

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6532860号  
(P6532860)

(45) 発行日 令和1年6月19日 (2019.6.19)

(24) 登録日 令和1年5月31日 (2019.5.31)

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| (51) Int. Cl.            | F I            |
| A 6 1 K 31/341 (2006.01) | A 6 1 K 31/341 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P 35/00  |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)  | A 6 1 P 17/00  |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01)  | A 6 1 P 15/00  |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01)  | A 6 1 P 11/00  |

請求項の数 14 (全 49 頁) 最終頁に続く

|               |                               |           |                                   |
|---------------|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2016-505591 (P2016-505591)  | (73) 特許権者 | 515269903                         |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年3月28日 (2014.3.28)        |           | アボサイエンス、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー       |
| (65) 公表番号     | 特表2016-515585 (P2016-515585A) |           | AVOSCIENCE, LLC                   |
| (43) 公表日      | 平成28年5月30日 (2016.5.30)        |           | アメリカ合衆国アイダホ州、ヘイデン、タリン、ストリート、10260 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2014/032177             | (74) 代理人  | 100091487                         |
| (87) 国際公開番号   | W02014/160940                 |           | 弁理士 中村 行孝                         |
| (87) 国際公開日    | 平成26年10月2日 (2014.10.2)        | (74) 代理人  | 100117787                         |
| 審査請求日         | 平成29年3月24日 (2017.3.24)        |           | 弁理士 勝沼 宏仁                         |
| (31) 優先権主張番号  | 61/853,163                    | (74) 代理人  | 100120617                         |
| (32) 優先日      | 平成25年3月29日 (2013.3.29)        |           | 弁理士 浅野 真理                         |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       | (74) 代理人  | 100126099                         |
|               |                               |           | 弁理士 反町 洋                          |

最終頁に続く

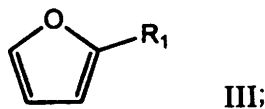
(54) 【発明の名称】 癌、神経障害及び線維性障害の治療のための、脂質フラン、ピロール及びチオフェン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における皮膚癌、皮膚の前癌性病変または固形腫瘍を治療するための医薬組成物であって、式 I I I の化合物を含んでなり、

【化 1】



式中、

R<sub>1</sub> は、C<sub>1-3</sub> - C<sub>1-7</sub> を含む炭素鎖を有するアルキル基またはアルケニル基を表し、かつ、

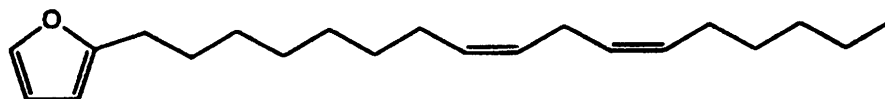
前記式 I I I の化合物は、98%を超える純度を有し、

皮膚癌、皮膚の前癌性病変、または固形腫瘍が局所接着キナーゼ (FAK) を過剰発現している、医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、

【化 2】

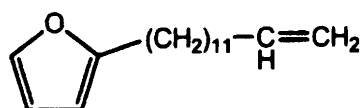


である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、

【化 3】



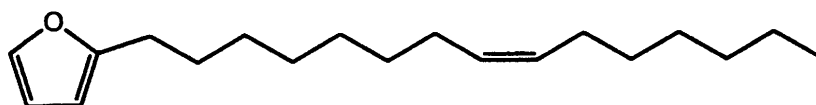
10

である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記化合物が、

【化 4】



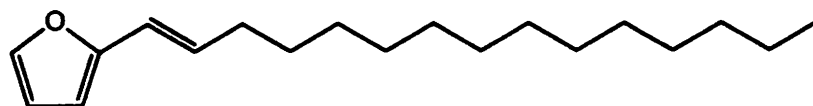
20

である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、

【化 5】



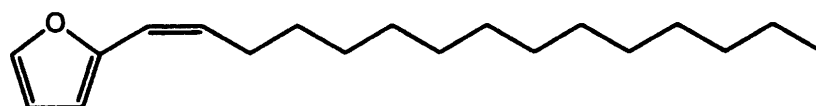
である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 6】

前記化合物が、

【化 6】

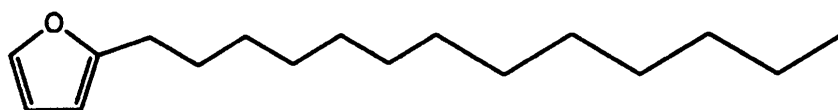


である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物が、

【化 7】



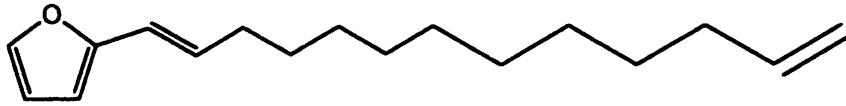
である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、

40

## 【化 8】

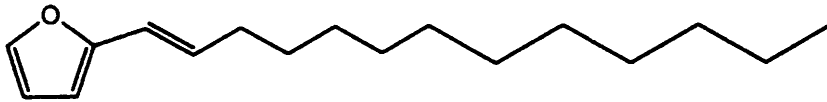


である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記化合物が、

## 【化 9】

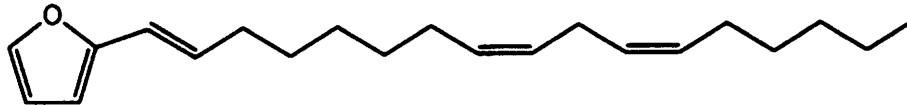


である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記化合物が、

## 【化 10】

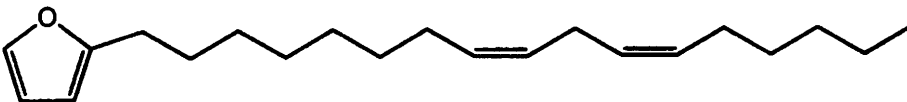


である、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 11】

対象における皮膚癌、皮膚の前癌性病変または固形腫瘍を治療するための医薬組成物であって、下記式の化合物：

## 【化 11】



を含んでなり、

皮膚癌、皮膚の前癌性病変、または固形腫瘍が局所接着キナーゼ（FAK）を過剰発現している、医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記対象がヒトである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

前記皮膚癌または皮膚の前癌性病変が、日光角化症、白斑症、扁平上皮細胞癌、及び基底細胞癌から選択される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

前記固形腫瘍が、乳癌、肺癌および結腸癌から選択される、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願

本出願は、2013年3月29日に出願された米国仮特許出願第61/853,163号に関連し、利益を主張する。本仮出願の全体は、参照として本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

技術分野

本発明は、癌、神経障害、及び線維性障害の治療のための化合物、方法、及び組成物に

10

20

30

40

50

関する。

【背景技術】

【0003】

毎年、癌により、50万人を超える米国人の命が奪われている。癌は、米国内の第2の死亡原因であり、これを上回るのは心臓病だけである。米国内の死因の4つに1つは癌関連である。

【0004】

癌は、遺伝子変異を経た細胞から生じ、クローンをベースにした病的増殖症をもたらす。これらの遺伝子変異は、癌遺伝子の活性化、または腫瘍抑制遺伝子の不活性化を含む場合がある。異なるタイプの癌は、幅広い根本的な遺伝子変異を有すること、ならびに周囲の正常な組織への浸潤、及び転移する能力を含め、それらの癌状態への病理学的進行が変化することが見出されている。

10

【0005】

癌治療に対する従来のアプローチとしては、手術、放射線、及び化学療法、またはこれらの組み合わせが挙げられる。しかし、より侵襲性及び浸潤性の癌に対し、これらの治療法は、進行の初期ステージで見つけられた癌より効果が少ない。まず、浸潤癌は本質的に、より多種多様な化学療法剤に対して、より耐性を示すと思われる。次に、癌の浸潤性進行及び転移可能性は、複雑であり、依然として十分に理解されていない。

【0006】

同様に、一般に晩年に発症するパーキンソン病、アルツハイマー病、または他の神経変性障害などの神経障害に、高齢者のほぼ3人に1人が冒されている。現時点では、これらのタイプの障害に対する治療はなく、研究者らは、疾患の進行を変化させ、認知症様障害を有する患者のための生活の質を改善させるための新しい治療法を探している。

20

【0007】

線維性障害は、肺線維症、全身性硬化症、肝硬変、及び心血管障害を含み、先進国の死因の45%以上を占めている。米国では、例えば、いくつかの所定の薬物療法は、肺線維症のある対象を安定させる場合があるが、現時点では、米国食品医薬品局が承認した治療法はなく、肺移植が依然として、肺線維症患者の寿命を延ばすための最も現実的な治療方針である。

【0008】

従って、これらの恐ろしい障害を標的にする新しい治療法を発見するための継続的な要求がある。

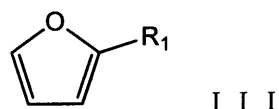
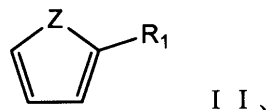
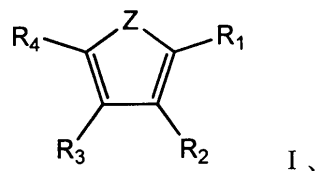
30

【発明の概要】

【0009】

化合物、方法、及び組成物は、癌、神経障害、及び線維性障害の治療のために提供される。具体的には、本発明は、癌、神経障害、または線維性障害を患う対象に、有効量の式I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される組成物、塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはこれらの組み合わせを投与することを含み、式I、II、またはIIIは、

## 【化 1】



10

であり

式中、

各 Z は独立して、O、S、または  $\text{NR}_5$  であり、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、及び  $\text{R}_4$  は、同じものか、または異なるものであり、別々に水素原子、 $\text{C}_{1-35}$  アルキル基、有利には、 $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には、 $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には、 $\text{C}_{13-17}$ 、 $\text{C}_{1-35}$  アルケニル基、有利には、 $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には、 $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には、 $\text{C}_{13-17}$ 、または、 $\text{C}_{1-35}$  アルキニル基、有利には、 $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には、 $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には、 $\text{C}_{13-17}$  を表し、アルキル、アルケニル、またはアルキニル部分は、1つ以上のハロゲン (F、Cl、Br、または I、より典型的には F) で、及び/またはエポキシド (例えば、炭素鎖に2価の結合をした酸素)、ヒドロキシル、もしくは保護されたヒドロキシル ( $\text{OR}_5$ )、チオール、もしくは保護されたチオール ( $\text{SR}_5$ )、アミン ( $\text{NR}_5\text{R}_6$ )、アルデヒド ( $-\text{CHO}$ )、ケトン ( $-\text{COR}_5$ )、アセチル ( $-\text{CO}-\text{OR}_5$ )、またはエステル ( $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ ) 官能基からなる群から選択される1つ以上の部分により任意に置換され、式中、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は別々に、水素原子、 $\text{C}_{1-35}$ 、より典型的には  $\text{C}_{1-20}$  アルキル基、有利には  $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には  $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には  $\text{C}_{13-17}$ 、または  $\text{C}_{1-35}$  アルケニル基、有利には  $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には  $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には  $\text{C}_{13-17}$  を表す。

