



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 21 520 T2 2004.12.16**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 030 839 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 21 520.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/23239**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 956 449.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/24401**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.11.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.05.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.08.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.12.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 211/46**
A61K 31/445

(30) Unionspriorität:

65051 P 10.11.1997 US

(73) Patentinhaber:

G.D. SEARLE & CO., Chicago, Ill., US

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

JACOB, S., Gary, Creve Coeur, US

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON ALKYLIIERTEN IMINOZUCKERN ZUR BEHANDLUNG VON MULTIPLER MEDIKAMENTENRESISTENZ**

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**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Krebs-Chemotherapie. Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung zur Verbesserung der Wirksamkeit der Krebs-Chemotherapie durch Prävention, Verringerung oder Umkehr der Entwicklung der zellulären Resistenz gegenüber chemotherapeutischen Mitteln, d. h., dem Phänomen, das als "Multi-Arzneimittel-Resistenz bzw. Multidrug-Resistenz" (MDR) bekannt ist, im Verlauf der Therapie. Dies wird erreicht, indem dem Patient N-Alkyl-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol-Verbindungen ("Iminozucker") in Verbindung mit den chemotherapeutischen Arzneimitteln verabreicht wird.

Beschreibung des Standes der Technik**Multi-Arzneimittel-Resistenz bzw. Multidrug-Resistenz (MDR)**

[0002] Die Multi-Arzneimittel-Resistenz, das Phänomen, bei dem Tumorzellen einem einzigen chemotherapeutischen Mittel primär ausgesetzt sind, ergibt eine zelluläre Resistenz gegenüber mehrfachen Arzneimitteln, wobei angenommen wird, dass dies die Grundlage für das Tumorzellenüberleben ist (Bradley et al. (1988) Biochim. Biophys. Acta 948: 87–128). MDR wird als gleichzeitige erworbene zelluläre Resistenz gegenüber verschiedenen cytotoxischen Substanzen manifestiert, die überraschenderweise strukturell und funktionell nicht verwandt sind, und wird oft nach der verlängerten Einwirkung von Anti-Krebs-Arzneimitteln auf die Zellen der Multi-Arzneimittel-Resistenzgruppe beobachtet. Die Letztere umfasst solche unterschiedlichen Verbindungen, wie Actinomycin D, Mitomycin C, Anthracycline, Colchicin, Rhodamin, Ethidiumbromid, Doxorubicin, Etoposid, Podophyllotoxine, Paclitaxel, Taxol, Reserpin und Vincalkaloide. Die Einwirkung von einem dieser Arzneimittel auf die Zellen kann nicht nur zur spezifischen Resistenz gegen dieses Arzneimittel, sondern ebenfalls zur nicht-spezifischen Kreuzresistenz gegenüber all den anderen Arzneimitteln der MDR-Gruppe führen.

[0003] Die Untersuchung dieses Phänomens hat sich mit einer Reihe unterschiedlicher möglicher biologischer Mechanismen befasst. Volm et al. ((1993) Cancer 71: 2981–2987) und Bradley et al. ((1994) Cancer Metastasis Rev. 13: 223–233) haben die Überexpression von P-gp, einem Plasmamembranglykoprotein, untersucht, von dem angenommen wird, dass es schnell MDR-artige Arzneimittel austreten lässt, wodurch die Zellen vor einer Schädigung ge-

schützt werden durch Verhinderung, dass diese Arzneimittel ihre intrazellulären Ziele erreichen. Doige et al. ((1993) Biochim. Biophys. Acta 1146: 65–72) und Wadkins et al. ((1993) Biochim. Biophys. Acta 1153: 225–236) haben die Rolle von Lipiden bei MDR untersucht. Während Unterschiede in den Glycerolipid- und Sphingomyelin-Zusammensetzungen bei MDR und Arzneimittel-empfindlichen Zellen beobachtet wurden (Holleran et al. (1986) Cancer Chemother. Pharmacol. 17: 11–15; Ramu et al. (1984) Cancer Treat. Rep. 68: 637–641; May et al. (1988) Int. J. Cancer 42: 728–733; Welsh et al. (1994) Arch. Biochem. Biophys. 315: 41–47; Wright et al. (1985) Biochem. Biophys. Res. Commun. 133: 539–545) und die Gangliosid-Zusammensetzung bei MDR und Arzneimittel-empfindlichen Zellen untersucht wurde, hat sich aus diesen Untersuchungen kein klares Bild für die Grundlage der Arzneimittelresistenz ergeben.

[0004] Kürzlich haben Lavie et al. ((1996) J. Biol. Chem. 271: 19530–10536) eine Korrelation zwischen dem zellulären Gehalt von Glykosphingolipiden und MDR gezeigt. Diese Forscher zeigten, dass Tamoxifen, Verapamil und Cyclosporin A, Mittel, die die Multi-Arzneimittel-Resistenz umkehren, wie auch 1-Phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanol, ein Inhibitor der Glucosylceramidsynthese, die Glucosylceramidgehalte in einer MDR-humanen Brustkrebs-Zelllinie erniedrigen, die hohe Gehalte an Glucosylceramid akkumuliert, verglichen mit der parentalen Wildtyp-artigen, Arzneimittel-empfindlichen Zelllinie (Lavie et al. (1997) J. Biol. Chem. 272: 1682–1687). Sie haben geschlossen, dass die hohen zellulären Gehalte von Glucosylceramid mit MDR korrelieren, und dass Glykolipide daher ein Ziel für die Wirkung der MDR-Umkehrungsmittel sind.

1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol und -galactitol-Verbindungen

[0005] 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol (ebenfalls als 1-Desoxynojirimycin bekannt, DNJ) und seine N-Alkyl-Derivate sind bekannte Inhibitoren der N-verbundenen Oligosaccharid-Verarbeitungsenzyme α -Glucosidase I und II (Saunier et al., J. Biol. Chem. (1982) 257: 14155–14161 (1982); Elbein, Ann. Rev. Biochem. (1987) 56: 497–534). Als Glucose-Analoga wurde ebenfalls vorhergesagt, dass sie das Potential für die Inhibierung des Glucosetransports, der Glucosyltransferasen, und/oder Glykolipidsynthese, besitzen (Newbrun et al., Arch. Oral Biol. (1983) 28: 516–536; Wang et al., Tetrahedron Lett. (1993) 34: 403–406). Ihre Inhibitoraktivität gegenüber Glucosidasen hat zu der Entwicklung von diesen Verbindungen als antihyperglykämische Mittel und antivirale Mittel geführt. Vergleiche beispielsweise internationale PCT-Veröffentlichung WO 87/03903 und US-Patente 4 065 562, 4 182 767, 4 533 668, 4 639 436, 4 849 430, 4 957 926, 5 011 829 und 5 030 638. N-Butyl-DNJ ist ein Inhibitor für die HIV-Replikation in vitro

(Fleet et al. (1988) FEBS Lett. 237: 128–132; Karpas et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 9229–9233). Diese Verbindung wurde klinisch als potentes AIDS-Therapeutikum (Jacob et al. (1992) in Natural Products as Antiviral Agents, C. K. Chu et al., Hrsg., S. 137–152, Plenum Publishing Co., N. Y.) geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine geringe Cytotoxizität in vitro zeigt (Platt et al. (1992) Eur. J. Biochem. 208: 187–193).

[0006] Platt et al. ((1994) J. Biol. Chem. 269: 8362–8365) haben gezeigt, dass bestimmte N-alkylierte Derivate von DNJ, die Glucosyltransferase-katalysierte Biosynthese von Glucosylceramid, inhibieren, was die Inhibierung der Biosynthese von allen Glykosphingolipiden auf der Grundlage von Glucosylceramid ergibt. Glykolipide sind eine wichtige Klasse von Glykokonjugaten, die in Membranen, und insbesondere in der Plasmamembran, von eukaryotischen Zellen nachgewiesen werden. Diese Autoren haben spekuliert, dass diese N-alkylierten Derivate spezifisch UDP-Glucose-N-acylsphingosin-Glucosyltransferase (EC 2.4.1.80) inhibieren. Diese Transferase erzeugt Glucosylceramid (GlcCer), die Vorstufe für die komplexeren Glykosphingolipide und Ganglioside. Platt et al. haben ebenfalls gezeigt, dass N-Butyl-DNJ die Glykolipidexpression an der Zelloberfläche inhibiert. Die Autoren haben vorgeschlagen, dass N-alkylierte DNJ nützlich für die Behandlung von Lysosomenglykolipid-Speicherungsstörungen, wie der Gaucher-Krankheit, sein könnten.

[0007] In einer darauffolgenden Publikation haben Platt et al. gezeigt, dass das Galactose-Analoge von N-Butyl-DNJ, d. h. N-Butyldesoxygalactonojirimycin (N-Butyl DGJ), ein selektiverer Inhibitor der Glykolipid-Biosynthese ist und nur schwach die N-verbundenen Oligosaccharid-Verarbeitungsenzyme α -Glucosidasen I und II inhibiert und lysosomale β -Glucocerebrosidase (die für die Spaltung von GlcCer zu Glucose und Ceramid erforderlich ist) nicht inhibiert. Es wurde gezeigt, dass N-Butyl-DGJ mit N-Butyl-DNJ als Inhibitor von UDP-Glucose-N-acylsphingosin-Glucosyltransferase und bei der Verhinderung der lysosomalen Glykolipidspeicherung in einem in vitro-Modell der Gaucher-Krankheit vergleichbar ist.

[0008] 1997 haben Platt et al. (Science 276: 428–431) die Prävention der Glykosphingolipidlysosomalen Speicherung im Mausmodell bei der Tay-Sachs-Krankheit unter Verwendung von N-Butyl-DNJ nachgewiesen. Diese Krankheit ist durch einen Mangel an A-Isoenzym von β -Hexosaminidase, welches G_{M2} -Gangliosid abbaut, charakterisiert. Ein Mangel an diesem Enzym im Menschen ergibt eine Akkumulation von G_{M2} -Gangliosid in Gehirnzelllysosomen, was zu einer starken neurologischen Degeneration führt. Die Autoren haben bemerkt, dass diese Verbindung innerhalb eines breiten Bereichs der Konzentration in vitro und in vivo wasserlöslich und

nicht-toxisch ist. Die orale Verabreichung an gesunde Mäuse ergab einen Glykosphingolipid-Mangel in mehreren Organen, ohne dass offensichtliche pathologische Nebenwirkungen verursacht wurden. In Tay-Sachs-Mäusen wurde keine Toxizität gegenüber N-Butyl-DNJ beobachtet, beruhend auf der visuellen Prüfung und Beobachtung der Tiere und der Organgewichte bei der Autopsie. Während Milz- und Thymusgewebe 50% azellulär waren, war keine Immunschädigung offensichtlich. Die Autoren haben geschlossen, dass bei diesem in vivo-Säugetiermodell die orale Behandlung mit N-Butyl-DNJ gut toleriert wird und wirksam die Glykosphingolipid-Biosynthese und die darauffolgende Akkumulation in Gehirnzelllysosomen inhibiert.

