ausgesetzt und dann mit einer phosphatgepufferten Salzlösung gewaschen, bevor ein frisches Medium zugesetzt wird.

[0076] Dann werden die Zellen weitere 3 Tage wachsen gelassen, bevor sie mithilfe eines Coulter-Zählers gezählt werden.

Vorbereitung der Zellen zum Zählen

[0077] Das Medium wird entfernt, und 1 ml PBS wird zu den Zellen zugesetzt.

[0078] 250 µl Trypsin wird zugesetzt, und die Zellen werden einige Minuten in einen Inkubator gegeben, damit sich die Monoschichten lösen können.

[0079] Nach der Trypsinisierung werden 250 µl Medium zu jedem Well zugesetzt, um das Trypsin zu neutralisieren. Zum Zählen werden 200 µl dieser Suspension zu 10 ml NaCl zugesetzt.

2. Ergebnisse

[0080] Unter Verwendung der obigen Arbeitsvorschrift wurde eine Reihe von Verbindungen der Erfindung auf einer Eierstockkrebs-Zelllinie A2780 getestet. Die Ergebnisse lauten wie folgt:

Verbindung (Beispiel Nr.)	IC50 (μM)
1	0,5
2	94
3	177
4	0,3
5	68
6	315
7	6

[0081] Die Versuche wurden wiederholt, um die Wirkung der Verbindungen der Erfindung auf arzneimittelresistente Varianten der A2780-Zelllinie zu untersuchen. Die folgenden Ergebnisse wurden erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	IC50 (μM)		
	A2780	A2780 cis*	A2780 AD**
1	0,5	1	328
2	94	493	4
3	116	2	2
4	2	16	104
5	126	2	5
6	192	2	0,9

*Variante von A2780 mit Resistenz gegenüber cis-Platin.

**Variante von A2780 mit Resistenz gegenüber Adriomycin. Diese Zelllinie ist eine Zelllinie mit Resistenz gegenüber mehreren Arzneimitteln, die das p-Glykoprotein überexprimiert.

[0082] Verbindungen der Erfindung weisen somit Cytotoxizität gegenüber Krebszellen auf, die resistent gegenüber der Behandlung mit anderen Arzneimitteln sind.

Literaturverzeichnis

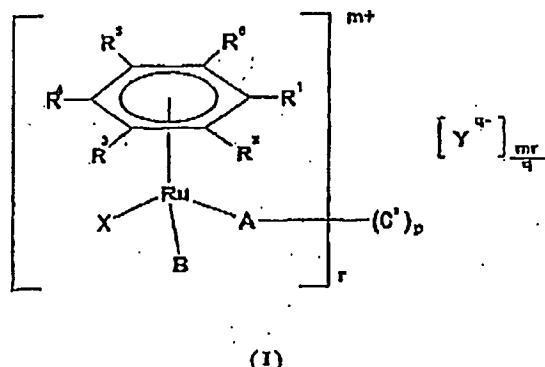
¹A. J. Birch, P. Fitton, D. C. C. Smith, D. E. Steere, A. R. Stelfox, J. Chem. Soc., 2209–2216 (1963)

²R. G. Harvey, J. Org. Chem. 32, 238 (1967)

³T. J. Beasley, R. D. Brost, C. K. Chu, S. L. Grundy, S. R. Stobart, Organometallics 12, 4599–4606 (1993)

Patentansprüche

1. Ruthenium(II)-Verbindung mit der Formel (I):



wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, eine gesättigte oder ungesättigte carbocyclische oder heterocyclische Gruppe repräsentieren, die bis zu drei 3- bis 8-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Ringe enthält, wobei jeder carbocyclische oder heterocyclische Ring mit einem oder mehreren anderen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringen fusioniert sein kann; und wobei jeder der Ringe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppe(n) substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Halogen, Carboxy, Carboxyester, Carboxyamid, Sulfonat, Sulfonamido oder Alkylether;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H, Alkyl, -CO₂R', Aryl oder Alkylaryl repräsentieren, wobei die letzteren beiden Gruppen gegebenenfalls am aromatischen Ring substituiert sind;

R' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

X Halogen, H₂O, (R')(R'')S(O), R' CO₂⁻ oder (R')(R'')C=O ist, wobei R'' Alkyl, Aryl der Alkylaryl repräsentiert;

Y ein Gegenion ist;

m gleich 0 oder 1 ist;

q gleich 1, 2 oder 3 ist;

C' C₁- bis C₁₂-Alkylen ist, gegebenenfalls in oder an der Alkylenkette substituiert, das an zwei A-Gruppen gebunden ist;

p gleich 0 oder 1 ist und r gleich 1 ist, wenn p gleich 0 ist, und r gleich 2 ist, wenn p gleich 1 ist; und A und B jeweils unabhängig voneinander O-Donor, N-Donor- oder S-Donor-Liganden sind und eines von A und B Halogen sein kann, für den Einsatz in der Medizin.

2. Verbindung, wie sie im Anspruch 1 beansprucht wird, wobei R³, R⁴, R⁵ und R⁶ alle H repräsentieren.

3. Verbindung, wie sie im Anspruch 1 oder im Anspruch 2 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, Anthracen repräsentieren.

4. Verbindung, wie sie im Anspruch 3 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, 1,4-Dihydroanthracen repräsentieren.

5. Verbindung, wie sie im Anspruch 3 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, 1,4,9,10-Tetrahydroanthracen repräsentieren.

6. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 5 beansprucht wird, wobei A und B beide R¹¹-CN sind und R¹¹ Alkylrepräsentiert.

7. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 5 beansprucht wird, wobei eines von A und B eine R¹²R¹³S(O)-Gruppe ist und das andere Halogen ist.

8. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 5 beansprucht wird, wobei A und B zusammen NR⁷R⁸-(CR¹⁴R¹⁵)_n-NR⁹R¹⁰ repräsentieren, wobei R¹⁴ und R¹⁵ Wasserstoff sind, oder am gleichen oder an benachbarten Kohlenstoffatom(en) verknüpft sind, so dass ein carbocyclischer Ring gebildet wird, und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist.

9. Verbindung, wie sie im Anspruch 8 beansprucht wird, wobei R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ alle H repräsentieren.

10. Verbindung, wie sie im Anspruch 8 oder im Anspruch 9 beansprucht wird, wobei R¹⁴ und R¹⁵ beide H sind und n gleich 2 ist.

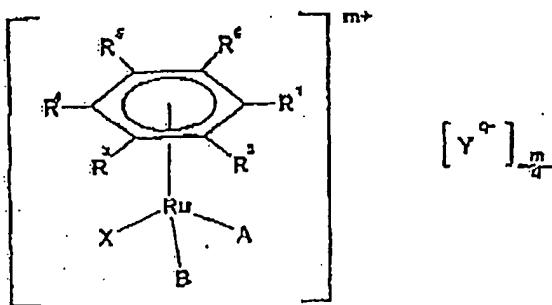
11. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 8 bis 10 beansprucht wird, wobei p gleich 0 ist.

12. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 8 bis 10 beansprucht wird, wobei R⁸ nicht vorhanden ist, p gleich 1 ist und C' ein geradkettiges C₄- bis C₁₀-Alkylen ist.

13. Verwendung einer Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 12 definiert ist, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Verhinderung von Krebs.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 12 definiert ist, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff(en) umfasst.