20

30

## 【0010】

一実施形態では、 $\text{R}_1$  は、 $\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_{13}$ 、 $\text{C}_{14}$ 、 $\text{C}_{15}$ 、 $\text{C}_{16}$ 、 $\text{C}_{17}$ 、 $\text{C}_{18}$ 、 $\text{C}_{19}$ 、 $\text{C}_{20}$ 、 $\text{C}_{21}$ 、 $\text{C}_{22}$ 、 $\text{C}_{23}$ 、 $\text{C}_{24}$ 、または  $\text{C}_{25}$  飽和炭素鎖である。別の実施形態では、 $\text{R}_1$  は、任意に1つの、2つの、もしくは3つの二重もしくは三重結合、またはこれらの組み合わせを有する、 $\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_{13}$ 、 $\text{C}_{14}$ 、 $\text{C}_{15}$ 、 $\text{C}_{16}$ 、 $\text{C}_{17}$ 、 $\text{C}_{18}$ 、 $\text{C}_{19}$ 、 $\text{C}_{20}$ 、 $\text{C}_{21}$ 、 $\text{C}_{22}$ 、 $\text{C}_{23}$ 、 $\text{C}_{24}$ 、または  $\text{C}_{25}$  炭素鎖である。一実施形態では、 $\text{R}_1$  は、1つ、2つ、もしくは3つの二重結合を有し、2つの二重結合が共役、または非共役である場合があり、3つの二重結合が完全に、部分的に、または非共役である場合がある。一実施形態では、二重結合は、末端位置にある場合がある。別の実施形態では、 $\text{R}_1$  は、少なくとも1つの二重及び少なくとも1つの三重結合を有する、 $\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_{13}$ 、 $\text{C}_{14}$ 、 $\text{C}_{15}$ 、 $\text{C}_{16}$ 、 $\text{C}_{17}$ 、 $\text{C}_{18}$ 、 $\text{C}_{19}$ 、 $\text{C}_{20}$ 、 $\text{C}_{21}$ 、 $\text{C}_{22}$ 、 $\text{C}_{23}$ 、 $\text{C}_{24}$ 、または  $\text{C}_{25}$  炭素鎖である。さらに他の実施例では、 $\text{R}_1$  は、1つの三重結合を有する、 $\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_{13}$ 、 $\text{C}_{14}$ 、 $\text{C}_{15}$ 、 $\text{C}_{16}$ 、 $\text{C}_{17}$ 、 $\text{C}_{18}$ 、 $\text{C}_{19}$ 、 $\text{C}_{20}$ 、 $\text{C}_{21}$ 、 $\text{C}_{22}$ 、 $\text{C}_{23}$ 、 $\text{C}_{24}$ 、または  $\text{C}_{25}$  炭素鎖である。一実施形態では、三重結合は、末端位置にある場合がある。

40

## 【0011】

一実施形態では、 $\text{R}_1$  は、 $\text{C}_{11-25}$  飽和炭素鎖である。一実施形態では、 $\text{R}_1$  は、

50

$C_{13-17}$  飽和炭素鎖である。一実施形態では、 $R_1$  は、 $C_{11}$ 、 $C_{13}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{17}$ 、 $C_{19}$ 、 $C_{21}$ 、 $C_{23}$ 、または  $C_{25}$  飽和炭素鎖である。別の実施形態では、 $R_1$  は、任意に1つの、2つの、もしくは3つの二重もしくは三重結合、またはこれらの組み合わせを有する、 $C_{11}$ 、 $C_{13}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{17}$ 、 $C_{19}$ 、 $C_{21}$ 、 $C_{23}$ 、または  $C_{25}$  炭素鎖である。一実施形態では、 $R_1$  は、1つ、2つ、もしくは3つの二重結合を有し、2つの二重結合が共役、または非共役である場合があり、3つの二重結合が完全に、部分的に、または非共役である場合がある。一実施形態では、二重結合は、末端位置にある場合がある。別の実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも1つの二重及び少なくとも1つの三重結合を有する、 $C_{11}$ 、 $C_{13}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{17}$ 、 $C_{19}$ 、 $C_{21}$ 、 $C_{23}$ 、または  $C_{25}$  炭素鎖である。さらに他の実施形態では、 $R_1$  は、1つの三重結合を有する、 $C_{11}$ 、 $C_{13}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{17}$ 、 $C_{19}$ 、 $C_{21}$ 、 $C_{23}$ 、または  $C_{25}$  炭素鎖である。一実施形態では、三重結合は、末端位置にある場合がある。

10

#### 【0012】

二重結合は、Z または E 配置である場合がある。一実施形態では、 $R_1$  は、1つまたは2つのZ配置の二重結合を有する。代替的实施形態では、1つまたは2つの二重結合は、E配置である。例えば、共役である場合、二重結合は、(2Z, 5Z)、(3Z, 6Z)、(7Z, 10Z)、(8Z, 11Z)、(9Z, 12Z)、(10Z, 13Z)、(11Z, 14Z)、または(12Z, 15Z)である場合がある。代替的实施形態では、 $R_1$  は、単一のZ配置の二重結合を有する。一実施形態では、二重結合は、(2Z)、(3Z)、(4Z)、(5Z)、(6Z)、(7Z)、(8Z)、(9Z)、(10Z)、(11Z)、(12Z)、(13Z)、(14Z)、(15Z)、(16Z)、(17Z)、(18Z)、または(19Z)である場合がある。一実施形態では、 $R_1$  は、単一のE配置の二重結合を有する。一実施形態では、二重結合は、(2E)、(3E)、(4E)、(5E)、(6E)、(7E)、(8E)、(9E)、(10E)、(11E)、(12E)、(13E)、(14E)、(15E)、(16E)、(17E)、(18E)、または(19E)である場合がある。一実施形態では、二重結合は、(2Z, 5E)、(3Z, 6E)、(7Z, 10E)、(8Z, 11E)、(9Z, 12E)、(10Z, 13E)、(11Z, 14E)、または(12Z, 15E)である場合がある。一実施形態では、二重結合は、(2E, 5Z)、(3E, 6Z)、(7E, 10Z)、(8E, 11Z)、(9E, 12Z)、(10E, 13Z)、(11E, 14Z)、または(12E, 15Z)である場合がある。

20

30

#### 【0013】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも1つのOR<sub>5</sub>基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも1つのOR<sub>5</sub>基で置換され、 $R_5 = H$ である。

#### 【0014】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも2つのOR<sub>5</sub>基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも2つのOR<sub>5</sub>基で置換され、 $R_5 = H$ である。

#### 【0015】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも3つのOR<sub>5</sub>基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも3つのOR<sub>5</sub>基で置換され、 $R_5 = H$ である。

40

#### 【0016】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも1つのOR<sub>5</sub>基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも1つのOR<sub>5</sub>基で置換され、 $R_5 = C(O)CH_3$ である。

#### 【0017】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも2つのOR<sub>5</sub>基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも2つのOR<sub>5</sub>基で置換され、 $R_5 = C(O)CH_3$ である。

#### 【0018】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも3つのOR<sub>5</sub>基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも3つのOR<sub>5</sub>基で置換され、 $R_5 = C(O)CH_3$ である。

#### 【0019】

50

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも 1 つの  $NR_5R_6$  基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも 1 つの  $NR_5R_6$  基で置換され、 $R_5 = R_6 = H$  である。

【0020】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも 2 つの  $NR_5R_6$  基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも 2 つの  $NR_5R_6$  基で置換され、 $R_5 = R_6 = H$  である。

【0021】

一実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも 3 つの  $NR_5R_6$  基で置換される。一副次的実施形態では、 $R_1$  は、少なくとも 3 つの  $NR_5R_6$  基で置換され、 $R_5 = R_6 = H$  である。

【0022】

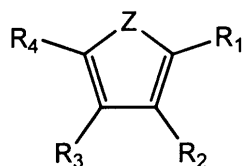
一実施形態では、 $R_1$  は、 $CH_3 - (CH_2)_m - (CH=CH)_x - (CH_2)_m$  であり、式中、 $n$ 、 $m$ 、及び  $x$  は、0 と等しくない、かつ、 $m + 2x \div n = 1 \sim 35$  である。

10

【0023】

一部の実施形態では、化合物は、式 I を有し、

【化 2】



20

式中、

$Z$  は独立して、 $O$ 、 $S$ 、 $NR_5$  であり、

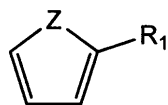
$R_1 = R_2 = R_3 = H$  であり、

$R_4$  は、上で定義されたように任意に置換される、2 つ以上の二重結合を含む  $C_9 - C_{20}$  アルキル鎖である。

【0024】

一部の実施形態では、化合物は、式 I I を有し、

【化 3】



30

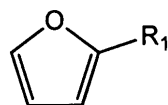
式中、

$R_1$  は、上で定義されたように任意に置換される、2 つ以上の二重結合を含む  $C_9 - C_{20}$  アルキル鎖である。

【0025】

一部の実施形態では、化合物は、式 I I I を有し、

【化 4】



40

式中、

$R_1$  は、上で定義されたように任意に置換される、2 つ以上の二重結合を含む  $C_9 - C_{20}$  アルキル鎖である。

【0026】

代替的实施形態では、フラン、チオフェン、またはピロールは、別の複素環式または複

50

素環式芳香族部分と縮合して、多環コア、例えば、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、またはインドールを生成することができ、1つ以上の官能基で、好ましくは1つ以上のアルキル、アルコキシ、ハロ、またはヒドロキシ置換基で任意に置換してよい。

【0027】

一実施形態では、式 I、式 II、または式 III の化合物は、純度が 95% より大きく、97% より大きく、98% より大きく、または 99% より大きい。

【0028】

一実施形態では、有効量の式 I、II、もしくは III の化合物、または薬学的に許容される組成物、塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはこれらの組み合わせを投与することを含む、対象において固形腫瘍の成長を低下させる方法が、本明細書で提供される。腫瘍は、原発性腫瘍、または転移性腫瘍である場合がある。一実施形態では、腫瘍は、例えば、結腸腫瘍、卵巣腫瘍、肺腫瘍、食道腫瘍、乳房腫瘍、前立腺腫瘍、癌腫、または皮膚癌である。一実施形態では、投与される化合物は、式 I (n) である。

10

【0029】

一実施形態では、有効量の式 I、II、もしくは III の化合物、または薬学的に許容される組成物、塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはこれらの組み合わせを投与することを含む、対象における癌細胞の細胞遊走を阻害するための方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、投与される化合物は、式 I (n) である。

【0030】

一実施形態では、有効量の式 I、II、もしくは III の化合物、または薬学的に許容される組成物、塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはこれらの組み合わせを投与することを含む、皮膚癌または皮膚の前癌性病変を治療する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、皮膚癌または皮膚の前癌性病変は、日光角化症及び白斑症などの全ての前癌性病変、ならびに扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌などの全ての非メラノーマ性皮膚癌からなる群から選択される。一実施形態では、投与される化合物は、式 I (n) である。

20

【0031】

本明細書に記載される化合物は、癌または増殖性疾患の治療に使用される他の化学療法剤と組み合わせて、対象に投与することができる。都合がよければ、本明細書に記載される化合物は、治療レジメンを簡略化するために、別の化学療法剤と同時に投与することができる。一部の実施形態では、化合物及び他の化学療法剤は、単一製剤で提供することができる。一実施形態では、本明細書に記載される化合物の使用は、他の薬剤と共に治療管理体制に組み込まれる。

30

【0032】

さらに、有効量の式 I、II、もしくは III の化合物、または薬学的に許容される組成物、塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはこれらの組み合わせを投与することを含む、対象の神経障害を治療することが、本明細書で提供される。一実施形態では、神経障害は、アルツハイマー病である。一実施形態では、神経障害は、パーキンソン病である。一実施形態では、神経障害は、認知症である。一実施形態では、投与される化合物は、式 I (n) である。

40

【0033】

一実施形態では、有効量の式 I、II、もしくは III の化合物、または薬学的に許容される組成物、塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはこれらの組み合わせを投与することを含む、線維性障害を治療する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、線維性障害は、関節リウマチ、外科的癒着、変形性関節症、目に見える皮膚の癒着、または心臓血管、肝臓、腎臓、肺、もしくは歯根膜線維性障害、過剰なコラーゲン及びエラスチン沈着を伴う疾患、皮膚ケロイド形成、進行性全身性硬化症、肝硬変、特発性及び薬物誘発性肺線維症、慢性移植片対宿主病、強皮症（局所的及び全身的）、ペイロニー病、薬物誘発性の陰茎の繊維症、膀胱鏡検査後の尿道狭窄症、手術後の内部癒着、骨髄線維症、ならびに特発性及び薬物誘発性後腹膜線維症から選択される。一実施形態では、線維性障

50

害は、関節リウマチである。

【0034】

一部の実施形態では、対象または宿主は、ヒトを含む哺乳類である。化合物は、静脈内、舌下、経頬、経口、大動脈内 (i n t r a a o r t a l) 局所、経鼻、非経口、経皮、全身、筋肉内投与を含む、あらゆる所望の経路により、対象に投与することができる。

【0035】

要約すれば、本発明は、次の特徴を備える。

A) 対象における癌細胞の増殖の阻害に使用するための、本明細書に記載されるような、式 I、I I、または I I I の化合物、及び薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグ。一実施形態では、化合物は式 I (n) である。

B) 対象における癌細胞の遊走の阻害に使用するための、本明細書に記載されるような、式 I、I I、または I I I の化合物、及び薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグ。一実施形態では、化合物は式 I (n) である。

C) 癌の治療における化学療法剤として使用するための、本明細書に記載されるような化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグ。一実施形態では、化合物は式 I (n) である。

D) 癌を治療するための治療管理体制を受けている対象において、もう1つの化学療法剤を組み合わせるのに使用するための、本明細書に記載されるような化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグ。一実施形態では、化合物は式 I (n) である。

E) 癌を有する対象を治療するための化学療法剤として使用する薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグの使用。

F) 癌を有する対象の治療に使用するための、本明細書に記載される有効量の化合物を含有する治療用製品の調製のためのプロセス。

G) 癌の治療用化学療法剤としての治療的使用を目的とする、本明細書に記載される化合物から選択される薬剤の製造方法。

H) 神経障害を患う対象の治療に使用するための、本明細書に記載されるような、式 I、I I、または I I I の化合物、及び薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグ。一実施形態では、化合物は式 I (n) である。

I) 神経障害を有する対象の治療薬として使用されるための薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグの使用。

J) 神経障害を有する対象の治療に使用するための、本明細書に記載される化合物を有効量含有する治療用製品の調製プロセス。

K) 神経障害の治療における治療的使用を目的とする、本明細書に記載される化合物から選択される薬剤の製造方法。

L) 線維性障害を患う対象の治療に使用するための、本明細書に記載されるような、式 I、I I、または I I I の化合物、及び薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、またはプロドラッグ。一実施形態では、化合物は式 I (n) である。

M) 線維性障害を有する対象における治療薬として使用されるための薬剤の製造における、本明細書に記載される化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグの使用。

N) 線維性障害を有する対象の治療に使用するための、本明細書に記載される化合物を有効量含有する治療用製品の調製プロセス。

O) 線維性障害の治療における治療的使用を目的とする、本明細書に記載される化合物から選択される薬剤の製造方法。

P) 活性成分が植物抽出物の混合物または組み合わせとして提供されず、その代わりに活性成分は高度な純粋形態で送達される、固形腫瘍、神経障害、または線維性障害を治療するのに使用するための、本明細書に記載されるような化合物。一実施形態では、本発明は

10

20

30

40

50

、固形腫瘍、神経障害、または線維性障害の治療のための剤形であり、活性化合物が、充填剤、安定剤、または他の非活性または不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。代替的实施形態では、剤形は、2つ以上の活性成分を有し、前記活性成分の1つのみが、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】図1Aは、 $0\mu\text{l}/10\text{ml}$ 、 $5\mu\text{l}/10\text{ml}$ 、及び $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)で処理された細胞に対する、乳癌細胞株MDA-MB231を使用する細胞遊走のグラフである。MDA-MB231浸潤性乳房腫瘍細胞の遊走における式I(n)の影響を、膜浸潤培養システム(MICS)チャンバを使用して試験した。膜浸潤培養システム(MICS)チャンバに、12時間ゼラチンに予め浸したCrossTex $10\mu\text{m}$ ポリカーボネート膜を取り付けた。下部のウェルに、10%FBS、及び $0\sim 20\mu\text{l}/10\text{ml}$ のメタノールで希釈した、0、5、 $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)を追加したDMEMを十分に入れた。上部のウェルに、1mlの血清不含フェノールレッド不含培地、及び対応する式I(n)/メタノール溶液を入れた。100,000細胞/ウェルを入れ、チャンバを37度で24時間培養した。培養後、培地をチャンバの上方部分から取り出し、非遊走細胞を膜の上面からキムワイプで拭き取った。細胞を、100%メタノールに浸漬することにより、膜上に固定した。細胞をエオシン溶液で25秒間、クリスタルバイオレット溶液で35秒間、染色した。膜を水で洗浄し、イマージョンオイルで前処理した顕微鏡スライド上に置き、カバーガラスで覆い、細胞を光学顕微鏡でカウントした。各サンプルを、3回測定した。実施例6に記載されているように、式I(n)は、MDA-MB231腫瘍細胞の遊走を著しく阻害した。図1Bは、 $0\mu\text{l}/10\text{ml}$ 、 $5\mu\text{l}/10\text{ml}$ 、 $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)で処理された細胞に対する、乳癌細胞株Hs578Tを使用する細胞遊走のグラフである。Hs578T浸潤性乳房腫瘍細胞の遊走における式I(n)の影響を、図1Aに記載されている手順を用いて、膜浸潤培養システム(MICS)チャンバを使用して試験した。実施例6に記載されているように、式I(n)は、Hs578T腫瘍細胞の遊走を著しく阻害した。

【図2】図2Aは、式I(n)の処理のない0時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。包皮線維芽細胞(Clonetics)のコンフルエント状態の培養物に $200\mu\text{l}$ のピペットチップの先端で引っかき傷を入れ、PBSで1回洗浄し、 $0\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)を含有する培地を血清不含培地に交換した。写真は、スクラッチの後必要とする時間(0、12、または24時間)で撮影され、遊走するへの間の距離をピクセル単位で測定した。図2Bは、 $5\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)で処理した0時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、 $5\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)を使用して、図2Aに記載されているように実施した。図2Cは、 $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)で処理した0時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、 $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)を使用して、図2Aに記載されているように実施した。図2Dは、式I(n)の処理のない12時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、図2Aに記載されているように実施した。図2Eは、 $5\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)で処理した12時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、 $5\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)を使用して、図2Aに記載されているように実施した。実施例7に記載されているように、式I(n)処理細胞は、遊走が低下することを示す。図2Fは、 $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)で処理した12時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、 $10\mu\text{l}/10\text{ml}$ の式I(n)を使用して、図2Aに記載されているように実施した。実施例7に記載されているように、式

I (n) 処理細胞は、遊走が低下することを示す。図 2 G は、式 I (n) の処理のない 24 時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、図 2 A に記載されているように実施した。図 2 H は、 $5 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) で処理した 24 時間における、線維芽細胞の遊走を示す、線維芽細胞を使用するインビトロスクラッチアッセイの顕微鏡写真である。実験を、 $5 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) を使用して、図 2 A に記載されているように実施した。実施例 7 に記載されているように、式 I (n) 処理細胞は、遊走が低下することを示す。

【図 3】図 3 は、遊走するへりの間の距離（ピクセル単位で測定した）対式 I (n) の投与後の時間（時間）のグラフである。実験は、図 2 に記載されているように実施した。

【図 4】図 4 A は、式 I (n) で処理していない、プレコンフルエント状態の新生児包皮線維芽細胞の顕微鏡写真である。モック処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 B は、 $5 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) で処理した、プレコンフルエント状態の新生児包皮線維芽細胞の顕微鏡写真である。処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 C は、 $10 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) で処理した、プレコンフルエント状態の新生児包皮線維芽細胞の顕微鏡写真である。処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 D は、式 I (n) で処理していない、コンフルエント状態の MDA-MB 231 乳癌細胞の顕微鏡写真である。モック処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 E は、 $5 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) で処理した、コンフルエント状態の MDA-MB 231 乳癌細胞の顕微鏡写真である。処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 F は、 $10 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) で処理した、コンフルエント状態の MDA-MB 231 乳癌細胞の顕微鏡写真である。処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 G は、式 I (n) で処理していない、プレコンフルエント状態の MDA-MB 231 乳癌細胞の顕微鏡写真である。モック処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。図 4 H は、 $5 \mu\text{l} / 10 \text{ml}$  の式 I (n) で処理した、プレコンフルエント状態の MDA-MB 231 乳癌細胞の顕微鏡写真である。処理の 24 時間後、細胞をファロイジン（アクチン—緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核—赤）で染色した。

【図 5】図 5 は、式 I (n) で処理された Hs 578 T 細胞の局所接着キナーゼ（FAK）のリン酸化を阻害することを示す、ウェスタンブロットである。pTyr 576 でリン酸化される FAK タンパク質を検出する抗体を、1:1000（Bio source Inc.（Camarillo, CA, USA）製のウサギ 抗-FAK [pTyr 576]）の希釈で使用した。実施例 9 に記載されているように、式 I (n) により、FAK [pTyr 576] のリン酸化は、濃度に依存して減少する。

【発明の具体的説明】

【0037】

本発明は、癌、神経障害、及び線維性障害の治療のための、脂質フラン、ピロール、及びチオフェン化合物、方法、ならびに組成物に関する。

【0038】

定義

特に指示しない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む本出願で使用される次の用語は、以下に与えられる定義を有する。本明細書中及び本添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに別途指示しない限り、複数の指示対象を含む。標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry 5th Ed. Vols. A and B, Springer Science+Business Media LLC, New York を含む参照著作物に見出すことができる。本

発明の実施は、特に指示がない限り、合成有機化学、質量分析、クロマトグラフィーの分離及び分析方法、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、ならびに薬理学の通常の方法を用いるであろう。有機化学の通常の方法は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition, M. B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007に含まれるものを含む。

#### 【0039】

用語「脂質フラン」は、本発明で使用する場合、少なくとも1つの分枝状、直鎖状、または環状の炭化水素基、好ましくは直鎖炭化水素鎖、より好ましくは1つ以上のエチレンまたはアセチレンの不飽和を含む直鎖炭化水素鎖を含むもので置換されフラン環を含む化合物を指す。

10

#### 【0040】

本発明で使用する場合、用語「プロドラッグ」は、宿主にインビボ投与される時、親ドラッグに変換される化合物を意味する。本発明で使用する場合、「親ドラッグ」は、本明細書に記載されるあらゆる障害を治療するのに、または宿主、通常はヒトの本明細書に記載されるあらゆる生理学的または病理学的障害に関連する、根本的な原因もしくは症状を抑制もしくは改善するのに有用である、本明細書中に記載するあらゆる化学化合物を意味する。プロドラッグを使用して、親ドラッグの特性を改良すること、または親の薬学的または薬物動態学的特性を向上させることを含む、あらゆる所望の結果を達成することができる。親ドラッグをインビボで生成するための条件の調製に選択肢を提供するプロドラッグ戦略が存在し、これらの全ては本明細書に含めるものとみなされる。プロドラッグ戦略の非限定例としては、脱着可能基、または基の脱着可能部分の共有結合、例えば、数ある中で、アシル化、リン酸化、ホスホニル化、ホスホラミデート誘導体、アミド化、還元、酸化、エステル化、アルキル化、他のカルボキシ誘導体、スルホキシもしくはスルホン誘導体、カルボニル化、または無水物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0041】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名は、特に明記されない限り、全ての光学及び立体異性体、ならびに、これらの異性体及び混合物が存在するラセミ混合物を包含すべきである。

30

#### 【0042】

治療される対象は通常、ヒトの対象である。但し、本明細書記載の方法が、哺乳類及び脊椎動物種などの他の動物に対して効果的であると理解されるべきである。より詳細には、用語対象としては、臨床前の試験に使用されるようなアッセイで使用する動物を挙げることができるが、マウス、ラット、サル、イヌ、ブタ、及びウサギ、ならびに家畜化ブタ（ブタ及び去勢ブタ）、反芻動物、ウマ、家禽、ネコ、ウシ、ネズミ、イヌなどが挙げられるがこれらに限定されない。

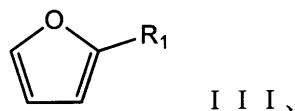
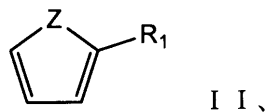
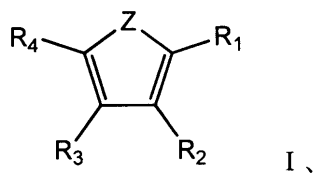
#### 【0043】

##### 活性化合物

一実施形態では、本発明は、化合物、または、かかる式 I、II、または III の化合物の、本明細書に記載されるような使用に関し、

40

## 【化 5】



10

式中、

各 Z は独立して、O、S、または  $\text{NR}_5$  であり、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、及び  $\text{R}_4$  は、同じものか、または異なるものであり、別々に水素原子、 $\text{C}_{1-35}$  アルキル基、有利には、 $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には、 $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には、 $\text{C}_{13-17}$ 、 $\text{C}_{1-35}$  アルケニル基、有利には、 $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には、 $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には、 $\text{C}_{13-17}$ 、または、 $\text{C}_{1-35}$  アルキニル基、有利には、 $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には、 $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には、 $\text{C}_{13-17}$  を表し、アルキル、アルケニル、またはアルキニル部分は、1つ以上のハロゲン（F、Cl、Br、または I、より典型的には F）で、及び／またはエポキシド（例えば、炭素鎖に二重結合した酸素）、ヒドロキシル、もしくは保護されたヒドロキシル（ $\text{OR}_5$ ）、チオール、もしくは保護されたチオール（ $\text{SR}_5$ ）、アミン（ $\text{NR}_5\text{R}_6$ ）、アルデヒド（ $-\text{CHO}$ ）、ケトン（ $-\text{COR}_5$ ）、アセチル（ $-\text{OCO}-\text{R}_5$ ）、またはエステル（ $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ ）官能基からなる群から選択される1つ以上の部分により任意に置換され、式中、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_6$  は別々に、水素原子、 $\text{C}_{1-35}$ 、より典型的には  $\text{C}_{1-20}$  アルキル基、有利には  $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には  $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には  $\text{C}_{13-17}$ 、または  $\text{C}_{1-35}$  アルケニル基、有利には  $\text{C}_{10-22}$ 、より有利には  $\text{C}_{12-20}$ 、さらに有利には  $\text{C}_{13-17}$  を表す。

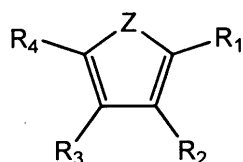
20

30

## 【0044】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I（a）を有し、

## 【化 6】



40

式中、

Z は独立して、O、S、 $\text{NR}_5$  であり、

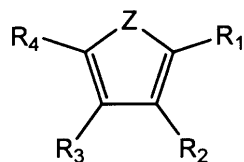
$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$  であり、

$\text{R}_4$  = 上で定義されるように任意に置換される  $\text{C}_{13-19}$  アルキルである。

## 【0045】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I（b）を有し、

【化 7】



式中、

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、R<sub>4</sub>は、以下の式の単一の二重結合を有する直鎖C<sub>9</sub> - C<sub>20</sub>不飽和アルキル鎖であり、-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、

上で定義されるように任意に置換され、

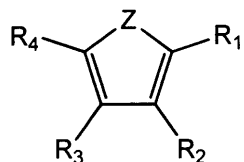
式中、

m = 6 ~ 17である。

【0046】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式I(c)を有し、

【化 8】



式中、

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、R<sub>4</sub>は、以下の式の単一の二重結合を有する直鎖C<sub>13</sub> - C<sub>19</sub>不飽和アルキル鎖であり、

、

-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、

上で定義されるように任意に置換され、

式中、

m = 10 ~ 16である。

【0047】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式I(d)を有し、

【化 9】



式中、

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、R<sub>4</sub>は、以下の式の単一の二重結合を有する直鎖C<sub>9</sub> - C<sub>20</sub>不飽和アルキル鎖であり、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>、

上で定義されるように任意に置換され、

式中、

10

20

30

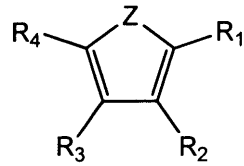
40

50

$n = 1 \sim 17$  であり、  
 $m = 1 \sim 17$  である。

【0048】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I (e) を有し、  
 【化10】



10

式中、

Z は独立して、O、S、NR<sub>5</sub> であり、

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H であり、

R<sub>4</sub> は、以下の式の単一の二重結合を有する直鎖 C<sub>13</sub> - C<sub>19</sub> 不飽和アルキル鎖であり、

、  
 $-(CH_2)_n - CH = CH (CH_2)_m CH_3$ 、

上で定義されるように任意に置換され、

式中、

$n = 1 \sim 15$  であり、

$m = 1 \sim 15$  である。

20

【0049】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I (f) を有し、  
 【化11】



30

式中、

Z は独立して、O、S、NR<sub>5</sub> であり、

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H であり、

R<sub>4</sub> は、以下の式の単一の二重結合を有する直鎖 C<sub>9</sub> - C<sub>20</sub> 不飽和アルキル鎖であり、

$-(CH_2)_m CH = CH_2$ 、

上で定義されるように任意に置換され、

式中、

$m = 7 \sim 18$  である。

【0050】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I (g) を有し、  
 【化12】

40



式中、

50

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、

R<sub>4</sub>は、以下の式の単一の二重結合を有する直鎖C<sub>13</sub> - C<sub>19</sub>不飽和アルキル鎖であり、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> CH = CH<sub>2</sub>、

上で定義されるように任意に置換され、

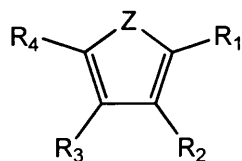
式中、

m = 11 ~ 17である。

一部の実施形態では、化合物は、以下の式I (h)を有し、

【化13】

10



式中、

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、

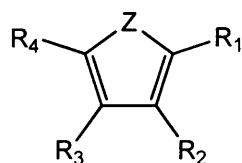
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、

R<sub>4</sub>は、上で定義されるように任意に置換された、2つ以上の二重結合を含むC<sub>9</sub> - C<sub>20</sub>アルキル鎖である。

20

一部の実施形態では、化合物は、以下の式I (i)を有し、

【化14】



式中、

30

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、

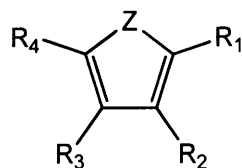
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、

R<sub>4</sub>は、上で定義されるように任意に置換された、2つ以上の二重結合を含むC<sub>13</sub> - C<sub>19</sub>アルキル鎖である。

【0051】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式I (j)を有し、

【化15】



40

式中、

Zは独立して、O、S、NR<sub>5</sub>であり、

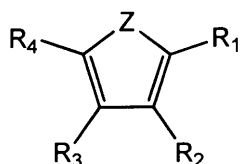
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Hであり、

R<sub>4</sub>は、上で定義されるように任意に置換される、1つ以上の三重結合を含むC<sub>9</sub> - C<sub>20</sub>アルキル鎖である。

【0052】

50

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I (k) を有し、  
【化 1 6】



式中、

Z は独立して、O、S、NR<sub>5</sub> であり、

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H であり、

R<sub>4</sub> は、上で定義されるように任意に置換される、1 つ以上の三重結合を含む C<sub>13</sub> - C<sub>19</sub> アルキル鎖である。

【0053】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I (l) を有し、  
【化 1 7】



式中、

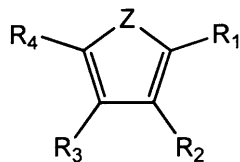
Z は独立して、O、S、NR<sub>5</sub> であり、

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H であり、

R<sub>4</sub> は、上で定義されるように任意に置換される、1 つ以上の二重結合及び 1 つ以上の三重結合を含む C<sub>9</sub> - C<sub>20</sub> アルキル鎖である。

【0054】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 I (m) を有し、  
【化 1 8】



式中、

Z は独立して、O、S、NR<sub>5</sub> であり、

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H であり、

R<sub>4</sub> は、上で定義されるように任意に置換される、1 つ以上の二重結合及び 1 つ以上の三重結合を含む C<sub>13</sub> - C<sub>19</sub> アルキル鎖である。

【0055】

代替的实施形態では、フラン、チオフェン、またはピロールは、別の複素環式または複素環式芳香族部分と縮合して、多環コア、例えば、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、またはインドールを生成することができ、これは、1 つ以上の官能基で、好ましくは 1 つ以上のアルキル、アルコキシ、ハロ、またはヒドロキシ置換基で任意に置換してよい。

