

Ein Iridium-Komplex mit antiangiogenen Eigenschaften**

Alexander Wilbuer, Danielle H. Vlecken, Daan J. Schmitz, Katja Kräling, Klaus Harms, Christoph P. Bagowski und Eric Meggers*

Substitutionsinerte Metallkomplexe stellen eine neue Klasse vielversprechender Substanzen zur Herstellung von Enzyminhibitoren dar.^[1] Unsere Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren gezeigt, dass inerte Ruthenium(II)-Komplexe als hoch selektive nanomolare und sogar pikomolare Inhibitoren für Proteinkinasen dienen können.^[2] Insbesondere eröffnen oktaedrisch koordinierte Komplexe völlig neue Möglichkeiten, um starre und globuläre Moleküle mit definierter Form zu erhalten, welche die aktiven Taschen von Enzymen in einzigartiger Weise ausfüllen können (Abbildung 1).^[3] Die große

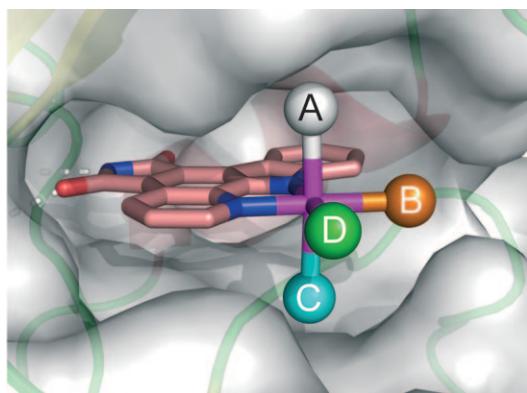


Abbildung 1. Darstellung eines oktaedrisch koordinierten Pyridocarbazol-Metallkomplexes in der aktiven Tasche einer Proteinkinase. Durch die gezielte Anordnung der Liganden A–D kann eine starke Kontrolle über Kinaseaffinitäten und Selektivitäten erfolgen.

Zahl möglicher Stereoisomere eröffnet jedoch nicht nur neue strukturelle Möglichkeiten (so bildet z. B. der in Abbildung 1 gezeigte Komplex bis zu 24 Stereoisomere, wenn unterschiedliche Liganden A–D eingesetzt werden), sondern birgt aufgrund der stark eingeschränkten Stereokontrolle bei Ligandenaustauschreaktionen auch außergewöhnliche Herausforderungen.^[4] Fortschritte auf dem Gebiet der anorganischen Medizinalchemie erfordern daher auch die Entwick-

lung neuer Strategien zur stereoselektiven Synthese oktaedrisch koordinierter Metallkomplexe.

Nachdem wir uns bisher auf Ruthenium(II)-Komplexe konzentriert hatten, haben wir nun auch oktaedrisch koordinierte Iridium(III)-Komplexe untersucht, die aus zwei Gründen vielversprechende Zielstrukturen sein könnten: Erstens sind koordinative Bindungen mit Ir^{III} in der Regel ausgesprochen inert,^[5] und Iridium(III)-Komplexe sollten daher als stabile Gerüste für das Design von Enzyminhibitoren dienen können.^[6,7] Zweitens sind oktaedrisch koordinierte Iridium(III)-Komplexe durch stereoselektive oxidative Addition aus quadratisch-planar koordinierten Iridium(I)-Komplexen leicht zugänglich.^[8] Oxidative Additionen stellen daher ein äußerst nützliches Verfahren zum stereoselektiven Aufbau von oktaedrisch koordinierten Iridium(III)-Komplexen dar.

Hier berichten wir über einen bioaktiven oktaedrisch koordinierten Iridium(III)-Komplex, der mithilfe einer stereoselektiven oxidativen Addition als Schlüsselschritt synthetisiert wurde. Diese Organometallverbindung ist ein nanomolarer und selektiver Inhibitor der Proteinkinase Flt4 (Fms-related tyrosine kinase 4), auch bekannt als VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3).^[9] Flt4 spielt eine wichtige Rolle in der Angiogenese und Lymphangiogenese.^[9] Wir zeigen hier am Beispiel von zwei unterschiedlichen Zebrafisch-Angiogenese-Modellsystemen, dass diese nichttoxische Organoiridium-Verbindung einen starken Einfluss auf die Entwicklung von Blutgefäßen in vivo hat.

