

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501008

(P2005-501008A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/655

A 6 1 P 31/10

C 0 7 C 291/08

F I

A 6 1 K 31/655

A 6 1 P 31/10

C 0 7 C 291/08

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6

4 H 0 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2003-501469 (P2003-501469)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月4日 (2002.6.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年12月2日 (2003.12.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/006128
 (87) 国際公開番号 W02002/098430
 (87) 国際公開日 平成14年12月12日 (2002.12.12)
 (31) 優先権主張番号 101 27 244.8
 (32) 優先日 平成13年6月5日 (2001.6.5)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 595123069
 ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャ
 フト
 ドイツ連邦共和国 デー-67056 ル
 ートビヒシャフェン (番地なし)
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (72) 発明者 ツェラー, ディエター
 ドイツ連邦共和国 67346 スペイヤ
 ー, レムリンクシュトラッセ 1アー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗真菌剤

(57) 【要約】

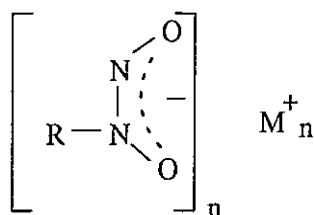
本発明は、医薬分野で使用する金属塩、この金属塩を含有する医薬製剤、およびミコビオン
 ト (mycobionts) 関連疾病の治療のための薬剤の製造のための、その使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬品として使用するための、式 1 :

【化 1】



10

[式中、

R は C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、またはアリールであり、

M⁺ は陽イオン等価物であり、

n は 1 ~ 3 の整数である]

で表される金属塩。

【請求項 2】

M が銅、亜鉛、ニッケルおよびコバルトからなる群から選択される 2 価の金属陽イオンである、請求項 1 に記載の金属塩。

20

【請求項 3】

金属陽イオンが銅陽イオンである、請求項 2 に記載の金属塩。

【請求項 4】

ビス (N - シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ) 銅である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の金属塩。

【請求項 5】

ミコビオン (mycobionts) 関連疾病の治療のための、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の金属塩。

【請求項 6】

少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の式 1 で表される化合物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な担体および / または添加物を含有する医薬組成物。

30

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の金属塩をベースとした少なくとも 1 種の組成物と、治療的使用法の指示書とを備えた、個装形態の組み合わせ製品。

【請求項 8】

抗真菌活性量の、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 1 で表される化合物を、ミコビオン関連疾病の治療を必要とするヒトまたは動物に投与する、ミコビオン関連疾病の治療法。

【請求項 9】

ミコビオン関連疾病の治療のための医薬組成物の調製のための、請求項 1 に記載の式 1

40

[式中、R が C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキル、またはアリールであり、

M⁺ が陽イオン等価物であり、n が 1 ~ 3 の整数である] で表される金属塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬に使用するための金属塩、それを含有する医薬組成物、およびミコビオン (mycobionts) 関連疾病の治療のための医薬組成物を調製するためのその使用に関する。

【0002】

さらに詳しくは、本発明はビス (N - オルガニルジアゼニウムジオキシ) 金属塩の、有害な微生物、とくにミコビオン (mycobionts) に感染したヒトおよび動物の治療のための組

50

成物としての使用に関する。

【背景技術】

【0003】

ビス（N-オルガニルジアゼニウムジオキシ）塩が抗真菌活性を持つことは知られている。例えば、DT-A1817571には、材木の保存剤に殺真菌剤として使用されているアルカリ金属水酸化物とN-ニトロソ-N-シクロヘキシルヒドロキシルアミンの重金属塩の混合物が記載されている。さらにドイツ特許DE2410603には、N-ニトロソ-N-シクロヘキシルヒドロキシルアミンの重金属塩誘導体を含む材木保護殺真菌剤が開示されている。

【0004】

ミコナゾールおよびクロトリマゾール（バイエル社のカネステン（登録商標））など多数の抗真菌剤が知られているものの、新しい、もしくは幅広い作用スペクトルを持つ、または既知の抗真菌剤に耐性を獲得した真菌に対して活性を有する、新規の抗真菌活性成分は依然として必要とされている。

【0005】

本発明の目的は、従来の組成物の持つ欠点を克服する、新規の医薬活性、とくに、抗真菌活性を有する、医薬品として使用する化合物を提供することである。

【0006】

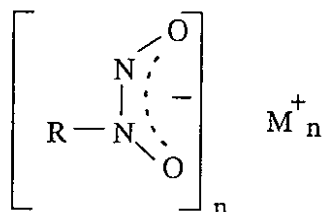
我々はこの目的が、ヒトまたは動物中で真菌症を引き起こしうる生物に対し強い抗真菌活性を持つ、さまざまなビス（N-オルガニルジアゼニウムジオキシ）金属塩により達成されることを見出した。

【発明の開示】

【0007】

本発明はしたがって、医薬品として使用するための、式1：

【化1】



【0008】

[式中、

RはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、またはアリールであり、

M⁺は陽イオン等価物であり、

nは1～3の整数である]

で表される金属塩に関する。

【0009】

本発明において、用語「アルキル」とは、直鎖または分岐のアルキル基を包含する。これらは好ましくは、直鎖または分岐のC₁-C₄-アルキル基である。アルキル基としては、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチルブチル、2-エチルブチルおよび1-エチル-2-メチルプロピルがあげられる。

【0010】

シクロアルキル基として好ましいのは、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルなどの C_5 - C_7 -シクロアルキルである。

