

(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
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/47505 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12595
- (22) Internationales Anmeldedatum:
12. Dezember 2000 (12.12.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 63 052.6 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FLADUNG, Bernward** [DE/DE]; Am alten Turm 2, 51519 Odenthal (DE). **ENZ-MANN, Harald** [DE/DE]; Ilexweg 15, 42111 Wuppertal (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- 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 01/47505 A2

(54) Title: USE OF AZOLES FOR PREVENTING SKIN CANCER

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON AZOLEN ZUR PRÄVENTION VON HAUTKREBS

(57) Abstract: The invention relates to azoles which are suitable for the prevention of irradiation-induced skin cancer.

(57) Zusammenfassung: Azole eignen sich für die Prävention von Strahlen-induziertem Hautkrebs.

Verwendung von Azolen zur Prävention von Hautkrebs

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Azolen zur Prävention von Hautkrebs, der durch Strahlen hervorgerufen wird.

5

UV-Strahlen werden je nach Wellenlänge in UV-A-Strahlen (320-400 nm, UV-A-I: 340-400 nm, UV-A-II: 320-340 nm) oder UV-B-Strahlen (280-320 nm) eingeteilt. Ganz allgemein gilt: Die schädigende Wirkung der UV-Strahlen auf die menschliche Haut steigt mit sinkender Wellenlänge und steigender Dauer der Exposition.

10

UV-Strahlen können akute und chronische Hautschädigungen bewirken, wobei die Art der Schädigung von der Wellenlänge der Strahlung abhängt. So kann die UV-B-Strahlung einen Sonnenbrand (Erythem) bis hin zu schwersten Hautverbrennungen verursachen. Auch Minderungen von Enzymaktivitäten, Störungen der DNS-Struktur und Veränderungen an der Zellmembran als schädigende Wirkung der UV-B-Strahlen sind bekannt. Die UV-A-Strahlen dringen in tiefere Hautschichten ein und können dort den Alterungsprozeß der Haut beschleunigen. Die kürzerwellige UV-A-II-Strahlung verstärkt zusätzlich die Bildung von Sonnenbrand. Außerdem kann die UV-A-Strahlung phototoxische oder photoallergische Hautreaktionen auslösen.

15

Sehr häufige und ungeschützte Bestrahlung der Haut mit Sonnenlicht kann in extremen Fällen zu krankhaften Hautveränderungen bis hin zum Hautkrebs führen.

Bei der Bekämpfung von Tumoren wird oftmals ionisierende Strahlung, insbesondere Röntgenstrahlung, eingesetzt ("Strahlentherapie"). Dabei wird nicht nur das betroffene Organ, sondern notgedrungen auch die Haut einer Strahlenbelastung ausgesetzt, die schädigend wirkt und im schlimmsten Fall Hautkrebs induzieren kann. Ein Mittel zur Prävention solcher Strahlenschäden wäre überaus wünschenswert.

25

30

- 2 -

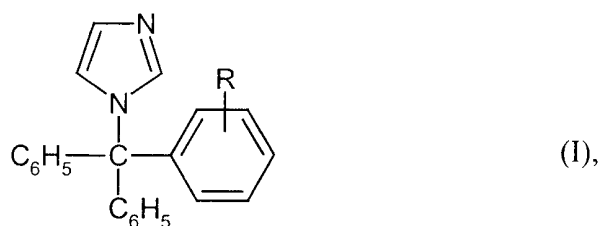
Azole hemmen das Wachstum von normalen und von Krebszellen in vitro und Tumorwachstum in vivo; vgl. L.R. Benzaquen et al., J.A. (1995) Nat. Med. 1, 534 bis 540.

5 Es wurde nun gefunden, dass sich Azole zur Prävention von Strahlen-induziertem Hautkrebs eignen. "Strahlen-induziert" im Sinne der Erfindung bedeutet vornehmlich "UV-induziert" und "durch Strahlentherapie induziert".

10 Die Erfindung gestattet es beispielsweise, Azol-haltige Sonnenschutzmittel herzustellen, die die UV-induzierte Entstehung von Hautkrebs, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen, Basaliomen und malignen Melanomen, hemmen oder ganz verhindern.

15 Gegenstand der Erfindung ist also die Verwendung von Azolen zur Herstellung topischer Mittel zur Prävention von Strahlen-induziertem Hautkrebs.

Bevorzugte Azole zur Prävention von Hautkrebs entsprechen beispielsweise der Formel



20

worin

R einen Trifluormethyl-, Methoxy- oder o-Chlorsubstituenten bedeutet, vgl. DE-AS 16 70 976.

25

Andere bevorzugte Azole umfassen z.B.

Bifonazol = 1-(4-Phenylbenzhydryl)-imidazol

	Butoconazol =	(±)-1-[4-(4-Chlorphenyl)-2-[(2,6-dichlorphenyl)thio]butyl]-1-H-imidazol
	Croconazol =	1-(1-[2-(3-Chlorbenzyloxy)phenyl]vinyl)imidazol
	Clotrimazol =	1-[(2-Chlorphenyl)-diphenylmethyl]-1H-imidazol
5	Econazol =	1-[2-(4-Chlorbenzyloxy)-2-(2,4-dichlorphenyl)-ethyl]-imidazol
	Fenticonazol =	1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2[[4-phenylthio)phenyl]methoxy]-ethyl]-1H-imidiazol
	Fluconazol =	2-(2,4-Difluorphenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol
10	Isocanazol =	1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2[(2,6-dichlorphenyl)methoxy]-ethyl]-1H-imidiazol
	Itraconazol =	(+)-2-sec-Butyl-4-[4-(4-{{(2R,4S)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl-methoxy}-phenyl}-piperazino)-phenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on
15	Ketoconazol =	(±)-1-Acetyl-4-{4-[2α-(2,4-dichlorphenyl)-2β-(1-imidazolylmethyl)-1,3-dioxolan-4β-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin
	Miconazol =	(+)-1-[2-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-2-(2,4-dichlorphenyl)-ethyl]-1H-imidazol
20	Omoconazol =	(Z)-1-[2-[2-(4-Chlorphenoxy)-2-(2,4-dichlorphenyl)-1-methylethenyl]-1H-imidazol
	Oxiconazol =	(Z)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon-O-[(2,4-dichlorphenyl)methyl]oxim
25	Sertaconazol =	(±)-1-[2,4-Dichlor-β-[(7-chlorbenzol[b]thien-3-yl)methoxy]-phenethyl]imidiazol
	Sulconazol =	1-[2-[[4-(4-Chlorphenyl)methyl]thio]-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1H-imidazol
30	Terconazol =	cis-1-[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-4-(1-methylethyl)piperazin

Tioconazol = $(+)$ -1-[2-(2-Chlor-3-thienylmethoxy)-2-(2,4-dichlorphenyl)-ethyl]-1H-imidazol

Die erfindungsgemäßen Mittel können in den üblicherweise verwendeten Anwendungsformen vorliegen, d.h. z.B. als Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion, als Milch, als Lotion, Creme, Aerosol, Gel.

Die Mittel können üblicherweise verwendete Bestandteile, wie z.B. Emulgatoren, grenzflächenaktive Verbindungen, Lanolin, Vaseline, Wasser, Triglyceride von Fettsäuren, Polyethylenglykole, Fettalkohole, ethoxylierte Fettalkohole, Fettsäureester (z.B. Isopropylpalmitat, Isooctylstearat, Adipinsäurediisopropylester usw.), natürliche oder synthetische Öle und Wachse, Pigmente (z.B. Titandioxid, Zinkoxid, Perglanzpigmente, Farbpigmente), Verdickungsmittel (z.B. Hydroxyethylcellulose, Bentonit usw.), Konservierungsstoffe, UV-Absorber, Feuchtigkeitsmittel, Siliconöle, Vitamine, Glycerin, Ethylalkohol, Parfümöle enthalten.

Die Azole werden im allgemeinen in Mengen von 0,3 bis 30, vorzugsweise 0,5 bis 12, insbesondere 1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf die fertige Zubereitung (Mittel), eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Mittel können vor der Strahlenexposition auf die Haut aufgetragen und eingerieben werden. Bei längerer Bestrahlungsdauer, z.B. beim Sonnenbaden, empfiehlt es sich, diesen Vorgang jeweils nach 2 bis 3 Stunden zu wiederholen. Nach innigem Kontakt mit Wasser (Baden, Duschen) sollte die Haut vollständig abgetrocknet und mit dem erfindungsgemäßen Mittel erneut eingerieben werden, falls die Strahlenexposition fortgesetzt werden soll.

Test der Wirksamkeit

Induktion von Hauttumoren durch UV-Bestrahlung und deren Verminderung an transgenen Mäusen:

5

Gruppe 1: UV-Exposition + gegebenenfalls Sonnenschutz

Gruppe 2: UV-Expositionen + Azol + gegebenenfalls Sonnenschutz

Endpunkt: Papillome erwartungsgemäß nach 4 bis 12 Wochen

10

(Entwicklung von Karzinomen erfordert ca. 10 Monate)

Die Resultate der beiden Gruppen zeigen, dass Azole vor UV-induzierten Hauttumoren schützen.

Patentansprüche

1. Verwendung von Azolen zur Herstellung von topischen Mitteln zur
Prävention von Strahlen-induziertem Hautkrebs.
5
2. Verwendung nach Anspruch 1, wonach die Azole aus der Reihe Bifonazol,
Butoconazol, Clotrimazol, Croconazol, Econazol, Fenticonazol, Fluconazol,
Isoconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Omoconazol, Oxiconazol,
Sertaconazol, Sulconazol, Terconazol, Tioconazol und deren Mischungen
10 ausgewählt sind.