

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成18年6月15日(2006.6.15)

【公表番号】特表2005-538051(P2005-538051A)
 【公表日】平成17年12月15日(2005.12.15)
 【年通号数】公開・登録公報2005-049
 【出願番号】特願2004-503463(P2004-503463)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 215/54 (2006.01)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
A 6 1 K 31/4738 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 217/26 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)
C 0 7 D 491/056 (2006.01)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 215/54 C S P
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/4738
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 0 7 D 217/26
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 491/056
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月25日(2006.4.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

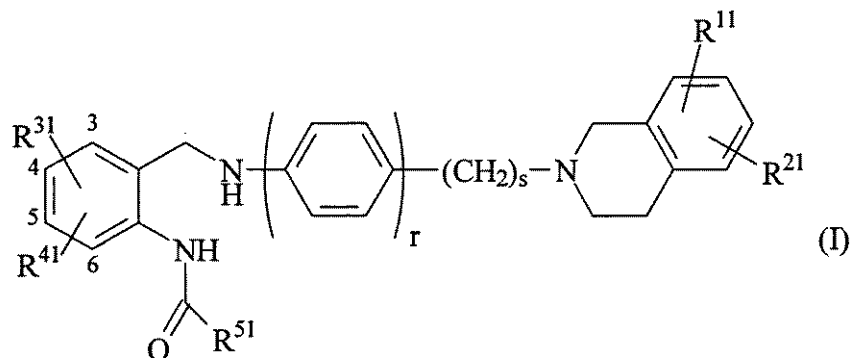
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、 R^{11} および R^{21} は、同一または異なっていてもよく、各々水素または $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

R^{31} および R^{41} は、同一または異なっていてもよく、各々独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 、ハロゲン、 NH_2 、 NO_2 、 $NHOH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシおよびフェニルから選択されるか、または

R^{31} および R^{41} は、隣接炭素原子上に位置する場合、それらが結合している炭素原子と一体となって、ベンゼン環またはメチレンジオキシ置換基を形成し、

R^{51} は、ピリジン、キノリン、イソキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロキノリンおよび5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンから選択される基であり、該基は $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルコキシによって置換されていてもよい、

r は 0 または 1 であり、

s は 1、2 または 3 である。] の化合物の酸付加塩水和物の製造方法であって、

(a) 任意の順で、上記に定義した式 (I) の化合物、医薬的に許容し得る有機溶媒、過剰な水および医薬的に許容し得る強酸を組み合わせ、混合物を形成すること、

(b) 透明な溶液を形成するまで混合物を温めること、

(c) 温いうちに該溶液を濾過し、濾液を得ること、そして

(d) 上記に定義した該水和物を濾液から回収すること、を含む製造方法。

【請求項 2】

該水和物が濾液を貧溶媒で希釈することによって回収される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

該貧溶媒が予め濾過されたアセトンである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

該医薬的に許容し得る溶媒がアルコールである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

該アルコールが、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、ベンジルアルコールおよびプロピレングリコールから選択される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

該医薬的に許容し得る強酸がメタンサルホン酸である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

式 (I) の化合物が、キノリン-3-カルボン酸 (2 - { 4 - [2 - (6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - エチル] - フェニルカルバモイル } - 4,5-ジメ

トキシフェニル)アミドである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

医薬的に許容し得る強酸と形成される請求項 1 記載の式 I の化合物の酸付加塩水和物であって、化合物 1 モルあたり x モル (x は 1 ~ 6 の整数である。) の結晶水を含む水和物。

【請求項 9】

該医薬的に許容し得る強酸がメタンスルホン酸である、請求項 8 記載の水和物。

【請求項 10】

キノリン-3-カルボン酸 (2-{4-[2-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-エチル]-フェニルカルバモイル}-4,5-ジメトキシフェニル)アミドのビスメシル酸塩の六水和物である、請求項 8 記載の水和物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法によって得られる水和物。

【請求項 12】

請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物および医薬的または獣医薬的に許容し得る担体または希釈剤を含む、医薬用または獣医薬用組成物。

【請求項 13】

治療により、ヒトまたは動物の医療処置の方法において使用するための、請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物。

【請求項 14】

P-グリコプロテインの阻害剤として使用するための医薬の製造における、請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物の使用。

【請求項 15】

請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物を含む、P-グリコプロテインの阻害剤として使用するための薬剤。

【請求項 16】

腫瘍の処置において P-gp 媒介 MDR を調節する方法であって、P-gp 媒介 MDR を発現する腫瘍保持対象に、治療上有効な量の請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物を投与することを含む方法。

【請求項 17】

腫瘍細胞に対して細胞毒性がある薬剤の細胞毒性を増強する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物を投与することを含む方法。

【請求項 18】

関与する病原体が多剤耐性を示す疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物を投与することを含む方法。

【請求項 19】

浸透、吸収、分布、代謝および排除からなる群から選択される治療剤の特徴を増強する方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の水和物を投与することを含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

式 (I) の化合物の製造は、WO-A-98/17648 に記載されている。

本発明の方法に用いられる医薬的に許容し得る強酸は、式 (I) の化合物中に 2 つの塩基中心を有する塩を形成し得る酸である。これらは、テトラヒドロイソキノリンの窒素原

子およびヘテロ環基 $R^{5,1}$ 中の窒素原子である。これらの2つの中心の pK_a 値は顕著に異なっており、該酸は両方に陽子を供与するに十分強くなければならない。本発明の方法に使用するのに適当な強酸の例には、アリールスルホン酸(例えば、トルエン-パラ-スルホン酸)、アルキルスルホン酸(例えば、メタンスルホン酸)、塩酸および有機ジカルボン酸、例えばマロン酸およびコハク酸が包含される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

また、該化合物は、原因となる病原体が多剤耐性を示す疾患、特に P-gp 媒介多剤耐性、例えば、マラリア (*Plasmodium falciparum*)、結核、リーシュマニア症およびアメーバ性赤痢の多剤-薬物耐性を示す病原体による疾患を処置する方法において使用され得る。かかる方法は、該化合物の1つを、例えば、病原体に関連のある薬物と共に(別々に、同時的にもしくは連続的に)投与することを含む。多剤耐性病原体を標的とする薬物の治療効果は、その結果増強され得る。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

ヒトまたは動物患者の腫瘍保持対象は、上記に定義した式(I)の化合物の1つをそこに投与することを含む方法によって化学療法用薬剤に対する耐性について処置されうる。該化合物は、有効量で投与され、該化学療法用薬剤の細胞毒性を増強する。本発明の範囲内で好ましい化学療法用または抗新生物薬剤の例には、ピンカ・アルカロイド、例えば、ピンクリスチンおよびピンブラスチン; アンスラサイクリン抗生物質、例えばダウノルピシンおよびドキソルピシン; ミトキサントロン; アクチノマイシンD; タキサン、例えば、タキソール; エピポドフィル(epipodophyllo)毒素、例えば、エトポシドおよびプリカマイシンが包含される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

例えば、該化合物は、血液脳関門を通過する薬物の送達を容易にする方法において、そしてAIDSまたはAIDS関連合併症の処置において使用されうる。かかる処置を必要とするヒトまたは動物患者の対象は、本化合物の1つを対象に投与することを含む方法によって処置され得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

甘味剤、例えば上記のようなもの、および香料は嗜好的経口製剤を提供するために添加されてもよい。これらの組成物は、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸の添加によって保存され得る。水の添加によって水性懸濁液の製造に適当である分散可能な粉末および顆粒は

、分散または湿潤剤、懸濁剤および1以上の保存剤との、混合物中の活性成分を提供する。適当な分散または湿潤剤および懸濁剤は、すでに上記したものによって例示される。別の賦形剤、例えば甘味剤、香料および着色剤も存在してよい。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

IR結果

再水和および吸湿性試験の終了時で採取した試料についてのIRスペクトルは、主なバンドの波数および相対強度において有意な差を示さなかった。

脱水試験の終了時に採取した試料のIRスペクトルは、約 3500 cm^{-1} で、大きく、幅の広い水のバンドの予測された損失を示した。これ以外のスペクトルは、相対強度および分離でいくつかの小さな差を示したが、再水和および吸湿試験後に記録した値と類似していた。相対強度における主な差違は、約 1650 、 1200 および 850 cm^{-1} で生じた。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

3. 種々の細胞毒性剤の増強毒性

ドキソルピシン以外の各種細胞系および各種細胞毒性を用いる化合物の増強指標を、ドキソルピシンについての上記記載のプロトコールに従って測定し、結果を表Dに示した。

【表13】

表 D

化合物番号	細胞系	細胞毒性	RMA濃度での増強指標		
			50 nM	30 nM	10 nM
3	2780AD	タキソール	1126	425	18
3	H69/LX4	ピンクリスチン	356	79	2
3	AR 1.0	タキソール	407	308	50
6	H69/LX4	タキソール	9	3	1
7	H69/LX4	タキソール	877	236	2.2
34	AR 1.0	エトポシド	51	45	26