【0011】

アリール基は好ましくはフェニルまたはトリルである。

【0012】

M^+ は陽イオン等価物であり、すなわち1価の陽イオン、または多価陽イオンもしくは正に帯電したプラス1価に相当する金属原子含有基の部分である。例えば M^+ は Li^+ 、 Na^+ 、または K^+ などのアルカリ金属陽イオンである。適した2価の陽イオンは、例えば、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} および Co^{2+} である。適した3価の陽イオンは、例えば、 Fe^{3+} および Al^{3+} である。適した1価の金属原子含有基は、例えば、式 $R^a R^b R^c Sn^+$ の錫含有基であり、ここで R^a 、 R^b および R^c は互いに独立して C_{1-6} -アルキル基である。 R^a 、 R^b および R^c は好ましくはブチル基であり、例えば金属原子含有基は $(C_4H_9)_3Sn^+$ である。

10

【0013】

好ましい陽イオンは K^+ 、 Cu^{2+} および Al^{3+} である。とりわけ好ましい金属Mは銅である。

【0014】

好ましい基Rは C_5 -および C_6 -アルキル、または C_5 -および C_6 -シクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシルである。

20

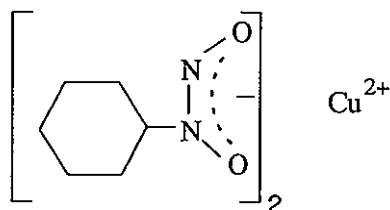
【0015】

好ましい金属塩はN-シクロヘキシルジアゼニウムジオキシカリウムおよびトリス(N-シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ)アルミニウムである。

【0016】

特に好ましい実施態様は本発明の式2

【化2】



30

【0017】

で表されるビス(N-シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ)銅の使用に関する。

【0018】

本発明はさらに、上記に定義した少なくとも1種の式1で表される化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体および/または添加剤を含有する医薬組成物に関する。

【0019】

本発明はまた、抗真菌活性量の本発明の式1で表される化合物を、治療を必要とするヒトまたは動物に投与する、ミコピオント関連疾患の治療法に関する。

40

【0020】

ミコピオントはまた真菌(fungi)または菌類(mycota)とも呼ばれており、好氣的条件下で成長し、有機物質を酸化することにより、必要なエネルギーを得ている真核生物である。いくつかの代表的な生物、例えば酵母は、そのエネルギーを醗酵過程によって得ることにより、嫌氣的条件下で任意に生存可能である。ミコピオントの代表的なものとしては、例えば酵母、すなわち出芽性真菌、糸状菌、二形性菌類および皮膚糸状菌があげられる。

【0021】

50

真菌症 (mycoses) は真菌類によって引き起こされる疾病であり、これらは局所的または全身的に発症する。とりわけこれらは免疫系に欠陥があるとき、例えば抗生物質あるいは細胞増殖抑制剤を使用する治療中、ステロイドあるいはホルモン投与中、放射線照射後、非経口栄養補給中、または悪性疾患、内分泌障害または免疫疾患をわずらっている際、に発症する。全身性の真菌症の場合、特定の器官が優先的に感染する。例えば皮膚真菌症では、特定の真菌種、とくに皮膚糸状菌と酵母、が皮膚および/またはその皮膚付属器に感染する。真菌は皮膚、髪、毛包および手足指のつめを通り抜け、小水疱形成、剥脱、皮膚の亀裂、およびびらんを引き起こし、殆どの場合、痒みおよび/またはアレルギー性湿疹を伴う。皮膚真菌症では、ほとんど皮膚、髪、およびつめ、のみが患部であるが、酵母により引き起こされる真菌症は粘膜や内臓に及ぶこともある。

10

【0022】

驚くべきことに、式1で表される金属塩、とくにその銅塩は、強力な抗真菌活性を有することが分かった。本発明に使用することのできる、とりわけ好ましい化合物は、ビス(N-シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ)銅である。本発明に使用することのできるこの化合物の作用範囲は、酵母、皮膚糸状菌、糸状菌、ピチロスポラム・オーバーレ(Pityrosporum ovale)および二相性真菌に及ぶ。本発明の化合物は、したがってヒトおよび動物における、多数の局所性ならびに全身性真菌症の治療のための活性物質として、成功裡に使用することができる。本発明にしたがう活性成分は特に、トリコフィトン・ルブルム(Trichophyton rubrum)、トリコフィトン・メンタグロフィトス(Trichophyton mentagrophytes)およびその

20

【0023】

本発明の化合物を用いることのできる疾患は、例えば、免疫系障害、HIV感染、AIDS、皮膚病、気道咽頭の疾患、全身性感染、局所的感染(例えば皮膚、髪またはつめの感染)、粘膜の感染、耳炎、咽頭炎、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、心内膜炎、気管支炎および関節炎である。

30

【0024】

本発明はまた、本発明の1種以上の活性成分と、1種以上の非毒性で不活性の薬学的に許容可能な担体材料、ならびに、それが適当である場合は、1種以上の非毒性で不活性な薬学的に許容可能な補助薬、および1種以上の非毒性で不活性な薬学的に許容可能な添加剤を含有する製剤調合物を含む。

【0025】

薬学的に許容可能な物質は、公知のように、医薬分野、食品工学分野ならびに関連分野で使用することのできる物質であり、とくに関連薬局方(specialist pharmacopeias)に記載されている物質であって、その性質が生理学的用途に障害とならないものである。

40

【0026】

本発明にしたがい抗真菌活性成分として使用される、ビス(N-オルガニルジアゼニウムジオキシ)金属塩は、当業者に公知の通常の方法により調製される。

【0027】

例えば本発明にしたがい用いることのできる活性成分は、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、座薬、液剤、乳剤、ペースト剤、軟こう、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、粉剤ならびにスプレー剤として製剤化することができる。

【0028】

50

錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、丸剤ならびに顆粒剤用に適している担体材料は、デンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトールおよびケイ酸などの通常の充填剤および増量剤である。

【0029】

座薬、液剤、懸濁剤、乳剤、ペースト剤、軟こう、ゲル剤、クリーム剤およびローション剤に適した担体材料は、水、親水性成分、疎水性成分、およびこれらの混合物の中から選択される。賦形剤中で適した親水性成分は、例えば、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセロール、ソルビトールなどの、好ましくは1～8個の炭素原子を有する1価、2価、または多価アルコールである。賦形剤中で適した疎水性成分としては、例えば、固体および液体のパラフィン；ワセリン；ひまし油、大豆油、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、オリーブ油、ヒマワリ油、胡麻油、アボガド油、ココアバター、アーモンド油、桃仁油、肝油、ラード、鯨ろう、鯨ろう油、マッコウ鯨油、小麦胚種油、マカデミアナッツ油、月見草油、ホホバ油などの天然油脂；ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコールなどの脂肪族アルコール；ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレイン酸、などの脂肪酸；密蝋、カルナウバ蝋、カンデリラ蝋、鯨蝋、などのワックス類；ならびにこれらの混合物、などの油性ならびに脂肪質成分があげられる。

10

【0030】

粉剤またはスプレー剤に適した担体材料としては、例えば乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、あるいはこれらの混合物があげられる。スプレー剤にはさらに、フルオロクロロ炭化水素などの通常の噴射剤を加えてもよい。

20

【0031】

本発明にしたがう製剤には、さらに1種以上の非毒性で不活性な薬学的に許容可能な補助薬を加えてもよい。これらは固体、半固体または液体材料の形をとることができ、活性成分のためのビヒクル、担体または基材として作用する。適した補助薬の例をあげると、潤滑剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、吸着剤、抗酸化剤、抗炎症薬、結合剤、キレート化剤、乳化安定化剤、保水剤、皮膜形成剤、ゲル化剤、臭いマスキング剤、樹脂、親水コロイド、溶媒、可溶化剤、溶解遅延剤、中和剤、浸透剤、顔料、四級アンモニウム化合物、吸収促進剤、過脂肪剤、軟膏、クリーム剤または油剤用の賦形剤、シリコーン誘導体、安定剤、滅菌剤、噴射剤、乾燥剤、不透明化剤、増粘剤、ワックス、可塑剤、ホワイト油およびその他の希釈剤、充填剤、さらにあらゆる種類の配合助剤があげられる。所望により、これらの補助薬、ならびに/または、香りおよび/もしくは風味向上用添加物、または着色剤のようなさらなる添加剤が当業者に公知の方法により混合される。

30

【0032】

錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、丸剤ならびに顆粒剤は、所望により不透明化剤を含有する、通常の被覆およびコートを伴って提供することができる。これらはまた、マイクロカプセル化した形で提供することができ、あるいは、腸管の特定の部位でのみ、または腸管の特定の部位で優先的に、さらにそれが適している場合は持続的な方法で、活性物質を放出する様に構成してもよい。この場合に用いることのできる包埋材料としては、例えば、ポリマー材料およびワックス類があげられる。

40

【0033】

非経口投与においては、本発明に用いることのできる溶液またはエマルジョンは、無菌でかつ血液と等張の形で提供することができる。

【0034】

本発明による医薬品は、さまざまな用量単位で製剤化することができる。この用量単位は例えば単位服用量、単位服用量の何分の一か、あるいは単位服用量の何倍かに相当するものであってよい。単位服用量の例としては、1、2、3もしくは4単位服用量、または単位服用量の2分の1、3分の1もしくは4分の1である。単位服用量は、好ましくは日用

50

量、またはその2分の1、3分の1、もしくは4分の1に相当する活性成分量を含有する。

【0035】

上記医薬品中の治療活性化合物の割合は全混合物に対し0.0001～99.5重量%、好ましくは0.001～95重量%、とくに好ましくは0.01～50重量%である。有利には、0.00015重量%ほどの極めて低い濃度でさえも、さまざまな真菌症において治療活性が認められている。本発明による活性成分に加えて、製剤は更なる薬剤活性成分を含有してもよい。

【0036】

本発明の医薬品は当業者に公知の通常の方法により調製される。

10

【0037】

本発明はまたミコビオント関連疾病の治療方法を含む。この場合、抗真菌活性量の本発明の活性成分を、かかる治療に必要なヒトまたは動物に投与する。活性成分または医薬製剤は局所投与、経口投与、非経口投与、腹腔内投与、および/または直腸内投与を行うことができるが、経口投与あるいは局所投与が好ましい。

【0038】

一般に全身投与の場合、24時間に体重1kgあたり、全量およそ0.3～80mg、好ましくは3～15mgの本発明の活性成分を投与することが有利であることがわかっている。活性成分は一度に投与してもよいが、1回量ずつ何回かに分けて投与してもよい。しかしながら場合によっては、すなわち、体重、疾病の性質および重篤度、または製剤の種類あるいは医薬の形態によって、上記に提案された用量からはずれることが必要であることがある。すなわち、より少量の活性成分を使用することで十分な場合もあり、また上記を上回る活性成分を使用してよい場合もある。それぞれの場合にもっとも適した量は当業者が簡単に求めることができる。

20

【0039】

本発明はまた、上記に定義した金属塩をベースとした少なくとも1種の組成物と、治療的使用法の指示書とを備えた、個装形態の組み合わせ製品に関する。

【0040】

本発明はまた、ミコビオント関連疾病の治療のための医薬組成物の調製のための、上記の式1〔式中、RはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキルまたはアリールであり、M⁺が陽イオン等価物であり、nが1～3の整数である〕で表される金属塩の使用に関する。

30

【0041】

本発明の活性成分を飼料添加物として使用する場合、飼料あるいは飼料製品または飲料水と共に通常の方法で投与することができる。

【0042】

本発明の活性成分の抗真菌剤としての活性を、in-vitro 寒天添加試験で調べた。このために、サブロー寒天培地にさまざまな量の活性成分を加えた栄養培地上で、各種ミコビオント試料を増殖した。培地中の活性成分濃度は1～100ppmの間であった。培養時間は1～21日間であった。カンジダ型酵母による実験では、50ppmの活性成分濃度、2～5日間の培養時間で効果的な増殖阻害が明らかになった。皮膚糸状菌培養物による実験では、15～40ppmの範囲の活性成分濃度で、1～3週間の培養時間後に効果的な増殖阻害が見られた。

40

【実施例1】

【0043】

さまざまなカンジダ属の種の増殖阻害のためのビス(N-シクロヘキシルジアゼニウムジ
オキシ)銅の使用

本発明の化合物の、さまざまな種類の酵母の成長阻害剤としての活性を寒天添加試験 (agar incorporation test) により調べた。使用した栄養培地はサブロー寒天培地であった。罹患患者から直接分離した下記の種類の酵母について、それぞれ複数の試料で試験を行

50

った。

【 0 0 4 4 】

- a) カンジダ・トロピカリス
- b) カンジダ・アルビカンス
- c) カンジダ・グラブラタ
- d) カンジダ・パラプシローシス

接種材料懸濁物は 1 m l あたり 10^7 のコロニー形成単位の濃度を有していた。培養物に、ビス (N -シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ) 銅を最終濃度が 2 5 または 5 0 p p m となるよう追加した。培養物をその後 3 0 で培養し、2 日または 5 日の培養期間後に分離菌の増殖を評価した。

10

【 0 0 4 5 】

2 5 p p m の活性成分濃度では、試験したすべての分離菌は 2 日および 5 日の培養期間後に依然として増殖していた。しかし、活性成分濃度が 5 0 p p m の場合は増殖は起こらなかった。

【 実施例 2 】

【 0 0 4 6 】

さまざまな皮膚糸状菌の種の増殖阻害のためのビス (N -シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ) 銅の使用

本発明の化合物の、下記の皮膚糸状菌培養物の増殖阻害活性を、実施例 1 に記載の寒天添加試験で調べた。試料中の活性成分濃度は 2 . 5、5、1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5 および 5 0 p p m であった。7、1 4 および 2 1 日の培養期間後に分離菌を調べ、増殖を評価した。有効な増殖阻害が見られた活性成分濃度を下記の表に示す。

20

【 表 1 】

皮膚糸状菌	有効活性成分濃度 [p p m]		
	7 日間	14 日間	21 日間
トリコフィトン・ルブルム	1 5	1 5	1 5
トリコフィトン・メンタグロフィトス	3 0	3 0	3 0
ミクロスポルム・カニス	≤ 1 0	1 5	1 5
エピデルモフィトン・フロッコーサム	1 5	2 0	2 0
スコプラリオプシス・ブレビカウリス	2 5	3 5	4 0

30

【 0 0 4 7 】

最も有効な皮膚糸状菌増殖阻害は濃度 1 5 ~ 4 0 p p m で 2 1 日間の培養期間後に観察された。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098430 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/555, 31/28, 31/30, A61P 31/10 (74) Anwalt: THALHAMMER, Wolfgang; Reistötter, Kinzobach & Partner (GBR), Ludwigplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06128

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2002 (04.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 27 244.8 5. Juni 2001 (05.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZELLER, Dieter [DE/DE]; Remlingstrasse 1A, 67346 Speyer (DE). TROP-SCH, Jürgen [DE/DE]; Im Oberen Berg 81, 67354 Römerberg (DE). SPEAKMAN, John-Bryan [GB/DE]; In den Hahndörnen 7, 67273 Bobenheim (DE). NEU-MANN, Peter [DE/DE]; Poststrasse 28, 68309 Mannheim (DE). HEIDENREICH, Hans-Peter [DE/DE]; Finkenweg 40, 76547 Sinzheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AR, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen einreichen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/098430 A1

(54) Title: ANTIMYCOTIC AGENT

(54) Bezeichnung: ANTIMYKOTIKUM

(57) Abstract: The invention relates to a metallic salt for use in the field of pharmaceuticals, to pharmaceutical agents, which contain this metallic salt, and to the use thereof for producing a pharmaceutical agent for treating illnesses associated with mycobionts.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Metallsalz zur Verwendung in der Pharmazie, pharmazeutische Mittel, welche es enthalten und die Verwendung zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

ANTIMYKOTIKUM

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Metallsalz zur Verwendung in der Pharmazie, pharmazeutische Mittel, welche es enthalten und die Verwendung zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

10

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung eines Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Metallsalzes als Mittel zur Behandlung von Menschen und Tieren, die mit schädlichen Mikroorganismen, insbesondere Mycobionten befallen sind.

15

Es ist bekannt, dass Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Salze eine fungizide Wirkung haben. DT-OS 1 817 571 beschreibt beispielsweise eine Mischung aus Alkalihydroxid und einem Schwermetallsalz von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin, die in Holzschutzmitteln als Fungizid eingesetzt wird. Ferner ist aus DE 24 10 603 ein Fungizid für den Holzschutz bekannt, welches Schwermetallsalze-ri-
vate von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin enthält.

20

Obwohl zahlreiche antimycotische Mittel bekannt, wie beispielsweise Miconazol und Clotrimazol (Canesten®, Fa. Bayer), besteht ein ständiger Bedarf an neuen antimycotischen Wirkstoffen, die neue oder breitere Wirkungsspektren aufweisen oder gegenüber Pilzen aktiv sind, die Resistenzen gegenüber bekannten antimycotischen Mitteln entwickelt haben.

30

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine neue pharmazeutisch aktive, insbesondere antimycotisch wirksame, Verbindung zur Verwendung als Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die Nachteile der herkömmlichen Mittel behebt.

35

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass verschiedene Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Metallsalze eine starke antimycotische Wirksamkeit gegenüber Organismen besitzen, die bei Menschen oder Tieren Mycosen verursachen können.

40

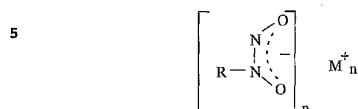
45

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

2

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Metallsalz der Formel 1:



10

wobei

R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht,

15 M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht,

zur Verwendung als Arzneimittel.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck 'Alkyl' geradkettige und verzweigte Alkylgruppen. Vorzugsweise handelt es sich dabei um geradkettige oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppen. Beispiele für Alkylgruppen sind insbesondere Methyl, Ethyl,

25 Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 30 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

Bei der Cycloalkylgruppe handelt es sich vorzugsweise um eine 35 C₅-C₇-Cycloalkylgruppe, wie Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Bei der Arylgruppe handelt es sich vorzugsweise um Phenyl oder Toly.

40

M⁺ steht für ein Kationäquivalent, d. h. für ein einwertiges Kation, den einer positiven Einfachladung entsprechenden Anteil eines mehrwertigen Kations oder einer positiv geladenen metallatomhaltigen Gruppe. Beispielsweise steht M⁺ für ein Alkalimetallkation, wie z. B. Li⁺, Na⁺ oder K⁺. Geeignete zweiwertige 45 Kationen sind z. B. Cu²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺ und Co²⁺. Geeignete dreiwertige Kationen sind z. B. Fe³⁺ und Al³⁺. Geeignete einwertige me-

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

3

tallatomhaltige Gruppen sind z. B. zinnhaltige Gruppen der Formel $R^a R^b R^c Sn^+$, worin R^a , R^b und R^c unabhängig voneinander für C_{1-6} -Alkylreste stehen. Bevorzugt stehen R^1 , R^2 und R^3 für Butyl, d. h. die metallatomhaltige Gruppe steht für $(C_4H_9)_3Sn^+$.

5

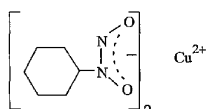
Bevorzugte Kationen sind K^+ , Cu^{2+} und Al^{3+} . Besonders bevorzugt als Metall M ist Kupfer.

Bevorzugte Reste R sind C_5 - und C_6 -Alkyl oder C_5 - und C_6 -Cycloalkylgruppen, insbesondere Cyclohexyl.

Bevorzugte Metallsalze sind N-Cyclohexyldiazoniumdioxy-Kalium und Tris-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Aluminium.

15 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer der Formel 2:

20



25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, wie zuvor definiert, und wenigstens einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable(n) Träger- und/oder Zusatzstoff(e).

30

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 verabreicht.

35

Mycobionten, auch Pilze, Fungi oder Mycota genannt, sind eukaryotische Organismen, die unter aeroben Bedingungen wachsen und die benötigte Energie durch Oxidation organischer Substanzen gewinnen. Einige Vertreter, beispielsweise Hefen, sind fakultativ unter anaeroben Bedingungen lebensfähig, wobei die Energiegewinnung durch Gährungsprozesse erfolgt. Zu den Vertretern der Mycobionten zählen beispielsweise Hefe- oder Sprosspilze, Schimmelpilze, dimorphe Pilze und Dermatophyten.

45

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

4

Mycosen sind durch Pilze verursachte Erkrankungen, die lokal oder generalisiert auftreten können. Sie treten unter anderem bei Störungen des Immunsystems auf, z. B. bei Antibiotika- oder Cytostatikatherapien, bei der Verabreichung von Steroiden oder Hormonen, nach Bestrahlungen, bei parenteraler Ernährung, bei malignen Erkrankungen, Endokrinopathien oder Immundefekten. Bei systemischen Mycosen werden bevorzugt bestimmte Organe befallen. Dermatomycosen sind beispielsweise Erkrankungen, bei denen bestimmte Pilzarten, insbesondere Dermatophyten und Hefen die Haut und/oder deren Anhangsgebilde befallen. Dabei dringen die Pilze in Haut, Haare, Haarfollikel sowie Finger- oder Zehennägel ein und rufen Symptome wie Bläschenbildung, Exfoliation, Hautschrunde und Erosion hervor, meist verbunden mit Juckreiz und/oder allergischen Ekzemen. Während Dermatomycosen fast ausschließlich Haut, Haare und Nägel befallen, können sich durch Hefen verursachte Mycosen auch auf Schleimhäute und innere Organe ausdehnen.

Es wurde jetzt überraschenderweise gefunden, dass die Metallsalze der Formel I, insbesondere die Kupfersalze davon, eine starke antimycotische Wirksamkeit aufweisen. Ein Beispiel einer besonders bevorzugten erfindungsgemäß verwendbaren Verbindung ist Bis-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer. Das Wirkungsspektrum der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen umfasst Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze, *Pityrosporum ovale* und biphasische Pilze. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher erfolgreich als Wirksubstanz zur Behandlung zahlreicher lokaler und systemischer Mycosen bei Mensch und Tier eingesetzt werden. Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur Behandlung von Dermatomycosen, die durch *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* und anderer *Trichophyton*-arten, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* sowie *Scopulariopsis brevicaulis* hervorgerufen werden, und Candidosen, die durch *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* und weitere Candidaarten verursacht werden.

Erkrankungen, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden können, sind beispielsweise Störungen des Immunsystems, HIV-Infektionen, AIDS, Hauterkrankungen, Erkrankungen des Atemwegs und Rachenraums, Systeminfektionen, lokale Infektionen, z. B. der Haut, Haare, oder Nägel, Schleimhautinfektionen, Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Bronchitis und Arthritis.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe und ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Trägermaterialien und gegebenenfalls ein oder mehrere nicht-toxi-

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

5

sche, inerte pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe sowie ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten.

- 5 Pharmazeutisch geeignete Materialien sind die im Bereich der Pharmazie, Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Stoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern gelisteten, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.
- 10 Die Herstellung der Bis-(N-Organyl diazeniumdioxy)-Metallsalze, die erfindungsgemäß als antimycotische Wirkstoffe eingesetzt werden, erfolgt nach herkömmlichen Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind.
- 15 Die erfindungsgemäß verwendbaren Wirksubstanzen können beispielsweise als Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays formuliert sein.
- 20 Geeignete Trägermaterialien für Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate sind übliche Füll- und Streckmittel, wie Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure.
- 25 Geeignete Trägermaterialien für Suppositorien, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes und Lotionen sind ausgewählt unter Wasser, hydrophilen Komponenten und hydrophoben Komponenten sowie Mischungen davon. Geeignete hydrophile Trägerkomponenten sind z. B. ein-, zwei- oder mehrwertige Fette und Öle wie Rizinusöl, Sojaöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl, Avocadoöl, Kakao-
 30 butter, Mandelöl, Pfirsichkernöl, Lebertran, Schweineschmalz, Walrat, Spermacetöl, Spermöl, Weizenkeimöl, Macadamianussöl, Nachtkerzenöl, Jojobaöl; Fettalkohole, wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol; Fettsäuren wie Myristinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure; Wachse wie Bienenwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Walrat sowie Mischungen davon.
- 35 Geeignete Trägermaterialien für Puder oder Sprays sind beispielsweise Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische davon. Sprays können

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

6

zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffe, enthalten.

- Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe enthalten. Diese können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Beispiele geeigneter Hilfsstoffe sind Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Adsorptionsmittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Bindemittel, Chelatbildner, Emulsionsstabilisatoren, Feuchthaltemittel, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Lösungsverzögerer, Neutralisierungsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quaternäre Ammoniumverbindungen, Resorptionsbeschleuniger, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe, Siliconderivate, Stabilisatoren, Sterilantien, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißöle sowie weitere Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art. Die Zumischung der Hilfsstoffe und/oder weiterer Zusatzstoffe, wie geruchs- und/oder geschmacksverbessernder Zusätze oder Färbemittel erfolgt gewünschtenfalls in einer dem Fachmann bekannten Weise.
- 25 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen oder Granulate können mit den üblichen Überzügen und Hüllen versehen sein, die gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthalten. Sie können auch in microverkapselter Form vorliegen oder so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltrakts, gegebenenfalls verzögert abgeben. Dabei können als Einbettungsmasse z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden.

- Zur parenteralen Applikation können erfindungsgemäß verwendbare Lösungen oder Emulsionen in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

- Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können in verschiedenen Dosierungseinheiten formuliert werden. Die Dosierungseinheiten können beispielsweise einer Einzeldosis, einem Bruchteil einer Einzeldosis oder einem Vielfachen davon entsprechen. Beispiele von Dosierungseinheiten sind ein, zwei, drei oder vier Einzeldosen oder eine halbe, drittel oder viertel Einzeldosis. Eine Einzeldosis enthält dabei vorzugsweise eine Wirkstoffmenge, die einer Tagesdosis entspricht oder der Hälfte, einem Drittel oder einem Viertel davon.

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

7

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen in den oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen sollten in einer Konzentration von etwa 0,0001 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt 0,001 bis 95 Gew.-%, speziell 0,01 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmischung, enthalten sein. Vorteilhafterweise wird bereits bei sehr geringen Wirkstoffkonzentrationen, wie 0,00015 Gew.-%, bei verschiedenen Myco-

sen eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen. Die Zubereitungen können neben den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach dem Fachmann bekannten Verfahren.
- 15 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen. Dabei wird einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge des erfindungsgemäßen Wirkstoffs verabreicht. Der Wirkstoff oder
- 20 die pharmazeutische Zubereitung kann lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal verabreicht werden, vorzugsweise oral oder lokal.

- Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die
- 25 erfindungsgemäßen Wirkstoffe bei der systemischen Verabreichung in einer Gesamtmenge von etwa 0,3 bis 80 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 3 bis 15 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zu verabreichen. Die Wirkstoffmenge kann auf einmal verabreicht werden oder auf mehrere Einzelgaben verteilt sein. In einigen Fällen
- 30 kann es jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungsvorschlägen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung oder der Verabreichungsform. So kann es in manchen Fällen ausreichen, eine geringere Wirkstoffmenge einzusetzen, während
- 35 die oben genannte Wirkstoffmenge in anderen Fällen überschritten werden kann. Die jeweils am besten geeignete Menge kann der Fachmann leicht ermitteln.

- Gegenstand der Erfindung ist auch ein Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis eines Metallsalzes, wie zuvor definiert, zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung.

- Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines Metallsalzes der Formel 1, wobei R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder
- 45 Aryl steht, M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, zur Herstellung eines pharmazeuti-

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

8

schen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

Wird der erfindungsgemäße Wirkstoff als Futtermittelzusatz verwendet, kann er in üblicher Weise zusammen mit dem Futter bzw. der Futterzubereitung oder dem Trinkwasser gegeben werden.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Wirkstoffs als antimycotisches Mittel wurde in einem in vitro-Agareinarbeitungstest untersucht. Dazu wurden verschiedene Mycobiontenproben in einem Nährmedium aus Sabouraud-Agar kultiviert und mit verschiedenen Wirkstoffmengen versetzt. Die Wirkstoffkonzentration im Medium lag im Bereich von 1 bis 100 ppm. Die Inkubationszeiten lagen zwischen 1 und 21 Tagen. Die Versuche mit Hefen des Candida-Typs zeigten eine wirksame Hemmung des Wachstums bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm und einer Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen. Versuche mit Dermatophytenkulturen zeigten eine wirksame Wachstumshemmung bei einer Wirkstoffkonzentration im Bereich von 15 bis 40 ppm nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Wochen.

20

Beispiele

Beispiel 1:

25 Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer zur Wachstumshemmung verschiedener Candida-Arten

In einem Agareinarbeitungstest wurde die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung als Mittel zur Hemmung des Wachstums verschiedener Hefetypen untersucht. Dabei wurde als Nährmedium Sabouraud-Agar verwendet. Es wurden jeweils mehrere Proben nachstehender Hefetypen getestet, welche direkt von erkrankten Patienten isoliert wurden:

- 35 a) *Candida tropicalis*
- b) *Candida albicans*
- c) *Candida glabrata*
- d) *Candida parapsilosis*

40 Die Inokulum-Suspensionen hatten eine Dichte von 10^7 Kolonien bildende Einheiten/ml. Den Kulturen wurde Bis-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer in einer Menge zugesetzt, so dass eine Endkonzentration von 25 bzw. 50 ppm erreicht wurde. Anschließend wurden die Kulturen bei 30 °C inkubiert und das Wachstum der Isolate nach

45 einer Inkubationszeit von 2 bzw. 5 Tagen bewertet.

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

9

Bei einer Wirkstoffkonzentration von 25 ppm wurde bei allen getesteten Isolaten nach 2 und 5 Tagen Inkubationszeit ein fortschreitendes Wachstum beobachtet. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm hingegen blieb ein Wachstum aus.

5

Beispiel 2:

Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazoniumdioxy)-Kupfer zur Wachstumshemmung verschiedener Dermatophyten-Arten

10

In einem Agareinarbeitungstest wie in Beispiel 1 beschrieben wurde die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung zur Hemmung des Wachstums nachstehender Dermatophyten-Kulturen untersucht. Die Wirkstoffkonzentration in den Proben betrug 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 ppm. Die Isolate wurden nach einer Inkubationszeit von 7, 14 und 21 Tagen untersucht und das Wachstum ermittelt. Die Wirkstoffkonzentrationen, bei denen eine wirksame Hemmung des Wachstums beobachtet wurde, sind in nachstehender Tabelle gezeigt.

20

Dermatophyt	Wirksame Wirkstoffkonzentration [ppm]		
Inkubationsdauer	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Trichophyton rubrum	15	15	15
Trichophyton mentagrophytes	30	30	30
Microsporum canis	≤ 10	15	15
Epidermophyton floccosum	15	20	20
Scopulariopsis brevicaulis	25	35	40

25

30

Die wirksamste Hemmung des Dermatophytenwachstums wurde nach einer Inkubationsdauer von 21 Tagen bei einer Konzentration von 15 bis 40 ppm beobachtet.

35

40

45

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

10

Patentansprüche

1. Metallsalz der Formel 1

5



10

wobei

15 R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht,M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und

n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht,

20

zur Verwendung als Arzneimittel.

2. Metallsalz nach Anspruch 1, wobei M für ein zweiwertiges Metallkation aus der Gruppe aus Kupfer, Zink, Nickel und Cobalt steht.

25

3. Metallsalz nach Anspruch 2, wobei das Metallkation das Kupferkation ist.

30 4. Metallsalz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei es sich um Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Kupfer handelt.

5. Metallsalz nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Krankheiten, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

35

6. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, wie in Anspruch 1 definiert, und wenigstens einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable(n) Träger- und/oder Zusatzstoff(e).

40

45

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

11

7. Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis eines Metallsalzes, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zusammen mit Instruktionen für die therapeutische Verwendung.
- 5
8. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge einer Verbindung nach Formel 1, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, verabreicht.
- 10
9. Verwendung eines Metallsalzes der Formel 1, wobei R für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Aryl steht, M⁺ für ein Kationäquivalent steht, und n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.
- 15

20

25

30

35

40

45

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/06128
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 291 460 A (XY) 4 October 1972 (1972-10-04) cited in the application the whole document	1-9
A	US 4 143 153 A (POMMER ERNST-HEINRICH ET AL) 6 March 1979 (1979-03-06) cited in the application the whole document	1-9
A	EP 0 803 192 A (NUNEZ OMAR CRISTIAN ; IANNANTUONO RUBEN FERNANDO (AR); KATZ NOA VER) 29 October 1997 (1997-10-29) the whole document	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 October 2002		Date of mailing of the international search report 11/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Brück, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 02/06128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1291460	A	04-10-1972	DE 1817579 A1
			AT 290828 B
			BE 743944 A
			CH 537699 A
			CS 171210 B2
			DK 127220 B
			FR 2027479 A5
			JP 50019602 B
			NL 6919306 A ,C
			SE 362207 B
			US 3810767 A
US 4143153	A	06-03-1979	DE 2410603 A1
			AT 345540 B
			AT 169675 A
			AU 7807275 A
			BE 826389 A1
			CA 1030445 A1
			CH 593774 A5
			CS 190465 B2
			DD 116125 A5
			DK 88375 A ,B,
			FI 750486 A ,B,
			FR 2263083 A1
			GB 1493207 A
			HU 168899 B
			IT 1029957 B
			JP 1171031 C
			JP 50121404 A
			JP 58002041 B
			NL 7502606 A ,B,
			NO 750708 A ,B,
			SE 401125 B
			SE 7502359 A
			YU 52875 A1
			ZA 7501344 A
EP 0803192	A	29-10-1997	AU 708687 B2
			AU 1911997 A
			CA 2203464 A1
			EP 0803192 A1
			JP 3127289 B2
			JP 10053522 A
			NZ 314640 A
			US 6120785 A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/06128
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
A	GB 1 291 460 A (XY) 4. Oktober 1972 (1972-10-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-9
A	US 4 143 153 A (POMMER ERNST-HEINRICH ET AL) 6. März 1979 (1979-03-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-9
A	EP 0 803 192 A (NUNEZ OMAR CRISTIAN ; TANNANTUONO RUBEN FERNANDO (AR); KATZ NOA VER) 29. Oktober 1997 (1997-10-29) das ganze Dokument	1-9
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen. <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *S* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 1. Oktober 2002		Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts 11/10/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Brück, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akkennzeichen

PCT/EP 02/06128

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1291460	A	04-10-1972	DE 1817579 A1	09-07-1970
			AT 290828 B	25-06-1971
			BE 743944 A	30-06-1970
			CH 537699 A	15-06-1973
			CS 171210 B2	29-10-1976
			DK 127220 B	08-10-1973
			FR 2027479 A5	25-09-1970
			JP 50019602 B	08-07-1975
			NL 6919306 A ,C	02-07-1970
			SE 362207 B	03-12-1973
			US 3810767 A	14-05-1974
US 4143153	A	06-03-1979	DE 2410603 A1	18-09-1975
			AT 345540 B	25-09-1978
			AT 169675 A	15-01-1978
			AU 7807275 A	12-08-1976
			BE 826389 A1	08-09-1975
			CA 1030445 A1	02-05-1978
			CH 593774 A5	15-12-1977
			CS 190465 B2	31-05-1979
			DD 116125 A5	12-11-1975
			DK 88375 A ,B,	03-11-1975
			FI 750486 A ,B,	07-09-1975
			FR 2263083 A1	03-10-1975
			GB 1493207 A	30-11-1977
			HU 168899 B	28-08-1976
			IT 1029957 B	20-03-1979
			JP 1171031 C	17-10-1983
			JP 50121404 A	23-09-1975
			JP 58002041 B	13-01-1983
			NL 7502606 A ,B,	09-09-1975
			NO 750708 A ,B,	09-09-1975
			SE 401125 B	24-04-1978
			SE 7502359 A	08-09-1975
			YU 52875 A1	30-06-1982
			ZA 7501344 A	31-03-1976
EP 0803192	A	29-10-1997	AU 708687 B2	12-08-1999
			AU 1911997 A	30-10-1997
			CA 2203464 A1	24-10-1997
			EP 0803192 A1	29-10-1997
			JP 3127289 B2	22-01-2001
			JP 10053522 A	24-02-1998
			NZ 314640 A	24-10-1997
			US 6120785 A	19-09-2000

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 トロブシュ, ユールゲン

ドイツ連邦共和国 6 7 3 5 4 レーマーベルク、イム オベレン ベルク 8 1

(72)発明者 スピークマン, ジョン - ブライアン

ドイツ連邦共和国 6 7 2 7 3 ボーベンハイム, イン デン ハーンドルネン 7

(72)発明者 ニューマン, ピーター

ドイツ連邦共和国 6 8 3 0 9 マンハイム, ポストシュトラッセ 2 8

(72)発明者 ハイデンライヒ, ハンス - ペーター

ドイツ連邦共和国 7 6 5 4 7 シンツハイム, フィンケンヴェーク 4 0

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA30 GA13 MA02 MA05 NA14 ZB35

4H006 AA01 AA03 AB29