(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 10 425 T2** 2005.05.25

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 134 216 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 10 425.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/06710**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 962 927.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/023372**
(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **05.04.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.09.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **06.05.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.05.2005**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 307/92**
A61K 31/343, A61P 31/04, A61P 31/10

(30) Unionspriorität:
27733599 29.09.1999 JP

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH, DE, FR, GB, LI

(73) Patentinhaber:
Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama, JP

(74) Vertreter:
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679 München

(72) Erfinder:
HIRAI, Keiichi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-0911, JP; NAGATA, Kumiko, Kobe-shi, Hyogo 658-0000, JP; KOYAMA, Junko, Ashiya-shi, Hyogo 659-0063, JP; KISHIMOTO, Toshio, Kurashiki-shi, Okayama 710-0833, JP

(54) Bezeichnung: **MITTEL GEGEN MEDIKAMENTENRESISTENTE BAKTERIENSTÄMME UND ANTICHLAMYDIA-MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

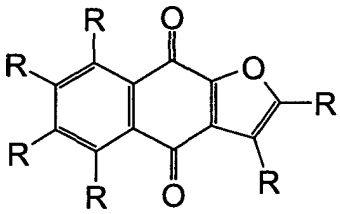
[0001] Die der vorliegenden Anmeldung zu Grunde liegende Erfindung betrifft Anti-Chlamydia-Mittel. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neuartige Mittel gegen Chlamydia, welche hochaktive Furanonaphthochinon-Derivate als wirksame Bestandteile umfassen.

[0002] Chlamydia ist ein kugelförmiges Bakterium mit einem Durchmesser von 0,2 μm, von dem bekannt ist, dass es der Verursacher des durch zahme Vögel übertragenen Papageienfiebers (begleitet von Fieber, Kopfschmerzen und Lungenentzündung), von durch Geschlechtsverkehr übertragbaren Infektionen, von Urethritis, Cervicitis, Lymphogranuloma venereum, Konjunktivitis, Lungenentzündung und dergleichen ist. In Asien und Afrika grassiert das von Blindheit begleitete Trachum. Darüber hinaus wurden in jüngeren Studien Chlamydia-Infektionen gefunden, die Unfruchtbarkeit bei Frauen und Arteriosklerose verursachen.

[0003] Obwohl Antibiotika, wie beispielsweise Macrolid-Derivate und Tetracyclin-Derivate zur Behandlung eingesetzt wurden, ist ihr Auftreten in der Praxis häufiger als das der Gonorrhoe.

[0004] Da jüngere Wirkstoffe ein weites Wirkspektrum besitzen, ist das Auftreten von Resistenzen anderer Bakterien gegenüber Wirkstoffen zu einem Problem geworden. Deshalb wird die Entwicklung neuartiger hochspezifischer Anti-Chlamydia-Wirkstoffe mit einem Wirkmechanismus, der von dem bekannter Wirkstoffe verschieden ist, vorangetrieben.

[0005] Zur Lösung des oben ausgeführten Problems stellt die der vorliegenden Anmeldung zu Grunde liegende Erfindung die Verwendung eines Furanonaphthochinon-Derivats der folgenden Formel (1) bereit:

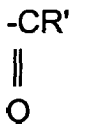


(1),

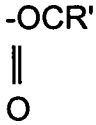
worin jeder Rest R gleich oder verschieden sein kann und eine der folgenden Bedeutungen (a) bis (e) hat:

-R' (a)

-OR (b)



(c)



(d)

-SR' (e)

(worin R' ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Hydroxyalkylgruppe oder eine Alkoxyalkylgruppe bedeutet), oder zwei im Wesentlichen benachbarte Reste R durch ein Sauerstoffatom verbunden sein können, so dass sie einen heterocyclischen Ring bilden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Chlamydia.

[0006] Bei den oben genannten Mitteln der vorliegenden Erfindung, in denen Furanonaphthochinon-Derivate als wirksame Bestandteile eingesetzt werden, können eine große Anzahl an Furanonaphthochinon-Derivaten verwendet werden. Hierbei handelt es sich beispielsweise um 2-Methylnaphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 2-Acetylnaphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 2-(1-Hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, Naphtho[2,3-b]-fu-

ran-4,9-dion, 5(oder 8)-Hydroxy-2-(1-Hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 5(oder 8)-Hydroxynaphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 2-Methyl-5(oder 8)-hydroxy-2-methylnaphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 1,3-Dimethylisofuranonaphthochinon, 2-(Acetylethylenacetal)naphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 8-Hydroxy-7-methoxynaphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion, 3-Acetyl-5,8-dimethoxy-2-methylnaphtho[2,3-b]-furan-4,9-dion etc. Die erfindungsgemäß verwendeten Furanonaphthochinon-Derivate sind nicht auf diese Beispiele beschränkt, und eine Vielzahl an Ausführungsformen, welche durch die obige Formel dargestellt werden, sind umfasst. Neben der Alkylgruppe, der Hydroxyalkylgruppe und der Alkoxyalkylgruppe können andere Substituenten, wie die Alkenylgruppe, Cycloalkylgruppe, Cycloalkenylgruppe, Arylgruppe, das Halogenatom, die Aminogruppe, Nitrogruppe, Cyanogruppe, Thiolgruppe, Thioethergruppe, Carboxylgruppe, Estergruppe, Amidgruppe, Sulfonylgruppe, Haloformylgruppe, heterocyclische Gruppe, und dergleichen gegebenenfalls gebunden sein, solange sie die Aktivität nicht stören.

[0007] Diese verschiedenen Verbindungen können durch eine Vielzahl bekannter Methoden der chemischen Synthese oder durch Methoden wie die Extraktion von Naphthochinonen aus Naturprodukten der Rinde und dergleichen hergestellt werden.

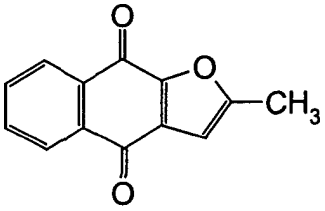
[0008] Die Ausführung der Erfindung wird im Detail durch die folgenden Beispiele erläutert.

Beispiele

Referenzbeispiel 1

Herstellung von 2-Methylnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion (Verbindung A)

[0009] 2-Hydroxy-3-(2-propenyl)-1,4-naphthochinon (150 mg), hergestellt aus 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon und Propionaldehyd, wurde zusammen mit DDQ (200 mg) in Benzol (20 ml) unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach 2 bis 3 Stunden wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und filtriert und das Filtrat wurde destilliert. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie unterzogen (30 g Kieselgel, Benzol), und die erste erhaltene gelbe Fraktion ergab die gewünschte Verbindung A (FNQ3) in Form gelber Kristalle (35%):



(A)

Beispiel 1

[0010] Obwohl Krankheiten, die möglicherweise durch chronische Infektionen mit Chlamydia, wie das Auftreten von C. pneumoniae bei der Arteriosklerose und die durch C. trachomatis und dergleichen verursachte Unfruchtbarkeit als schwerwiegend erachtet wird, nimmt man mit hoher Wahrscheinlichkeit an, dass die langfristige Verabreichung konventioneller Anti-Chlamydia-Mittel zur Vorbeugung gegen und/oder zur Behandlung solcher Erkrankungen zu zusätzlichen Problemen wie dem Entstehen resistenter Stämme und Nebenwirkungen führen kann.

[0011] Daher wird das Screening neuer Substanzen, welche als Prophylaktika oder therapeutische Mittel gegen durch Chlamydia verursachte chronische Erkrankungen nützlich sind, als bedeutsam angesehen.

<A> Testmaterialien

[0012] Ein Furanonaphthochinon-Derivat (FNQ) mit selektiver Anti-Tumorwirkung und einer Reihe antibakterieller Wirkungen, das aus der südamerikanischen Pflanze Tecoma ipe Mart gewonnen wurde, zog die Aufmerksamkeit des Erfinders auf sich, und seine Anti-Chlamydia-Wirkung wurde in vitro untersucht.

<B> Testverfahren

[0013] Als Kulturzellen dienten HeLa229, McCoy und Wl38. Als Chlamydia diente der Stamm TW-183 und der Stamm Kkon-1 der C. pneumoniae, ein L_2-Stamm, ein D-Stamm und ein F-Stamm der C. trachomatis und ein Stamm Cal10 der C. psittaci.

[0014] Für FNQ3 und die durch Ersatz der Methylgruppe durch CH_2OH von FNQ3 abgeleitete Verbindung (FNQ19) wurde die MIC (minimale inhibierende Konzentration), welche das Wachstum um 100% hemmte, nach der Standardmethode der Japanischen Gesellschaft für Chemotherapie ermittelt. Zusätzlich wurden morphometrische Untersuchungen mittels eines Elektronenmikroskops durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabellen 1 und 2 gezeigt.

<C> Testergebnisse

[0015] Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen, dass sowohl FNQ3 und FNQ19 vollständig das Wachstum aller getesteten Stämme der Chlamydia bei einer niedrigen Konzentration von 0,25 bis 1,0 µg/ml hemmen. Es wurde beobachtet, dass der MIC-Wert bei Einsatz von McCoy- und WI38-Zellen eine Tendenz zur Abnahme auf etwa den halben Wert im Vergleich zum Einsatz von HeLa229-Zellen zeigte.

[0016] Darüber hinaus wurde durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen bestätigt, dass das Wachstum nach 18-stündiger Wirkstoffgabe unterbrochen und auch nach 72 Stunden noch vollständig inhibiert war. Obwohl der genaue Mechanismus des Anti-Chlamydia-Effekts bislang noch nicht aufgeklärt worden ist, wurde bestätigt, dass die FNQ-Derivate als Prophylaxe- oder therapeutische Mittel für die durch chronische Infektionen mit Chlamydia verursachten Erkrankungen geeignet sind.

Tabelle 1

Anti-Chlamydia-Aktivität von FNQ3 (MIC µg/ml)

	HeLa229	McCoy	WI38
C. pneumoniae			
TW-183	0,6	0,25	N.D.
KKpn-1	0,25		
C. trachomatis			
L_2	1,0	0,6	0,5
D	1,0		
F	1,0		
C.psittaci			
Cal10	1,0	0,5	0,25

Tabelle 2

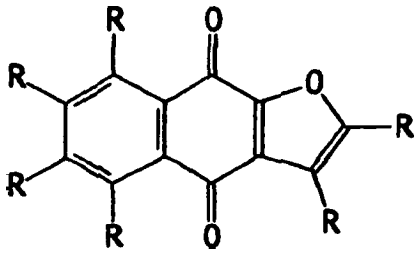
Anti-Chlamydia-Aktivität von FNQ19 (MIC µg/ml)

	HeLa229	WI38
C. pneumoniae		
KKpn-1	0,5	N.D.
C. trachomatis		
L_2	0,25	0,25
C.psittaci		
Cal10	0,25	0,25

[0017] Wie oben detailliert beschrieben, stellt die der vorliegenden Anmeldung zu Grunde liegende Erfindung hochaktive Anti-Chlamydia-Mittel bereit.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Furanonaphthochinon-Derivates der folgenden Formel (1):



(1)

worin jeder Rest R gleich oder verschieden sein kann und eine der folgenden Bedeutungen (a) bis (e) hat:

-R' (a)

-OR' (b)

-CR' (c)
‖
O

-OCR' (d)
‖
O

-SR' (e)

(worin R' ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Hydroxyalkylgruppe oder eine Alkoxyalkylgruppe ist), oder zwei einander benachbarte R via ein Sauerstoffatom verbunden sein können, um einen heterozyklischen Ring zu bilden, bei der Herstellung eines Medikamentes für die Prophylaxe oder Behandlung von Chlamydia.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin das Furanonaphthochinon-Derivat ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus 2-Methylnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-Acetylnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-(1-Hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, Naphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 5(oder 8)-Hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 5(oder 8)-Hydroxynaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-Methyl-5(oder 8)-Hydroxy-2-methylnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 1,3-Dimethylisofuranonaphthochinon, 2-(Acetylethylenacetal)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 8-Hydroxy-7-methoxynaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 3-Acetyl-5,8-dimethoxy-2-methylnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion.

3. Furanonaphthochinon-Derivat wie in Anspruch 1 oder 2 definiert zur Behandlung von Chlamydia.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen