

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 99/2005** (51) Int. Cl.⁸: **A61K 33/24** (2006.01),
(22) Anmeldetag: **24.01.2005** **A61K 31/136** (200601),
(43) Veröffentlicht am: **15.08.2006** **A61K 31/435** (2006.01)

(73) Patentanmelder:

FAUSTUS FORSCHUNG
TRANSLATIONAL DRUG DEVELOPMENT
AG
A-1010 WIEN (AT)

(54) **VERWENDUNG VON GALLIUM(III)-KOMPLEXEN ZUR BEHANDLUNG VON TUMOREN
DES UROTHELIALTRAKTES**

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung
Gallium(III)-Komplexen zur Behand-
lung von Tumoren des Urothelialtrak-
tes.

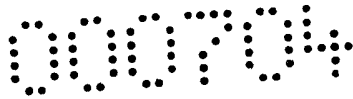
AT 501 262 A4 2006-08-15



25

Zusammenfassung

- Die Erfindung betrifft die Verwendung Gallium(III)-Komplexen zur
- 5 Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes.



Verwendung Gallium (III) Komplexen zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Gallium(III)-Komplexen zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes.

Es ist bekannt, einfache Galliumsalze wie z.B. Gallium(III)chlorid und Galliumnitrat zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen am Menschen einzusetzen. So beschreibt Collery in US 4,596,710 die Verwendung von Galliumchlorid bei der Behandlung verschiedener humaner Tumore. In US 4,529,593 wird die Verwendung von unter anderem Galliumnitrat zur Behandlung von tumorassoziierter Hypercalcemie beschrieben. Auch die Behandlung von Tumorerkrankungen des Urothelialtraktes mit Galliumnitrat ist in der Literatur beschrieben (Seligman et al, Proc. Annual Meeting Am. Soc. Oncol., 1991, 10, A534; Crawford et al. Urology, 1991, 38 355-357 ; Seidman et al. Cancer 1991, 68, 2561-2565). Bei Behandlung dieser Tumore wurde besonders auf die Kombination mit anderen Zytostatika wie z.B. Vinblastine und Ifosfamid (Einhorn et al., J. Clin. Oncol. 1994, 12, 2271-2276; Dreicer et al. Cancer, 79, 1997) bzw. Galliumnitrat und 5-FU (McCaffrey, J. Clin. Oncol. 15, 1997, 2449-2455) zurückgegriffen. Ein schwerwiegender Nachteil dieser kleinen anorganischen Verbindungen ist einerseits die nur sehr begrenzte Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation auf der einen Seite als auch die große Nephrotoxizität, die eine klinische Anwendung am Menschen sehr erschweren (Krakoff et al., Cancer 44, 1722-1727, 1997; Senderowicz et al., Urol. Int. 1999, 63, 120-125; Fagbemi et al. Seminars in Urologic Oncology, 1998, 16, 23-29; Schwartz et al. Anticancer Res. 1984, 4, 317-318). Daneben wurde bei der Anwendung von einfachen Galliumsalzen auch Gewichtsverlust, Pneumonie und Leberschäden beobachtet (Hart et al, J. Natl. Cancer Inst. 47, 1121-1127, 1971). Daher wurde nach Alternativen zu den einfachen Galliumsalzen Galliumchlorid und Galliumnitrat gesucht.



Eine Verbindung, die die oben genannten Nachteile vermeidet, ist das Gallium-Maltolat, das sich derzeit in der klinischen Erprobung befindet (Lawrence Bernstein, WO 93/09776) Diese Verbindung zeichnet sich durch
5 eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit aus.

Auch Gallium(III)-Komplexe mit Stickstoffhaltigen Liganden zeigen eine sehr viel höherer Lipophilie und verbesserter Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation und konnten in experimentellen Tiertumoren wie
10 Weichteilsarkomen ihre Antitumorwirkung zeigen (Collery et al. WO 93/02087; Thiel et al. in: Relevance of Tumour Models for Anticancer Drug Development. Contrib. Oncol. Basel, Karger, 54, 439-442, 1999). Die orale Applikation ist bei Galliumverbindungen bei der Behandlung von Tumorerkrankungen besonders wünschenswert, da diese Verbindungen
15 aufgrund des Mechanismus Ribonukleotid-Reduktase-Inhibition nach Möglichkeit kontinuierlich über einen längeren Zeitraum gegeben werden sollten.

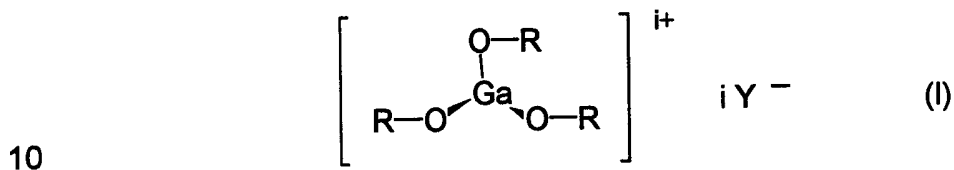
In der WO 02/074304 wird die Verwendung von Gallium(III)-Komplexen mit
20 Stickstoffhaltigen Liganden in Kombination mit anderen therapeutisch wirksamen Zytostatika wie z.B. verschiedenen Platin(II)-Komplexen beschrieben.

