

【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 7 月 13 日 (2006.7.13)

【公表番号】特表 2003-528799 (P2003-528799A)

【公表日】平成 15 年 9 月 30 日 (2003.9.30)

【出願番号】特願 2000-551773 (P2000-551773)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/445 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/706 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 1 2 N 9/40 (2006.01)**

C 0 7 D 207/12 (2006.01)

C 0 7 D 211/46 (2006.01)

C 0 7 H 17/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/706

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 9/40

C 0 7 D 207/12

C 0 7 D 211/46

C 0 7 H 17/02

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 5 月 26 日 (2006.5.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

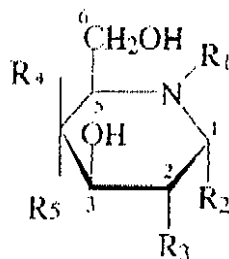
【補正方法】変更

【補正の内容】

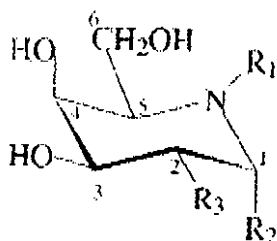
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 リソソーム蓄積症の治療のための医薬の製造における、次式の化合物の有効量の使用：

【化 1】

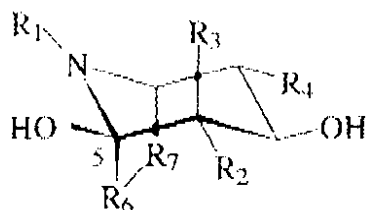


または



(式中、 $R_1$  は H、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  を表わし、 $R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ独立して、H、OH、1 ~ 6 炭素アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、または単糖を表わし、 $R_4$  および  $R_5$  は独立して H または OH を表わす)、または

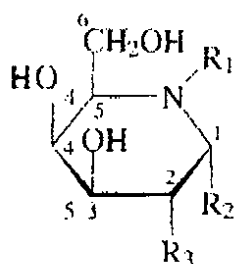
【化 2】



(式中、カリステジン A<sub>3</sub> については、R<sub>1</sub> = H であり、R<sub>2</sub> = OH であり、R<sub>3</sub> = H であり、R<sub>4</sub> = H である；カリステジン B<sub>2</sub> については、R<sub>1</sub> = H であり、R<sub>2</sub> = OH であり、R<sub>3</sub> = H であり、R<sub>4</sub> = OH である；カリステジン B<sub>3</sub> については、R<sub>1</sub> = H であり、R<sub>2</sub> = H であり、R<sub>3</sub> = OH であり、R<sub>4</sub> = OH である；および、N - メチル - カリステジンについては、R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> であり、R<sub>2</sub> = OH であり、R<sub>3</sub> = H であり、R<sub>4</sub> = H である)。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の使用であって、前記化合物が次式を有することを特徴とする使用：

【化 3】



(式中、R<sub>1</sub> は H、CH<sub>3</sub> または CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> を表わし、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、1 ~ 3 炭素アルキル、アルコキシル、またはヒドロキシアルキシル基を表す)。

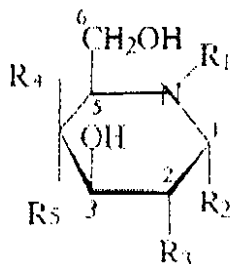
【請求項 3】 請求項 1 に記載の使用であって、前記化合物が、2, 5 - ジデオキシ - 2, 5 - イミノ - D - マンニトール、3, 4 - diepi - - ホモノジリマイシン (homonojirimycin)、5 - O - - D - ガラクトピラノシル - - ホモノジリマイシン、1 - デオキシガラクトノジリマイシン、および 4 - epi - ファゴミン (fagomine) から成る群から選択されることを特徴とする使用。

【請求項 4】 請求項 1 に記載の使用であって、前記リソソーム蓄積症がファブリ病であることを特徴とする使用。

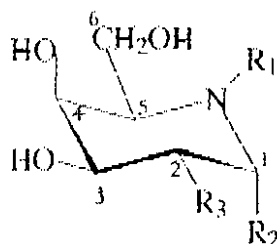
【請求項 5】 請求項 4 に記載の使用であって、前記化合物が 1 - デオキシガラクトノジリマイシンであることを特徴とする使用。

【請求項 6】 インビトロで哺乳動物細胞中のリソソーム酵素の活性を増大する方法であって、次式の化合物の有効量を投与することを含む方法：

【化 4】



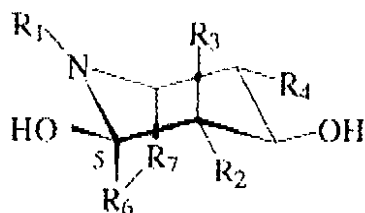
または



(式中、R<sub>1</sub> は H、CH<sub>3</sub> または CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> を表わし、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、それぞれ独立

して、H、OH、1～6炭素アルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシ、または単糖を表わし、 $R_4$  および  $R_5$  は独立してHまたはOHを表わす)、または

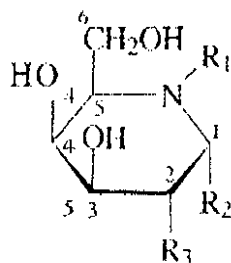
【化5】



(式中、カリステジンA<sub>3</sub>については、 $R_1 = H$ であり、 $R_2 = OH$ であり、 $R_3 = H$ であり、 $R_4 = H$ である；カリステジンB<sub>2</sub>については、 $R_1 = H$ であり、 $R_2 = OH$ であり、 $R_3 = H$ であり、 $R_4 = H$ である；カリステジンB<sub>3</sub>については、 $R_1 = H$ であり、 $R_2 = H$ であり、 $R_3 = OH$ であり、 $R_4 = OH$ である；およびN-メチル-カリステジンについては、 $R_1 = CH_3$ であり、 $R_2 = OH$ であり、 $R_3 = H$ であり、 $R_4 = H$ である)。

【請求項7】 請求項6に記載の方法であって、前記化合物が次式を有することを特徴とする方法：

【化6】



(式中、 $R_1$  はH、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  を表わし、 $R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ独立して、1～3炭素アルキル、アルコキシ、またはヒドロキシアリル基を表す)。

【請求項8】 請求項7に記載の方法であって、前記化合物が1-デオキシガラクトノジリマイシンであることを特徴とする方法。

【請求項9】 請求項8に記載の方法であって、前記リソソーム酵素が -ガラクトシダーゼAであることを特徴とする方法。

【請求項10】 請求項1又は6に記載の方法であって、前記リソソーム酵素が変異し、小胞体において不適当な立体配座に折り畳まれることを特徴とする方法。

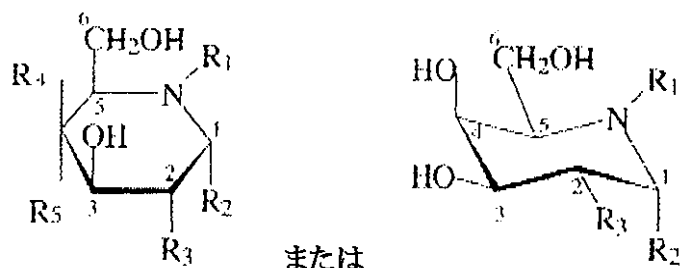
【請求項11】 請求項10に記載の方法であって、前記リソソーム酵素が -ガラクトシダーゼAであることを特徴とする方法。

【請求項12】 請求項6又は10に記載の方法であって、前記リソソーム酵素が安定化されることを特徴とする方法。

【請求項13】 請求項6又は10に記載の方法であって、前記リソソーム酵素の分解が防止されることを特徴とする方法。

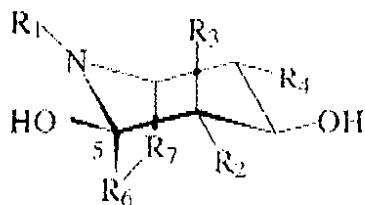
【請求項14】 被験者の脈管内皮細胞における中性スフィンゴ糖脂質の蓄積を防止するための医薬の製造における、次式の化合物の有効量の使用：

【化7】



(式中、 $R_1$  はH、 $CH_3$  または $CH_2CH_3$ を表わし、 $R_2$  および $R_3$  は、それぞれ独立して、H、OH、1～6炭素アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、または単糖を表わし、 $R_4$  および $R_5$  は独立してHまたはOHを表わす)、または

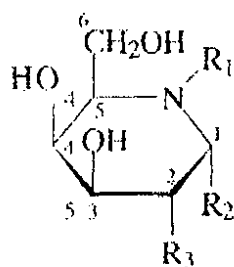
【化8】



(式中、カリステジン $A_3$ については、 $R_1 = H$ であり、 $R_2 = OH$ であり、 $R_3 = H$ であり、 $R_4 = H$ である；カリステジン $B_2$ については、 $R_1 = H$ であり、 $R_2 = OH$ であり、 $R_3 = H$ であり、 $R_4 = H$ である；カリステジン $B_3$ については、 $R_1 = H$ であり、 $R_2 = H$ であり、 $R_3 = OH$ であり、 $R_4 = OH$ である；及び、N-メチル-カリステジンについては、 $R_1 = CH_3$ であり、 $R_2 = OH$ であり、 $R_3 = H$ であり、 $R_4 = H$ である)。

【請求項15】 請求項14に記載の使用であって、前記化合物が次式を有することを特徴とする使用：

【化9】



(式中、 $R_1$  はH、 $CH_3$  または $CH_2CH_3$ を表わし、 $R_2$  および $R_3$  は、それぞれ独立して、1～3炭素アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル基を表す)。

【請求項16】 請求項15に記載の使用であって、前記化合物が1-デオキシガラクトノジリマイシンであることを特徴とする使用。

【請求項17】 請求項14又は15に記載の使用であって、前記被験者が、リソソーム蓄積症と診断されたことを特徴とする使用。

【請求項18】 請求項17に記載の使用であって、前記リソソーム蓄積症がファブリ病であることを特徴とする使用。

【請求項19】 請求項14～18に記載の使用であって、前記スフィンゴ糖脂質が、主としてセラミドトリヘキソシドであることを特徴とする使用。

【請求項 20】 請求項 19 に記載の使用であって、前記医薬がさらに、脈管内皮細胞における中性スフィンゴ糖脂質の蓄積に付随する腎機能不全を防止することを特徴とする使用。

【請求項 21】 請求項 19 に記載の使用であって、前記医薬がさらに、被験者の脈管内皮細胞における中性スフィンゴ糖脂質の蓄積に付随する早発心筋梗塞および発作 (strokes) を防止することを特徴とする使用。