Wir begannen unsere Untersuchungen mit der Synthese von Iridium-Komplexen, welche die von uns entwickelten zweizähnigen Pyridocarbazol-Pharmakophorliganden enthalten. Diese Pyridocarbazol-Heterocyclen gewährleisten eine Grundaffinität zur ATP-Bindungsstelle von Proteinkinasen (Abbildung 1). Zunächst verwendeten wir die Pyridocarbazole **1a–c** mit verschiedenen Schutzgruppen am Maleimid-Stickstoffatom (**a**: Bn, **b**: TBS, **c**: CH₃). Die Heterocyclen **1a–c** wurden mit $\{[\text{IrCl}(\text{cod})]\}_2$ (cod = 1,5-Cyclooctadien) in MeCN/MeOH (2:1) in Gegenwart von K₂CO₃ zu den Iridium(I)-Komplexen **2a–c** umgesetzt (90–95 % Ausbeute, Schema 1). Diese leicht lufempfindlichen, quadratisch-planar koordinierten Komplexe gingen effizient oxidative Additionen ein. Zum Beispiel ergaben die Reaktionen von **2a,b** mit frisch destilliertem CH₃I im Dunkeln in hohen Ausbeuten (89 % bzw. 92 %) und *trans*-stereoselektiv die stabilen oktaedrisch koordinierten Komplexe **3a,b**.^[10] Auf ähnliche Weise erhielten wir ausgehend von **2a–c** durch oxidative Addition von I₂ die oktaedrisch koordinierten Komplexe **4a–c** (73–92 %). Durch die Reaktion von **2b** mit (Trifluormethyl)dibenzothiophen-Tetrafluoroborat^[11] gefolgt von Tetrabutylammoniumchlorid (TBAC) konnte der Komplex **5**

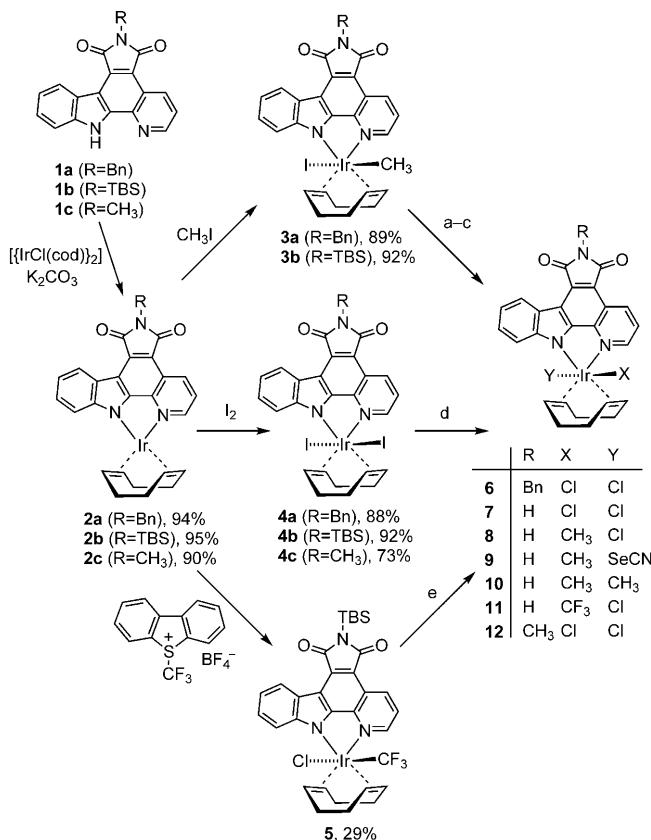
[*] A. Wilbuer, K. Kräling, Dr. K. Harms, Prof. Dr. E. Meggers
Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-2189

E-Mail: meggers@chemie.uni-marburg.de

D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, Prof. Dr. C. P. Bagowski
Institute of Biology, Leiden University
Wassenaarseweg 64, 2333 AL Leiden (Niederlande)

[**] Wir danken der DFG (FOR630) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201000682> zu finden.



Schema 1. Synthese der oktaedrisch koordinierten Iridium-Komplexe unter Anwendung von oxidativer Addition als Schlüsselschritt. Reaktionsbedingungen: a) TBAC, THF, 79% **8**; b) KSeCN, DMF, 83% **9**; c) MeMgBr, Cul, THF, 63%; TBAF, CH_2Cl_2 , 73% **10**; d) TBAC, THF, 88% **6**, 59% **7** und 71% **12**; e) TBAC, THF, Mikrowellen (70°C , 17 min, 20 Watt), 50% **11**.

(29 %) hergestellt werden, der eine erstaunlich stabile Ir-CF₃-Bindung enthält. Abbildung 2 demonstriert die *trans*-Stellung der oxidativ adduierten Iodo-Liganden von Komplex **4a** anhand einer Kristallstruktur. Die Iodo-Liganden in **4a** erwiesen sich als besonders geeignet für weitere Derivatisierungen durch Ligandenaustausch, wie z.B. durch die Umset-

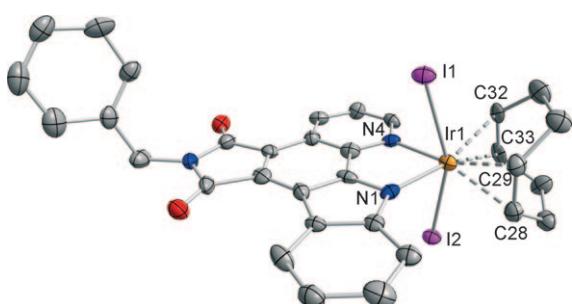


Abbildung 2. ORTEP-Darstellung von Komplex **4a** im Kristall (thermische Ellipsoide bei 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Ausgewählte Bindungslängen [\AA]: N1–Ir1 2.070(6), N4–Ir1 2.122(6), C28–Ir1 2.240(8), C29–Ir1 2.251(7), C32–Ir1 2.222(7), C33–Ir1 2.252(7), I1–Ir1 2.733(6), I2–Ir1 2.714(6). Ausgewählte Bindungswinkel [$^\circ$]: N1–Ir1–I2 82.29(16), N4–Ir1–I2 81.44(16), N1–Ir1–I1 80.42(16), N4–Ir1–I1 81.15(16), I2–Ir1–I1 157.12(2).

zung mit TBAC zum Komplex **6** (88 %) gezeigt werden konnte. In analoger Weise wurde eine kleine Bibliothek bioaktiver Iridium-Komplexe **7–11** mit ungeschütztem Maleimid synthetisiert. Das freie Maleimid-Stickstoffatom dieser Verbindungen ist essenziell für die Bildung von zwei kovalenten Wasserstoffbrücken mit der Scharnier-Region der ATP-Bindungsstelle von Proteinkinasen (Schema 1).

Um möglichst schnell die inhibitorischen Fähigkeiten dieser Klasse von Iridium-Komplexen abschätzen zu können, wurde die Verbindung **8** als repräsentativer Vertreter gegen viele kommerziell verfügbarer Proteinkinasen getestet. Bei einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$ **8** und $10 \mu\text{M}$ ATP wiesen dabei lediglich 12 von 263 getesteten Kinasen Restaktivitäten unter 25 % auf (siehe die Hintergrundinformationen). Interessanterweise zeigte die Rezeptortyrosinkinase Flt4, die von den bisher publizierten Ruthenium-Verbindungen nicht selektiv inhibiert wurde,^[1,2] unter diesen Bedingungen lediglich eine Restaktivität von 2 %. Aus diesem Grund wurde Flt4 für weitere Studien ausgewählt und die kleine Bibliothek von Iridium-Komplexen **7–11** wurde gegen diese Kinase getestet, indem die Konzentrationen von **7–11** bestimmt wurde, bei der die Aktivität von Flt4 bei einer ATP-Konzentration von $100 \mu\text{M}$ auf 50 % (IC_{50}) reduziert wurde. Wie erwartet übten die Liganden X und Y der Verbindungen **7–11** (Schema 1) einen signifikanten Einfluss auf die inhibitorischen Eigenschaften aus. Während Verbindung **8** einen IC_{50} -Wert von $(211 \pm 23) \text{ nm}$ zeigte, war das deutlich hydrophobere Dimethyl-Derivat **10** mit einer IC_{50} von $1007 \pm 129 \text{ nm}$ wesentlich weniger wirksam. Durch Ersetzen der CH₃-Gruppe in **8** gegen eine CF₃-Gruppe wurde die Affinität ebenfalls verringert ($\text{IC}_{50} = 369 \pm 68 \text{ nm}$ für Verbindung **11**). Auch die Substitution des Chloro-Liganden durch Selenocyanat, wie in Verbindung **9** ($\text{IC}_{50} = 326 \pm 52 \text{ nm}$), verringerte im Vergleich zu Verbindung **8** die Affinität zu Flt4. Nur Komplex **7** mit X = Y = Cl zeigte mit einem IC_{50} -Wert von $123 \pm 14 \text{ nm}$ eine signifikante Verbesserung der Affinität und war damit annähernd eine Zehnerpotenz wirksamer gegen Flt4 als das Dimethyl-Derivat **10**. Diese Ergebnisse demonstrieren den signifikanten Einfluss der Liganden X und Y auf die inhibitorischen Fähigkeiten, die innerhalb der kleinen Bibliothek aus Organoiridium-Komplexen **7–11** eine Affinitätsspanne von annähernd einer Zehnerpotenz aufweisen. Diese Beobachtungen sind mit früheren Studien an metallorganischen Proteinkinaseinhibitoren konsistent, welche die Bedeutung des in Richtung der Glycin-reichen Schleife zeigenden Liganden (Ligand A in Abbildung 1) für die Inhibition von Kinasen verdeutlicht haben.^[12] Unsere Ergebnisse zeigen daher, dass die oxidative Addition ein bequemes Verfahren darstellt, um die Ligandenpositionen orthogonal zur Ebene des Pharmakophorliganden gezielt zu besetzen (Liganden A und D in Abbildung 1). Dies ist unserer Meinung nach eine einzigartige Eigenschaft dieser Klasse von Iridium-Komplexen.

Mit dem Ziel der Entwicklung von molekularen Sonden für die chemische Biologie ist die Selektivität einer Verbindung eine der wichtigsten Eigenschaften. Dabei ist das Erzielen von hohen Selektivitäten eine besondere Herausforderung innerhalb großer Enzymfamilien wie der Proteinkinasen mit vermeintlich mehr als 500 im menschlichen Genom kodierten Mitgliedern. Nichtsdestotrotz zeigt der Iridium-

Komplex **7** eine beeindruckende Selektivität für die Protein kinase Flt4 gegenüber anderen Proteinkinasen. Abbildung 3 beinhaltet die Ergebnisse von Tests mit Komplex **7** bei einer Konzentration von 100 nm (10 μM ATP) gegen eine Auswahl

