

(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**A61K 31/655**
A61P 31/10
C07C 291/08

F 1

A 61 K 31/655
A 61 P 31/10
C 07 C 291/08

テーマコード(参考)

4 C 08 6
4 H 00 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)	(71) 出願人	595123069 ビーエースエフ アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 テー-67056 ルートビヒシャフェン (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成14年6月4日 (2002.6.4)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月2日 (2003.12.2)	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/006128	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(87) 國際公開番号	W02002/098430	(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ーセ 1アーハー
(87) 國際公開日	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)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗真菌剤

(57) 【要約】

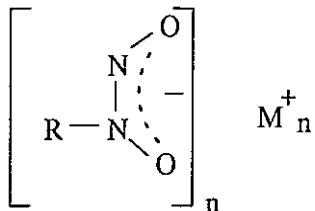
本発明は、医薬分野で使用する金属塩、この金属塩を含有する医薬製剤、およびミコビオント(mycobionts)関連疾病の治療のための薬剤の製造のための、その使用に関する。

【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 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - 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 値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 -シクロヘキシリ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】

ミコビオント(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、ミコビオント関連疾病的治療を必要とするヒトまたは動物に投与する、ミコビオント関連疾病的治疗方法。

【請求項 9】

ミコビオント関連疾病的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 [式中、R が $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - 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。 40

【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、およびミコビオント(mycobionts)関連疾病的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、とくにミコビオント(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、 D T - A 1 8 1 7 5 7 1 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 - シクロヘキシリヒドロキシリ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 D E 2 4 1 0 6 0 3 には、 N - ニトロソ - N - シクロヘキシリヒドロキシリルアミンの重金属塩誘導体を含有する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】

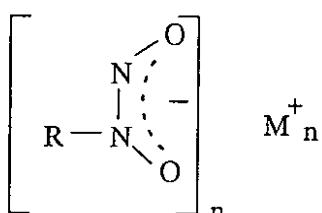
我々はこの目的が、ヒトまたは動物中で真菌症を引き起こしうる生物に対し強い抗真菌活性を持つ、さまざまなビス(N - オルガニルジアゼニウムジオキシ) 金属塩により達成されることを見出した。

【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】



10

20

30

【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 - ヘキシリ、2 - ヘキシリ、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。

40

50

【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C₅-C₇-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、Cu²⁺、Zn²⁺、Ni²⁺およびCo²⁺である。適した3価の陽イオンは、例えば、Fe³⁺およびAl³⁺である。適した1価の金属原子含有基は、例えば、式R^aR^bR^cSn⁺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C₁-C₆-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(C₄H₉)₃Sn⁺である。10

【0013】

好ましい陽イオンはK⁺、Cu²⁺およびAl³⁺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C₅-およびC₆-アルキル、またはC₅-およびC₆-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

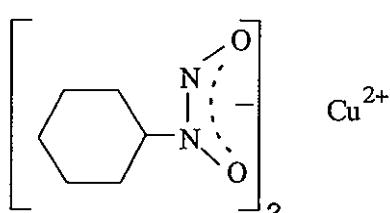
【0015】

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、ミコビオント関連疾患の治療法に関する。40

【0020】

ミコビオントはまた真菌(fungi)または菌類(mycota)とも呼ばれており、好気的条件下で成長し、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、そのエネルギーを醸酵過程によって得ることにより、嫌気的条件下で任意に生存可能である。ミコビ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】

40

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ざらっている際、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-シクロヘキシリ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、ピチロスボラム・オバーレ (*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*) およびその他のトリコフィトン属の種、ミクロスボルム・カニス (*Microsporum canis*)、エピデルモフィトン・フロッコーサム (*Epidemophyton floccosum*) およびスコポラリオプシス・ブレビカウリス (*Scopulariopsis brevicaulis*) により引き起こされる皮膚真菌症、ならびにカンジダ・トロピカリス (*Candida tropicallis*)、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、カンジダ・グラブラタ (*Candida glabrata*)、カンジダ・パラプシローシス (*Candida parapsilosis*) その他のカンジダ属の種によって生じるカンジダ症の治療にとりわけ有効である。

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、腎孟腎炎、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。

40

【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。

【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增量剤である。

【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、プロピレンギリコール、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リ、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0.001~9.5重量%、とくに好ましくは0.01~5.0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有する。この場合、抗真菌活性量の本発明の活性成分を、かかる治療の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回量づ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-シクロヘキシリ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。

【0044】

- 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 1mL 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 - シクロヘキシリジアゼニウムジオキシ) 銅を最終濃度が 25 または 50 ppm となるよう追加した。培養物をその後 30 日で培養し、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

【0045】

25 ppm 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 50 ppm の場合は増殖は起らなかつた。

【実施例 2】

【0046】

さまざまな皮膚糸状菌の種の増殖阻害のためのビス(N - シクロヘキシリ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、10、15、20、25、30、35、40、45 および 50 ppm であった。7、14 および 21 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 [ppm]		
	7日間	14日間	21日間
トリコフィトン・ルブルム	15	15	15
トリコフィトン・メンタグロフィトス	30	30	30
ミクロスボルム・カニス	≤ 10	15	15
エピデルモフィトン・フロッコーサム	15	20	20
スコプラリオプシス・ブレビカウリス	25	35	40

30

【0047】

最も有効な皮膚糸状菌増殖阻害は濃度 15 ~ 40 ppm で 21 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

(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]; Remilingsstrasse 1A, 67346 Speyer (DE); **TROPSCH, Jürgen** [D1/DU]; Im Oberen Berg 81, 67354 Römerberg (DE); **SPEAKMAN, John-Bryan** [GB/DE]; In den Hähndorfern 7, 67273 Biebenheim (DE); **NEUMANN, Peter** [DE/DE]; Poststrasse 28, 68309 Mannheim (DE); **HEIDENREICH, Hans-Peter** [DE/DE]; Finkenweg 40, 76547 Sinsheim (DE).

(74) Anwalt: THALHAMMER, Wolfgang; Rechtsanwalt, Kinzelsaeck & Partner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CZ, 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, 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, SL, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,

UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

— mit internationalen Recherchenbericht
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreten.

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 pharmacutics, 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-Organyldiazeniumdioxy)-Metallsalzes als Mittel zur Behandlung von Menschen und Tieren, die mit schädlichen Mikroorganismen, insbesondere Mycobionten befallen sind.

15 Es ist bekannt, dass Bis-(N-Organyldiazeniumdioxy)-Salze eine fungizide Wirkung haben. DT-OS 1 817 571 beschreibt beispielsweise eine Mischung aus Alkalihydroxid und einem Schwermetallsalz 20 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 Schwermetallsalzde-

rivate von N-Nitroso-N-cyclohexylhydroxylamin enthält.

25 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 Resistzenzen 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-Organyldiazeniumdioxy)-Metallsalze eine starke antimycotische Wirksamkeit gegenüber Organismen besitzen, die bei Menschen oder Tieren Mycosen verursachen können.

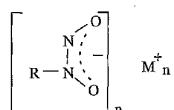
WO 02/098430

PCT/EP02/06128

2

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Metallsalz der Formel 1:

5



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, 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 Toluyl.

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 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 $R^aR^bR^cSn^+$, 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 $(C_4H_9)_3Sn^+$.

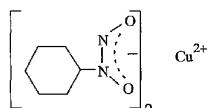
5

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-Cyclohexyldiazeniumdioxy-Kalium und Tris-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-Aluminium.

15 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform betrifft die erfundungsgemäße Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiazeniumdioxy)-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 antimykotisch wirkende Menge einer erfundungsgemäßen 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.

40

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, 5 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 10 Anhangsgebilde befallen. Dabei dringen die Pilze in Haut, Haare, Haarfolikel 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 15 befallen, können sich durch Hefen verursachte Mycosen auch auf Schleimhäute und innere Organe ausdehnen.

Es wurde jetzt überraschenderweise gefunden, dass die Metallsalze der Formel 1, insbesondere die Kupfersalze davon, eine starke an- 20 timycotische Wirksamkeit aufweisen. Ein Beispiel einer besonders bevorzugten erfindungsgemäß verwendbaren Verbindung ist Bis-(N-Cyclohexylazieniumdioxy)-Kupfer. Das Wirkungsspektrum der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen umfasst Hefen, Dermato-phyten, Schimmelpilze, Pityrosporum ovale und biphasische Pilze. 25 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 Dermato-mycosen, die durch Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophy- 30 ten und anderer Trichophytonarten, Microsporum canis, Epidermo-phyton floccosum sowie Scopulariopsis brevicaulis hervorgerufen werden, und Candidosen, die durch Candida tropicalis, Candida albi-cans, Candida glabrata, Candida parapsilosis und weitere Candi- daarten verursacht werden.

35 Erkrankungen, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen einge-setzt werden können, sind beispielsweise Störungen des Immunsys-tems, HIV-Infektionen, AIDS, Hauterkrankungen, Erkrankungen des Atmungswegs und Rachenraums, Systeminfektionen, lokale Infek-tio- 40 nen, z. B. der Haut, Haare, oder Nägel, Schleimhautinfektionen, Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Cystitis, Endo-carditis, Bronchitis und Arthritis.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zuberei- 45 tungen, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe und ein oder mehrere nicht-toxische, inerte pharmazeutisch geeignete Trä- germaterialien 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 bekanntenmaßen verwendbaren Stoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern gelisteten, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

10 Die Herstellung der Bis-(N-Organyliaziniumdioxy)-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, Lotions, 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 Lotions sind ausgewählt unter Wasser, hydrophilen Komponenten und hydrophoben Komponenten sowie Mischungen davon. Geeignete hydrophile Trägerkomponenten sind z. B. ein-, zwei- oder mehrwertige

30 Alkohole mit vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Sorbit usw. Geeignete hydrophobe Trägerkomponenten sind z. B. Öl- oder Fett-

komponenten, wie Paraffin und Paraffinöle; Vaselin; natürliche Fette und Öle wie Rizinusöl, Sojäöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl,

35 Erdnussöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sesamöl, Avocadoöl, Kakao-

butter, Mandelöl, Pfirsichkernöl, Lebertran, Schweineschmalz, Walrat, Spermacetöl, Spermöl, Weizenkeimöl, Macadamianussöl,

Nachtkerzenöl, Jojobaöl; Fettalkohole, wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol; Fettsäu-

40 ren wie Myristinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Li-

nolsäure, Linolensäure; Wachse wie Bienenwachs, Carnaubawachs,

Candelillawachs, Walrat sowie Mischungen davon.

Geeignete Trägermaterialien für Puder oder Sprays sind beispiels-
45 weise Milchzucker, Talcum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische davon. Sprays können

WO 02/098430

PCT/EP02/06128

6

zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Fluorchlorkohlenwas-
serstoffe, 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, Neutralisationsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quaternäre Ammoniumverbindungen, Resorptionsbeschleuniger, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe, Siliconerivate, Stabilisatoren, Sterilantien, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißtöne 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 Granulat 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 30 Teil des Intestinaltrakts, gegebenenfalls verzögert abgeben. Dabei können als Einbettungsmasse z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden.

Zur parenteralen Applikation können erfindungsgemäß verwendbare 35 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 Drittelpart 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 Gesamtmasse, enthalten sein. Vorteilhafterweise wird bereits bei sehr geringen Wirkstoffkonzentrationen, wie 0,00015 Gew.-%, bei verschiedenen Mycobakterien eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen. Die Zubereitungen können neben den erfundungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10

Die Herstellung der erfundungsgemäßen 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 Mycobakterien im Zusammenhang stehen. Dabei wird einer Person oder einem Tier, die oder das einer derartigen Behandlung bedarf, eine antimycotisch wirkende Menge des erfundungsgemäßen Wirkstoffs verabreicht. Der Wirkstoff oder

20

die pharmazeutische Zubereitung kann lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal verabreicht werden, vorzugsweise oral oder lokal.

25

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfundungsgemäßen 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 Einzeldosen verteilt sein. In einigen Fällen 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 die oben genannte Wirkstoffmenge in anderen Fällen überschritten werden kann. Die jeweils am besten geeignete Menge kann der Fachmann leicht ermitteln.

30

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.

35

Gegenstand der Erfindung ist auch die 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 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-Cyclohexylidiaziniumdioxy)-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-Cyclohexylidiazinium-dioxy)-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 fortgeschreitendes Wachstum beobachtet. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 50 ppm hingegen blieb ein Wachstum aus.

5

Beispiel 2:

Verwendung von Bis-(N-Cyclohexyldiaziniumdioxy)-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 betrugen 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 ppm. Die Isolate wurde 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

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

40

45

WO 02/098430

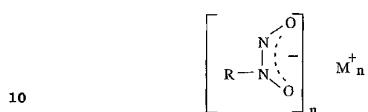
PCT/EP02/06128

10

Patentansprüche

1. Metallsalz der Formel 1

5



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.

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

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

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

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

40 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).

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, 10 wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, verabreicht.
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 15 steht, zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Mycobionten im Zusammenhang stehen.

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 doubt 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		
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 - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016	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	09-07-1970 25-06-1971 30-06-1970 15-06-1973 29-10-1976 08-10-1973 25-09-1970 08-07-1975 02-07-1970 03-12-1973 14-05-1974
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 168399 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	18-09-1975 25-09-1978 15-01-1978 12-08-1976 08-09-1975 02-05-1978 15-12-1977 31-05-1979 12-11-1975 03-11-1975 07-09-1975 03-10-1975 30-11-1977 28-08-1976 20-03-1979 17-10-1983 23-09-1975 13-01-1983 09-09-1975 09-09-1975 24-04-1978 08-09-1975 30-06-1982 31-03-1976
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	12-08-1999 30-10-1997 24-10-1997 29-10-1997 22-01-2001 24-02-1998 24-10-1997 19-09-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/06128
A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/555 A61K31/28 A61K31/30 A61P31/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestpräilstoff: (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestpräilstoff 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 ANGEGEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe darin in Betracht kommenden Teile	Betr. 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 ;IANNANTUONO 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 Patenfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *B* älteres Dokument, das erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht wurde *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prätätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll und aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (siehe ausführbar) *C* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Anwendung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prätätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Abschlußdatum des Internationalen Recherchenberichts
1. Oktober 2002		11/10/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentanlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Brück, M

Formblatt PCT/ASA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
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 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	09-07-1970 25-06-1971 30-06-1970 15-06-1973 29-10-1976 08-10-1973 25-09-1970 08-07-1975 02-07-1970 03-12-1973 14-05-1974
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	18-09-1975 25-09-1978 15-01-1978 12-08-1976 08-09-1975 02-05-1978 15-12-1977 31-05-1979 12-11-1975 03-11-1975 07-09-1975 03-10-1975 30-11-1977 28-08-1976 20-03-1979 17-10-1983 23-09-1975 13-01-1983 09-09-1975 09-09-1975 24-04-1978 08-09-1975 30-06-1982 31-03-1976
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	12-08-1999 30-10-1997 24-10-1997 29-10-1997 22-01-2001 24-02-1998 24-10-1997 19-09-2000

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

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 トロプシュ , 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 , ジヨン - 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 ハーグドルネン 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 , ポストシュトラーセ 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