15. Ruthenium(II)-Verbindung mit der Formel (II):



(II)

wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, Anthracen oder ein mono-, di- oder trihydriertes Derivat von Anthracen repräsentieren; und wobei jeder der Ringe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppe(n) substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Halogen, Carboxy, Carboxyester, Carboxyamid, Sulfonat, Sulfonamido oder Alkylether; R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander N, Alkyl, $-\text{CO}_2\text{R}'$, Aryl oder Alkylaryl repräsentieren, wobei die letzteren beiden Gruppen gegebenenfalls am aromatischen Ring substituiert sind;
 R' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;
 X Halogen, H_2O , $(\text{R}')(\text{R}'')\text{S(O)}$, $\text{R}'\text{CO}_2^-$ oder $(\text{R}')(\text{R}'')\text{C=O}$ ist, wobei R'' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;
 Y ein Gegenion ist;
 m gleich 0 oder 1 ist;
 q gleich 1, 2 oder 3 ist; und
 A und B jeweils unabhängig voneinander O-Donor-, N-Donor- oder S-Donor-Liganden sind und eines von A und B Halogen sein kann.

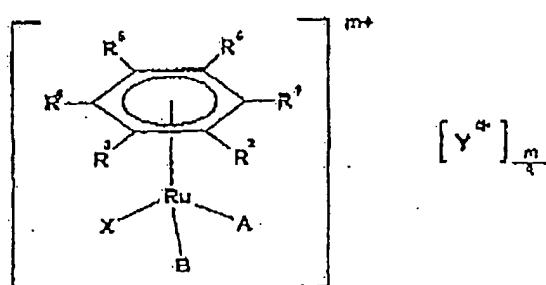
16. Verbindung, wie sie im Anspruch 15 beansprucht wird, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, Anthracen repräsentieren.

17. Verbindung, wie sie im Anspruch 15 beansprucht wird, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, 1,4-Dihydroanthracen repräsentieren:

18. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 15 bis 17 beansprucht wird, wobei A und B beide $\text{R}^{11}\text{-CN}$ sind und R^{11} Alkyl repräsentiert.

19. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 15 bis 17 beansprucht wird, wobei eines von A und B eine $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{S(O)}$ -Gruppe ist und das andere Halogen ist.

20. Ruthenium(II)-Verbindung mit der Formel (III):



(III)

wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, ein tetrahydriertes oder höher hydriertes Derivat von Anthracen repräsentieren; und wobei jeder der Ringe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppe(n) substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Halogen, Carboxy, Carboxyester, Carboxyamid, Sulfonat, Sulfonamido oder Alkylether; R^3 , R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander H, Alkyl, $-\text{CO}_2\text{R}'$, Aryl oder Alkylaryl repräsentieren, wobei die letzteren beiden Gruppen gegebenenfalls am aromatischen Ring substituiert sind;

R' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

X Halogen, H₂O, (R')(R'')S(O), R'CO₂⁻ oder (R')(R'')C=O ist, wobei R'' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

Y ein Gegenion ist;

m gleich 0 oder 1 ist;

q gleich 1, 2 oder 3 ist; und

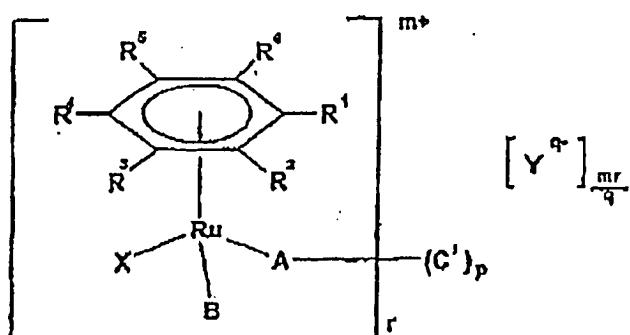
wobei A und B zusammen NR⁷R⁸-(CR¹⁴R¹⁵)_n-NR⁹R¹⁰ repräsentieren, wobei R¹⁴ und R¹⁵ Wasserstoff sind, oder am gleichen oder an benachbarten Kohlenstoffatom(en) verknüpft sind, so dass ein carbocyclischer Ring gebildet wird, und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist.