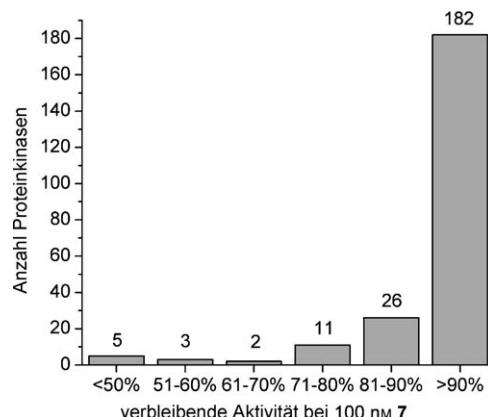


Abbildung 3. Selektivitätsprofil der Iridium-Verbindung **7** gegenüber 229 menschlichen Wildtyp-Proteinkinasen. Die Messungen wurden von Millipore (KinaseProfiler) bei einer Konzentration von 10 μM ATP durchgeführt. Die verbleibenden Aktivitäten sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Selektivitätsvergleich innerhalb der VEGFR-Familie (verbleibende Aktivität bei 100 nm **7**): Flt1 (VEGFR1) 62%, KDR (VEGFR2) 95%, Flt4 (VEGFR3) 32%. Proteinkinasen mit einer Restaktivität unter 50% sind Flt4, Pim1, GSK3α, GSK3β und MKK7β.

von menschlichen Wildtyp-Proteinkinasen. Von den 229 Proteinkinasen zeigten 224 Kinasen eine verbleibende Aktivität über 50%, einschließlich der anderen Mitglieder der VEGFR-Familie wie VEGFR1 (auch bekannt als Flt1, 62% Restaktivität bei 100 nm **7** und 10 μM ATP) und VEGFR2 (auch bekannt als KDR, 95% Restaktivität bei 100 nm **7** und 10 μM ATP). Nur 5 Kinasen, einschließlich Flt4, wurden mit Kinaserestaktivitäten unter 50% inhibiert. IC₅₀-Messungen mit einigen dieser Kinasen bei der biologisch relevanteren ATP-Konzentration von 250 μM bestätigten die außerordentliche Selektivität von **7** für Flt4: Pi m1 (IC₅₀ = 560 ± 8 nm) und GSK3 (gemessen wurde die potente α-Isoform: IC₅₀ = 338 ± 42 nm) zeigten geringere Affinitäten zu **7** als Flt4 (IC₅₀ = 125 ± 23 nm bei 250 μM ATP). Diese hohe Selektivität macht den Organometallkomplex **7** zu einem vielversprechenden Sonde für die Untersuchung biologischer Prozesse unter Beteiligung von Flt4.

Die Rezeptortyrosinkinase Flt4 spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Erhaltung der lymphatischen Blutgefäße sowie bei der Entwicklung des Herzkreislaufsystems von Embryonen.^[9] In frühen Mausembryonen wurde gezeigt, dass die gezielte Inaktivierung des Flt4-Gens zu erheblichen Defekten bei der Blutgefäßentwicklung führt.^[13] Außerdem wurde nachgewiesen, dass der Signaltransduktionsweg von Flt4 direkt mit der Vaskulogenese und der Angiogenese sich entwickelnder Zebrafische verknüpft ist.^[14] Aus diesen Gründen haben wir den Effekt von Komplex **7** auf die Angiogenese und tumorinduzierte Neovaskulogenese in zwei unterschiedlichen Zebrafischmodellen getestet.^[15] Entsprechend wurden transgene Zebrafischembryonen (*Danio rerio*), die aufgrund der Expression des grün fluoreszierenden

Proteins (GFP) unter der Kontrolle eines frühen endothelialen Promoters ein grün fluoreszierendes Blutgefäßsystem besitzen, mit der Organometallverbindung **7** behandelt. Untersuchungen mit konfokaler Fluoreszenzmikroskopie führten zu dem Ergebnis, dass bei Konzentrationen von 1 μM und 5 μM an **7** 79% bzw. 100% der Zebrafischembryonen 3 Tage nach Fertilisation signifikante Schäden bei der Blutgefäßbildung aufwiesen (Tabelle 1, Abbildung 4)

Tabelle 1: Inhibition der Angiogenese und der tumorzellinduzierten Neovaskulogenese sich entwickelnder Zebrafischembryonen.^[a]

	Inhibition der Angiogenese (% Defekte/% Überleben) ^[b]	Tumorinduzierte Neovaskulogenese (% positiv) ^[c]
DMSO	0/91 ± 2	78 ± 4
12 (5 μM)	0/86 ± 5	75 ± 3
7 (1 μM)	79 ± 5/90 ± 2	36 ± 1
7 (5 μM)	100 ± 0/91 ± 3	28 ± 3

[a] Siehe die Hintergrundinformationen für experimentelle Details.

[b] Embryonen mit Defekten der longitudinalen anastomotischen Gefäße, der intersegmentalen Gefäße und/oder reduzierten subintestinalen Venen 72 Stunden nach Fertilisation und Überlebensrate der Embryonen unter den experimentellen Bedingungen (in Prozent) in drei unabhängigen Experimenten mit jeweils 100 Embryonen. Es konnten keine phänotypischen Unterschiede zwischen der Lösungsmittelkontrolle oder der N-methylierten Verbindung im Vergleich zu unbehandelten Embryonen gefunden werden. [c] Embryonen mit induzierter Blutgefäßbildung 24 Stunden nach Injektion der Tumorzellen (in Prozent) in zwei unabhängigen Experimenten mit jeweils 80 Embryonen bei den unterschiedlichen Konzentrationen. Nichttransplantierte Zebrafischembryonen zeigten keine vergleichbare Bildung von Mikrovaskulatur der reduzierten subintestinalen Venen.

Die Entwicklung neuer Blutgefäße ist ein wichtiger Prozess beim Tumorwachstum.^[16] Wir untersuchten deshalb auch den Inhibitionseffekt von Verbindung **7** auf tumorzellinduzierte Angiogenese in einem Xenotransplantations-Angiogenese-Assay in Zebrafischembryonen.^[17] Dieser Neovaskulogenese-Assay ermöglicht die Verfolgung der Induktion des Blutgefäßwachstums anhand von xenotransplantierten angiogenesefördernden menschlichen Krebszellen, in dieser Studie pankreatische Tumorzellen (PaTu-8998T-Zellen), in Echtzeit in lebenden Zebrafischen und führt zu einer quantitativen Auswertung der Neovaskulogenese *in vivo* und in hoher Auflösung. Unsere Ergebnisse zeigen deutlich einen inhibitorischen Effekt von Verbindung **7** auf die tumorzellinduzierte Angiogenese. Wenn Verbindung **7** z.B. in zwei nicht letalen Konzentrationen zum Wasser der Zebrafische gegeben wurde, konnte die Bildung neuer Mikrovaskulatur verhindert werden (Tabelle 1). Abbildung 4 veranschaulicht den Effekt von Verbindung **7**: Während die mit DMSO behandelten Zebrafischembryonen das typische tumorzellinduzierte Blutgefäßwachstum zeigen (weiße Pfeile in Abbildung 4c), ist bei der Behandlung mit 5 μM der Iridium-Verbindung **7** die Bildung neuer Blutgefäße vollständig unterdrückt (Abbildung 4d).

Zusammengefasst lassen die Daten eindeutig auf antiangiogene Eigenschaften von Verbindung **7** *in vivo* schließen, wobei sowohl die Angiogenese sich entwickelnder Zebra-

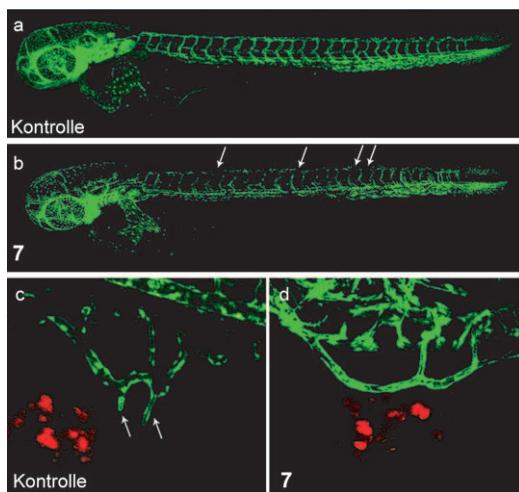


Abbildung 4. Effekt von Verbindung **7** auf die Angiogenese und die tumorzellinduzierte Neovaskulogenese in transgenen Zebrafischembryonen mit einem grün fluoreszierenden Blutgefäßsystem. a,b) Angiogenese-Assay: Beispielbilder konfokaler Laserfluoreszenzmikroskopie 3 Tage nach Fertilisation von Zebrafischembryonen, die a) mit DMSO oder b) mit Verbindung **7** bei einer Konzentration von $5\text{ }\mu\text{m}$ behandelt wurden. Blutgefäßdefekte sind mit weißen Pfeilen markiert. c,d) Tumor-Xenotransplantations-Angiogenese-Assay: Den Embryonen wurden pankreatische Krebszellen transplantiert (rot fluoreszierend durch Anfärben mit CM-Dil), und anschließend wurden sie mit c) DMSO als Kontrolle und d) $5\text{ }\mu\text{m}$ Verbindung **7** behandelt. Die Bilder wurden durch konfokale duale Laserfluoreszenzmikroskopie 24 h nach der Transplantation aufgenommen. Die tumorinduzierten Auswüchse der subintestinalen Venen im Kontrollexperiment sind mit zwei weißen Pfeilen markiert. In Gegenwart von Verbindung **7** konnten keine Auswüchse beobachtet werden.

fischembryonen, als auch die tumorzellinduzierte Angiogenese effizient unterdrückt wurde. In einem wichtigen Kontrollversuch wurde die Verbindung **12** (Schema 1) getestet, die eine identische Koordinationssphäre um das Iridium(III)-Zentralatom hat, aber durch die Methylierung des Maleimid-Stickstoffatoms ihre Grundaffinität zu Proteinkinasen verloren ($\text{Flt4: IC}_{50}=1520\pm 280\text{ nm}$ bei $100\text{ }\mu\text{m ATP}$). Bei Konzentrationen, in denen die Verbindung **7** signifikante Effekte hervorrief, induzierte die Verbindung **12** keine Veränderungen (Tabelle 1). Diese erheblichen Unterschiede in den Bioaktivitäten der Organometallverbindungen **7** und **12** geben einen starken Hinweis darauf, dass die Inhibition von Proteinkinasen, hier höchstwahrscheinlich Flt4, eine entscheidende Rolle für die Bioaktivität von Verbindung **7** spielt.

Organometallverbindungen werden traditionell nicht als Grundgerüste für das Design von Arzneimitteln oder molekularen Sonden beachtet, hautsächlich aus Angst vor einer erhöhten Toxizität aufgrund der Inkompatibilität der Metall-Kohlenstoff-Bindungen mit dem biologischen Milieu. Dennoch konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der Organoiridium-Flt4-Inhibitor **7**, der mehrere Ir-C-Bindungen enthält, keinen Einfluss auf das Überleben der Zebrafischembryonen hat (siehe Tabelle 1). Darüber hinausgehende Proliferationsexperimente mit HeLa-Zellen demonstrieren die geringe Zytotoxizität von **7**: Bei einer Konzentration von $1\text{ }\mu\text{m}$ **7** wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden nur ein

geringer Einfluss auf das Wachstum der HeLa-Zellen beobachtet (siehe die Hintergrundinformationen).

Wir haben hier den ersten Proteinkinaseinhibitor auf der Basis eines oktaedrisch koordinierten Iridiumkomplexes vorgestellt, der in einer stereoselektiven Synthese mit einer oxidativen Addition als Schlüsselreaktion erhalten wurde. Die hohe In-vitro-Selektivität, die vermutlich auf das sehr starre Inhibitorgerüst zurückzuführen ist, verdeutlicht in Kombination mit der geringen Zytotoxizität und der eindeutigen biologischen In-vivo-Aktivität in zwei unterschiedlichen Zebrafisch-Modellsystemen, dass Organoiridium-Komplexe wie **7**, die ein oktaedrisch koordiniertes Metallzentrum mit mehreren Metall-Kohlenstoff-Bindungen enthalten, fälschlicherweise bei der Entwicklung von Enzyminhibitoren missachtet werden.

Eingegangen am 4. Februar 2010
Online veröffentlicht am 30. April 2010

Stichwörter: Angiogenese · Bioorganometallchemie · Flt4/VEGFR3 · Iridium · Proteinkinase-Inhibitoren

- [1] E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 287–292.
- [2] Übersicht: E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, *Synlett* **2007**, 1177–1189.
- [3] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765.
- [4] Sogar der für die Synthese von quadratisch-planar koordinierten Komplexen häufig genutzte *trans*-Effekt ist in oktaedrisch koordinierten Metallkomplexen komplizierter und wurde für stereoselektive Ligandenaustauschreaktionen nur vereinzelt genutzt. Beispiele: B. J. Coe, S. J. Glenwright, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 5–80.
- [5] J. Burgess, *Inorg. React. Mech.* **1972**, *2*, 140–195.
- [6] Inerte lumineszierende Iridium(III)-Komplexe wurden als Lumineszenz-Biomarker eingesetzt. Beispiele: a) T.-H. Kwon, J. Kwon, J.-I. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3726–3727; b) M. Yu, Q. Zhao, L. Shi, F. Li, Z. Zhou, H. Yang, T. Yia, C. Huang, *Chem. Commun.* **2008**, 2115–2117; c) K. K.-W. Lo, P.-K. Lee, J. S.-Y. Lau, *Organometallics* **2008**, *27*, 2998–3006.
- [7] Beispiele bioaktiver Iridium(III)-Komplexe: a) M. A. Scharwitz, I. Ott, R. Gust, A. Kromm, W. S. Sheldrick, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1623–1630; b) M. Dobroschke, Y. Geldmacher, I. Ott, M. Harlos, L. Kater, L. Wagner, R. Gust, W. S. Sheldrick, A. Prokop, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 177–187; c) M. Ali Nazif, J.-A. Bangert, I. Ott, R. Gust, R. Stoll, W. S. Sheldrick, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1405–1414.
- [8] J. U. Mondal, D. M. Blake, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *47*, 206–238.
- [9] M. J. Karkkainen, T. V. Petrova, *Oncogene* **2000**, *19*, 5598–5605.
- [10] Beispiele für verwandte oxidative Additionen mit $[\text{Ir}(\text{bpy})_{\text{cod}}]^+$ ($\text{bpy}=2,2'\text{-Bipyridin}$): G. Mestroni, A. Camus, G. Zas-sinovich, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *73*, 119–127.
- [11] T. Umehoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164.
- [12] H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 877–884.
- [13] D. J. Dumont, L. Jussila, J. Taipale, A. Lymboussaki, T. Mustonen, K. Pajusola, M. Breitman, K. Alitalo, *Science* **1998**, *282*, 946–949.
- [14] E. A. Ober, B. Olofsson, T. Mäkinen, S.-W. Jin, W. Shoji, G. Y. Koh, K. Alitalo, D. Y. R. Stainier, *EMBO Rep.* **2004**, *5*, 78–84.

- [15] Aktuelle Beispiele für Metallkomplexe mit antiangiogenen Eigenschaften: a) A. Vacca, M. Bruno, A. Boccarelli, M. Coluccia, D. Ribatti, A. Bergamo, S. Garbisa, L. Sartor, G. Sava, *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 993–998; b) I. Ott, B. Kircher, C. P. Bagowski, D. H. W. Vlecken, E. B. Ott, J. Will, K. Bensdorf, W. S. Sheldrick, R. Gust, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1180–1184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1160–1163; c) I. Ott, X. Qian, Y. Xu, D. H. W. Vlecken, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763–770.
- [16] R. S. Kerbel, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 2039–2049.
- [17] a) S. Nicoli, M. Presta, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2918–2923; b) S. Nicoli, D. Ribatti, F. Cotelli, M. Presta, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 2927–2931.
-