Überraschend hat sich nunmehr herausgestellt, dass Gallium(III)-Komplexe
25 der allgemeinen Formel (I) auch ohne die Kombination mit weiteren zytotoxischen Verbindungen besonders zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes geeignet sind. Nach wie vor ist der Bedarf an wirksamen Arzneimitteln für diese Indikationen groß. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Gallium-Komplexe der allgemeinen
30 Formel (I) bei der Behandlung dieser Krebserkrankungen eine große Aktivität besitzen.



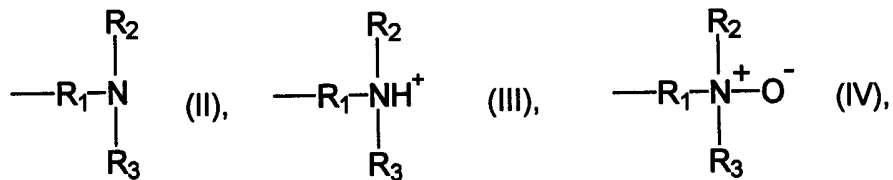
Daher liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, Tumoren des Urothelialtraktes zu behandeln.

5 Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R

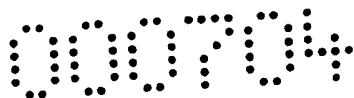
15 eine N-haltige Gruppe ist, ausgewählt aus einer Gruppe der allgemeinen Formel (II) bis (VII):



worin

25 R_1 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -Alkylen, $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -Cycloalkylen, $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -Cycloalkenylen, $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -Alkenylen, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches $\text{C}_6 - \text{C}_{14}$ -Ringsystem oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist;

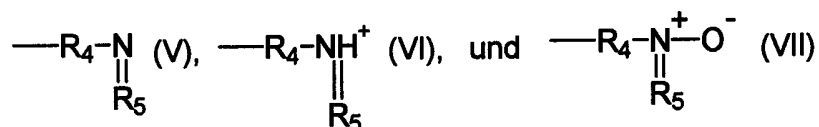
30 R_2 und R_3 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -Cycloalkenyl, $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -Alkenyl, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches $\text{C}_6 - \text{C}_{14}$ -Ringsystem, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist;



4

und R_1 und R_2 , oder R_1 und R_3 , oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;

5



worin

10

R_4 die gleiche Bedeutung wie R_1 besitzt, R_5 die gleiche Bedeutung wie R_2 besitzt, und

R_4 und R_5 zusammen mit N ein gegebenenfalls aromatisches Ringsystem bilden können, das weitere Stickstoffatome enthalten kann;

15

i eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und der Summe der N-haltigen Gruppen der Formeln (III) und/oder (VI) entspricht;

20

Y ein Halogen, Pseudohalogen, HCO_3 oder $\text{R}'\text{COO}$, worin R' C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkenyl, Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und/oder ein physiologisch verträgliches Anion ist; und

25

physiologisch verträgliche Additionssalze davon,

Weiterhin ist es bevorzugt, dass der Heterocyclus für R_1 ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen ist.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform ist R_1 C_1 - C_6 -Alkylen, C_3 - C_6 -Cycloalkylen, C_3 - C_6 -Cycloalkenylen, C_2 - C_6 -Alkenylen, C_6 - C_{14} - Arylen oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und



R_2 und R_3 $C_1 - C_{10}$ -Alkyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkenyl, $C_2 - C_{10}$ -Alkenyl, $C_6 - C_{14}$ -Aryl, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff.

5 R_1 ist bevorzugt:

$C_1 - C_5$ -Alkylen, wie n-Butylen oder n-Pentylen, insbesondere $C_1 - C_3$ -Alkylen, wie Methylen, Ethylen, n-Propylen oder i-Propylen;

$C_2 - C_5$ -Alkenylen, wie Butenylen oder Pentylen, insbesondere $C_2 - C_3$ -Alkenylen, wie Ethenylen oder Propenylen;

10 $C_3 - C_6$ -Cycloalkylen, wie Cyclopentylen oder Cyclohexylen, insbesondere $C_3 - C_4$ -Cycloalkylen, wie Cyclopropylen oder Cyclobutylen;

$C_3 - C_6$ -Cycloalkenylen, insbesondere $C_5 - C_6$ -Cycloalkenylen, wie Cyclopentenylen oder Cyclohexenylen;

$C_6 - C_{10}$ -Arylen, insbesondere Benzylen.

15

R_2 und R_3 sind bevorzugt:

$C_1 - C_6$ -Alkyl, wie n-Butyl, n-Pentyl, oder n-Hexyl, insbesondere $C_1 - C_3$ -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl;

20 $C_2 - C_6$ -Alkenyl, wie Butenyl, Pentenyl, insbesondere $C_2 - C_3$ -Alkenyl, wie Ethenyl oder Propenyl;

$C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere $C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl oder Cyclobutyl;

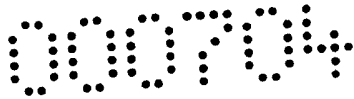
$C_3 - C_6$ -Cycloalkenyl, insbesondere $C_5 - C_6$ -Cycloalkenyl, wie Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;

25 $C_6 - C_{10}$ -Aryl, insbesondere Benzyl.

In einer bevorzugten Ausführungsform bilden R_4 und R_5 einen aromatischen Ring.

30 R_1 , R_2 und/oder R_3 sind in bevorzugten Ausführungsformen substituiert durch:

Hydroxyl, Amino, $-SO_3H$, Halogen, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_2 - C_4$ -Alkenyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkenyl, $C_1 - C_4$ -Alkoxy, $C_1 - C_4$ -Alkoxy- $C_1 - C_4$ -alkylen, $C_1 - C_4$ -Alkylmer-

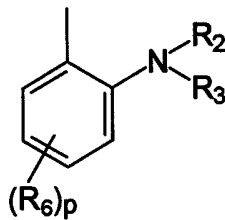


capto, C₁-C₄-Alkylmercapto-C₁-C₄-alkylen, Formyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkylen, Di-C₁-C₄-alkyl-amino, Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkylen, Di-C₁-C₄-alkylaminocarbonyl, Di-C₁-C₄-alkylaminocarbonyl-C₁-C₄-alkylen.

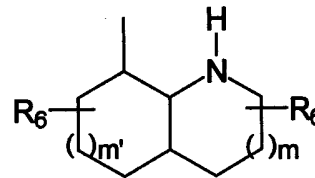
5

Weiterhin sind Gruppen der allgemeinen Formel (II) bevorzugt aus Gruppen der Formeln (VIII) und (IX)

10



und



15

(VIII)

(IX)

ausgewählt, wobei

20

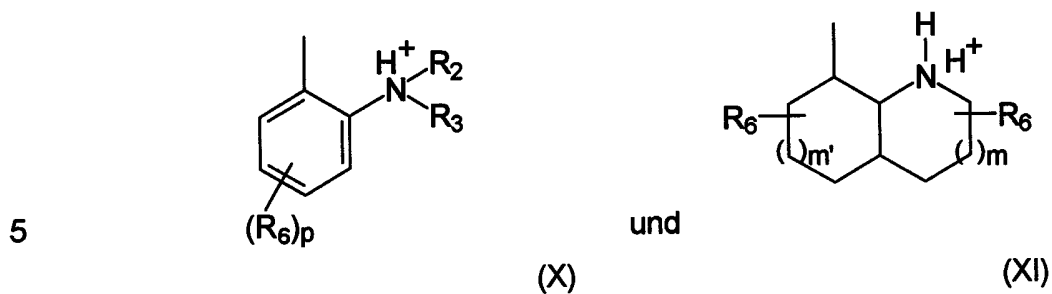
R ₂ , R ₃	wie oben definiert,
R ₆	Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können,
p	0 bis 4,
m, m'	0 bis 2, insbesondere 1 sind.

25 Ferner können, falls p gleich 2 ist, zwei orthoständige Substituenten R₆ einen gegebenenfalls aromatischen Cyclus bilden.

R₆ ist in bevorzugten Ausführungsformen substituiert wie oben definiert für R₁, R₂ und/oder R₃.

30

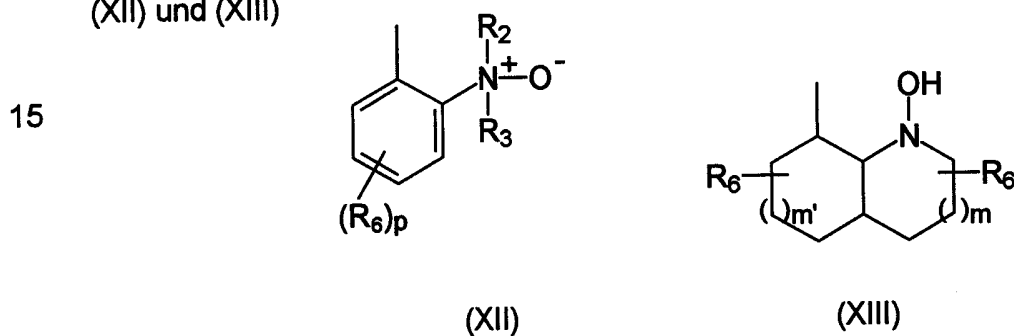
Gruppen der allgemeinen Formel (III) sind bevorzugt aus Gruppen der Formeln (X) und (XI)



ausgewählt, wobei

10 R_2, R_3, R_6, p, m, m' wie oben definiert sind.

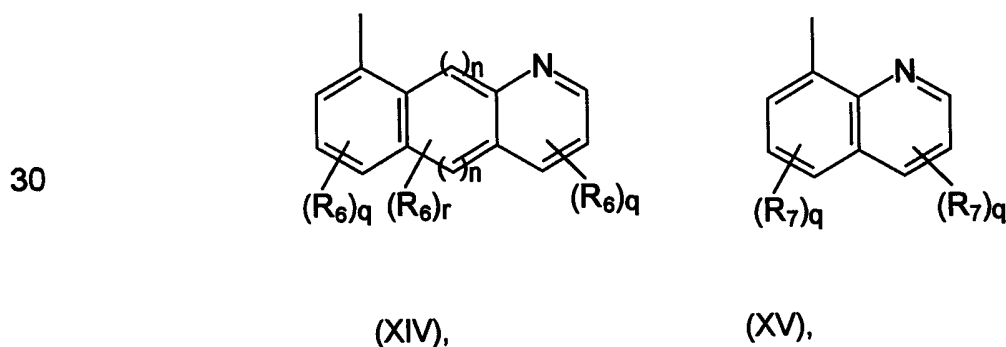
Gruppen der allgemeinen Formel (IV) sind bevorzugt aus Gruppen der Formeln (XII) und (XIII)



20 ausgewählt, wobei

R_2, R_3, R_6, p, m, m' wie oben definiert sind.

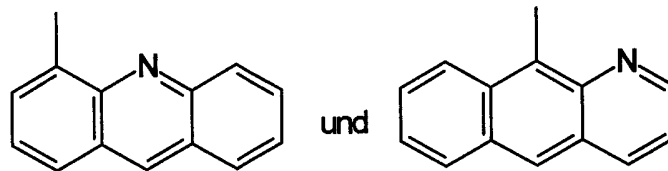
25 Gruppen der allgemeinen Formel (V) sind bevorzugt aus den Formeln (XIV) und (XV)



wobei

- 5
- R_6 wie oben,
 R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl,
 q 0 bis 3,
 r 0 bis 2, und
 n 0 bis 2, insbesondere 1 sind,

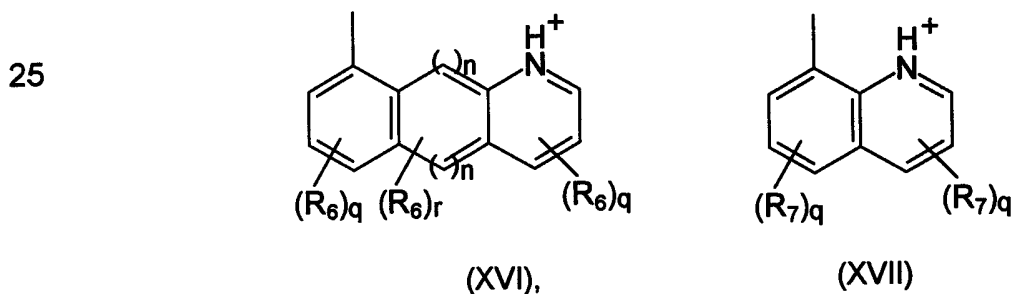
10



ausgewählt.

20 Ferner können, falls q oder r gleich 2 sind, zwei orthoständige Substituenten R_6 einen gegebenenfalls aromatischen Cyclus bilden.

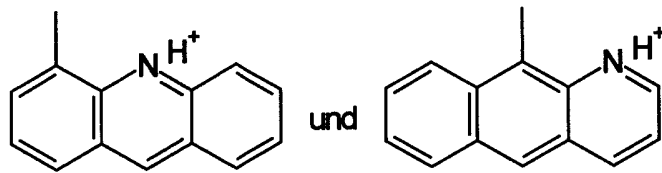
Gruppen der allgemeinen Formel (VI) sind bevorzugt aus den Formeln (XVI) und (XVII)



30

wobei

R_6 , R_7 , q , r , n wie oben definiert sind,

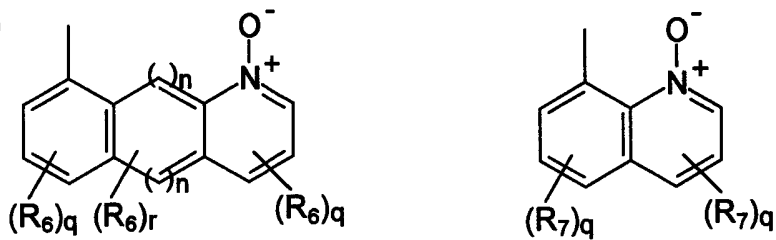


5

ausgewählt.

Gruppen der allgemeinen Formel (VII) sind bevorzugt aus den Formeln (XIII) und (XIX)

10



15

(XVIII),

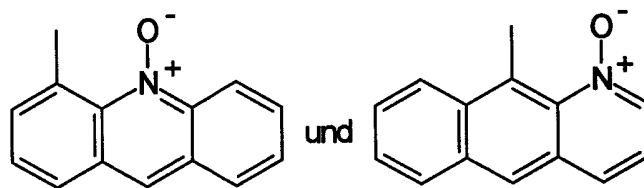
(XIX),

wobei

R_6, R_7, q, r, n

20

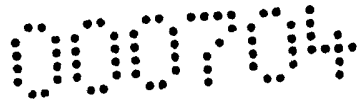
wie oben definiert sind,



25

ausgewählt.

30 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist Y in der allgemeinen Formel (I) Chlor.



Besonders bevorzugt sind q und $r = 0$ in den Gruppen der Formeln (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) und (XIX).

5 Ganz besonders bevorzugt ist R in der allgemeinen Formel (I) eine Gruppe der Formel (XV) und $q = 0$.

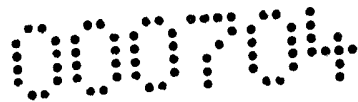
Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von Gallium(III)-Komplexen der allg. Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes.

10

Bei den Tumoren des Urothelialtraktes, die für Behandlung durch einen Galliumkomplex der allgemeinen Formel (I) geeignet sind, kann es sich beispielsweise um Nierenkarzinome, Nierenbeckenkarzinome, Karzinome des Urether, Prostatakarzinome, Blasenkarzinome, sowie Metastasen dieser
15 Tumorentitäten in anderen Organen handeln. Auch Hodentumore und Tumore des Penis können durch den erfindungsgemäßen Galliumkomplex behandelt werden.

20 Zur Behandlung der vorstehend genannten Krebserkrankungen wird der Gallium-Komplex der Formel (I) besonders bevorzugt peroral, aber auch intravenös, intramuskulär, intraperitoneal oder subkutan verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch perorale Applikation.

25 Die erfindungsgemäße Verwendung von Gallium(III)-Komplexen kann in jeder geeigneten Formulierung durchgeführt werden unter der Voraussetzung, dass die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffpegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden.
30 Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein



Dragée, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

- 5 Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält und deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält
- 10 vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer drittel oder einer viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar,
- 15 z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

Die erfindungsgemäßen Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in einem geeigneten Arzneimittel kann, wenn sie in Einheitsdosen durchgeführt wird und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt ist, mit etwa 0,1 bis 3000

20 mg, bevorzugt 10 bis 2000 mg und insbesondere 30 bis 1500 mg Wirkstoff erfolgen. Der Wirkstoff kann einmalig verabreicht werden, aber auch kontinuierlich über einen längeren Zeitraum. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

- 25 Die erfindungsgemäße therapeutische Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in einem Arzneimittel kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem
- 30 Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation der Arzneimittel, sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die



Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die Arzneimittel nur
5 einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

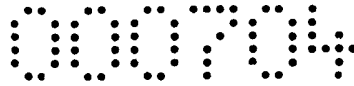
Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart von Gallium(III)-Komplexen kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

10

Die erfindungsgemäße Verwendung von Gallium(III)-Komplexen kann in Form von Arzneimitteln erfolgen, die in der Regel den Gallium(III)-Komplex und nichttoxische, pharmazeutisch verträgliche Arzneimittelträger umfassen,
15 die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die
20 Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten Dragées, harte und weiche
25 Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Laktose; Granulierungs- und
30 Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie



können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, dass er eine verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protahierung oder Retardierung erreicht wird.

- 5 Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wässrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B.

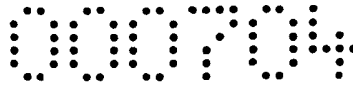
- 10 Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate;
- 15 Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder

20 Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

- In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in Mischung
- 25 mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

- Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl neben
- 30 Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.



- Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare, wässrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

- 10 Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen erläutert.

Beispiele

- Die Aktivität von Gallium(III)-Komplexen zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes wurde im Rahmen einer klinischen Studie der Phase I untersucht.

- Im Rahmen dieser Studie erhielten die Patienten an 14 aufeinander folgenden Tagen den Wirkstoff Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) in Form von Magensaft resistenten Tabletten. Danach wurden die Patienten 14 Tage lang beobachtet. Danach wurde bei Ansprechen des Tumors der Applikationszyklus wiederholt.

Es wurden die folgenden Resultate erzielt:

Patient	Diagnose	Status bei Studienbeginn	Dosis/Tag	Ergebnis nach RECIST
1	Ort: Linke Niere, Histologie: Nephroma	PD	30 mg/m ²	SD (9 Monate)
2	Ort: Linke Niere, Histologie: Nephroma	SD	60 mg/m ²	PD



3	Ort: Niere, Histologie: Nierenzellkarzinom	PD	120 mg/m ²	SD (2 Monate)
4	Ort: Niere Histologie: Nephroma	PD (Lymphknoten)	240 mg/m ²	PR

PD = Progressiv; SD = Stabil; PR = Partielle Remission

Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) erwies sich im Rahmen dieser Studie als gut verträglich. Die Aktivität der Galliumverbindung in der Indikation

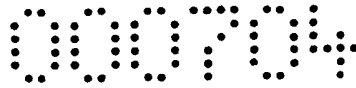
- 5 Nierentumor war in drei Patienten mit dokumentierter Progression bei Eintritt in die Studie in Form einer Stabilisierung in zwei Fällen bzw. einer partiellen Remission in einem Fall zu beobachten. Ein Patient war dabei über einen Zeitraum von 36 Wochen stabil (Patient 1).

10

15

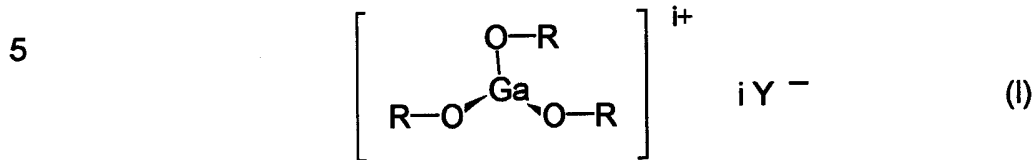
20

25



Patentansprüche

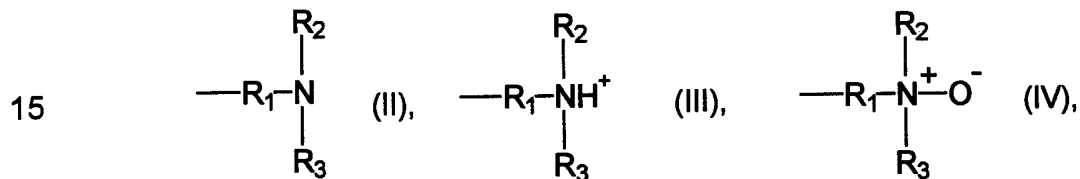
1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R

10

eine N-haltige Gruppe ist, ausgewählt aus einer Gruppe der allgemeinen Formel (II) bis (VII):



worin

20

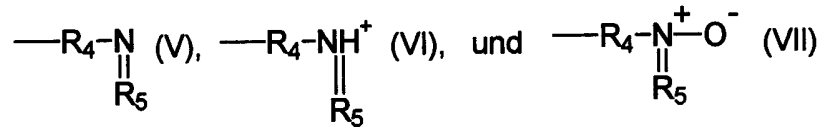
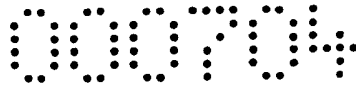
R_1 C₁ - C₆ -Alkylen, C₃ - C₈ -Cycloalkylen, C₃ - C₈ -Cycloalkenylen, C₂ - C₆ -Alkenylen, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C₆ - C₁₄ -Ringsystem oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist;

25

R_2 und R_3 C₁ - C₁₀ -Alkyl, C₃ - C₈ -Cycloalkyl, C₃ - C₈ -Cycloalkenyl, C₂ - C₁₀ -Alkenyl, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C₆ - C₁₄ -Ringsystem, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist;

30

und R_1 und R_2 , oder R_1 und R_3 , oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;



5

worin

R₄ die gleiche Bedeutung wie R₁ besitzt, R₅ die gleiche Bedeutung wie R₂ besitzt, und

10

R₄ und R₅ zusammen mit N ein gegebenenfalls aromatisches Ringsystem bilden können, das weitere Stickstoffatome enthalten kann;

15

oder

i eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und der Summe der N-haltigen Gruppen der Formeln (III) und/oder (VI) entspricht;

20

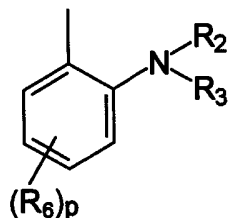
Y ein Halogen, Pseudohalogen, HCO₃ oder R'COO, worin R' C₁ - C₆ -Alkyl, C₂ - C₆ -Alkenyl, C₃ - C₆ -Cycloalkyl, C₃ - C₆ -Cycloalkenyl, Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und/oder ein physiologisch verträgliches Anion ist; und

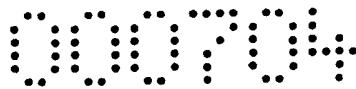
25

physiologisch verträgliche Additionssalze davon,

zur Behandlung von Tumorerkrankungen des Urothelialtraktes.

30 2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R





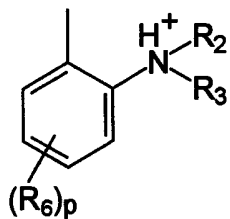
ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

5

3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

10



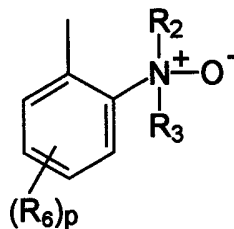
ist, wobei

15

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

20



25

ist, wobei

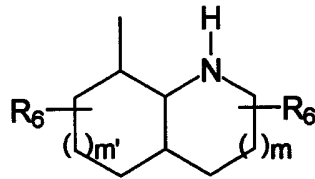
R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

30

5. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 4,
wobei $p = 0$ ist.

6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

5



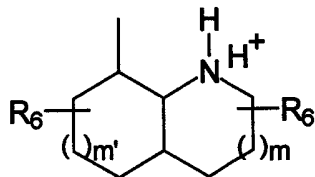
ist, wobei

R₆ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
m, m' 0 bis 2 sind.

10

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

15



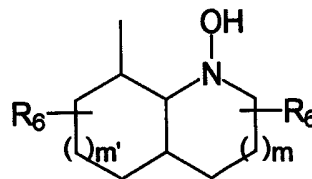
ist, wobei

R₆ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
m, m' 0 bis 2 sind.

20

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

25



ist, wobei

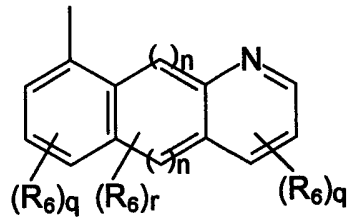
R₆ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
m, m' 0 bis 2 sind.

30

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei m und m' 1 sind.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

5



10

ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,

q 0 bis 3,

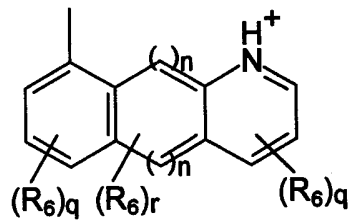
r 0 bis 2, und

15

n 0 bis 2 sind.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

20



ist, wobei

25

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,

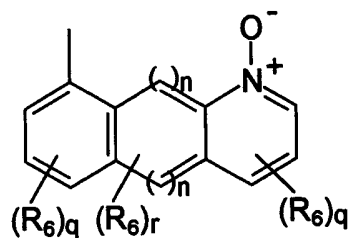
q 0 bis 3,

r 0 bis 2, und

n 0 bis 2 sind.

30

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



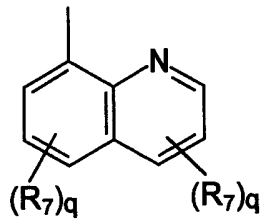
ist, wobei

- 5
- | | |
|-------|--|
| R_6 | Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, |
| q | 0 bis 3, |
| r | 0 bis 2, und |
| n | 0 bis 2 sind. |

10 13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei n gleich 1 ist.

14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

15



ist, wobei

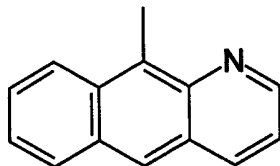
20 R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und

q 0 bis 3 ist.

25

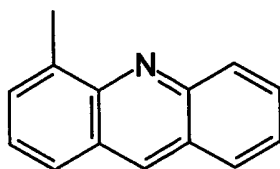
15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

30



ist.

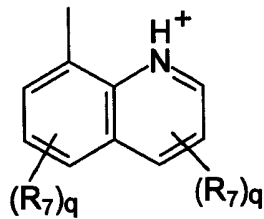
16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist.

17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

5



10

ist, wobei

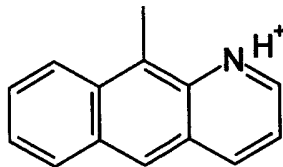
R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und

15

q 0 bis 3 ist.

18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

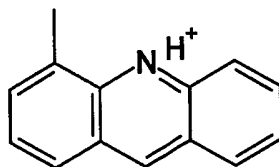
20



ist.

19. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

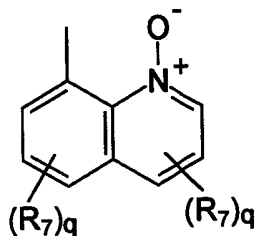
25



ist.

30

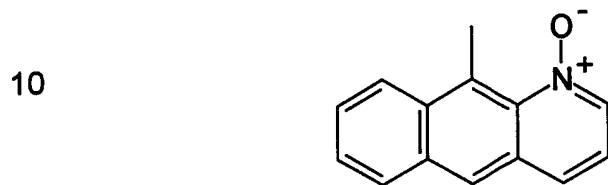
20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

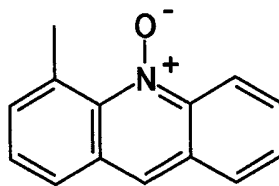
- 5
- R₇ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und
- q 0 bis 3 ist.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist.

15 22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



20

ist.

23. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22, worin Y Chlor ist.

25

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 14, 17 oder 20, wobei q gleich 0 ist.

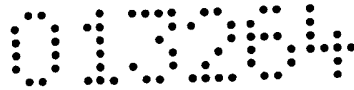
30

25. Verwendung von Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes.

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Behandlung von Nierenkarzinomen.



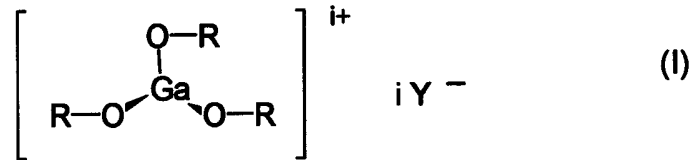
27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur
Behandlung von Nierenbeckenkarzinomen.
- 5 28. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur
Behandlung von Prostatakarzinomen.
29. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur
Behandlung von Blasenkarzinomen.
- 10 30. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur
Behandlung von Tumoren des Urether.
31. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur
Behandlung von Metastasen eines Tumors urothelialen Ursprungs.
- 15 32. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der
Ansprüche 1 bis 31.
- 20
- 25
- 30



Geänderte Patentansprüche

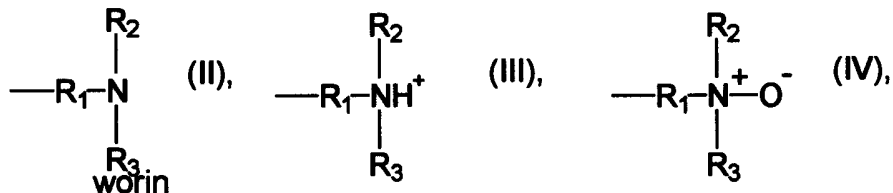
Patentansprüche

1. (Geändert) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R

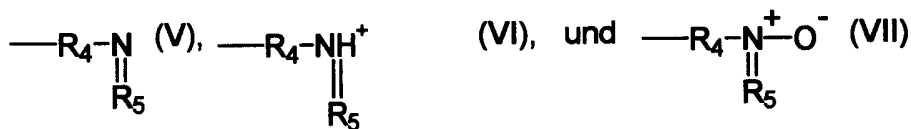
eine N-haltige Gruppe ist, ausgewählt aus einer Gruppe der allgemeinen Formel (II) bis (VII):



R₁ C₁ - C₆ -Alkylen, C₃ - C₈ -Cycloalkylen, C₃ - C₈ -Cycloalkenylen, C₂ - C₆ -Alkenylen, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C₆ - C₁₄ -Ringsystem oder ein Hetero-cyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist;

R₂ und R₃ C₁ - C₁₀ -Alkyl, C₃ - C₈ - Cycloalkyl, C₃ - C₈ - Cycloalkenyl, C₂ - C₁₀ -Alkenyl, ein ein- oder mehrkerniges gegebenenfalls aromatisches C₆ - C₁₄ -Ringsystem, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist;

und R₁ und R₂, oder R₁ und R₃, oder R₂ und R₃ einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;

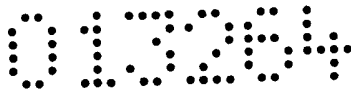


R₄ die gleiche Bedeutung wie R₁ besitzt, R₅ die gleiche Bedeutung wie R₂ besitzt, und

R₄ und R₅ zusammen mit N ein gegebenenfalls aromatisches Ringsystem bilden können, das weitere Stickstoffatome enthalten kann;

oder

NACHGEREICHT



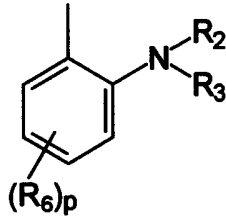
i eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und der Summe der N-haltigen Gruppen der Formeln (III) und/oder (VI) entspricht;

Y ein Halogen, Pseudohalogen, HCO_3 oder $\text{R}'\text{COO}$, worin R' $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -Alkenyl, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ -Cycloalkyl, $\text{C}_3 - \text{C}_6$ -Cycloalkenyl, Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und/oder ein physiologisch verträgliches Anion ist; und

physiologisch verträgliche Additionssalze davon,

zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Tumorerkrankungen des Urothelialtraktes.

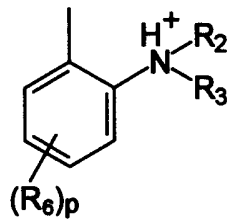
2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

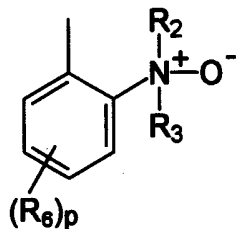
3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



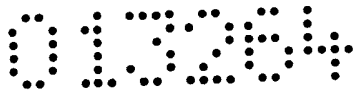
ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



NACHGEREICHT

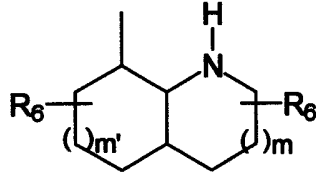


ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 p 0 bis 4 sind.

5. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei $p = 0$ ist.

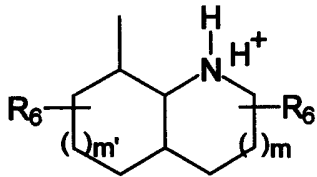
6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 m, m' 0 bis 2 sind.

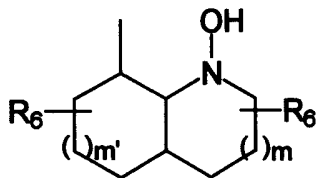
7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 m, m' 0 bis 2 sind.

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



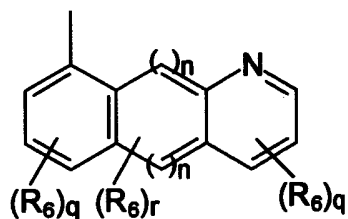
ist, wobei

R_6 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, und
 m, m' 0 bis 2 sind.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei m und m' 1 sind.

NACHGEREICHT

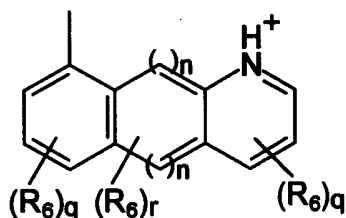
10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6	Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,
q	0 bis 3,
r	0 bis 2, und
n	0 bis 2 sind.

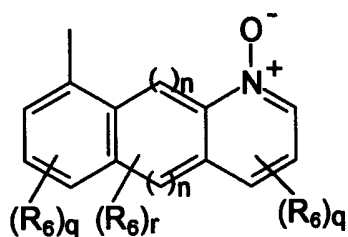
11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_6	Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,
q	0 bis 3,
r	0 bis 2, und
n	0 bis 2 sind.

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



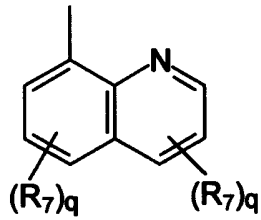
ist, wobei

R_6	Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,
q	0 bis 3,
r	0 bis 2, und
n	0 bis 2 sind.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei n gleich 1 ist.

NACHGEREICHT

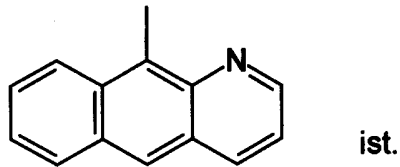
14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



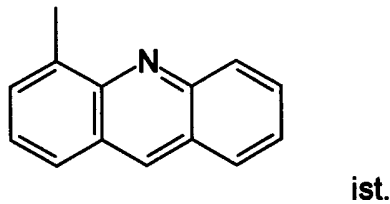
ist, wobei

R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und
 q 0 bis 3 ist.

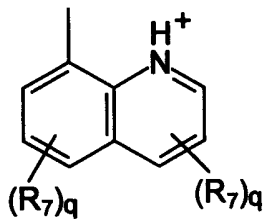
15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



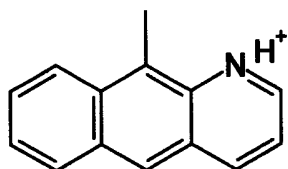
17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und
 q 0 bis 3 ist.

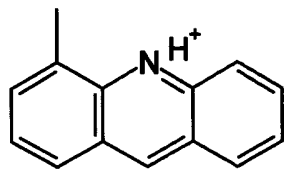
18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



013264

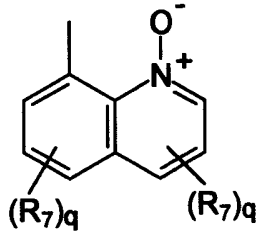
ist.

19. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist.

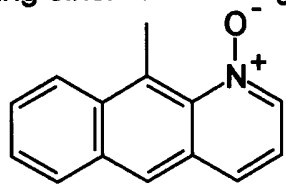
20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

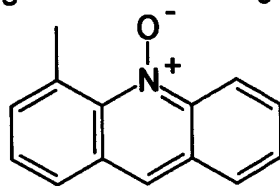
R₇ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und
q 0 bis 3 ist.

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist.

22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist.

23. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22, worin Y Chlor ist.

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 14, 17 oder 20, wobei q gleich 0 ist.

25. **(geändert)** Verwendung von Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Tumoren des Urothelialtraktes.

26. **(geändert)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Nierenkarzinomen

NACHGEREICHT



27. **(geändert)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Nierenbeckenkarzinomen.
28. **(geändert)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Prostatakarzinomen.
29. **(geändert)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Blasenkarzinomen.
30. **(geändert)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Tumoren des Urether.
31. **(geändert)** Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Metastasen eines Tumors urothelialen Ursprungs.
32. **(gestrichen)**

NACHGEREICHT