21. Verbindung, wie sie im Anspruch 20 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, 1,4,9,10-Tetrahydroanthracen repräsentieren.

22. Verbindung, wie sie im Anspruch 20 oder 21 beansprucht wird, wobei R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ alle H repräsentieren.

23. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 20 bis 22 beansprucht wird, wobei R¹⁴ und R¹⁵ beide H sind und n gleich 2 ist.

24. Ruthenium(II)-Verbindung mit der Formel (IV):



(IV)

wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, eine gesättigte oder ungesättigte carbocyclische oder heterocyclische Gruppe repräsentieren, die bis zu drei 3-bis 8-gliedrige carbocyclische oder heterocyclische Ringe enthält, wobei jeder carbocyclische oder heterocyclische Ring mit einem oder mehreren anderen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring(en) fusioniert sein kann; und wobei jeder der Ringe gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppe(n) substituiert sein kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Halogen, Carboxy, Carboxyester, Carboxyamid, Sulfonat, Sulfonamido oder Alkylether;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H, Alkyl, -CO₂R', Aryl oder Alkylaryl repräsentieren, wobei die letzteren beiden Gruppen gegebenenfalls am aromatischen Ring substituiert sind;

R' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

X Halogen, H₂O, (R')(R'')S(O), R'CO₂⁻ oder (R')(R'')C=O ist, wobei R'' Alkyl, Aryl oder Alkylaryl repräsentiert;

Y ein Gegenion ist;

m gleich 0 oder 1 ist;

q gleich 1, 2 oder 3 ist;

C' C₁- bis C₁₂-Alkylen ist, gegebenenfalls in oder an der Alkylenkette substituiert, das an zwei A-Gruppen gebunden ist;

p gleich 1 ist und r gleich 2 ist; und

A und B jeweils unabhängig voneinander O-Donor-, N-Donor- oder S-Donor-Liganden sind und eines von A und B Halogen sein kann.

25. Verbindung, wie sie im Anspruch 24 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, Anthracen repräsentieren.

26. Verbindung, wie sie im Anspruch 24 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an den sie gebunden sind, 1,4-Dihydroanthracen repräsentieren.

27. Verbindung, wie sie im Anspruch 24 beansprucht wird, wobei R¹ und R² zusammen mit dem Ring, an

den sie gebunden sind, 1,4,9,10-Tetrahydroanthracen repräsentieren.

28. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 24 bis 27 beansprucht wird, wobei A und B zusammen $\text{NR}^7\text{-}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ repräsentieren, wobei R^{14} und R^{15} Wasserstoff sind, oder am gleichen oder an benachbarten Kohlenstoffatom(en) verknüpft sind, so dass ein carbocyclischer Ring gebildet wird, und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist.

29. Verbindung, wie sie im Anspruch 28 beansprucht wird, wobei C' ein geradkettiges C_4 - bis C_{10} -Alkylen ist.

30. Verbindung, wie sie im Anspruch 28 oder im Anspruch 29 beansprucht wird, wobei R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} alle H repräsentieren.

31. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 28 bis 30 beansprucht wird, wobei R^{14} und R^{15} beide H sind und n gleich 2 ist.

32. Verbindung, wie sie in einem beliebigen der Ansprüche 15 bis 31 beansprucht wird, wobei R^3 , R^4 , R^5 und R^6 alle H repräsentieren.

33. Verfahren zur Herstellung der Verbindung eines beliebigen der Ansprüche 15 bis 32, das die Reaktion einer Verbindung mit der Formel $[(\eta^6\text{-C}_6(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6))\text{RuX}_2]$, gegebenenfalls in Form eines Dimeren, mit A und B umfasst, gegebenenfalls in Gegenwart von Y^{q-} , in einem für die Reaktion geeigneten Lösemittel, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, A, B, q und Y wie in Anspruch 15, Anspruch 20 oder Anspruch 24 definiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen