

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-522833(P2001-522833A)

【公表日】平成13年11月20日(2001.11.20)

【出願番号】特願2000-520415(P2000-520415)

【国際特許分類】

C 07 D 211/46 (2006.01)  
 A 61 K 31/445 (2006.01)  
 A 61 P 35/00 (2006.01)  
 A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 211/46  
 A 61 K 31/445  
 A 61 P 35/00  
 A 61 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月29日(2005.9.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

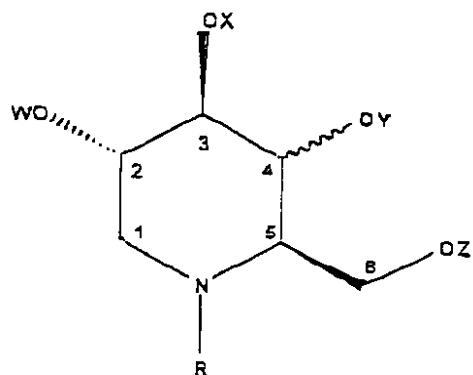
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学療法剤での治療を経験している患者における多剤耐性を予防し、減少させまたは逆転させるための医薬であって、式I:

【化1】



I

[式中、

Rはアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびC<sub>2</sub>ないしC<sub>20</sub>の鎖長を有する分枝鎖または直鎖アルキルからなる群より選択され、そして

W、X、YおよびZは各々別個に、水素、アルカノイル、アロイル、およびトリフルオロアルカノイルから選択される]

のN-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトールまたはガラクチトール化合物、あるいはその薬学的に許容しうる塩の、抗多剤耐性に有効な量を含む、医薬。

**【請求項 2】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物を該化学療法剤の投与前に投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 3】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物を、該化学療法剤の投与前及び投与と同時に投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 4】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物を、該化学療法剤の投与前、投与と同時及び投与後に投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 5】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物を、該化学療法剤の投与前及び投与後に投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 6】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物を、該化学療法剤での治療中毎日投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 7】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物を、該化学療法剤の投与前約 14 日目から約 3 日目までの間に開始して、該患者に毎日投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 8】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物の有効量を、該化学療法剤の投与後多剤耐性効果を緩和するのに有効な期間投与することをさらに含む、請求項 7 に記載の医薬。

**【請求項 9】**

該化学療法剤の投与後多剤耐性効果を緩和するのに有効な期間が、該化学療法剤の投与後約 1 日から約 5 日までの範囲内である、請求項 8 に記載の医薬。

**【請求項 10】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトールまたはガラクチトル化合物の有効量を、3 分の 1 分割量で 8 時間毎に投与する、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 11】**

R が C<sub>2</sub> ないし C<sub>20</sub> の鎖長を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、そして W 、 X 、 Y 、及び Z がそれぞれ水素である、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 12】**

R が C<sub>4</sub> ないし C<sub>20</sub> の鎖長を有する直鎖アルキル基である、請求項 11 に記載の医薬。

**【請求項 13】**

R が C<sub>4</sub> ないし C<sub>14</sub> の鎖長を有する直鎖アルキル基である、請求項 12 に記載の医薬。

**【請求項 14】**

R が C<sub>4</sub> ないし C<sub>10</sub> の鎖長を有する直鎖アルキル基である、請求項 13 に記載の医薬。

**【請求項 15】**

R が C<sub>4</sub> ないし C<sub>8</sub> の鎖長を有する直鎖アルキル基である、請求項 14 に記載の医薬。

**【請求項 16】**

R が C<sub>4</sub> ないし C<sub>6</sub> の鎖長を有する直鎖アルキル基である、請求項 15 に記載の医薬。

**【請求項 17】**

R が n - ブチルである、請求項 16 に記載の医薬。

**【請求項 18】**

R が n - ヘキシリルである、請求項 16 に記載の医薬。

**【請求項 19】**

RがC<sub>2</sub>ないしC<sub>20</sub>の鎖長を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、そしてW、X、Y、及びZがそれぞれC<sub>1</sub>ないしC<sub>20</sub>の鎖長を有するアルカノイル基である、請求項1に記載の医薬。

**【請求項20】**

RがC<sub>4</sub>ないしC<sub>20</sub>の鎖長を有する直鎖のアルキル基である、請求項19に記載の医薬。

**【請求項21】**

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物が以下の群から選択されるか、あるいはその薬学的に許容しうる塩である、請求項1に記載の医薬：

N-(n-エチル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-プロピル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-ブチル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-ヘキシリ-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-ヘプチル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-オクチル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-オクチル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；

N-(n-ノニル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；

N-(n-デシル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；

N-(n-ウンデシル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；

N-(n-ノニル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-デシル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-ウンデシル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(n-ドデシル-)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(2-エチルヘキシリ)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(4-エチルヘキシリ)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(5-メチルヘキシリ)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(3-プロピルヘキシリ)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(1-ペンチルペンチルヘキシリ)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N-(1-ブチルブチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール；

N - ( 7 - メチルオクチル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 8 - メチルノニル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 9 - メチルデシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 10 - メチルウンデシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 6 - シクロヘキシルヘキシル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 4 - シクロヘキシルブチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 1 - シクロヘキシルメチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 1 - フェニルメチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 3 - フェニルプロピル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 3 - ( 4 - メチル ) - フェニルプロピル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( 6 - フェニルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール ;  
N - ( n - ノニル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( n - デシル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( n - ウンデシル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( n - ドデシル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 2 - エチルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 4 - エチルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 5 - メチルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 3 - プロピルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 1 - ペンチルペンチルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 1 - ブチルブチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 7 - メチルオクチル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 8 - メチルノニル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;  
N - ( 9 - メチルデシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート ;

N - ( 1 0 - メチルウンデシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 6 - シクロヘキシルヘキシル - ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 4 - シクロヘキシルブチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 1 - シクロヘキシルメチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 1 - フェニルメチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 3 - フェニルプロピル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；  
 N - ( 3 - ( 4 - メチル ) - フェニルプロピル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート；及び  
 N - ( 6 - フェニルヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール、テトラブチレート。

**【請求項 22】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール化合物が、N - ( n - ブチル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール及びN - ( n - ヘキシル ) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトールからなる群から選択される、請求項 21 に記載の医薬。

**【請求項 23】**

該化学治療剤が、アルカロイド、トポイソメラーゼ I I 阻害剤、及びDNA 損傷剤からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 24】**

該アルカロイドが、ビンカアルカロイドである、請求項 23 に記載の医薬。

**【請求項 25】**

該ビンカアルカロイドが、ビンクリスチン、ビンプラスチン、及びビンデシン ( v i n d e s i n e ) からなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬。

**【請求項 26】**

該トポイソメラーゼ I I 阻害剤が、アントラサイクリン及びエピポドフィロトキシン ( e p i p o d o p h y l l o t o x i n ) からなる群から選択される、請求項 23 に記載の医薬。

**【請求項 27】**

該アントラサイクリンが、ドキソルビシン ( d o x o r u b i c i n ) 、ダウノルビシン、イダルビシン ( i d a r u b i c i n ) 、及びミトキサントロン ( m i t o x a n t r o n e ) からなる群から選択される、請求項 26 に記載の医薬。

**【請求項 28】**

該エピポドフィロトキシンが、エトポシド ( e t o p o s i d e ) 及びテノポシド ( t e n o p o s i d e ) からなる群から選択される、請求項 26 に記載の医薬。

**【請求項 29】**

該DNA 損傷剤が、アクチノマイシン D である、請求項 23 に記載の医薬。

**【請求項 30】**

該 N - 置換 - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール又はガラクチトール化合物の該有効な量が、いかなる投与経路であれ約 5 μM ないし約 5 0 0 μM の範囲の血液血清濃度となる量である、請求項 1 に記載の医薬。

**【請求項 31】**

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物の該有効な量が、いかなる投与経路であれ約20μMないし約60μMの範囲の血液血清濃度となる量である、請求項30に記載の医薬。

【請求項32】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物の該有効な量が、いかなる投与経路であれ約50μMの血液血清濃度となる量である、請求項31に記載の医薬。

【請求項33】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物の該有効な量が、約10mg/日ないし約3,000mg/日の範囲の量である、請求項1に記載の医薬。

【請求項34】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物の該有効な量が、約100mg/日ないし約3,000mg/日の範囲の量である、請求項33に記載の医薬。

【請求項35】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物の該有効な量が、約1,000mg/日ないし約3,000mg/日の範囲の量である、請求項34に記載の医薬。

【請求項36】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物が、経口又は非経口で投与される、請求項1に記載の医薬。

【請求項37】

該化学療法剤が、非経口で投与される、請求項36に記載の医薬。

【請求項38】

該非経口投与が緩徐静脈注入による、請求項37に記載の医薬。

【請求項39】

アルカロイド、トポイソメラーゼII阻害剤、抗微小管剤及びDNA損傷剤からなる群から選択される化学治療剤での治療を経験している患者における多剤耐性を予防し、減少させまたは逆転させるための医薬であって、N-(n-ブチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール若しくはガラクチトール、又はN-(n-ヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール若しくはガラクチトール、あるいはそれらの薬学的に許容しうる塩を含む医薬であって、

約1,000mg/日ないし約3,000mg/日のN-(n-ブチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール若しくはガラクチトール、又はN-(n-ヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール若しくはガラクチトール、あるいはそれらの薬学的に許容しうる塩を、

該化学療法剤の投与前約10日目から開始して、該化学療法剤での治療中毎日続けて、該患者に等分量を1日3回8時間毎に投与する、医薬。

【請求項40】

少なくとも一つの請求項1に記載のN-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物の抗多剤耐性に有効な量；及び少なくとも一つの抗腫瘍性化学療法化合物の抗腫瘍に有効な量を含む、医薬組成物。

【請求項41】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物及び該抗腫瘍性化学療法化合物の両者が制御放出の形態である、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

該N-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール又はガラクチトール化合物のみが制御放出の形態である、請求項40に記載の医薬組成物。