Behandlung von MDR

[0009] Von vielen Chemosensibilisatoren wurde berichtet, dass sie MDR in in vitro-Systemen antagonisieren, und von einigen wurde gezeigt, dass sie in vivo wirksam sind, wenn sie gleichzeitig mit geeigneten chemotherapeutischen Mitteln nackten Mäusen, die Multi-Arzneimittelresistente Tumoren tragen, verabreicht werden. Unglücklicherweise hat sich der Erfolg im Labor nicht notwendigerweise als Erfolg in der Klinik übersetzen lassen. Dosis-limitierende Nebenwirkungen von MDR-Modulatoren der ersten Generation wurden beobachtet. Niedrige therapeutische Indizes und das Versagen, therapeutische Blutgehalte zu erreichen, waren ebenfalls problematisch (Dalton et al. (1995) Cancer 75: 815–20; Tsuru et al. (1981) Cancer Res. 41: 1967–72; Ries et al. (1991) Med. Oncol. Tumor Pharmacother. 9: 39–42; Chabner (1991) J. Clin. Oncol. 9: 4–6; Raderer et al. (1993) Cancer 72: 3553–63; Mulder et al. (1996) J. Exp. Ther. Oncol. 1: 19–28; Fischer et al. (1995) Hematol. Oncol. Clin. North Am. 9: 363–82; Wishart et al. (1994) J. Clin. Oncol. 9: 1771–77). Zusätzlich ist die Dosierung der Patienten etwas kompliziert durch pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen, was erhöhte Plasmakonzentrationen oder eine verringerten Eliminierung der cytotoxischen Arzneimittel bewirkt, wodurch eine erhöhte Toxizität (Egorin et al. (1996) Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 15: 473; Bekec-Oreskovic et al. (1995) J. Natl. Cancer Inst. 1593–602.88) resultiert. Die meisten der Ergebnisse von MDR-Umkehrversuchen waren enttäuschend, ausgenommen von solchen für einige hämatologische Krebsarten (Chabner (1991) J. Clin. Oncol. 9: 4–6; Raderer et al. (1993) Cancer 72: 3553–63; Mulder et al. (1996) J. Exp. Ther. Oncol. 1: 19–28; Fischer et al. (1995) Hematol. Oncol. Clin. North Am. 9: 363–82).

[0010] Somit ist ein gemeinsames Haupthindernis für die Heilung mit chemotherapeutischen Mitteln das Überleben und die anhaltende Proliferation von Zellen, die gegenüber einer weiteren Behandlung resistent sind. MDR ist daher ein ausgeprägtes Hindernis

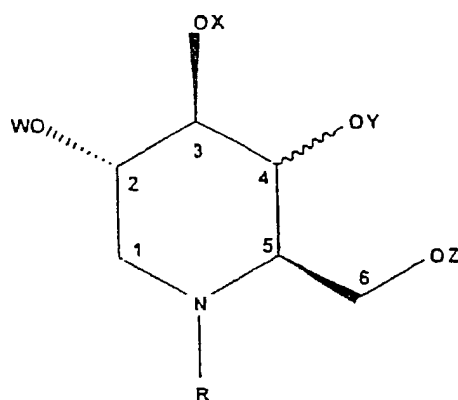
für eine erfolgreiche Chemotherapie. Auf diesem Gebiet werden kontinuierlich Mittel gesucht, die dieses Phänomen während der Krebs-Chemotherapie verhindern oder verringern können. Die Verwendung von N-substituierten Imino-D-glucitol oder -galactitol-Derivaten in Verbindung mit chemotherapeutischen Mitteln für die Prophylaxe oder Verringerung des Ausmaßes der MDR während der Chemotherapie wurde bis jetzt, soweit es dem genannten Erfinder bekannt ist, weder zuvor beschrieben noch nahegelegt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Als Antwort auf den Bedarf des Gebiets der Heilkunde an Mitteln, die verwendet werden können um die nachteiligen Konsequenzen von MDR während der Chemotherapie zu vermeiden, hat der genannte Erfinder überraschenderweise gefunden, dass bestimmte Iminozucker-Glucosyl-ceramidsynthase-Inhibitoren für diesen Zweck wirksam sind. Diese Inhibitoren können zur Verhinderung, Verringerung oder Umkehr von MDR verwendet werden, die oft während der Behandlung von Krebs-Patienten mit chemischen Antikrebsmitteln beobachtet wird.

[0012] Wie oben angegeben, zeigen die MDR-Modulatoren der ersten Generation eine Reihe von nachteiligen Nebenwirkungen. Zusätzlich zeigen Arzneimittel, wie Verapamil, Tamoxifen, Cyclosporin A und 1-Phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanol, andere gut bekannte pharmakologische Wirkungen, die bei bestimmten Patienten unerwünscht sein können. Im Gegensatz dazu besitzen die erfindungsgemäßen Iminozucker günstige Vorteile bei der Behandlung von MDR, einschließlich, aber ohne Begrenzung, eine mechanistische Spezifität, das Fehlen von Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungen und eine minimale oder keine Wirkung auf die Eliminierung cytotoxischer chemotherapeutischer Arzneimittel.

[0013] Die Erfindung betrifft daher gemäß einer Ausführungsform Verbindungen zur Verhinderung, Verringerung oder Umkehr der Multi-Arzneimittel-Resistenz in einem Patienten, der eine Behandlung mit einem chemotherapeutischen Mittel erhält, umfassend eine gegen Multi-Arzneimittel-Resistenz wirksame Menge einer N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, der Formel I:



I

worin R ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und verzweigtem oder geradkettigem Alkyl mit einer Kettenlänge von C₂ bis C₂₀, gegebenenfalls enthaltend 1 bis 5 Sauerstoffatome,

(i) wobei die Alkylgruppierung in den Arylalkyl- und Cycloalkylalkylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann mit Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogen, und wobei gegebenenfalls diese Substituenten Alkyl- und Cycloalkylgruppen mit O, S, N, P oder Halogenatomen substituiert sein können;

(ii) wobei die Kohlenstoffatome, die das Hauptgrundgerüst der verzweigten oder geradkettigen Alkylgruppen mit einer Kettenlänge von C₂ bis C₂₀ darstellen, gegebenenfalls weiter mit Substituenten substituiert sein können, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogen;

(iii) wobei die Alkenylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten;

(iv) wobei die Alkynylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten;

(v) wobei die Arylgruppierungen von 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls substituiert sein können mit Substituenten, ausgewählt aus Alkanoxy, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido;

(vi) wobei die Cycloalkylgruppierungen 5 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls substituiert sein können mit Substituenten, ausgewählt aus Alkanoxy, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido;

W, X, Y und Z unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, Alkanoyl, Aroyl und Trifluoralkanoyl, wobei die Alkanoylgruppen, die gegebenenfalls mit Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogen, substituiert sein können, und die Trifluoralkano-

ylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten, und wobei die Aroylgruppen 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und substituiert sein können mit Substituenten, ausgewählt aus Alkanoxy, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0014] Bevorzugte Verbindungen sind solche, worin R n-Butyl oder n-Hexyl bedeutet.

[0015] Die N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen oder die Kombinationen davon, können gemäß einer Vielzahl unterschiedlicher Schemata verabreicht werden, einschließlich vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels; sowohl vor als auch gleichzeitig mit Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels; vor, gleichzeitig mit und nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels; gleichzeitig mit der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels; vor und nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels; oder täglich während des gesamten Verlaufs der Behandlung mit dem chemotherapeutischen Mittel.

[0016] Gemäß einem bevorzugten Verfahren werden etwa 1.000 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol oder N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, täglich während des Verlaufs der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels, ausgewählt aus Anthracyclin, einem Alkaloid, einem Anti-Mikrotubulus-Arzneimittel, einem Topoisomerase II-Inhibitor und einem DNA-Schädigungsmittel, verabreicht. Die Verabreichung des N-alkylierten Iminozuckers kann etwa 14 Tage vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels beginnen.

[0017] Die Erfindung betrifft gemäß einer weiteren Ausführungsform eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine gegen Multi-Arzneimittel-Resistenz wirksame Menge von mindestens einer N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindung, wie oben, ein gegen Tumor wirksames Mittel von mindestens einer chemotherapeutischen Antitumor-Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

[0018] Der weitere Rahmen der Anwendbarkeit der vorliegenden Erfindung wird aus der genauen Beschreibung und den Zeichnungen, die folgen, hervorgehen. Es soll jedoch bemerkt werden, dass die folgende genaue Beschreibung und die Beispiele, die bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsformen angeben, nur als Erläuterung aufgeführt werden, und dass verschiedene Änderungen und Modifizierungen innerhalb des Rahmens und des Umfangs der vorlie-

genden Erfindung gemacht werden können, wie sie für den Fachmann aufgrund der genauen Beschreibung offensichtlich sind.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die folgende genaue Beschreibung soll dem Fachmann die Durchführung der vorliegenden Erfindung in der Praxis erleichtern. Selbst in diesem Fall soll die genaue Beschreibung nicht als ungewünschte Beschränkung der vorliegenden Erfindung dienen, da Modifizierungen und Variationen der hier diskutierten Ausführungsformen von dem Fachmann leicht durchgeführt werden können, ohne dass er den Gedanken der vorliegenden Erfindung verlässt.

[0020] Die Inhalte von jeder der angegebenen Literaturstellen, einschließlich der Inhalte der Literaturstellen, die in diesen primären Literaturstellen genannt werden, gelten in ihrem vollen Umfang als Offenbarung.

[0021] Der genannte Erfinder hat gefunden, dass N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen, die im Zusammenhang mit antineoplastischen chemotherapeutischen Mitteln verwendet werden, wirksam sind bei der Prophylaxe der Entwicklung, Verringerung des Ausmaßes oder Umkehr von MDR in Patienten, die Chemotherapie erhalten.

[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft somit pharmazeutische Zusammensetzungen für die Prophylaxe oder Verringerung von MDR bei Menschen und anderen Säugetieren, die mit chemischen Antitumorverbindungen behandelt werden durch Verabreichung von einer oder mehreren N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen an den Patienten. Erfindungsgemäß können der Iminozucker und die chemotherapeutischen Arzneimittel in Zellen, Geweben oder Organen in vitro oder in vivo oder einem Menschen oder anderen Säugetier-Patienten, einschließlich von Haustieren, wie Katzen und Hunden, entweder in getrennten pharmazeutisch annehmbaren Zubereitungen, Zubereitungen, die mehr als ein therapeutisches Mittel enthalten, oder durch Verabreichung von Zubereitungen mit einem einzigen Mittel oder mit mehreren Mitteln verabreicht werden. Jedoch verabreicht, bilden diese Arzneimittelkombinationen eine gegen MDR wirksame und chemotherapeutisch wirksame Menge der Komponenten. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Iminozucker und chemotherapeutischen Mittel an Zellen, Gewebe oder Organe in vitro kann als Modellversuchssystem zur Untersuchung des Phänomens von MDR verwendet werden, mit dem Ziel, die in vivo-Behandlung dafür zu optimieren.

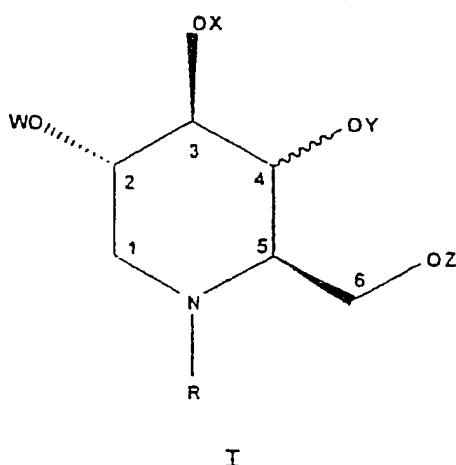
[0023] Der Ausdruck "gegen MDR wirksame Menge", wie er hier verwendet wird, betrifft eine Menge an

N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindung oder eine Kombination davon, die wirksam ist bei der Prophylaxe, der Entwicklung oder Verringerung des Ausmaßes oder bei der Umkehr der Multidrug-Resistenz, die oft bei Tumorzellen von Patienten, die mit antineoplastischen Mitteln behandelt werden, beobachtet wird. Eine solche wirksame Menge ist medizinisch günstig und verursacht keine toxischen Wirkungen, die die Vorteile, die mit der Verwendung dieser N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen assoziiert sind, bei der Beseitigung der nachteiligen Wirkungen von MDR übertreffen. Das endgültige Ergebnis ist eine verbesserte Wirksamkeit der Chemotherapie.

[0024] Der Ausdruck "Multi-Arzneimittel-Resistenzgruppe", wie er hier verwendet wird, bedeutet solche antineoplastischen Mittel, gegen die die Tumorzellen Resistenz entwickeln, nachdem sie einer chemotherapeutischen Anti-Krebs-Verbindung ausgesetzt wurden, d. h., solche Tumorzellen, die Multi-Arzneimittel-Resistenz entwickeln, unabhängig davon, ob dies eine spezifische Resistenz gegenüber einer besonderen chemotherapeutischen Anti-Krebs-Verbindung ist, oder ob es eine nicht-spezifische Kreuzresistenz gegenüber anderen chemotherapeutischen Verbindungen ist, die strukturell und funktionell verwandt sein können oder nicht.

N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucose- und -galactose-Verbindungen

[0025] Die N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen, die bei der vorliegenden Erfindung nützlich sind, werden durch die Formel I:



dargestellt.

[0026] Die Glucitol- und Galactitol-Stereoisomeren, die von der Formel I umfasst werden, unterscheiden sich in der Orientierung der Hydroxylgruppe an C₄ des Ringes. Unter Verwendung der Konvention von Fleet et al. ((1992) Glycobiology 2: 199-210), liegt

der Ring in der Formel I flach in der Ebene der Seite. Eine Gruppe, die an den Ring über eine Bindung gebunden sein kann, die durch eine Reihe gestrichelter Linien dargestellt ist, ist unter der Ebene des Ringes orientiert; eine Gruppe, die an den Ring über die Bindung gebunden ist, die mit einem ausgefüllten, verlängerten Dreieck dargestellt ist, ist über der Ebene des Rings orientiert. Die Gruppe, die an den Ring am C₄ über die Bindung, dargestellt durch eine gewellte Linie, gebunden ist, liegt entweder unter der Ringebene (Glucitol-Derivate) oder über der Ringebene (Galactitol-Derivate).

[0027] In der Formel I wird R ausgewählt aus Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und verzweigt-kettigem oder geradkettigem Alkyl mit einer Kettenlänge von C₂ bis C₂₀, bevorzugt C₄ bis C₂₀, bevorzugter C₄ bis C₁₄, noch bevorzugter C₄ bis C₁₀, noch bevorzugter C₄ bis C₈, und am meisten bevorzugt C₄ bis C₆, in der Hauptkette. n-Butyl und n-Hexyl sind bevorzugt.

[0028] R kann ebenfalls C₁- bis C₂₀-Alkyl, bevorzugt C₂- bis C₁₄-, bevorzugter C₆- bis C₁₂-, noch bevorzugter C₄- bis C₁₀-Alkyl, enthaltend 1 bis 5, bevorzugter 1 bis 3, am meisten bevorzugt 1 bis 2, Sauerstoffatome bedeuten, d. h. Oxa-Derivate. Bevorzugte Oxa-Derivate für R sind 3-Oxanonyl, 3-Oxadecyl, 7-Oxanonyl und 7-Oxadecyl.

[0029] W, X, Y und Z werden unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Alkanoyl, Aroyl und Trifluoral-kanoyl.

[0030] Der Ausdruck "Alkyl", wie er hier in "Arylalkyl" und "Cycloalkylalkyl", entweder unsubstituiert oder enthaltend verschiedene Substituenten, wie hier definiert, verwendet wird, kann von 1 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und bis zu 15 Kohlenstoffatome insgesamt enthalten. Solche Alkylgruppen umfassen beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Substituenten der hier beschriebenen substituierten Alkylgruppen sind Gruppen, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogenatomen (Cl, F, Br oder I). Gegebenenfalls können diese Substituenten Alkyl-, Cycloalkylgruppen, etc., mit O, S, N, P oder Halogenatomen (Cl, F, Br oder I) substituiert sein. Diese Substituenten Alkyl-, Cycloalkyl-, usw., Gruppen umfassen beispielsweise niedrige Alkoxygruppen, wie Methoxy, Ethoxy und Butoxy, und Gruppen, wie Halogen, Nitro, Amino und Keto.

[0031] Die Alkenylgruppen, wie sie hier beschrieben werden, sind bevorzugt niedrige Alkenylgruppen, die von 2 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und bis zu 15 Kohlenstoffatome insgesamt enthalten. Sie können geradkettig oder verzweigt-kettig sein und umfassen Ethenyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl und Hexenyl.

[0032] Die Alkinylgruppen, wie sie hier beschrieben werden, sind bevorzugt niedrige Alkinylgruppen, die von 2 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und bis zu 15 Kohlenstoffatome insgesamt enthalten. Sie können substituiert, geradkettig oder verzweigt sein und umfassen Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Isobutinyl und Hexinyl.

[0033] Die hier beschriebenen Arylgruppierungen, entweder unsubstituiert oder mit verschiedenen Substituenten, wie hier definiert, substituiert, können von 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und umfassen Phenyl und Naphthyl. Die Substituenten umfassen Alkanoxo, geschütztes Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino, Amido, usw. Phenyl ist ein bevorzugtes Aryl.

[0034] Die Cycloalkylgruppierungen, wie sie hier beschrieben werden, entweder unsubstituiert oder mit verschiedenen Substituenten, wie hier definiert, substituiert, können von 5 bis 15 Atome enthalten und umfassen Cyclobutylbutyl und Cyclohexylhexyl. Die Substituenten umfassen Alkanoxo, geschütztes Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido.

[0035] Die Alkanoylgruppen, entweder unsubstituiert oder substituiert mit den verschiedenen Substituenten, wie zuvor für die "Alkyl"gruppen definiert und die hier beschriebenen Trifluoralkanoylgruppen, können 1 bis 6 Kohlenstoffatome in der Hauptkette und bis zu 15 Kohlenstoffatome insgesamt enthalten und umfassen Acetyl, Propanoyl und Butanoyl. Die hier beschriebenen Aroylgruppen, entweder unsubstituiert oder mit verschiedenen Substituenten, wie hier definiert, substituiert, können 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und umfassen Benzoyl. Die Substituenten werden ausgewählt aus Alkanoxo, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino, Amido, usw. Benzoyl ist ein bevorzugtes Aroyl.

[0036] Die Kohlenstoffatome, d. h. die Methyl- und Methylengruppen, die das Hauptgrundgerüst der verzweigten oder geradkettigen Alkylketten mit einer Kettenlänge von C₂ bis C₂₀ darstellen, können ebenfalls substituiert sein, wie es oben auf verschiedene Weise beschrieben wurde.

[0037] Repräsentative N-substituierte Imino-D-glucitol- und -galactitol-Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen, ohne dass dies eine Beschränkung sein soll:

N-(n-Ethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Propyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder

-galactitol;
 N-(n-Heptyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(2-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(4-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(3-Propylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(1-Pentylpentylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(1-Butylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(7-Methyloctyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(8-Methylnonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(9-Methyldecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(10-Methylundecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(6-Cyclohexylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(6-Cyclohexylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(2-Cyclohexylethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(3-(4-Methyl)phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(6-Phenylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol;
 N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder

-galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(2-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(4-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(3-Propylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(1-Pentylpentylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(1-Butylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(7-Methyloctyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(8-Methylnonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(9-Methyldecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(10-Methylundecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(6-Cyclohexylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(4-Cyclohexylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(2-Cyclohexylethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;
 N-(3-(4-Methylphenyl)propyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat; und
 N-(6-Phenylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol
 oder -galactitol, Tetrabutyrat;

[0038] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze von irgendwelchen dieser Glucitol- oder Galactitol-Verbindungen, die hier mit umfasst werden, können ebenfalls bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden.

[0039] Bevorzugte Verbindungen sind N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol und N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol oder -galactitol.

[0040] Die N-substituierten Imino-D-glucitol-Verbindungen, die bei der vorliegenden Erfindung nützlich sind, können nach Verfahren, wie sie in der Literatur gut bekannt sind und wie sie beispielsweise beschrieben werden in Fleet et al. (1988) FEBS Lett. 237: 128–132, US-Patenten Nr. 4 182 767, 4 639 436 und 5 003 072, als auch in der internationalen PCT-Veröf-

fentlichung WO 95/19172 und den dort genannten Literaturstellen, hergestellt werden. Desoxynojirimycin (DNJ) kann von Sigma Chemical Company (St. Louis; Kat.-Nr. D 3291) erhalten werden.

[0041] N-substituierte Imino-D-galactitol-Verbindungen können aus Desoxygalactonojirimycin (DGJ), welches von Cambridge Research Biochemicals (Northwich, Cheshire, UK) erhältlich ist, wie von Platt et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 27108–27114, beschrieben, hergestellt werden. Kurz, DGJ kann reduktiv in Anwesenheit von Palladium-Kohle unter Wasserstoff unter Verwendung des geeigneten Aldehyds gemäß dem Verfahren von Fleet et al. (1988) FEBS Lett. 237: 128–132, N-alkyliert werden. Das Reaktionsgemisch wird durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wird durch Verdampfung im Vakuum entfernt. Die entstehenden N-alkylierten Analogen werden dann durch Ionen-Austauschchromatographie (Dowex® AG50-X12, H⁺-Form) in 2M wässrigem Ammoniak gereinigt, und das Lösungsmittel wird durch Verdampfen entfernt. Die Verbindungen können dann lyophilisiert werden und gemäß 1D ¹H-NMR oder durch Matrix-unterstützter Laserdesorption analysiert werden.

[0042] Verfahren zur Einführung des Sauerstoffs in die Alkylseitenketten werden von Tan et al., (1994) Glycobiology 4(2): 141–149, beschrieben.

[0043] Nicht-beschränkende erläuternde Herstellungsverfahren werden im Folgenden in den Beispielen 1 bis 5 angegeben.

[0044] Bei der Behandlung von MDR kann der behandelnde Arzt die erfindungsgemäßen N-substituierten Imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen verwenden. Solche Salze müssen eindeutig ein pharmazeutisch annehmbares Anion oder Kation enthalten. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können sich ableiten, wenn möglich von anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäuren, und organischen Säuren, wie Essigsäure, Adipinsäure, Alginsäure, Asparaginsäure, Benzoessäure, Benzolsulfonsäure, Bischwefelsäure, Buttersäure, Kamphersäure, Kamphersulfonsäure, Zitronensäure, Digluconsäure, Cyclopentanpropionsäure, Dodecylschwefelsäure, Ethansulfonsäure, Gluconsäure, Glykolsäure, Glucoheptansäure, Glycerophosphorsäure, Hemischwefelsäure, Heptansäure, Hexansäure, Fumarsäure, 2-Hydroxy-Ethansulfonsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Nikotinsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, Oxalsäure, Palmitinsäure, Pectinsäure, Perschwefelsäure, 3-Phenylpropionsäure, Picrinsäure, Pivalinsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Thiocyansäure, Toluol-

sulfonsäure, Tosylsäure, Mesylsäure und Undecansäure. Für medizinische Zwecke ist das Chloridsalz besonders bevorzugt.

[0045] Die erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen besitzen basische Stickstoffatome und können in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze davon verwendet werden. Die basischen Stickstoff-enthaltenden Gruppen können mit Mitteln quaternisiert werden, wie niedrigen Alkylhalogeniden, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchlorid, -bromiden und -iodiden, Dialkylsulfaten, wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten, langkettigen Halogeniden, wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden, Aralkylhalogeniden, wie Benzyl- und Phenethylbromiden, und anderen. Wasser- oder öllösliche oder dispergierbare Produkte werden dabei wie gewünscht erhalten. Die Salze werden durch Kombination der basischen Verbindung mit der gewünschten Säure gebildet.

[0046] Andere erfindungsgemäße Verbindungen, die Säuren sind, können ebenfalls Salze bilden. Beispiele umfassen Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, wie Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, oder mit organischen Basen oder basischen quaternären Ammoniumsalzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können Säuren oder Basen sein. Als solche können sie unter Bildung von Salzen miteinander verwendet werden. Diese Art von Salz kann dem Patienten in einer pharmazeutisch annehmbaren Zubereitung oder als reines Einzelsalz verabreicht werden.

Chemotherapeutische Mittel

[0047] Wie im Folgenden angegeben, gibt es eine große Zahl antineoplastischer Mittel, die für die medizinische Verwendung, die klinische Bewertung und in präklinischer Entwicklung verfügbar sind, die bei der Behandlung von Tumorzellwachstum im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen N-substituierten Imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen verwendet werden können. Solche antineoplastischen Mittel fallen in eine Reihe von Hauptkategorien, einschließlich von Antibiotika (wie Actinomycin D), Antimetaboliten, Anthracyclinen, Alkaloiden, Alkylierungsmitteln, Antimikrotubulmitteln (wie die Vincaalkaloide und Taxol) und Antitumorenzyme, Hormonmittel, immunologische Mittel, Mittel des Interferon-Typs, Platinenthaltende Mittel, Topoisomeraseinhibitoren, DNA-Schädigungsmittel (Mittel, die Bruch, wie ein Bruch eines einzigen Stranges in DNA, bewirken können) und eine Kategorie von verschiedenen anderen Mitteln. Beispielsweise ist eine Verbindung dieser letzten Kategorie Carbetimer, welches ein antineoplastisches Mittel mit signifikanter cytotoxischer Aktivität in clonogenen Assays (Kisner et al. (1983) Proc. ASCO 2) und in nackten Mäusen, die eine Viel-

zahl von humanen Tumoren tragen (Ardalan et al. (1986) Cancer Res. 46), ist.

Antineoplastische Verbindungen

17-Beta-Östradiol
Aclarubicin
Aldesleukin
Allopurinol
Altretamin
Amifostin
Amsacrin
Anastrozol
Asparaginase
Azidopin
BCG-Vakzin
BCNU
Bicalutamid
Bleomycinsulfat
Busulfan
Carboplatin
Carmustin
Chlorambucil
Cisplatin
Cladribin
Dinatriumclodronat
Cyclophosphamid
Cytarabin
Cytarabincfosfat
Dacarbazin
Dactinomycin
Daunorubicinhydrochlorid
Dexrazoxan
Diethylstilböstrol
Docetaxel
Doxorubicinhydrochlorid
Dronabinol
Eflornithin
Erythropoietin
Estramustinphosphatnatrium
Etidronatdinatrium
Etoposid
Etoposidphosphat
Fadrozol
Filgrastim
Fluasteron
Fludarabinphosphat
Fluoruracil
Fluoxymesteron
Flutamid
Fluxuridin
Formestan
Fotemustin
Galliumnitrat
Gemcitabin
Gemcitabinhydrochlorid
Goserelinacetat
Granisetronhydrochlorid
Hexadecylphosphocholin
Hydroxyharnstoff

Idarubicin	Zinostatinstimamer
Idarubicinhydrochlorid	Ambamustin
Ifosfamid	Phenalon
Interferon alfa-2a	Ukrain
Interferon alfa-2b	Broxuridin
Interferon, Toray (beta)	EF-13
Irinotecan	EF-27
Irinotecanhydrochlorid	Emitefur
Lentinan	Liarozol
Letrozol	Mitoguazon
Leucovorincalcium	Pentostatin
Leuprolidacetat	Virulizin
Levamisol	Vorozol
Lomustin	9-Aminocamptothecin
Lonidamin	AC Vaccine Technology
Mechlorethaminhydrochlorid	AD-32
Medroxyprogesteronacetat	AG-337
Megestrolacetat	ALRT-1057
Melphalan	Adenocarcinoma-Vakzin
Mercaptopurin	Anti-Her-2 MAb
Methotrexatnatrium	AS-101
Mitolactol	Autolymphocyten therapie
Mitomycin	CGP-19835A
Mitotan	Krebstherapie, Aquila Biopharmaceuticals
Mitoxantronhydrochlorid	Crisnatolmesylat
Nedaplatin	Dexaminoglutethimid
Nilutamid	Diaziquon
Octreotidacetat	Droloxifen
Ondansetronhydrochlorid	Exemstan
Oxaliplatin	FGN-1
Paclitaxel	Fenretinid
Pamidronatdinatrium	GMK
Pegasparagas	ICI-182780
Pegaspargas	JM-216
Pentostatin	LGD-1069
Pilocarpin	Lisophyllin
Pirarubicin	M-Vax
Plicamycin	Marimastat
Porfimer natrium	Maxamin
Procarbazinehydrochlorid	Neovastat
Raltitrexed	Onconase
Romurtid	PALA
Sargramostim	Peldesin
Sizofilan	Pitritrexim
Sobuzoxan	Porfiromycin
Streptozocin-2-desoxy-2-((methylnitrosoamino)car- bonyl)amino)alpha(und beta)-D-glucopyranose	Regressin
Tamoxifen citrat	SDZ-PSC-833
Tegafur + Uracil	SnET2
TheraCys-BCG-Live	Suramin
Thioguanin	Temoporfin
Thiotepa	Temozolomid
Topotecan	Tiazofurin
Topotecanhydrochlorid	Tirapazamid
Toremifen	506U78
Tretinoin	776C85
Vinblastinhydrochlorid	AGM-1470
Vincristinsulfat	ALRT-1550
Vinorelbin	Adenosintriphosphat
Vinorelbintartrat	Alanosin
	Aminopterin

Amrubicin	O-Vax
Annamycin	OC-TR
Anti-Bcl2 Oligonukleotide	ONO-4007
Antineoplaston A10	POLYDAN
Antineoplaston AS2-1	PPI-149
BCH-4556	RF1010
BEC-2	RFS-2000
BMS-182248-01	RII Retinamid
BPA	RMP-7
Bisnafid	Rhizoxin
Budotitan	S-1
CM-101	SKI-2053R
CTP-37	SU101
Calicheamicin	Theradigm-Melanom
Krebs-Vakzine, Wistar	VX-710
Capecitabin	VX-853
Carboxypeptidase	YM-511
Carzelesin	42/6 Antikörper
Cystemustin	5-FP
DA-125	AG-2034
DHAC	AG-3340
DPPE	Abirateronacetat
Decitabin	BTG
Didemnin B	Acemannan
Didox	Adenocarcinom Vakzin
EB-1089	Adenosintriphosphat
EL-530	Alnorin
EL-532	Antid
EO9	Aphidicolinglycinat
ET-743	Asulacrin
GBC-590	BAB-447
GL-331	BBR-2778
Gd-TeX	BCH-4556
HN-66000	BIWB-1
HP-228	Bizelesin
Homoharringtonin	Bryostatin-1
IST-622	CEP-2563
Idoxifen	CGP-41251
Ifosfamid + Methylenblau	CGP-48664A
Interleukin-3 Synthokin	CGP-55847
KRN-5500	CI-994
KRN-8602	CT-2584
L-Vax	Krebs-Vakzin, Genzyme
LY-231514	Clomeson
Ledoxantronihydrochlorid	Cordecypin
Lobaplatin	Crisnatolmesylat
Lometrexol	Cyclocreatin
Lu-TeX	D-19575
MAK Therapie	D-21266
MAK-BAb	DX-8951f
MGDF	Diethylnorspermin
MS-209	Dolastatin-10
Melanoma Vakzin	Edatrexat
Metesindglucuronat	EM-800
Miproxifenphosphat	FCE-28068
NK-611	FK-317
NKS01	Flavopiridol
Nemorubicin	GF-120918
Nitrullyn	Intoplicin
NOAC	KT-6149

KW-2170
 KW-2189
 LU-103793
 LU-79553
 LY-309887
 Lymphoma-Vakzin, Apollon
 MAC-DC
 MDAM
 ME-2906
 Melanom-Vakzin, UCLA
 MEN-10755
 MGI-114
 MGv
 MKC-454
 Methioninase
 Muc-1-Vakzin
 NB-506
 Norcantharidin
 OGT-719
 OM-174
 Oligonukleotid AML
 OncoLipin-2
 PG-2
 PR-350
 Peptid G
 Pivaloyloxymethylbutyrat
 Quinocarmycinmonocitrat
 S-16020-2
 SDZ-62-434
 SDZ-MKT-077
 TAS-103
 Theophyllin
 TherAmid
 Theratop MUC-1
 Titanocendichlorid
 Tularemia live Vakzin
 Tumour-Vakzine, Medac
 UCN-01
 XR-5000
 ZD-9331
 ZnPc
 A-007
 C215FAb-SEA
 CAI
 Dilazep, Chemoprotective
 Gossypol
 HSP-Krebs-Vakzin
 Neuropeptid, ICRT
 Perillylalkohol
 Paracelsian
 TOP-53
 TZT-1027

[0048] Verfahren zur Herstellung von vielen der oben beschriebenen antineoplastischen Mittel können in der Literatur gefunden werden. Beispielsweise werden Verfahren zur Herstellung von Doxorubicin in den US-Patenten Nr. 3 590 028 und 4 012 448 beschrieben. Alternativ sind bestimmte Mittel im Handel erhältlich.

[0049] Der Iminozucker und die chemotherapeutischen Verbindungen, die in den erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, können für ihre therapeutischen Zwecke auf irgendeine Weise verabreicht werden, wodurch ein Kontakt dieser Verbindungen mit der Stelle ihrer Wirkung, entweder in vitro oder in vivo innerhalb des Körpers, erhalten wird. Diese Verbindungen können getrennt formuliert werden oder sie können zusammen in einer einzigen pharmazeutischen Zubereitung formuliert werden, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Verdünnungsmittel oder Exzipiens. Der Träger, usw., kann als Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird bevorzugt mit der Verbindung als Zubereitung als einzelne Dosis, beispielsweise als Tablette, die von etwa 0,05 bis etwa 95 Gew.-% an aktiver Verbindungen) enthalten kann, formuliert. Andere pharmakologisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können nach irgendeinem der gut bekannten Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, das im Wesentlichen aus dem geeigneten Vermischen der Komponenten besteht. Die Zubereitung der Pharmazeutika wird beispielsweise diskutiert in Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Auflage, Arthur Osol, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1980), und Pharmaceutical Dosage Forms, H. A. Liberman und L. Lachman, Hrsg., Marcel Decker, New York, N. Y. (1980).

[0050] Die erfindungsgemäßen individuellen oder pharmazeutischen Kombinationszusammensetzungen können nach irgendwelchen üblichen Verfahren, die für die Verwendung in Verbindung mit Pharmazeutika verfügbar sind, verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen umfassen solche, die für die orale, bukkale (beispielsweise sublinguale), parenterale (beispielsweise subkutane, intramuskuläre, intradermale, intrasternale oder intravenöse Injektion oder Infusionsverfahren), rektale, transdermale und topische Verabreichung, wie auch durch Inhalationsspray in Dosisleistungszubereitungen, die bekannte, nicht-toxische, pharmazeutisch annehmbare Träger, Adjuvantien und Vehikel, je nach Bedarf, enthalten, geeignet sind. Die topische Verabreichung kann die transdermale Verabreichung, wie durch transdermale Pflaster oder Iontophorese-Vorrichtungen, umfassen.

[0051] Für therapeutische Zwecke können Zubereitungen für die parenterale Verabreichung, beispielsweise sterile injizierbare wässrige oder ölhaltige Suspensionen, gemäß den bekannten Verfahren in Form wässriger oder nicht-wässriger, isotoner, steriler Injektionslösungen oder Suspensionen unter Verwendung geeigneter Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die sterile, injizierbare Präparation kann ebenfalls als sterile, in-

jizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteralen, annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, beispielsweise als Lösung in 1,3-Butandiol, hergestellt werden. Diese Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder Granulaten mit einem oder mehreren der Träger oder Verdünnungsmittel, wie sie für die Zubereitung bei der oralen Verabreichung erwähnt wurden, hergestellt werden. Pharmazeutisch annehmbare Vehikel für die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Maisöl, Baumwollsaamenöl, Erdnussöl, Ringer's Lösung, Sesamöl, Benzylalkohol, isotonische Natriumchloridlösung und/oder verschiedene Puffer. Zusätzlich werden sterile, fixierte Öle zweckdienlich als Lösungsmittel oder Suspensionsmedien verwendet. Für diesen Zweck kann irgendein mildes, fixiertes Öl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, verwendet werden. Zusätzlich sind Fettsäuren, wie Ölsäure, nützlich bei der Herstellung injizierbarer Präparate. Andere Adjuvantien und Arten der Verabreichung sind gut und vielfach auf dem pharmazeutischen Gebiet bekannt. Erfindungsgemäße injizierbare Zusammensetzungen können von etwa 0,1% bis etwa 5% Gew./Gew. der hier beschriebenen Verbindungen enthalten.

[0052] Feste Dosisformen für die orale Verabreichung können umfassen Kapseln, Oblaten, Lutschbonbons, Tabletten oder Pillen, die je eine vorbestimmte Menge von mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, oder auch Pulver und Granulate. In solchen festen Dosisformen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen üblicherweise mit einem oder mehreren Adjuvantien kombiniert, die für den angegebenen Verabreichungsweg geeignet sind. Bei der Verabreichung per os können Verbindungen mit Lactose, Saccharose, Stärkepulver, Celluloseestern von Alkansäuren, Cellulosealkylestern, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Natrium- und Calciumsalzen der Phosphor- und Schwefelsalze, Gelatine, Akaziengummi, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und/oder Polyvinylalkohol vermischt werden und dann für die zweckdienliche Verabreichung tablettiert oder eingekapselt werden. Solche Kapseln oder Tabletten können eine Zubereitung mit kontrollierter Freigabe enthalten, wie sie als Dispersion der aktiven Verbindung in Hydroxypropylmethylcellulose hergestellt wird. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosisformen ebenfalls Puffermittel, wie Natriumcitrat oder Magnesium- oder Calciumcarbonat oder -bicarbonat, enthalten. Tabletten und Pillen können zusätzlich mit enterischen Überzügen hergestellt werden.

[0053] Die flüssigen Dosisformen für die orale Verabreichung können pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe oder Elixiere, die inerte Verdünnungsmittel, wie sie auf diesem Gebiet üblicherweise verwendet werden, wie

Wasser oder andere pharmazeutisch annehmbare, nicht-wässrige Flüssigkeiten, enthalten, oder eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion umfassen. Solche Zubereitungen können ebenfalls Adjuvantien umfassen, wie Benetzungsmittel, Emulgier- und Suspensionsmittel und Süßstoffe, Geschmacks- und Parfumverbindungen.

[0054] Die pharmazeutischen Zubereitungen, die für die bukkale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschbonbons, die eine erfindungsgemäße Verbindung in einem aromatisierten Grundstoff, üblicherweise Saccharose, und Akaziengummi oder Traganth, enthalten und Pastillen, die die Verbindung in einem inerten Grundstoff, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaziengummi, enthalten.

[0055] Suppositorien mit Einheitsdosis für die rektale Verabreichung der hier diskutierten Verbindungen können durch Vermischen des aktiven Bestandteils mit einem geeigneten, nicht-reizenden Exzipiens, wie Kakaobutter, synthetische Mono-, Di- oder Triglyceriden, Fettsäuren oder Polyethylenglykolen, die bei üblichen Temperaturen fest sind, aber bei der Rektaltemperatur flüssig sind und daher im Rektum schmelzen und das Arzneimittel freisetzen, hergestellt werden.

[0056] Pharmazeutische Zubereitungen, die für die topische Anwendung auf die Haut geeignet sind, liegen bevorzugt in Form einer Salbe, einer Creme, einer Lotion, einer Paste, eines Gels, eines Sprays, eines Aerosols oder eines Öls vor. Träger, die verwendet werden können, umfassen Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen aus zwei oder mehreren davon. Die aktive Verbindung kann in einer Konzentration im Bereich von 0,1% bis etwa 15% Gew./Gew., bezogen auf die Zusammensetzung, beispielsweise von 0,5% bis etwa 2%, vorhanden sein.

[0057] Eine transdermale Verabreichung ist ebenfalls möglich. Pharmazeutische Zubereitungen, die für die transdermale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Pflaster, die so ausgebildet sind, dass sie in innigem Kontakt mit der Epidermis des Rezipienten während einer verlängerten Zeitdauer bleiben, vorliegen. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise eine erfindungsgemäße Verbindung in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Klebstoff oder dispergiert in einem Polymeren. Eine geeignete Konzentration der aktiven Verbindung liegt im Bereich von etwa 1% bis etwa 35% Gew./Gew., bevorzugter von etwa 3% bis etwa 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann die Verbindung aus dem Pflaster durch Elektrotransport oder Iontophorese, beispielsweise wie in Pharmaceutical Research (1986) 3: 318 beschrieben, abgegeben werden.

[0058] Pharmazeutisch annehmbare Träger umfassen alle Vorhergehenden und ähnliche.

[0059] Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Arten von pharmazeutischen Zubereitungen können die Iminozucker und die chemotherapeutischen Verbindungen gemäß der Erfindung in Form von pharmazeutischen Präparaten mit verzögerter Freisetzung oder kontrollierter Freisetzung verwendet werden, d. h. als pharmazeutische Präparate, die so ausgebildet sind, dass sie die Zeit, während der das aktive Arzneimittelmolekül bzw. die aktiven Arzneimittelmoleküle an der Wirkungsstelle abgegeben wird/werden, verzögern und/oder ausdehnen, durch Manipulation der Dosisform. In beiden Fällen erfolgt die Freisetzung des aktiven pharmazeutischen Mittels so, dass eine pharmazeutisch wirksame Menge davon vorhanden ist, die die beabsichtigte Wirkung in vitro oder in vivo während einer verlängerten Zeitdauer ergibt. Gegenstand der Erfindung sind daher auch solche Präparate, bei denen entweder das Arzneimittel getrennt vorhanden ist oder bei denen beide Arzneimittel gemeinsam vorhanden sind oder bei denen beide Arzneimittel in einer einzigen Zubereitung vorhanden sind, wobei aber entweder der Iminozucker oder die chemotherapeutische Verbindung in einer Form mit verzögerter, kontrollierter Freigabe vorhanden ist und die andere nicht. Die verzögerte und/oder kontrollierte Freigabe der erfindungsgemäßen Iminozuckerverbindungen ist bevorzugt wegen ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften, d. h. dem Wunsch, einen konstanten Blutserumgehalt davon während längerer Zeit aufrecht zu erhalten.

[0060] Dies kann durch eine Reihe unterschiedlicher Mechanismen erreicht werden, einschließlich beispielsweise der pH-empfindlichen Freisetzung aus einer Dosisform, beruhend auf der Änderung des pHs im Dünndarm, der langsamen Erosion einer Tablette oder einer Kapsel, der Retention im Magen, beruhend auf den physikalischen Eigenschaften der Zubereitung, der Bioadhäsion der Dosisform an die Schleimhautauskleidung des intestinalen Trakts, der enzymatischen Freisetzung des aktiven Arzneimittels aus einer Dosisform, usw. Verzögerte Freigabe-Dosisformulierungen werden in der US-Patentschrift Nr. 5 190 765 beschrieben. Pharmazeutische Zubereitungen mit langsamer Freisetzung sind ebenfalls auf dem Gebiet gut bekannt. Beispielsweise wird in der US-Patentschrift 4 524 060 eine Zubereitung in Form eines nicht-komprimierten Pellets mit einem darmlöslichen Überzug oder mit einem Überzug mit verzögerter Freigabe permeabel gegenüber den gastrointestinalen Säften beschrieben. Andere Zubereitungen mit kontrollierter Freigabe werden in den US-Patentschriften Nr. 4 880 830 und 5 068 112 beschrieben.

[0061] Zusätzlich zu den oben diskutierten Dosisformulierungen mit verzögerter Freisetzung und kontrollierter Freisetzung gibt es Dosisformen, die bekannt

sind für die kontinuierliche Abgabe von Arzneimitteln im Verlauf der Zeit, wie solche, die in den US-Patenten Nr. 4 327 725, 4 612 008, 4 765 989 und 4 783 337 beschrieben werden, die eine semipermeable Wand, die ein Compartment umgibt, umfassen. Das Compartment enthält die Arzneimittelszubereitung und ein Ersatzmaterial, das die Arzneimittelszubereitung aus der Dosisform herausdrückt, wenn Fluid in die Dosisform durch die semipermeable Wand eindringt. Solche Dosisformen können Arzneimittel, die schwierig abzugeben sind, für ihren beabsichtigten Zweck abgeben. Eine andere Art von Arzneimittelszubereitung mit kontrollierter Freigabe oder eine Vorrichtung ist ein Gliadelwafer (Guilford Pharmaceutical). Dieses Vehikel kann für die lokale Verabreichung eines chemotherapeutischen Mittels, wie BCNU, beispielsweise in einem Tumorbett, beispielsweise in einem Gehirntumor, verwendet werden.

[0062] In jedem Fall wird die Menge an aktivem Bestandteil, die mit den Trägermaterialien kombiniert wird, unter Herstellung einer einzigen Dosisform, die verabreicht wird, variieren, abhängig von dem Patienten, der Natur der Zubereitung und der Art der Verabreichung.

[0063] Bestimmte erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen, die gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren verabreicht werden, können als Prodrugs für andere erfindungsgemäße Verbindungen verwendet werden. Prodrugs sind Arzneimittel, die chemisch in vivo oder in vitro durch biologische Systeme in ein aktives Derivat oder in aktive Derivate überführt werden können. Prodrugs werden im Wesentlichen auf gleiche Art wie die anderen erfindungsgemäßen pharmazeutischen Verbindungen verabreicht. Nicht-beschränkende Beispiele sind die Ester der erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen.

[0064] Es soll bemerkt werden, dass die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen individuelle Iminozucker oder Kombinationen davon in gegen MDR wirksamer Dosis enthalten können. Diese Iminozucker können ebenfalls in Kombination mit gegen MDR wirksamen Mengen anderer Verbindungen, die als Anti-MDR-Mittel nützlich sind, wie Verapamil, Tamoxifen, Cyclosporin A, usw., verwendet werden. Die Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine der erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen und mindestens eine chemotherapeutische Anti-Tumor-Verbindung enthalten. In solchen kombinierten Zusammensetzungen sollte der Iminozucker in einer gegen MDR wirksamen Menge vorhanden sein, und die chemotherapeutische Antitumor-Verbindung sollte in einer gegen Tumor wirksamen Menge vorhanden sein. Spezifische Dosierungen werden in Einzelheiten im Folgen-

den diskutiert.

Verabreichung

[0065] Die N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen und eins oder mehrere antineoplastische Mittel können entweder aufeinanderfolgend in getrennten Zubereitungen oder gleichzeitig in einer einzigen Zubereitung verabreicht werden. Entweder der Iminozucker oder das antineoplastische Mittel oder beide können in Kombination mit einer Liposomzubereitung für die Abgabe des Iminozuckers und/oder des antineoplastischen Mittels an den Ziel-Tumor verwendet werden, während empfindlichere Gewebe vor der toxischen Wirkung des antineoplastischen Mittels geschützt sind. Die Verabreichung kann gemäß dem Weg, der für die Zubereitung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung geeignet ist, wie oben diskutiert, erfolgen. Die Verabreichung auf oralem Weg ist im Falle der erfindungsgemäßen Iminozucker bevorzugt, aber andere Wege sind annehmbar. Die Verabreichung der antineoplastischen chemotherapeutischen Mittel kann nach irgendeinem zweckdienlichen Weg dafür erfolgen, der umfasst den oralen Weg oder die intravenöse, intramuskuläre oder subcutane Injektion oder die Infusion. Die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die sowohl den Iminozucker und ein antineoplastisches chemotherapeutisches Mittel enthalten, kann so auf irgendeinem annehmbaren Weg erfolgen, der mit beiden Klassen von Verbindungen, die darin enthalten sind, kompatibel ist, wie auf den letzteren Wegen. Kombinationszubereitungen können in Form eines Bolus oder in Form wässriger oder nicht-wässriger isotonischer, steriler Injektionslösungen oder Suspensionen vorliegen. Diese Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder Granulaten mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Träger, Exzipientien oder Verdünnungsmitteln oder einem Bindemittel, wie Gelatine oder Hydroxypropyl-Methylcellulose, zusammen mit einem oder mehreren Gleitmitteln, Konservierungsmitteln, oberflächenaktiven Mitteln oder Dispersionsmitteln, hergestellt werden.

Dosierungen

Iminozucker

[0066] Zur Prophylaxe, Verringerung oder Umkehr von MDR während der Chemotherapie sollten die erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen Menschen oder Haustieren, wie Katzen und Hunden, in einer gegen MDR wirksamen Menge verabreicht werden. Funktionell ist eine wirksame Menge eine Menge, die, auf welchem Weg sie auch verabreicht wird, eine Blutserumkonzentration im Bereich von etwa 5 μM bis etwa 500 μM , bevorzugt von etwa 10 μM bis etwa 250 μM , bevorzugt von etwa

15 μM bis etwa 100 μM , und noch bevorzugt von etwa 20 μM bis etwa 60 μM , ergibt. Ungefähr 50 μM ist eine bevorzugte Konzentration. Dies kann durch Verabreichung dieser Verbindungen in einer Menge im Bereich von etwa 10 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag, bevorzugt von etwa 100 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag, und am meisten bevorzugt von etwa 1.000 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag, erfolgen. Etwa 3.000 mg/Tag ist eine bevorzugte Dosis. Bei der Verabreichung einer Zubereitung mit nicht-verzögerter Freigabe sollte die gesamte tägliche Dosis der Iminozucker, wie oben angegeben, in gleichen, Ein-Drittel-Unterdosiseinheiten mit Acht-Stunden-Intervallen, beispielsweise etwa 1.000 mg alle acht Stunden, verabreicht werden. Wenn ein Präparat mit verzögerter Freisetzung verwendet wird, kann die gesamte Tagesdosis auf einmal verabreicht werden. In jedem Fall sollte die pharmazeutische Zubereitung eine Menge an Iminozucker enthalten, die wirksam ist um einen Blutserumgehalt in dem mikromolaren Bereich, wie oben angegeben, während aufeinanderfolgender Acht-Stunden-Intervalle zu ergeben.

[0067] Bei einer 24 Wochen langen Untersuchung über die Sicherheit und Wirksamkeit von N-Butyl-DNJ und Zidovudin bei Patienten mit HN-1-Infektionen haben Fischl et al. ((1994) J. Acquired Immune Defic. Syndr. 7: 139) bemerkt, dass die Haupttoxizität, die mit der Verabreichung von 3.000 mg/Tag von N-Butyl-DNJ assoziiert ist, Diarrhoe ist. Diese Autoren haben vorgeschlagen, dass die Diarrhoe mit einer Diät mit geringen komplexen Kohlehydraten und/oder mit Antidiarrhoe-Medikationen beseitigt werden kann.

[0068] Die erfindungsgemäßen N-alkylierten Glucitol- und -galactitol-iminozucker-Verbindungen besitzen ausgeprägte Vorteile bei den erfindungsgemäßen Verfahren. N-Butyl-DNJ inhibiert die Galactosyltransferase, welche die Biosynthese von Glykosphingolipiden (GalCer und Sulfatid) auf der Grundlage von Galactosylceramid (GalCer), die wichtige Bestandteile des Myelins sind, initiiert, nicht. Daher werden N-Butyl-DNJ und verwandte Glycitol-Derivate die Myelinierung und die Myelininstabilität bei Patienten, bei denen dies wichtig ist, nicht beeinträchtigen.

[0069] Andererseits können bei Patienten, bei denen die Inhibierung von α -Glucosidase I und II oder von lysosomaler β -Glucocerebrosidase unerwünscht ist, die N-Alkyl-galactitol-iminozucker wegen der Spezifität der Verbindungen, wie N-Butyl-DNJ, bei der Inhibierung der Glykosphingolipid-Biosynthese (Platt et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 27108–27114) bevorzugt sein.

[0070] In einigen Fällen kann es wünschenswert sein, eine pharmazeutische Zubereitung zu verwenden, die eine Kombination aus einem N-Alkyl-glucitol- und einem N-Alkylgalactitoliminozucker enthält

um die Wirkungen von MDR während der Chemotherapie zu vermeiden oder zu verbessern. Zusammen sollten solche Iminozucker eine gegen MDR wirksame Menge umfassen.

Chemotherapeutische Mittel

[0071] Richtlinien für die Arzneimittelauswahl und die Dosierung für die Behandlung von Krebs können gefunden werden in Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6. Auflage, 1996, Vincent T. DeVita, Jr. et al., Hrsg., J. B. Lippincott Company, Philadelphia.

[0072] Bedingt durch die Unterdrückung von MDR durch die Verwendung der erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen wird der behandelnde Arzt in der Lage sein, übliche Mengen an chemotherapeutischen Mitteln, oder vielleicht sogar verringerte Mengen davon, zu verabreichen, indem er die Verfahren und Zubereitungen, die hier beschrieben werden, verwendet. Solche verringerten Mengen können bei Patienten bestimmt werden, die eine Chemotherapie durchmachen, durch Routineverfolgung der Tumorantigene, wie CEA, PSA oder CA15-3-Antigene, im Patientenserum oder in Körpergeweben durch andere immunologische Verfahren, Röntgenstrahlenuntersuchungen, radiographische Abbildung von Tumoren, CT, MRI, Ultraschall oder PET-Scanning, Biopsie, Palpation, Beobachtung des allgemeinen Zustands des Patienten, des Verhaltenszustands, usw., wie es auf diesem Gebiet gut bekannt ist. Somit können Patienten während der Chemotherapie im Zusammenhang mit der Verabreichung von N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- und/oder -galactitol-Verbindungen und antineoplastischen Mitteln zur Bestimmung der niedrigsten wirksamen Dosis von jeder Verbindung beobachtet werden.

[0073] Die oben beschriebenen Dosismengen können dem Patienten in einer einzigen Dosiseinheit oder in proportionalen, mehrfachen Unterdosiseinheiten verabreicht werden. Im letzteren Fall können die Dosiseinheitszusammensetzungen solche Mengen an Submengen davon enthalten, so dass die Gesamtdosis erhalten wird. Mehrfache Subdosiseinheiten können ebenfalls zur Erhöhung der Gesamtdosis verabreicht werden, sollte dies von der Person, die das Arzneimittel verschreibt, erwünscht sein.

Pharmazeutische Kombinationszubereitungen

[0074] Wie oben bei "pharmazeutischen Zubereitungen" angegeben, können der Iminozucker und die chemotherapeutischen Verbindungen, die bei den erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, in einer einzigen pharmazeutischen Zubereitung, die beide Klassen von Arzneimitteln enthält, formuliert werden. Solche Zubereitungen sollten einen Iminozucker in einer gegen MDR wirksamen Dosismenge

und eine chemotherapeutische Antitumor-Verbindung in einer gegen Tumor wirksamen Menge enthalten. Eine gegen MDR wirksame Dosismenge des Iminozuckers ist eine Menge, die, auf welchem Weg sie auch verabreicht wird, eine Blutserumkonzentration im Bereich von etwa 5 μM bis etwa 500 μM , bevorzugt von etwa 10 μM bis etwa 250 μM , bevorzugter von etwa 15 μM bis etwa 100 μM , und noch bevorzugter von etwa 20 μM bis etwa 60 μM , ergibt. Ungefähr 50 μM ist eine bevorzugte Konzentration. Bei der Verabreichung als Zubereitung mit verzögerter oder kontrollierter Freisetzung kann dies erreicht werden durch Verabreichung dieser Verbindungen in einer Menge im Bereich von etwa 10 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag, bevorzugter von etwa 100 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag, und am meisten bevorzugt von etwa 1.000 mg/Tag bis etwa 3.000 mg/Tag. Etwa 3.000 mg/Tag ist eine bevorzugte Dosis. Zubereitungen mit nicht-kontrollierter Freisetzung können ein Drittel der gesamten täglichen Dosis, beispielsweise etwa 1.000 mg, enthalten, und sie sollten dem Patienten in achtstündigen Intervallen verabreicht werden.

[0075] Die Dosierungen für antineoplastische Mittel werden beschrieben in Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6. Auflage, 1996, Vincent T. DeVita, Jr. et al., Hrsg., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, oder sind sonst auf diesem Gebiet bekannt. Bei der Verabreichung von Zubereitungsformen mit verzögerter kontrollierter Freisetzung kann die Kombinationszubereitung, die einen Iminozucker, beide, das antineoplastische Mittel und den Iminozucker, enthält, in ihrer täglichen einfachen Standard-Verabreichungsdosis verabreicht werden. Bei Verabreichung in einer Kombinationszubereitung, die einen Iminozucker in einer Form mit nicht-kontrollierter Freisetzung enthält, kann das antineoplastische Mittel in einer Menge vorhanden sein, die ein Drittel der gesamten täglichen Dosis ausmacht; solche Zubereitungen mit nicht-verzögerter Freisetzung sollten dem Patienten in achtstündigen Intervallen verabreicht werden um die gewünschte gesamte Tagesdosis beider Arzneimittel zu erhalten. Alternativ kann, wenn ein geeignetes anti-neoplastisches Mittel verabreicht wird, die gesamte Tagesdosis eines solchen antineoplastischen Mittels, die in einer Form mit kontrollierter oder nicht-kontrollierter Freisetzung vorhanden ist, einmal täglich verabreicht werden, und der Iminozucker kann in einer Form nicht-kontrollierter Freisetzung äquivalent einem Drittel der gesamten Tagesdosis vorhanden sein, wobei die verbleibenden Ein-Drittel-Tages-Unterdosismengen des Iminozuckers in aufeinanderfolgenden achtstündigen Intervallen während des Restes des Tages verabreicht werden.

Behandlungsschema

[0076] Das Schema zur Behandlung eines Patienten, der eine Chemotherapie mit den erfindungsge-

mäßen Verbindungen oder Zusammensetzungen erhält, wird gemäß einer Vielzahl von Faktoren ausgewählt, einschließlich dem Alter, Gewicht, Geschlecht, der Ernährung und dem medizinischen Zustand des Patienten, der Schwere des Krebses, dem Verabreichungsweg, pharmakologischer Überlegungen, wie der Aktivität, der Wirksamkeit, den pharmakokinetischen und toxikologischen Profilen der besonderen verwendeten Verbindungen und ob ein Arzneimittel-Abgabesystem verwendet wird.

[0077] Typische chemotherapeutische Schemata umfassen einen Ablauf von sechs bis acht Zyklen pro Behandlung, wobei jeder Zyklus typischerweise die Verabreichung des antineoplastischen Mittels im Verlauf von drei bis vier Wochen umfasst.

[0078] Die erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen können täglich dem Patienten, der die Chemotherapie erhält, gemäß einer Zahl von unterschiedlichen Wegen verabreicht werden. Grundsätzlich sollten diese Iminozucker in einer gegen MDR wirksamen Menge während einer Zeitdauer, die wirksam ist um ihre MDR-verhindernde, -verringern- oder Umkehraktion auf Tumorzellen zu bewirken, verabreicht werden. Ohne an eine besondere Theorie für die vorliegende Erfindung gebunden zu sein, stellten die Erfinder die Hypothese auf dass diese Wirkung durch Inhibierung von UDP-Glucose-N-acyl-sphingosylglucosyltransferase (EC 2.4.1.80) während einer Zeit erfolgt, die ausreicht, die Gehalte an Glucosylceramid und darauffolgenden, stärker komplexen Glykosphingolipiden und Gangliosiden in den Membranen der Krebszellen zu erniedrigen. Beruhend auf Ergebnissen, die in in vitro-Systemen und bei Tay-Sachs-Mäusen erhalten wurden, kann die Verabreichung in einer Zeit im Bereich von etwa 14 Tagen bis etwa drei Tagen vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels bzw. der chemotherapeutischen Mittel erfolgen, und sie kann täglich danach bis zu und einschließlich der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels erfolgen. Die Verabreichung dieser Iminozucker kann täglich während einer kurzen Zeitdauer weitergeführt werden, beispielsweise etwa ein bis fünf Tage nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels, um die potentiellen MDR-Wirkungen während der Zeit, während der Restmengen an chemotherapeutischem Mittel in den Tumorzellen verbleiben, zu unterstützen.

[0079] Daher können allgemein die erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht werden. Die N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen können ebenfalls sowohl vor als auch gleichzeitig mit der Verabreichung des chemotherapeutischen

Mittels verabreicht werden; oder sie können gleichzeitig mit der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels; oder davor, gleichzeitig und nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht werden oder sie können vor und nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht werden.

[0080] Insbesondere können die erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen täglich dem Patienten in einer Zeitdauer, beginnend etwa 14 Tage vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels, verabreicht werden. Bevorzugter können diese Iminozucker täglich dem Patienten in einer Zeitdauer, beginnend etwa 10 Tage vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels, verabreicht werden. Bei einigen Patienten kann es notwendig oder wünschenswert sein, mit der Verabreichung dieser Iminozucker etwa 7 Tage vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels zu beginnen. In anderen Fällen kann mit der Verabreichung dieser Iminozucker ungefähr 5 Tage, oder selbst ungefähr 3 Tage, vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels begonnen werden. Wie oben angegeben, können diese Iminozucker weiter gleichzeitig mit dem chemotherapeutischen Mittel und/oder folgend auf die Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels auf täglicher Basis während einer Zeit im Bereich von etwa eins bis etwa fünf Tagen, bevorzugt etwa zwei Tagen, nach Verabreichung jeder Dosis des chemotherapeutischen Mittels verabreicht werden.

[0081] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen sollte im Zusammenhang mit dem beschriebenen chemotherapeutischen Schema, wie oben angegeben, erfolgen, bis der Krebs kontrolliert oder beseitigt ist.

[0082] Die bewiesene langdauernde Sicherheit, assoziiert mit der Verabreichung der hier beschriebenen Iminozucker (vergleiche beispielsweise Fischl et al. (1994) J. Acquired Immune Defic. Syndr. 7: 139, in dieser Hinsicht), erlaubt ebenfalls ein anderes Schema: Die erfindungsgemäßen N-alkylierten Glucitol- und Galactitol-Derivate können auf täglicher Basis während dem gesamten Verlauf der Chemotherapie des Patienten verabreicht werden. Statt dass diese Verbindungen nur im Voraussehen der individuellen Chemotherapiesitzung, wie oben beschrieben, verabreicht werden, kann der Arzt eine kontinuierliche tägliche Verabreichung davon verordnen. Bei diesem Schema, und auf eine Weise ähnlich bei den oben beschriebenen Schemata, kann die Verabreichung der erfindungsgemäßen N-alkylierten Glucitol- und Galactitol-Derivate etwa 14 Tage, etwa 10 Tage, etwa 7 Tage, etwa 5 Tage oder etwa 3 Tage vor der Verabreichung der Anfangsdosis des chemotherapeutischen Mittels erfolgen und auf täglicher Basis danach

weiter fortgeführt werden.

Beispiel 2

[0083] Wie zuvor angegeben, können die Patienten, die eine Behandlung mit den Arzneimittelkombinationen, wie hier beschrieben, erhalten, routinemäßig untersucht werden, indem die Serum-Antigengehalte gemessen werden, durch radiographische Abbildung der Tumore, Biopsie, Palpation, usw., um so die Wirksamkeit der Therapie zu bestimmen.

[0084] Eine kontinuierliche Analyse der bei den zuvor beschriebenen Verfahren erhaltenen Werte ermöglicht die Modifizierung des Behandlungsschemas während der Chemotherapie, so dass optimale Mengen von den erfindungsgemäßen N-Alkyl-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen und dem bzw. den chemotherapeutischen Mittel(n) verabreicht werden, und so kann die Dauer der Behandlung ebenfalls bestimmt werden. Somit kann das Behandlungsschema/Dosierungsschema rationell im Verlauf der Chemotherapie modifiziert werden, so dass die niedrigsten Dosismengen von jeder der erfindungsgemäßen N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol- oder -galactitol-Verbindungen und dem bzw. den chemotherapeutischen Mittel(n) erhalten werden, die zusammen eine zufriedenstellende Anticancer-Wirksamkeit ergeben, so dass die Verabreichung dieser Verbindungen nur so lange, wie es erforderlich ist, um den Krebs erfolgreich zu behandeln, weitergeführt wird.

[0085] Die folgenden nicht-begrenzenden Beispiele dienen zur Erläuterung verschiedener erfindungsgemäßer Aspekte.

Beispiel 1

Herstellung von 1,5-(Butylimino)-1,5-didesoxy-D-glucitol

[0086] Eine Lösung von 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucitol (5,14 g, 0,0315 mol), Butyraldehyd (3,35 ml, 0,0380 mol) und Pd-Black (1 g) in 200 ml Methanol wird hydriert (60 psi/29°C/21 h). Nach dem Filtrieren des entstehenden Gemisches wird das Filtrat im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Die Titelverbindung wird aus Aceton kristallisiert und aus Methanol/Aceton umkristallisiert, Fp. ca. 132°C. Die Strukturzuordnung wird durch NMR, Infrarotspektrum und Elementaranalyse bestätigt.

[0087] Analyse berechnet für $C_{10}H_{21}NO_4$: C, 54,78; H, 9,65; N, 6,39. Gefunden: C, 54,46; H, 9,33; N, 6,46.

Herstellung von 1,5-(Butylimino)-1,5-didesoxy-D-glucitol, Tetraacetat

[0088] Essigsäureanhydrid (1,08 g, 0,0106 mol) wird zu der Titelverbindung von Beispiel 1 (0,50 g, 0,0023 mol) in 5 ml Pyridin gegeben, und dann wird 17 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird unter Stickstoffgas eingedampft. Die entstehende Titelverbindung wird durch Silicagelchromatographie gereinigt. Die Strukturzuordnung wird durch NMR, Infrarotspektrum und Elementaranalyse bestätigt.

[0089] Analyse berechnet für $C_{18}H_{29}NO_8$: C, 55,80; H, 7,54; N, 3,62. Gefunden: C, 55,42; H, 7,50; N, 3,72.

Beispiel 3

Herstellung von 1,5-(Butylimino)-1,5-didesoxy-D-galactitol

[0090] 30 mg (184 μ mol) Desoxygalactonojirimycin werden in 1 ml 50 mM Natriumacetatpuffer, pH 5,0, gelöst, dazu werden 20 mg Palladiumblack zugegeben. Eine Wasserstoffatmosphäre wird in dem Reaktor aufrechterhalten, und 100 μ l (1,1 mmol) Butyraldehyd werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Die Reaktion wird durch Filtration durch eine Schicht (1 g) von Celite (30–80 Mesh) beendet, und die Reaktionsprodukte werden durch Chromatographie unter Verwendung einer Säule, die 4 ml gepacktes Dowex® AG50-X12 (H+-Form)-Harz enthält, getrennt. Das N-Butyl-DGJ wird aus der Säule mit 2M Ammoniak eluiert und seine Molekularmasse und chemische Struktur werden durch Laserdesorptions-Massenspektrometrie bzw. 1D 1H -NMR, bestimmt.

Beispiel 4

Herstellung von 1,5-(Propylimino)-1,5-didesoxy-D-galactitol

[0091] Das Syntheseverfahren und die Analyse der Verbindung von Beispiel 3 können wiederholt werden, ausgenommen dass Propanoylaldehyd für eine äquivalente Menge an Butyraldehyd für die analoge Herstellung von N-Propyl-DGJ eingesetzt wird.

Beispiel 5

Herstellung von 1,5-(Hexylimino)-1,5-didesoxy-D-galactitol

[0092] Das Syntheseverfahren und die Analyse der Verbindung von Beispiel 3 können wiederholt wer-

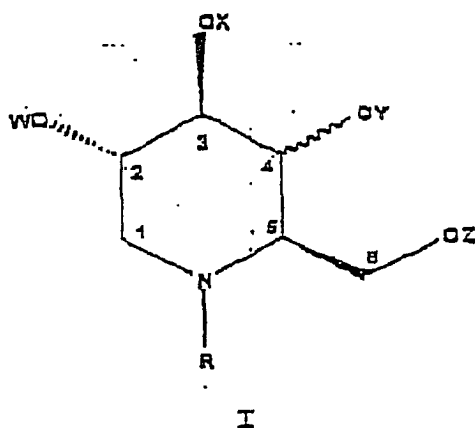
den, ausgenommen dass Caproaldehyd für eine äquivalente Menge an Butyraldehyd für die analoge Herstellung von N-Hexyl-DGJ eingesetzt wird.

[0093] Die N-Alkyl-DGJ-Verbindungen, hergestellt gemäß den vorhergehenden Beispielen 3 bis 5, können in Gesamtausbeuten von 68 bis 74%, bezogen auf das Ausgangsmaterial DGJ, und in besserer Reinheit als 95% Reinheit erhalten werden.

[0094] Es ist offensichtlich, dass die so beschriebene Erfindung auf viele Arten variiert werden kann. Solche Variationen werden nicht als Abänderung vom Rahmen der vorliegenden Erfindung angesehen, und alle solchen Modifizierungen und Äquivalente, wie sie dem Fachmann offensichtlich sind, werden vom Umfang der folgenden Ansprüche mit umfasst.

Patentansprüche

1. Verwendung einer N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung der Formel I:



worin R ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Arylalkyl, Cycloalkylalkyl und verzweigtem oder geradkettigem Alkyl mit einer Kettenlänge von C_2 bis C_{20} , gegebenenfalls enthaltend 1 bis 5 Sauerstoffatome,

(i) worin die Alkylgruppierung in den Arylalkyl- und Cycloalkylalkylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten kann und gegebenenfalls mit Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogen, substituiert sein kann und wobei gegebenenfalls diese Substituenten-Alkyl- und -Cycloalkylgruppen mit O, S, N, P oder Halogenatomen substituiert sein können;

(ii) worin die Kohlenstoffatome, die das Haupt-Grundgerüst der verzweigten oder geradkettigen Alkylgruppen mit einer Kettenlänge von C_2 bis C_{20} ergeben, gegebenenfalls weiter mit Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogen, substituiert sein können;

(iii) worin die Alkenylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten;

(iv) worin die Alkynylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten; worin die Alkylgruppierungen 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls mit Substituenten, ausgewählt aus Alkanoxyl, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido, substituiert sein können;

(vi) worin die Cycloalkylgruppierungen 5 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls mit Substituenten substituiert sein können, ausgewählt aus Alkanoxyl, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido; W, X, Y und Z unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, Alkanoyl, Aroyl und Trifluoralkanoyl, worin die Alkanoylgruppen, die gegebenenfalls substituiert sein können mit Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, O, S, N, P oder Halogen, und die Trifluoralkanoylgruppen bis zu 15 Kohlenstoffatome enthalten und worin die Aroylgruppen 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthalten und gegebenenfalls substituiert sein können mit Substituenten, ausgewählt aus Alkanoxyl, geschütztem Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Prophylaxe, Verringerung oder Umkehrung der Multi-Arzneimittel-Resistenz in einem Patienten, der Behandlung mit einem chemotherapeutischen Mittel enthält.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittel verabreicht wird.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung sowohl vor als auch gleichzeitig mit der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht wird.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung vor, gleichzeitig mit und nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht wird.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung vor und nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht wird.

6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung täglich während des Verlaufs der Behandlung mit dem chemotherapeutischen Mittel verabreicht wird.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die

N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung dem Patienten täglich, beginnend in einer Zeit von etwa 15 Tagen bis etwa 3 Tage vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht wird.

8. Verwendung nach Anspruch 7, weiter umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge an N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung während einer Zeit, die wirksam ist um die Multi-Arznei-mittel-Resistenz-Wirkungen zu lindern nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Zeit, die wirksam ist um die Multi-Arzneimittel-Resistenz-Wirkungen zu lindern, nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels im Bereich von etwa 1 bis 5 Tagen nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels liegt.

10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wirksame Menge an N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung in ein Drittelunterteilten Subdosiseinheiten alle acht Stunden verabreicht wird.

11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_2 bis C_{20} bedeutet, und W, X, Y und Z je Wasserstoff bedeuten.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_2 bis C_{20} bedeutet.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_4 bis C_{14} bedeutet.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_4 bis C_{10} bedeutet.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_4 bis C_8 bedeutet.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_4 bis C_6 bedeutet.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei R n-Butyl bedeutet.

18. Verwendung nach Anspruch 16, wobei R n-Hexyl bedeutet.

19. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit

einer Kettenlänge von C_2 bis C_{20} bedeutet und W, X, Y und Z je eine Alkanoylgruppe mit einer Kettenlänge von C_1 bis C_{10} bedeuten.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit einer Kettenlänge von C_4 bis C_{20} bedeutet.

21. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus:

N-(n-Ethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Propyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Heptyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit,;

N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;

N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;

N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;

N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;

N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(2-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(4-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(3-Propylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(1-Pentylpentylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(1-Butylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(7-Methyloctyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(8-Methylnonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(9-Methyldecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(10-Methylundecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;

N-(6-Cyclohexylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-

no-D-glucit oder -galactit;
 N-(4-Cyclohexylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(2-Cyclohexylethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(3-(4-Methyl)phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(6-Phenylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(2-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(4-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(3-Propylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Pentylpentylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Butylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(7-Methyloctyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(8-Methylnonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(9-Methyldecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(10-Methylundecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(6-Cyclohexylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(4-Cyclohexylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(2-Cyclohexylethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(3-(4-Methyl)phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat; und
 N-(6-Phenylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat; oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit und N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit.

oxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit.

23. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das chemotherapeutische Mittel ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einem Alkaloid, einem Topoisomerase-II-Inhibitor und einem DNA-Schädigungsmittel.

24. Verwendung nach Anspruch 23, wobei das Alkaloid ein Vincaalkaloid ist.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Vincaalkaloid ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Vincristin, Vinblastin und Vindesin.

26. Verwendung nach Anspruch 23, wobei der Topoisomerase-II-Inhibitor ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Anthracyclin und Epipodophyllotoxin.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei das Anthracyclin ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron.

28. Verwendung nach Anspruch 26, wobei das Epipodophyllotoxin ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Etoposid und Tenoposid.

29. Verwendung nach Anspruch 23, wobei das DNA-Schädigungsmittel Actinomycin D ist.

30. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wirksame Menge der N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung eine Menge ist, die eine Blutserum-Konzentration im Bereich von etwa 5 µM bis etwa 500 µM ergibt, auf welchem Weg auch immer sie verabreicht wird.

31. Verwendung nach Anspruch 30, wobei die wirksame Menge an N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung eine Menge ist, die eine Blutserumkonzentration im Bereich von etwa 20 µM bis etwa 60 µM ergibt, auf welchem Weg auch immer sie verabreicht wird.

32. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die wirksame Menge an N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung eine Menge ist, die eine Blutserumkonzentration im Bereich von etwa 50 µM ergibt, auf welchem Weg auch immer sie verabreicht wird.

33. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die wirksame Menge der N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung im Bereich von etwa 10 mg/Tag bis etwa 3000 mg/Tag liegt.

34. Verwendung nach Anspruch 33, wobei die

wirksame Menge an N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung im Bereich von etwa 100 mg/Tag bis etwa 3000 mg/Tag liegt.

35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei die wirksame Menge an N-substituierter 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung im Bereich von etwa 1000 mg/Tag bis etwa 3000 mg/Tag liegt.

36. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung oral oder parenteral verabreicht wird.

37. Verwendung nach Anspruch 36, wobei das chemotherapeutische Mittel parenteral verabreicht wird.

38. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die parenterale Verabreichung durch langsame intravenöse Infusion erfolgt.

39. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung ausgewählt wird aus:

N-(n-Ethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Propyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Heptyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit;
N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactit.

40. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend: eine gegen Multi-Arzneimittel-Resistenz wirksame Menge mindestens einer N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung nach Anspruch 1; eine gegen Tumor wirksame Menge mindestens einer Anti-Tumor-chemotherapeutischen Verbindung; und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

41. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 40, wobei sowohl die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung als auch die Anti-Tumor-chemotherapeutische Verbindung in einer Form mit kontrollierter Freigabe vorliegen.

42. Pharmazeutische Zubereitung nach An-

spruch 40, wobei nur die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung in einer Form mit kontrollierter Freigabe vorliegt.

43. Verbindung für die Prophylaxe, Verringerung oder Umkehr der Multi-Arzneimittel-Resistenz in einem Patienten, der mit einem chemotherapeutischen Mittel behandelt wird, umfassend: eine gegen Multi-Arzneimittel-Resistenz wirksame Menge einer N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus:

N-(n-Ethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(n-Propyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(n-Heptyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(n-Octyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
N-(n-Nonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-galactid;
N-(n-Decyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(n-Undecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(2-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(4-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(3-Propylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(1-Pentylpentylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit -galactit;
N-(1-Butylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(7-Methyloctyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(8-Methylnonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(9-Methyldecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(10-Methylundecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(6-Cyclohexylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(4-Cyclohexylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(2-Cyclohexylethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;

N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit;
 N-(3-(4-Methyl)phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(6-Phenylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit;
 N-(n-Dodecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(2-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(4-Ethylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(5-Methylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(3-Propylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Pentylpentylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Butylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(7-Methyloctyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(8-Methylnonyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(9-Methyldecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(10-Methylundecyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(6-Cyclohexylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(4-Cyclohexylbutyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(2-Cyclohexylethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Cyclohexylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(1-Phenylmethyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(3-Phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 N-(3-(4-Methyl)phenylpropyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat; und
 N-(6-Phenylhexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, Tetrabutyrat;
 oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon.

44. Verbindung nach Anspruch 43, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-galactit und N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-galactit.

45. Verwendung einer N-substituierten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N-(n-Butyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit oder N-(n-Hexyl)-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucit oder -galactit, für die Herstellung eines Arzneimittels für die Prophylaxe, Verringerung oder

Umkehr der Multi-Arzneimittel-Resistenz in einem Patienten, der mit einem chemotherapeutischen Mittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Alkaloid, einem Topoisomerase-II-Inhibitor, einem Anti-Mikrotubulus-Mittel und einem DNA-Schädigungsmittel behandelt wird, wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung in einer Menge im Bereich von etwa 1000 mg/Tag bis etwa 3000 mg/Tag verabreicht wird; wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung in drei gleichen Subdosiseinheiten, wovon jede in 8-stündigen Intervallen verabreicht wird, verabreicht wird; und wobei die N-substituierte 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit- oder -galactit-Verbindung dem Patienten, beginnend etwa 10 Tage vor der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels, und weiter täglich danach während des Verlaufs der Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen