

(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
23. August 2007 (23.08.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/092978 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 33/24 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2007/000071

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Februar 2007 (13.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

A 220/2006 13. Februar 2006 (13.02.2006) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **FAUSTUS FORSCHUNG TRANSLATIONAL
DRUG DEVELOPMENT AG** [AT/AT]; Wipplinger Str.
34, A-1010 Wien (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KEPPLER, Bernhard**
[DE/DE]; Luisenstrasse 35, 68766 Hockenheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: USE OF GALLIUM(III) COMPLEXES FOR THE TREATMENT OF MELANOMAS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON GALLIUM (III) KOMPLEXEN ZUR BEHANDLUNG VON MELANOMEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of gallium(III) complexes for the treatment of melanomas.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung Gallium(III)-Komplexen zur Behandlung von Melanomen.



WO 2007/092978 A1

Verwendung von Gallium (III) Komplexen zur Behandlung von Melanomen

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

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. Ein schwerwiegender Nachteil dieser kleinen anorganischen Verbindungen ist

10 einerseits die nur sehr begrenzte Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation 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-

15 318). 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.

- 25 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 eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit aus.

- 30 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 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
 5 Applikation ist bei Galliumverbindungen bei der Behandlung von Tumorerkrankungen besonders wünschenswert, da diese Verbindungen aufgrund des Mechanismus Ribonukleotid-Reduktase-Inhibition nach Möglichkeit kontinuierlich über einen längeren Zeitraum gegeben werden sollten.

10

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

15

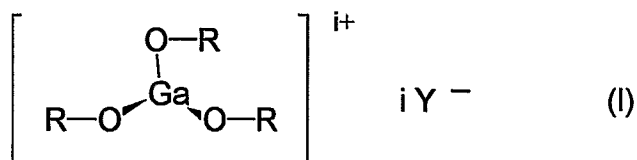
Überraschend hat sich nunmehr herausgestellt, dass Gallium(III)-Komplexe der allgemeinen Formel (I) auch ohne die Kombination mit weiteren zytotoxischen Verbindungen besonders zur Verwendung zur Behandlung von Melanomen geeignet sind. Nach wie vor ist der Bedarf an wirksamen
 20 Arzneimitteln für diese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

Daher liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, Melanome zu behandeln.

25

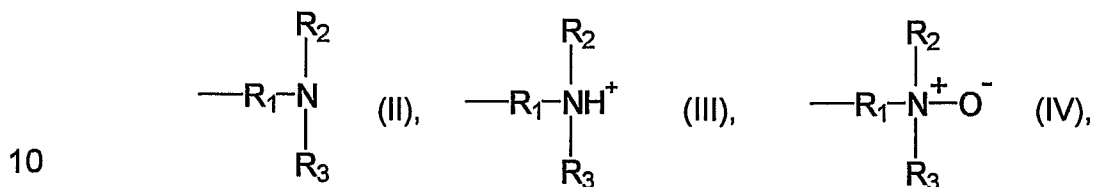
Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

30



worin R

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

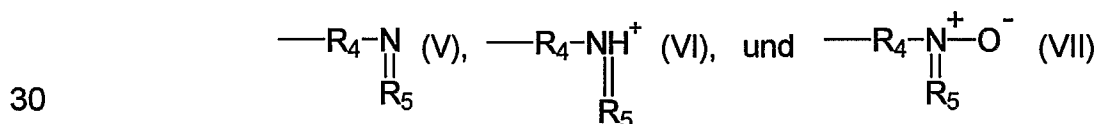


worin

- 15 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;

- 20 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;

- 25 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;



worin

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

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

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

10

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

15

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.

20

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

25 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.

R_1 ist bevorzugt:

30

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;

- C₃ - C₆-Cycloalkylen, wie Cyclopentylen oder Cyclohexylen, insbesondere C₃ - C₄-Cycloalkylen, wie Cyclopropylen oder Cyclobutylen;
C₃ - C₆-Cycloalkenylen, insbesondere C₅ - C₆-Cycloalkenylen, wie Cyclopentenylen oder Cyclohexenylen;
5 C₆ - C₁₀-Arylen, insbesondere Benzylen.

R₂ und R₃ sind bevorzugt:

- C₁ - C₆-Alkyl, wie n-Butyl, n-Pentyl, oder n-Hexyl, insbesondere C₁ - C₃-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl;
10 C₂ - C₆-Alkenyl, wie Butenyl, Pentenyl, insbesondere C₂ - C₃-Alkenyl, wie Ethenyl oder Propenyl;
C₃ - C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere C₃ - C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl oder Cyclobutyl;
C₃ - C₆-Cycloalkenyl, insbesondere C₅ - C₆-Cycloalkenyl, wie Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl;
15 C₆ - C₁₀-Aryl, insbesondere Benzyl.

In einer bevorzugten Ausführungsform bilden R₄ und R₅ einen aromatischen Ring.

20

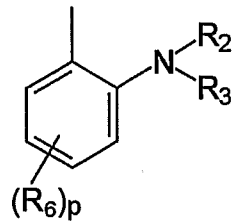
R₁, R₂ und/oder R₃ sind in bevorzugten Ausführungsformen substituiert durch:

- Hydroxyl, Amino, -SO₃H, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkylen, C₁-C₄-Alkylmercapto, C₁-C₄-Alkylmercapto-C₁-C₄-alkylen, Formyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-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.
25

30

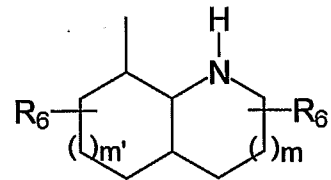
Weiterhin sind Gruppen der allgemeinen Formel (II) bevorzugt aus Gruppen der Formeln (VIII) und (IX)

5



(VIII)

und



(IX)

ausgewählt, wobei

10

- | | |
|------------|--|
| 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. |

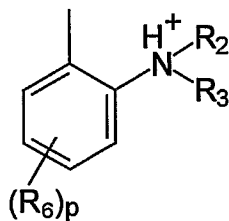
15

Ferner können, falls p gleich 2 ist, zwei orthoständige Substituenten R_6 einen gegebenenfalls aromatischen Cyclus bilden.

- 20 R_6 ist in bevorzugten Ausführungsformen substituiert wie oben definiert für R_1 , R_2 und/oder R_3 .

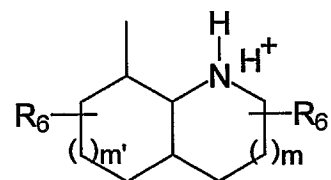
Gruppen der allgemeinen Formel (III) sind bevorzugt aus Gruppen der Formeln (X) und (XI)

25



(X)

und



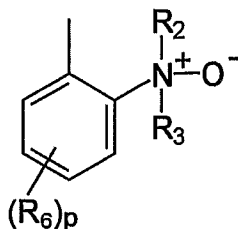
(XI)

30

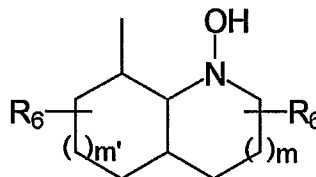
ausgewählt, wobei

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

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



(XII)

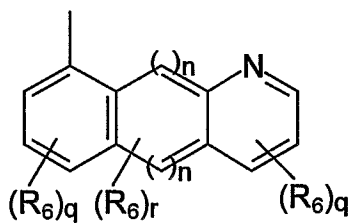


(XIII)

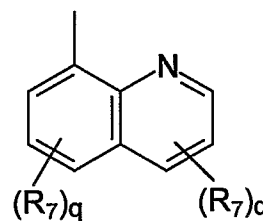
ausgewählt, wobei

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

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



(XIV),



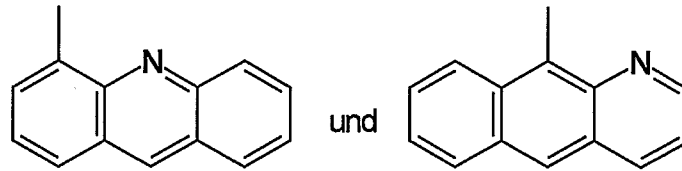
(XV),

wobei

R_6 wie oben,
 R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils
 30 substituiert oder unsubstituiert sein können,
 Halogen, Sulfonyl,
 q 0 bis 3,
 r 0 bis 2, und

n 0 bis 2, insbesondere 1 sind,

5



10

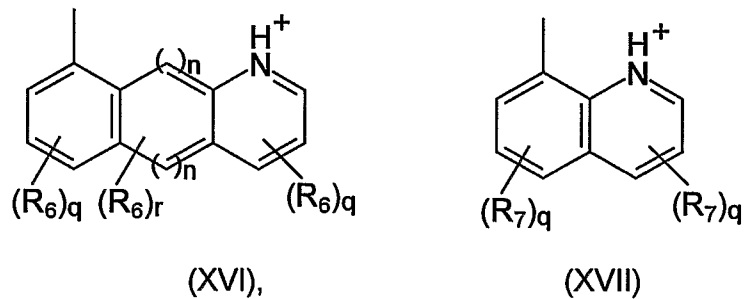
ausgewählt.

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

15

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

20

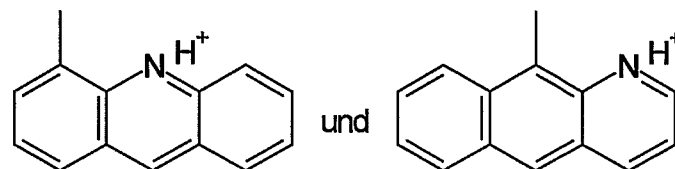


wobei

25

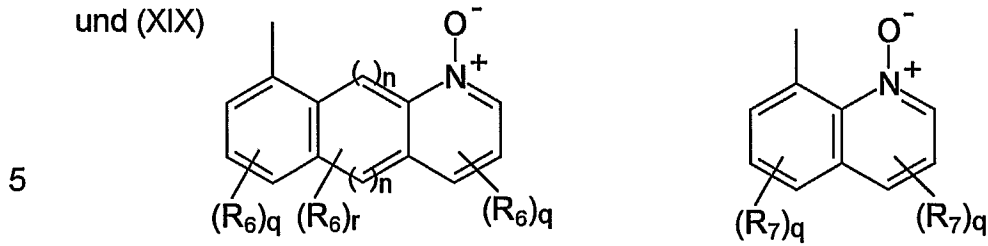
R_6 , R_7 , q, r, n wie oben definiert sind,

30



ausgewählt.

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



(XVIII),

(XIX),

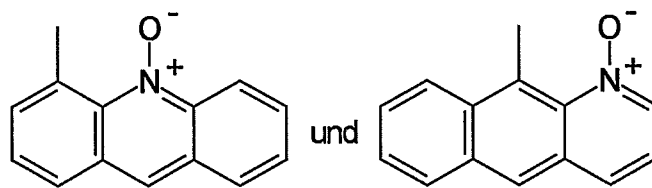
wobei

10

R_6 , R_7 , q , r , n

wie oben definiert sind,

15



ausgewählt.

20

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

25

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

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

30

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

- 5 Bei den Melanomen, die für Behandlung durch einen Galliumkomplex der allgemeinen Formel (I) geeignet sind, kann es sich um ein amelanotisches Melanom, ein Lentigo Maligna, ein Acral Lentiginous, ein Epitheloid-Zell Melanom, ein noduläres Melanom, ein Melanom in Verbindung mit Naevus, ein Melanom mit superficialem Spreading oder ein Spindelzell Melanom
10 handeln. Auch Metastasen dieser Tumore in anderen Organen können durch einen Galliumkomplex der allg. Formel (I) behandelt werden.

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

- Die erfindungsgemäße Verwendung von Gallium(III)-Komplexen kann in
20 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. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in
25 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.

30

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 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, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

10

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 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.

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 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 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.

5

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, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, 10 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 Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als 15 Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten Dragées, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und 20 ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Laktose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Alginat; 25 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 30 bessere Verträglichkeit, Protahierung oder Retardierung erreicht wird. 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. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, 5 Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, 10 Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und 15 Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Gallium(III)-Komplexen in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben 20 genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, 25 Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; 30 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.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Beispielen erläutert.

5

Beispiele

Die Verbindung Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) wurde in der Zellkultur an den Melanom-Zelllinien, die aus humanen Tumoren gewonnen worden sind, bezüglich ihrer zytotoxischen Aktivität untersucht.

10

Dabei zeigte die Verbindung eine hohe Aktivität im μ molaren Bereich:

SK-MEL-5	0,76
SK-MEL-28	35

15

20

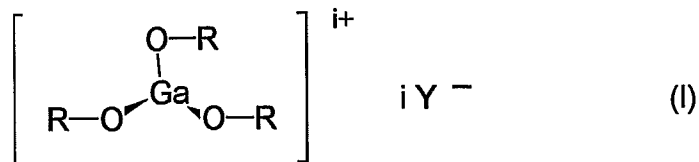
25

30

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

5

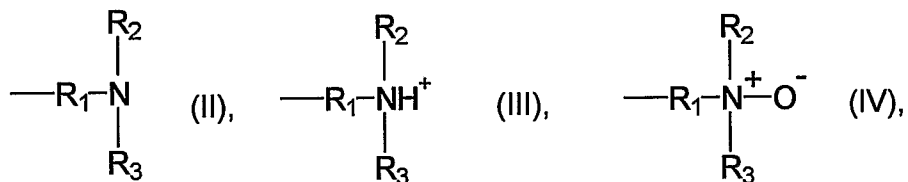


10

worin R

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

15



worin

20

R₁ 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;

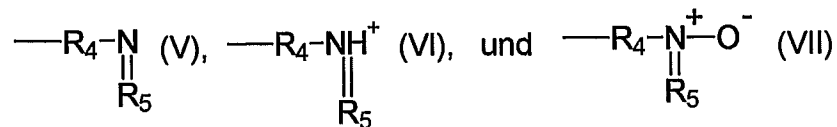
25

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;

30

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

5



worin

10

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

15

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

oder

20

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

25

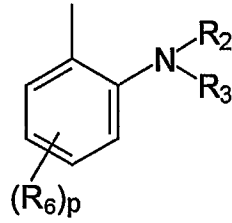
Y ein Halogen, Pseudohalogen, HCO₃ oder R'COO, worin R' C₁ - C₆ -Alkyl, C₂ - C₆ -Alkenyl, C₃ - C₆ -Cycloalkyl, C₃ - C₆ -Cycloalkenyl, Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, und/oder ein physiologisch verträgliches Anion ist; und

physiologisch verträgliche Additionssalze davon,

30 zur Behandlung von Melanomen.

2. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

5



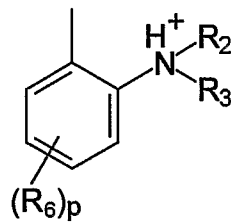
ist, wobei

10

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

3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

15



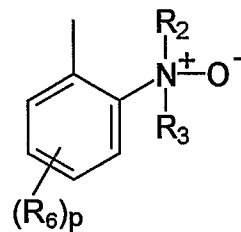
ist, wobei

20

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

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

25



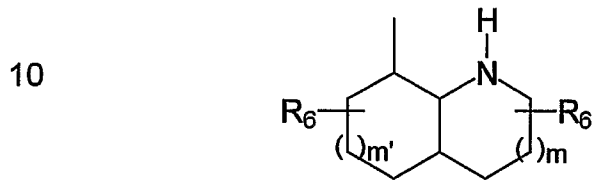
30

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,
 5 wobei $p = 0$ ist.

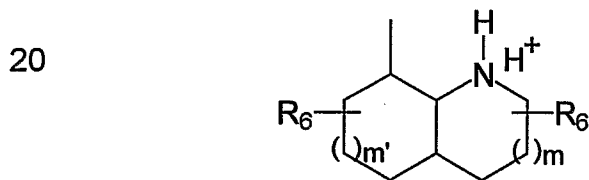
6. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

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

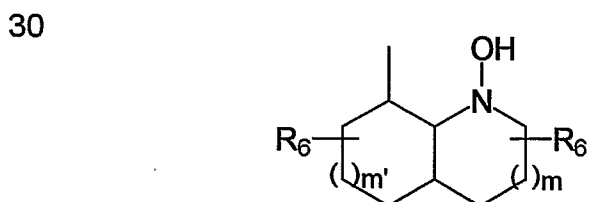
7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R



ist, wobei

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

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

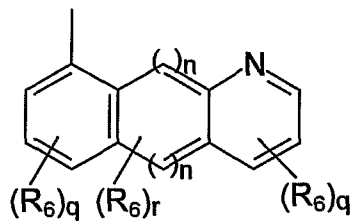


ist, wobei

5 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.

10 10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

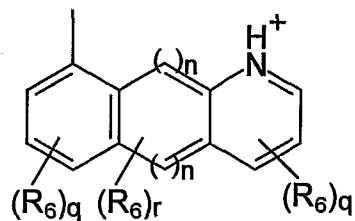


15

ist, wobei

20 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



25

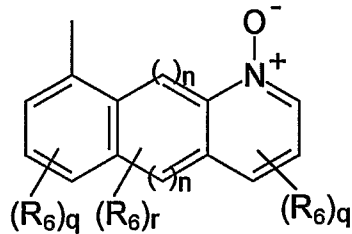
30 ist, wobei

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

5



10

ist, wobei

R₆ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl,
q 0 bis 3,
r 0 bis 2, und
n 0 bis 2 sind.

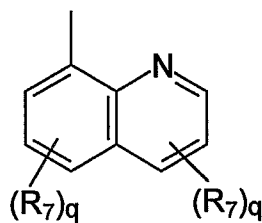
15

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

20

14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

25



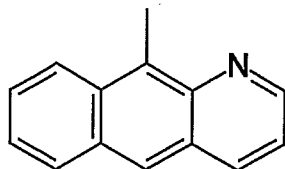
ist, wobei

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

30

15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

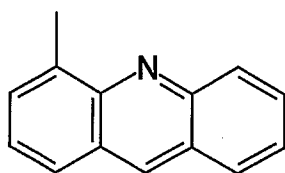
5



ist.

16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

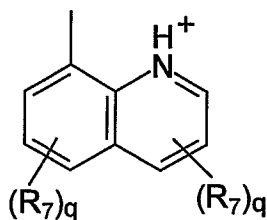
10



ist.

17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

15



20

ist, wobei

R_7

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

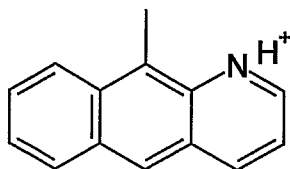
25

q

0 bis 3 ist.

18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

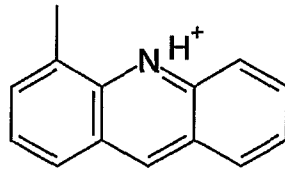
30



ist.

19. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

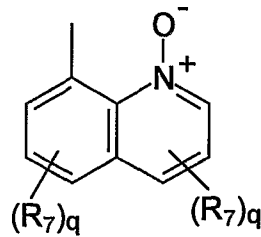
5



ist.

20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

10



ist, wobei

15

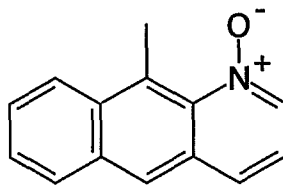
R_7 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, Halogen, Sulfonyl, und

q 0 bis 3 ist.

20

21. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

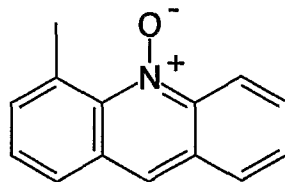
25



ist.

22. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R

30



ist.

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

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

25. Verwendung von Tris-Hydroxychinolinolato-Gallium (III) zur Behandlung von Melanomen.

10

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-25 zur Behandlung von Metastasen eines Melanoms.

15

27. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 26.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/AT2007/000071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K33/24 A61P35/00

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)

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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/074304 A (FAUSTUS FORSCHUNGS CIE TRANSLA [DE]; KEPPLER BERNHARD [DE]) 26 September 2002 (2002-09-26)	1-26
X	claim 1	27
A	WO 02/081484 A (FAUSTUS FORSCHUNGS CIE TRANSLA [DE]; KEPPLER BERNHARD [DE]) 17 October 2002 (2002-10-17)	1-27
A	claim 1	
A	WO 93/02087 A (MERAM LAB [FR]) 4 February 1993 (1993-02-04) page 5, lines 18-29; examples 9,10	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2007

Date of mailing of the international search report

05/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/AT2007/000071

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02074304	A	26-09-2002	DE	10113185 A1	24-10-2002
WO 02081484	A	17-10-2002	AT	331722 T	15-07-2006
			CA	2442863 A1	17-10-2002
			DE	10116527 A1	17-10-2002
			EP	1377591 A1	07-01-2004
			JP	2004533429 T	04-11-2004
			US	2004110737 A1	10-06-2004
WO 9302087	A	04-02-1993	AT	166056 T	15-05-1998
			AU	2360092 A	23-02-1993
			CA	2114136 A1	04-02-1993
			DE	69225484 D1	18-06-1998
			DE	69225484 T2	10-12-1998
			EP	0599881 A1	08-06-1994
			ES	2120450 T3	01-11-1998
			GR	3027634 T3	30-11-1998
			JP	7500575 T	19-01-1995
			JP	3480498 B2	22-12-2003
			US	5525598 A	11-06-1996

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K33/24 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff 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, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/074304 A (FAUSTUS FORSCHUNGS CIE TRANSLA [DE]; KEPPLER BERNHARD [DE]) 26. September 2002 (2002-09-26)	1-26
X	Anspruch 1	27
A	WO 02/081484 A (FAUSTUS FORSCHUNGS CIE TRANSLA [DE]; KEPPLER BERNHARD [DE]) 17. Oktober 2002 (2002-10-17)	1-27
A	WO 93/02087 A (MERAM LAB [FR]) 4. Februar 1993 (1993-02-04) Seite 5, Zeilen 18-29; Beispiele 9,10	1-27



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/06/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cattell, James

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2007/000071

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02074304	A	26-09-2002	DE	10113185 A1	24-10-2002
WO 02081484	A	17-10-2002	AT	331722 T	15-07-2006
			CA	2442863 A1	17-10-2002
			DE	10116527 A1	17-10-2002
			EP	1377591 A1	07-01-2004
			JP	2004533429 T	04-11-2004
			US	2004110737 A1	10-06-2004
WO 9302087	A	04-02-1993	AT	166056 T	15-05-1998
			AU	2360092 A	23-02-1993
			CA	2114136 A1	04-02-1993
			DE	69225484 D1	18-06-1998
			DE	69225484 T2	10-12-1998
			EP	0599881 A1	08-06-1994
			ES	2120450 T3	01-11-1998
			GR	3027634 T3	30-11-1998
			JP	7500575 T	19-01-1995
			JP	3480498 B2	22-12-2003
			US	5525598 A	11-06-1996