【0056】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (n) を有する。

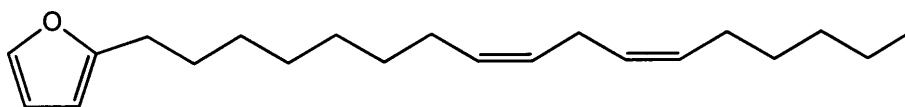
10

20

30

40

【化 1 9】

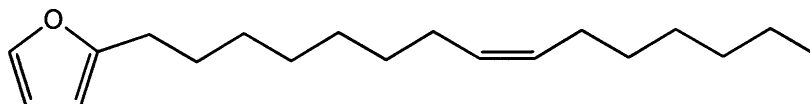


【0 0 5 7】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (o) を有する。

【化 2 0】

10

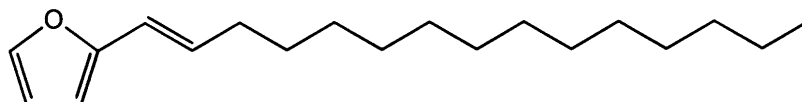


【0 0 5 8】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (p) を有する。

【化 2 1】

20

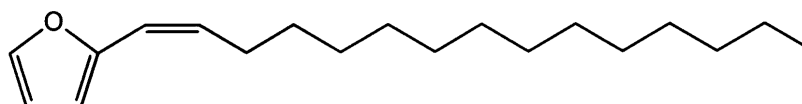


【0 0 5 9】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (q) を有する。

【化 2 2】

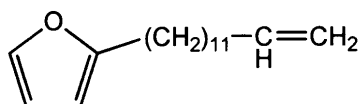
30



【0 0 6 0】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (r) を有する。

【化 2 3】

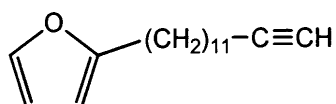


【0 0 6 1】

40

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (s) を有する。

【化 2 4】

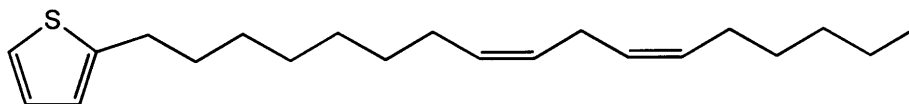


【0 0 6 2】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (t) を有する。

50

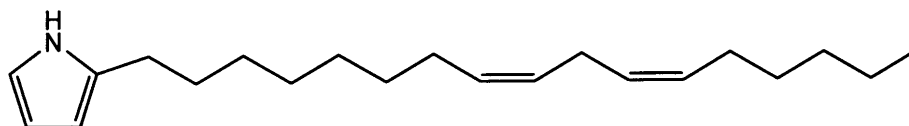
【化 2 5】



【0 0 6 3】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (u) を有する。

【化 2 6】

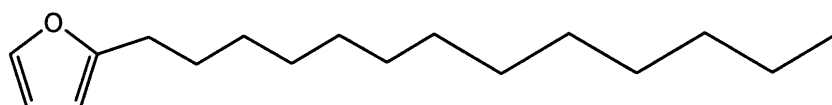


10

【0 0 6 4】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (v) を有する。

【化 2 7】

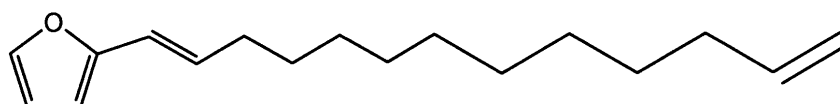


20

【0 0 6 5】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (w) を有する。

【化 2 8】

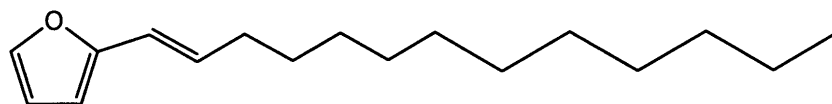


30

【0 0 6 6】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (x) を有する。

【化 2 9】

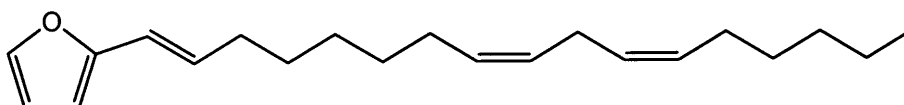


40

【0 0 6 7】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (y) を有する。

【化 3 0】

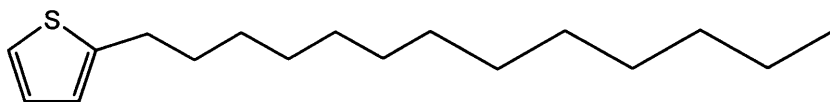


【0 0 6 8】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (z) を有する。

50

【化 3 1】

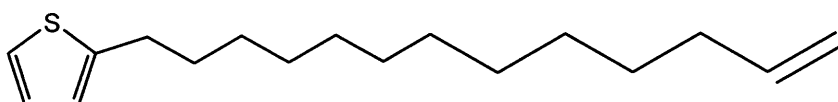


【0 0 6 9】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a a) を有する。

【化 3 2】

10

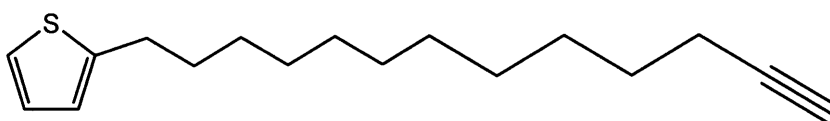


【0 0 7 0】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a b) を有する。

【化 3 3】

20

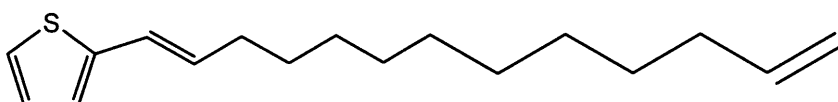


【0 0 7 1】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a c) を有する。

【化 3 4】

30

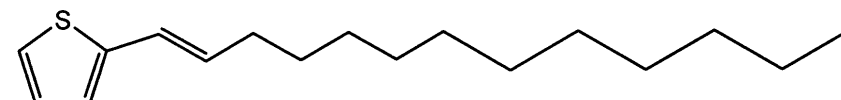


【0 0 7 2】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a d) を有する。

【化 3 5】

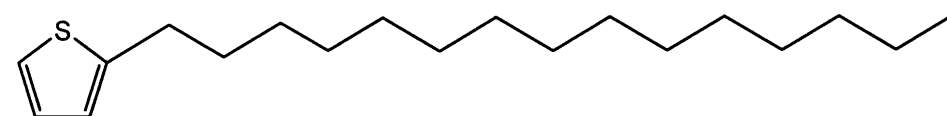
40



【0 0 7 3】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a e) を有する。

【化 3 6】

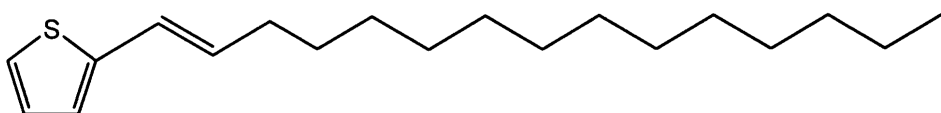


【0 0 7 4】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a f) を有する。

50

【化 3 7】

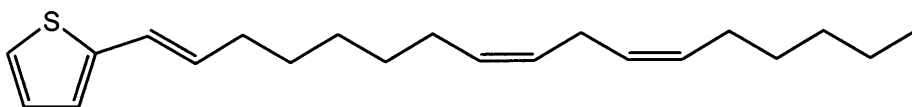


【0 0 7 5】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a g) を有する。

【化 3 8】

10

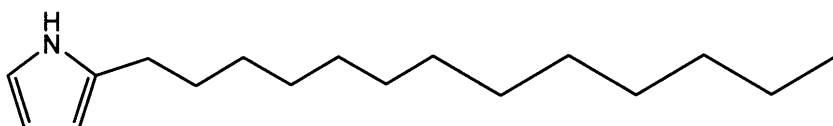


【0 0 7 6】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a h) を有する。

【化 3 9】

20

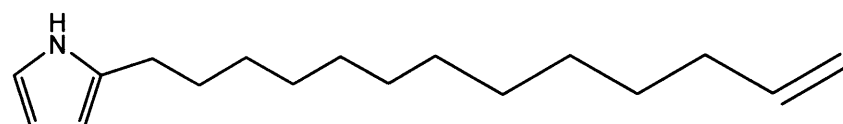


【0 0 7 7】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a i) を有する。

【化 4 0】

30

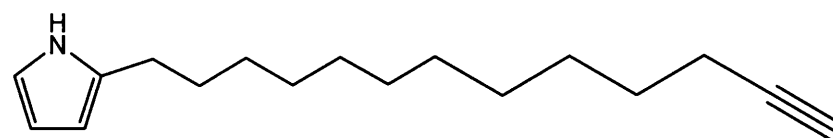


【0 0 7 8】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a j) を有する。

【化 4 1】

40

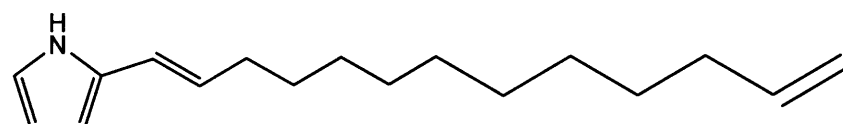


【0 0 7 9】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a k) を有する。

【化 4 2】

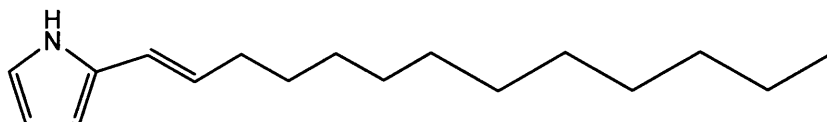
50



【0080】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (a1) を有する。

【化43】

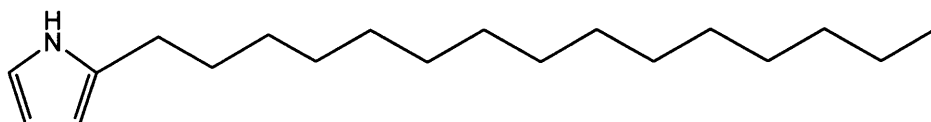


【0081】

10

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (am) を有する。

【化44】

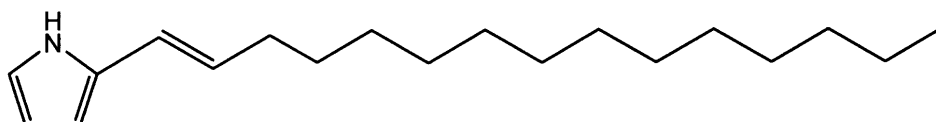


【0082】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (an) を有する。

【化45】

20

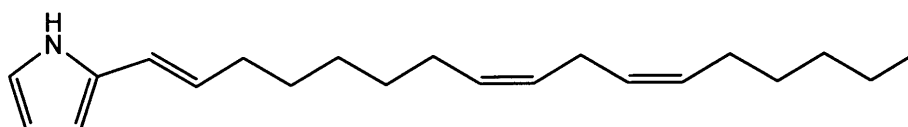


【0083】

一実施形態では、化合物は、以下の式 I (ao) を有する。

【化46】

30



【0084】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(ノナニル)フランである。

【0085】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(ドデシル)フランである。

【0086】

40

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(トリデシル)フランである。

【0087】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(テトラデシル)フランである。

【0088】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(ペンタデシル)フランである。

【0089】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(ヘキサデシル)フランである。

【0090】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-(ヘプタデシル)フランである。

【0091】

50

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（オクタデシル）フラン）である。

【0092】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（ノナデシル）フラン）である。

【0093】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（8Z-ペンタデセニル）フランである。

【0094】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（1E-ペンタデセニル）フランである。

【0095】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（1Z-ペンタデセニル）フランである。

【0096】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（12-トリデセニル）フランである。

【0097】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル）フランである。

【0098】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル）チオフェンである。

【0099】

一実施形態では、式 I の化合物は、2-（8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル）ピロールである。

【0100】

一実施形態では、式 I の化合物は、リグノセリン酸フランである。

【0101】

一実施形態では、式 I の化合物は、ラウロレイン酸フランである。

【0102】

一実施形態では、式 I の化合物は、パルミトレイン酸フランである。

【0103】

一実施形態では、式 I の化合物は、cis-バクセン酸フランである。

【0104】

一実施形態では、式 I の化合物はエルカ酸フランである。

【0105】

一実施形態では、式 I の化合物は、ネルボン酸フランである。

【0106】

一実施形態では、式 I の化合物は、アラキドン酸フランである。

【0107】

一実施形態では、式 I の化合物は、クレベニン酸フランである。

【0108】

特定のフラン、ピロロ、及びチオフェン誘導体は、特定の障害に関して、石油、電子、製薬産業で注目されている。この研究にも関わらず、本明細書に開示される活性物質を都合よく、固形腫瘍を治療するために使用できることが、驚くべきことに今発見されている。従って、本発明は、乳癌、結腸癌、肺癌、膀胱癌、腎臓癌、肝臓癌、または腭癌などの固形腫瘍を含むがこれらに限定されない、癌を治療するために使用することができる。アルツハイマー病、パーキンソン病、または認知症などの重篤な神経障害、また線維性障害を治療するために、本明細書に開示される活性化合物を使用することも知られていない。

【0109】

フラン誘導体に関しては、Kashmanらは最初に、アボカドフラン（avocadofurans）を新しい部類の植物化学物と報告している。Kashman, Y, et al., “New Compounds from Avocado Pear”, Tetrahedron, 25:4617-4631 (1969) 及びKashman, Y, et al., “Six New C17-olefinic and Acetyl

10

20

30

40

50

enic Oxygenated Compounds from Avocado Pear”, *Isr. J. Chem.*, 7: 173–176 を参照のこと。著者らは、パーシーアメリカナの果実と種子から、2-(トリデカ-12-エニル)フラン及び2-(トリデカ-12-エニル)フランを単離した。続いて、Magalhaesらは、ブラジル産のアボカドの種子 [パーシーグラティッシマガーツン (*Persea gratissima* Gartn.) (同義語パーシーアメリカナ)] のメタノール抽出液から、いくつかの他のC<sub>13</sub>モノー及び2つの不飽和側鎖を有する2-アルキルフランを同定した。Magalhaes et al., “The avocatinins—a new class of natural products”, *An. Acad. Bras. Cienc.* 42 (suppl): 45–48 (1970) を参照のこと。

10

#### 【0110】

Neemanらは、アボカド由来の8つの長鎖脂肪族化合物の群を、13種のバクテリア及び1つの酵母菌に対する活性に関して試験し、2-(トリデカ-12-エニル)フランが、枯草菌及び黄色ブドウ球菌の成長を阻害したことを報告した。Neeman, I, et al., “New antibacterial agent isolated from the avocado pear”, *Appl. Microbiol.*, 19: 470–473, (1970) を参照のこと。Murakoshiらは、カイコの幼虫、ボンビックス・モリを防ぐためのアボカドの葉由来のペルシンを酸触媒脱水することにより生成した2-(8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル)フランを試験し、300 µg/gまでの低用量の濃度で活性のないことを見出した。Murakoshi et al., *J. Appl. Entomol. Zool.* 20: 87–91 (1976) を参照のこと。Rodriguez-Saona, C. らは、アボカドフランが、摂食阻害物質として活性のあることを開示した。Rodriguez-Saona, C. et al., “Novel Antifeedant and Insecticidal Compounds from Avocado Idioblast Cell Oil”, *J. Chem. Ecol.*, 24: 867–889 (1998) を参照のこと。また、著者らは、C<sub>15</sub>及びC<sub>17</sub>の2-(アルキル)フランの合成を開示した。化合物は、THF中で適切なプロモアルカンをリチオフランとカップリングさせることにより合成した。2-(1E-ペンタデセニル)フラン及びそのZ異性体は、テトラデシルトリフェニルホスホニウムブロミドから調製されたイリドを、フルフルールとWittig反応させることにより調製して、7:3のZ及びE異性体混合物を得た。

20

30

#### 【0111】

化合物2-(8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル)フランは、以下のとおり合成した。リノール酸は、ジエチルエーテル中で臭素を使用してテトラブロミドに転化した。次に、カルボン酸は、脱炭酸して、修正Hunsdiecker反応を使用してアルキルブロミドに転化した。THF中において亜鉛粉末でジエン部分を再生すると、プロモジエンが生じた。これを、対応するアルキルヨウ化物に転化した後に、2-リチオフランでカップリングさせて、二重不飽和アバカドフランを得た。

#### 【0112】

Huber, S. R. 及びCounts, D. F. への米国特許第5, 468, 490号は、皮膚の表皮及び真皮上に有益な効果を有する脂質フラン、2-(8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル)フランとも呼ばれる17-(2-フラニル-8-11-cis-cis-ヘプタデカジエン)について開示する。Counts, D. F. 及びHuber, R. への米国特許第5, 514, 709号は、脂質フラン、2-アルキルフラン、ならびにタイプI及びIIIコラーゲンに対するそれらの特異性について開示し、これらの両方が皮膚と粘膜組織に大量に存在する。Rodriguez-Saona, C. らは、2-(ペンタデシル)フラン及び2-(ヘプタデシル)フランの合成について開示する。Rodriguez-Saona, C. et al., “Avocadofurans and Their Tetrahydrofuran Analogues: Comparison of Growth Inhibitory and Insecticidal

40

50

Activity”, J. Agric. Food Chem., 48:3642-3645 (2000)を参照のこと。Piccirilli, A. 及び Legrand, J. への米国特許出願第2004/0018258号は、アボカド由来のフラン脂質に富んだ不けん化物質を得るためのプロセスについて開示する。Msika, P. 及び Piccardi, N. への米国特許出願第2008/0219937号は、活性物質として少なくとも1つのアルキルフランを含む、脱色または明るくする作用を有する化粧品組成物の使用について開示する。Piccirilli, A. への米国特許出願第2008/0081837号は、2位がC<sub>1</sub>-C<sub>35</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>35</sub>アルケニル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>35</sub>アルキニル置換基で置換された2-アルキルフランを使用して糖尿病を予防及び/または治療するための方法について開示する。Piccirilli, A. への米国特許第7,589,121号は、肥満症の治療及び肥満症のためのアルキルフランの使用について開示する。Gorelik, L. への米国特許出願第2013/0183289号は、DNAウィルス进行治疗するための、アボカダノフランの使用について開示する。

#### 【0113】

ピロールに関しては、Taniguchi, M. への米国特許第5,082,856号が、脂質異常症及び動脈硬化を治療するためのピロールカルボン酸誘導体について開示する。著者らは、2,5-二置換及び2,4-二置換ピロールの合成について開示する。例えば、‘856特許の方法1では、ピロールを、メチルまたはエチルマグネシウムハロゲン化物と反応させ、マグネシウム塩を、塩化アシルと反応させて、2-アシルピロールを得る。前記ケトン、Wolff-Kishner還元条件において、2-アルキルピロールを得る。次に、前記2-アルキルピロールを、Grignard試薬、続いてクロロ炭酸エチルで処理して、5-アルキルピロール-2-カルボン酸エステルを得る。標準条件下で前記エステルを加水分解することにより、前記エステルは、対応するカルボン酸へと転化することができる。‘856特許の方法2では、エチルピロール-3-カルボン酸塩を、Lewis酸の存在下で塩化アシルと反応させて、5-アシル-ピロール-3-カルボン酸塩を得る。次に、得られたケトン、Wolff-Kishner還元条件において、5-アルキルピロール-3-カルボン酸塩エチルを得る。次に、標準条件下で前記エステルを加水分解することにより、前記エステルは、対応するカルボン酸へと転化することができる。

#### 【0114】

増殖抑制活性を有するミカラゾール及びミカラザール類似体は、Mohamed, Y. M. A. 及び Hansen, T. V. により開示される。Mohamed, Y. M. A. 及び Hansen, T. V., “Synthesis of mycalazol and mycalazal analogs with potent antiproliferating activities”, Pure Appl. Chem., 83(3):489-493 (2011)を参照のこと。ピロール-2-カルボキシアルデヒドを出発物質として使用して、著者らは、アルデヒドをジメチルアミンで処理して、アザフルベンを定量的収率で生成した。化合物を、n-ブチルリチウム及び過剰なn-塩化トリブチルスズで処理して、5-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピロール-2-カルボキシアルデヒドを生成した。酸塩化物を、スタンニルピロールとStilleクロスカップリング反応させて、2,5-二置換ピロールを得た。

#### 【0115】

近年、Papireddy, K. らは、プロジギニンの抗マラリア活性について開示している。この論文では、著者らは、2-アルキル化ピロール及び3-アルキル化ピロールの合成について開示した。続いて、中間体を使用して、プロジギニンの合成類似体を生成した。2-アルキル化ピロールを生成するために、ピロールを、亜鉛粉末を使用してアシル化して、2-アシルピロールを得た。2-プロパノール中還流下で、過剰なホウ化水素ナトリウムを使用して、2-アシルピロールを、対応する2-アルキル化ピロールに還元した。3-アルキル化ピロールを生成するために、ピロールを、水酸化ナトリウムの存在下で塩化フェニルスルホンで処理して、N-フェニルスルホンピロールを提供した。

三塩化アルミニウムの使用により、塩化アシルで3位におけるN-フェニルスルホニルピロールの位置選択的アシル化が可能になり、N-フェニルスルホニル-3-アシルピロールを得た。N-フェニルスルホニル-3-アシルピロールを、塩基性条件下で加水分解して、3-アシルピロールを得た。最終工程において、還流下でホウ化水素ナトリウムを使用して、3-アシルピロールを還元し、3-アルキルピロールを得た。Papireddy, K. et al., "Antimalarial Activity of Natural and Synthetic Prodigiosines", J. Med. Chem., 54: 5296-5306 (2011)を参照のこと。

#### 【0116】

チオフェン誘導体に関しては、2, 5-二置換チオフェン類似体が、潜在的抗結核性化合物として、Buu-Hoi, N. Pらにより開示されている。Buu-Hoi, N. Pらを参照のこと。

#### 【0117】

##### 同位体置換

本発明は、同位体が自然の存在割合を超える、すなわち豊富な量で、原子が所望の同位体置換された、化合物及び化合物の使用を含む。同位体は、質量数が異なる以外同じ原子番号、すなわち中性子数が異なる以外同じ陽子数を有する原子である。一般的例により、かつ限定なしに、水素の同位体、例えば、重水素 ( $^2\text{H}$ ) 及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) は、記載された構造のどこにでも使用してよい。代わりにまたは加えて、炭素の同位体、例えば、 $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  を使用してもよい。好ましい同位体置換は、薬物の性能を向上させるために、分子上の1つ以上の位置にある水素に対する重水素である。重水素は、代謝の際の結合の切断位置に ( $\alpha$ -重水素速度論的同位体効果)、または結合の切断部位に隣接して、もしくは近くに ( $\beta$ -重水素速度論的同位体効果) 結合される場合がある。

#### 【0118】

重水素などの同位体で置換することにより、例えば、インビボ半減期が長くなるか、または必要用量が低下するなどの、代謝安定性がより高くなることから生じる、特定の治療的利点を得ることができる。代謝分解の部位に、水素と重水素を置換することにより、その結合における代謝の速度を低下させるか、または代謝をなくすことができる。水素原子が存在する場合がある化合物のあらゆる位置で、水素原子は、軽水素 ( $^1\text{H}$ )、重水素 ( $^2\text{H}$ )、及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) を含む水素の同位体のいずれかである可能性がある。従って、本明細書における化合物への言及は、文脈が明らかに別途指示しない限り、全ての可能な同位体形態を含む。

#### 【0119】

用語「同位体標識化」類似体は、「重水素化類似体」、「 $^{13}\text{C}$  標識化類似体」または「重水素化/ $^{13}\text{C}$  標識化類似体」である類似体を意味する。用語「重水素化類似体」は、H-同位体、すなわち水素/軽水素 ( $^1\text{H}$ ) は、H-同位体、すなわち重水素 ( $^2\text{H}$ ) により置換される、本明細書に記載される化合物を意味する。重水素置換は、部分的、または全部である場合がある。部分的な重水素置換は、少なくとも1つの水素が、少なくとも1つの重水素により置換されることを意味する。特定の実施形態では、同位体は、関連するいかなる位置でも、同位体中90、95、または99%以上富んでいる。一部の実施形態では、所望の位置で、90、95、または99%富んでいるのは、重水素である。

#### 【0120】

##### 癌の治療的処置

癌を治療するための化合物、方法、及び組成物を提供する。癌細胞の細胞遊走を阻害するための、改良された化合物、方法、及び組成物を提供する。浸潤癌を阻害する、改良された化合物、方法、及び組成物を提供する。異常な細胞増殖を阻害するための、改良された化合物、方法、及び組成物を提供する。一実施形態では、癌は固形腫瘍である。一実施形態では、固形腫瘍は非皮膚腫瘍である。

#### 【0121】

本発明の一実施形態では、癌の治療のための化合物は、本明細書に記載されるような式

10

20

30

40

50

I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される。一非限定的実施例では、癌は、本明細書に記載されるような式I(a)、式I(b)、式I(c)、式I(d)、式I(e)、式I(f)、式I(g)、式I(h)、式I(i)、式I(j)、式I(k)、式I(l)、式I(m)、式I(n)、式I(o)、式I(p)、式I(q)、式I(r)、式I(s)、式I(t)、式I(u)、式I(v)、式I(w)、式I(x)、式I(y)、式I(z)、式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)、式I(ae)、式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)、式I(ak)、式I(al)、式I(am)、式I(an)、もしくは式I(ao)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療

10

#### 【0122】

本発明によれば、活性成分は植物抽出物の混合物または組み合わせとして提供されず、その代わりに活性成分は高度に純粋な形態で送達される。一実施形態では、本発明は、非皮膚由来の腫瘍または障害である、固形腫瘍の治療のための剤形であり、活性化合物は、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。代替的实施形態では、剤形は、2つ以上の活性成分を有し、前記活性成分の1つのみが、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される。さらなる代替的实施形態では、剤形は、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される、1つ以上の活性成分を有し、各活性化合物は、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。

20

#### 【0123】

さらに、本明細書に記載される活性化合物を投与することを含む、対象において固形腫瘍の成長を低下させる方法が、本明細書で提供される。腫瘍は、原発性腫瘍または転移性腫瘍である場合がある。一態様では、固形腫瘍は、例えば、肺癌（肺腺癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、大細胞癌、細気管支肺胞上皮癌、非扁平上皮細胞癌、小細胞癌、中皮腫を含む）；乳癌（腺癌、小葉癌、炎症性乳癌、明細胞癌、粘液性癌腫、漿膜腔乳癌を含む）；結腸直腸癌（結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）；肛門癌；膀胱癌（膀胱腺癌、膀胱島細胞癌、神経内分泌腫瘍を含む）；前立腺癌；前立腺腺癌；卵巢癌（卵巢上皮癌または漿液性腫瘍、子宮内膜腫瘍、及び粘液性嚢胞腺癌を含む表層上皮性一間質性腫瘍、性索間質性腫瘍）；肝臓及び胆管癌（肝癌、胆管癌、血管腫を含む）；食道癌（食道腺癌及び扁平上皮細胞癌を含む）；口腔及び口咽頭扁平上皮細胞癌；唾液腺腺様嚢胞癌；膀胱癌、膀胱癌腫；子宮の癌腫（子宮内膜腺癌、子宮乳頭漿液性癌、子宮明細胞癌、子宮肉腫、及び平滑筋肉腫、ミューラー管混合腫瘍を含む）；神経膠腫、神経膠芽腫、髓芽腫、及び他の脳の腫瘍；腎臓癌（腎細胞癌、明細胞癌、ウィルムス腫瘍を含む）；頭及び頸の癌（扁平上皮癌を含む）；胃の癌（胃癌、胃腺癌、消化管間質性腫瘍）；精巣癌；胚細胞腫瘍；神経内分泌腫瘍；子宮頸癌；消化管、乳房、及び他の器官のカルチノイド；印環細胞癌；肉腫、線維肉腫、血管腫、血管腫症、血管周囲細胞腫、偽血管腫様間質過形成、筋線維芽細胞腫（myofibroblastoma）、線維腫症、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、脂肪腫、血管脂肪腫、顆粒細胞腫、神経線維腫、神経鞘腫、血管肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、または悪性黒色腫を含む間葉性腫瘍である。一実施形態では、固形腫瘍は、例えば、結腸腫瘍、卵巢腫瘍、肺腫瘍、食道腫瘍、乳房腫瘍、前立腺腫瘍、癌腫である。本発明の一実施形態では、癌は、本明細書に記載されるような式I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される化合物で治療する。一非限定的実施例では、癌は、本明細書に記載されるような式I(a)、式I(b)、式I(c)、式I(d)、式I(e)、式I(f)、式I(g)、式I(h)、式I(i)、式I(j)、式I(k)、式I(l)、式I(m)、式I(n)、式I(o)、式I(p)、式I(q)、式I(r)、式I(s)、式I(t)、式I(u)、式I(v)、式I(w)、式I(x)、式I(y)、式I(z)、式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)、式I(ae)、式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)、式I(ak)、式I(al)、式I(am)、式I(an)、もしくは式I(ao)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療

30

40

50

y)、式 I (z)、式 I (aa)、式 I (ab)、式 I (ac)、式 I (ad)、式 I (ae)、式 I (af)、式 I (ag)、式 I (ah)、式 I (ai)、式 I (aj)、式 I (ak)、式 I (al)、式 I (am)、式 I (an)、もしくは式 I (ao)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療される。

#### 【0124】

一実施形態では、癌は浸潤性乳癌である。浸潤性乳癌は、最初の部位（乳管または小葉のいずれか）から周囲の乳房組織へと広がり、あるいはリンパ節及び／または身体の一部へと広がる。従って、浸潤性乳癌は、予後が、非浸潤性乳癌である乳管上皮内癌（DCIS）より悪い。生検の際に取り出した組織を見るために顕微鏡を使用して、病理医は、生検の分析を通して腫瘍がDCISか浸潤性乳癌かを判定することができる。最も一般的なタイプは、浸潤性腺癌（浸潤する腺癌、及びより一般的でないのは、特別なタイプでない浸潤癌または特に指定のない浸潤癌とも呼ばれる）である。浸潤性腺癌は、全ての乳癌の50～75%を占める。浸潤性小葉癌は、最も一般的なタイプに次ぐものであり、症例の約10～15パーセントを占める。管状癌及び粘液性（コロイド）癌は、予後が良好な傾向にある、より一般的でないタイプの浸潤性乳癌である。本発明の一実施形態では、乳癌は、本明細書に記載されるような式 I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される化合物で治療する。一非限定的実施例では、乳癌は、本明細書に記載されるような式 I (a)、式 I (b)、式 I (c)、式 I (d)、式 I (e)、式 I (f)、式 I (g)、式 I (h)、式 I (i)、式 I (j)、式 I (k)、式 I (l)、式 I (m)、式 I (n)、式 I (o)、式 I (p)、式 I (q)、式 I (r)、式 I (s)、式 I (t)、式 I (u)、式 I (v)、式 I (w)、式 I (x)、式 I (y)、式 I (z)、式 I (aa)、式 I (ab)、式 I (ac)、式 I (ad)、式 I (ae)、式 I (af)、式 I (ag)、式 I (ah)、式 I (ai)、式 I (aj)、式 I (ak)、式 I (al)、式 I (am)、式 I (an)、もしくは式 I (ao)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療される。

#### 【0125】

一実施形態では、本明細書に記載される活性化合物を投与することを含む、皮膚癌を治療する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、皮膚癌は、扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌などの全ての非黒色腫皮膚癌からなる群から選択される。一実施形態では、皮膚癌は悪性黒色腫である。本発明の一実施形態では、皮膚癌は、本明細書に記載されるような式 I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される化合物で治療する。一非限定的実施例では、皮膚癌は、本明細書に記載されるような式 I (a)、式 I (b)、式 I (c)、式 I (d)、式 I (e)、式 I (f)、式 I (g)、式 I (h)、式 I (i)、式 I (j)、式 I (k)、式 I (l)、式 I (m)、式 I (n)、式 I (o)、式 I (p)、式 I (q)、式 I (r)、式 I (s)、式 I (t)、式 I (u)、式 I (v)、式 I (w)、式 I (x)、式 I (y)、式 I (z)、式 I (aa)、式 I (ab)、式 I (ac)、式 I (ad)、式 I (ae)、式 I (af)、式 I (ag)、式 I (ah)、式 I (ai)、式 I (aj)、式 I (ak)、式 I (al)、式 I (am)、式 I (an)、もしくは式 I (ao)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療される。

#### 【0126】

特定の態様では、薬学的有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む、癌細胞または前癌病変の拡大、増殖、または活性化を治療及び／または予防するための化学療法として、それを必要とする患者に使用するための化合物、方法、及び組成物が提供される。特定の態様では、薬学的有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む、癌細胞転移または浸潤を治療及び／または予防するための化学療法として、それを必要とする患者に使用するための化合物、方法、及び組成物が提供される。特定の実

施形態では、薬学的有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む、癌細胞遊走を治療及び／または予防するための化学療法として、それを必要とする患者に使用するための化合物、方法、及び組成物が提供される。特定の実施形態では、薬学的有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む、癌細胞の細胞骨格の再構成を治療及び／または予防するための化学療法として、それを必要とする患者に使用するための化合物、方法、及び組成物が提供される。

#### 【0127】

本発明の一実施形態では、98%を超える純度を有する式Iの化合物（複数可）は、皮膚の癌病変を治療するための薬剤として、局所適用のための賦形剤（複数可）と組み合わせられる。一実施形態では、局所適用のための式Iの化合物の量は、約0.1%～約100%の範囲に及ぶ。一実施形態では、局所適用のための式Iの化合物の量は、約1%～約10%の範囲に及ぶ。別の実施形態では、局所適用のための式Iの化合物の量は、約1%～約5%の範囲に及ぶ。本発明の一実施形態では、賦形剤は天然または合成由来の油である。一実施形態では、皮膚の癌としては、非黒色腫皮膚癌、扁平上皮細胞癌、及び基底細胞癌が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0128】

##### 前癌病変の治療的処置

日光角化症（AKs）は、主として過度の紫外線（UV）暴露により生じる、扁平上皮癌（SCC）、及び他の皮膚の悪性腫瘍を発症するリスクの増加を予告する一般的な皮膚病変である。それらは、主に色白の個体に見られ、増加する免疫抑制の問題である。日光角化症（AKs）は、自然に消失するか、安定を保つか、または浸潤性SCCへと変化する可能性がある。

#### 【0129】

一実施形態では、本明細書に記載される活性化合物を投与することを含む、皮膚の前癌病変を治療及び／または予防する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、皮膚の前癌病変は、日光角化症及び白斑症などの全ての前癌病変からなる群から選択される。本発明の一実施形態では、皮膚の前癌病変の治療のための化合物は、本明細書に記載されるような式I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される。一非限定的実施例では、皮膚の前癌病変は、本明細書に記載されるような式I（a）、式I（b）、式I（c）、式I（d）、式I（e）、式I（f）、式I（g）、式I（h）、式I（i）、式I（j）、式I（k）、式I（l）、式I（m）、式I（n）、式I（o）、式I（p）、式I（q）、式I（r）、式I（s）、式I（t）、式I（u）、式I（v）、式I（w）、式I（x）、式I（y）、式I（z）、式I（aa）、式I（ab）、式I（ac）、式I（ad）、式I（ae）、式I（af）、式I（ag）、式I（ah）、式I（ai）、式I（aj）、式I（ak）、式I（al）、式I（am）、式I（an）、もしくは式I（ao）、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療される。

#### 【0130】

本発明によれば、活性成分は植物抽出物の混合物または組み合わせとして提供されず、その代わりに活性成分は高度に純粋な形態で送達される。一実施形態では、本発明は、前癌病変の治療のための剤形であり、活性化合物が、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。代替的实施形態では、剤形は、2つ以上の活性成分を有し、前記活性成分の1つのみが、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される。さらなる代替的实施形態では、剤形は、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される、1つ以上の活性成分を有し、各活性化合物は、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。

#### 【0131】

本発明の一実施形態では、98%を超える純度を有する式Iの化合物（複数可）は、皮膚の癌病変を治療するための薬剤として、局所適用のための賦形剤（複数可）と組み合わせる。一実施形態では、局所適用のための式Iの化合物の量は、約0.1%～約100%の範囲に及ぶ。一実施形態では、局所適用のための式Iの化合物の量は、約1%～約10%の範囲に及ぶ。別の実施形態では、局所適用のための式Iの化合物の量は、約1%～約5%の範囲に及ぶ。本発明の一実施形態では、賦形剤は天然または合成由来の油である。一実施形態では、前癌病変としては、日光角化症及び白斑症が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、前癌性変は白斑症である。

#### 【0132】

##### 癌の併用療法

本発明の一態様では、本明細書に開示される化合物は有益に、有益な、付加的、または相乗効果を求めて、別の治療レジメンと組み合わせて投与することができる。

#### 【0133】

一実施形態では、本発明の化合物／方法は、癌を治療するための別の治療法と組み合わせて使用する。一部の実施形態では、化合物は、対象に他の化学療法剤と組み合わせて投与することができる。都合がよければ、本明細書に記載される化合物は、治療レジメンを簡略化するために、別の化学療法剤と同時に投与することができる。一部の実施形態では、化合物及び他の化学療法剤は、単一製剤で提供することができる。一実施形態では、本明細書に記載される化合物の使用は、他の薬剤と共に治療管理体制に組み込まれる。かかる薬剤としては、タモキシフェン；ミダゾラム；レトロゾール；ボルテゾミブ；アナストロゾール；ゴセレリン；mTOR阻害剤；PI3キナーゼ阻害剤；二重mTOR-PI3K阻害剤；MEK阻害剤；RAS阻害剤；ALK阻害剤、HSP阻害剤（例えば、HSP70及びHSP90阻害剤、またはこれらの組み合わせ）、BCL-2阻害剤；アポトーシス誘導化合物；MK-2206、GSK690693、ペリホシン、（KRX-0401）、GDC-0068、トリシリピン、AZD5363、ホノキオール、PF-04691502、及びミルテフォシンを含むがこれらに限定されないAKT阻害剤；ニボルマブ、CT-011、MK-3475、BMS936558及びAMP-514を含むがこれらに限定されないPD-1阻害剤；もしくはP406、ドビチニブ（Dovitinib）、キザルチニブ（Quizartinib）（AC220）、アムバチニブ（Amuvatinib）（MP-470）、タンデュチニブ（Tandutinib）（MLN518）、ENMD-2076、及びKW-2449を含むがこれらに限定されないFLT-3阻害剤；またはそれらの組み合わせを挙げることができるが、これらに限定されない。mTOR阻害剤の例としては、ラパマイシン及びその類似体、エベロリムス（アフィニトール）、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス、ならびにデフォロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。PI3キナーゼ阻害剤の例としては、ワートマニン、デメトキシビリジン、ペリホシン、イデラリシブ（idelalisib）、PX-866、IPI-145、BAY80-6946、BEZ235、RP6503、TGR1202（RP5264）、MLN1117（INK1117）、Pictilisib、Buparlisib、SAR245408（XL147）、SAR245409（XL765）、Palomid529、ZSTK474、PWT33597、RP6530、CUDC-907、及びAEZS-136が挙げられるが、これらに限定されない。MEK阻害剤の例としては、タメチニブ、セルメチニブ、MEK162、GDC-0973（XL518）、及びPD0325901が挙げられるが、これらに限定されない。RAS阻害剤の例としては、Reolysin及びsiG12D LODERが挙げられるが、これらに限定されない。ALK阻害剤の例としては、クリゾチニブ、AP26113、及びLDK378が挙げられるが、これらに限定されない。HSP阻害剤としては、ゲルダナマイシンまたは17-N-アシルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17AAG）、及びラディシコールが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0134】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、メシル酸イマチニブ（Gleeva

10

20

30

40

50

c (商標))、ダサチニブ (Spry cel (商標))、ニロチニブ (Tasigna (商標))、ボスチニブ (Bosulif (商標))、トラスツズマブ (Herceptin (商標))、ペルツズマブ (Perjeta (商標))、ラパチニブ (Tykerb (商標))、ゲフィチニブ (Iressa (商標))、エルロチニブ (Tarceva (商標))、セツキシマブ (Erbix (商標))、パニツムマブ (Vectibix (商標))、バンデタニブ (Caprelsa (商標))、ベムラフェニブ (Zelboraf (商標))、ボリノスタット (Zolanza (商標))、ロミデプシン (Istodax (商標))、ベキサロテン (Tagretin (商標))、アリトレチノイン (Panretin (商標))、トレチノイン (Vesanoide (商標))、カルフィルゾミブ (Kyprolis (商標))、プララトレキサート (Folotylin (商標))、ベバシズマブ (Avastin (商標))、ジブーアフリベルセプト (Zaltrap (商標))、ソラフェニブ (Nexavar (商標))、スニチニブ (Sutent (商標))、パゾパニブ (Votrient (商標))、レゴラフェニブ (Stivarga (商標))、及びカボザンチニブ (Cometriq (商標))、ピンクリスチン (ONCOVIN (商標)) またはリボソームピンクリスチン (Marqibo (商標))、ダウノルビシン (ダウノマイシンまたは Cerubidine (商標)) またはドキソルビシン (アドリアマイシン)、シタラビン (シトシンアラビノシド、ARA-C、または Cytosar (商標))、L-アスパラギナーゼ (Elspar (商標)) または PEG-L-アスパラギナーゼ (ペガスパルガーゼまたは Oncaspar (商標))、エトポシド (VP-16)、テニポシド (VUMON (商標))、6-メルカプトプリン (6-MP または Purinethol (商標))、メトトレキサート、シクロホスファミド (Cytosan (商標))、プレドニゾン、デキサメタゾン (Decadron)、イマチニブ (Gleevec (商標))、ダサチニブ (Spry cel (商標))、ニロチニブ (Tasigna (商標))、ボスチニブ (Bosulif (商標))、及びボナチニブ (Iclusig (商標)) から選択されるが、これらに限定されない化学療法剤と組み合わせることができる。さらなる好適な化学療法剤の例としては、1-デヒドロテストステロン、5-フルオロウラシルデカルバジン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アクチノマイシン D、アドリアマイシン、アルデスロイキン、アルキル化剤、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、アントラマイシン (AMC)、抗有糸分裂剤、cis-ジクロロジアミン白金 (II) (DDP) シスプラチン、ジアミノジクロロ白金、アントラサイクリン、抗生物質、代謝拮抗物質、アスパラギナーゼ、BCG Live (膀胱内)、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸ベタメタゾン、ピカルタミド、硫酸ブレオマイシン、ブスルファン、ロイコウオリンカルシウム、カリケアマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、ロムスチン (CCNU)、カルムスチン (BSNU)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、コルヒチン、結合型エストロゲン、シクロホスファミド、シクロ、シタラビン、シタラビンは、サイトカラシン B、シトキサン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダクチノマイシンは、(以前のアクチノマイシン)、ダウニルビシン塩酸塩、クエン酸ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ジブロモマンニトール、ジヒドロキシアントラシンジオン、ドセタキセル、メシル酸ドラセトロン、ドキソルビシン塩酸塩、ドロナビノール、大腸菌 L-アスパラギナーゼ、エメチン、エボエチン-α、エルウィニア L-アスパラギナーゼ、エストロゲンエステル、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、臭化エチジウム、エチニルエストラジオール、エチドロネート、エトポシドシトロボラムファクター、リン酸エトポシド、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルコナゾール、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォリン酸、ゲムシタビン塩酸塩、グルココルチコイド、ゴセレリン酢酸塩、グラミシジン D、グラニセトロン塩酸塩、ヒドロキシ尿素、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、インターフェロン α-2b は、イリノテカン塩酸塩、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール塩酸塩、リドカイン、ロムスチン、メイタンシノイド、メクロレタミン塩酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン塩酸塩、メル

10

20

30

40

50

カプチプリン、メスナ、メトトレキサート、メチルテストステロン、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、酢酸オクトレオチド、オランダセトロン塩酸塩、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペントスタチン、ピロカルピン塩酸塩、プリマイシン、カルムスチンインプラント入りポリフェプロサン20、ポルフィマーナトリウム、プロカイン、プロカルバジン塩酸塩、プロプラノロール、リツキシマブ、サルグラモスチム、ストレプトゾトシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、テノポシド、テストラクトン、テトラカイン、チオエパクロラムブシル、チオグアニン、チオテパ、トポテカン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、トラスツズマブ、トレチノイン、バルルピシン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、ベバシズマブ、スチニブ、ソラフェニブ、2-メトキシエストラジオールまたは2ME2、フィナスネート、パタラニブ、バンデタニブ、アフリバーセプト、ボロキシマブ、エタラシズマブ(MEDI-522)、シレンジチド、エルロチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、トラスツズマブ、ドビチニブ(Dovitinib)、フィギツムマブ、アタシセプト、リツキシマブ、アレムツズマブ、アルデスロイキン、アトリズマブ、トシリズマブ、テムシロリムス、エベロリムス、ルカツムマブ、ダセツズマブ、HLL1、hN901-DM1、アチプリモド、ナタリズマブ、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、マリゾミブ、タネスピマイシン、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩、ベリノスタット、パノビノスタット、マバツムマブ、レクサツムマブ、デュラネルミン、ABT-737、オブリメルセン、プリチデプシン(plitidepsin)、タルマピモド(talmapimod)、P276-00、エンザスタウリン、チピファルニブ、ペリホシン、イマチニブ、ダサチニブ、レナリドミド、サリドマイド、シンバスタチン、及びセレコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0135】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、別の化学療法剤を用いた治療に先だって、別の化学療法剤を用いた治療中に、別の化学療法剤を投与した後に、またはそれらの組み合わせで、対象に投与する。

#### 【0136】

本発明の一態様では、本明細書に開示される化合物は有益に、放射線療法、化学療法、または他の治療薬を伴うあらゆる治療レジメンと組み合わせて投与することができる。

#### 【0137】

#### 神経障害

本明細書に開示される化合物のさらなる治療的使用としては、神経障害の治療及び／または予防における使用が挙げられる。これらは、細胞組織の変形が共通項である、アルツハイマー病及びパーキンソン病などの認知障害から、剥脱性緑内障などの目の疾患にまで及ぶ。一実施形態では、有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む、神経障害を治療する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、神経障害は、アルツハイマー病である。一実施形態では、神経障害は、パーキンソン病である。一実施形態では、神経障害は、筋萎縮性側索硬化症である。一実施形態では、神経障害は、浮腫、障害、または外傷から生じる、中枢または末梢神経系の損傷、機能不全、または合併症である。一実施形態では、神経障害は、多発性硬化症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、神経障害性疼痛、または脊髄損傷である。本発明の一実施形態では、神経障害の治療のための化合物は、本明細書に記載されるような式I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される。一非限定的実施例では、神経障害は、本明細書に記載されるような式I(a)、式I(b)、式I(c)、式I(d)、式I(e)、式I(f)、式I(g)、式I(h)、式I(i)、式I(j)、式I(k)、式I(l)、式I(m)、式I(n)、式I(o)、式I(p)、式I(q)、式I(r)、式I(s)、式I(t)、式I(u)、式I(v)、式I(w)、式I(x)、式I(y)、式I(z)、式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)、式

I (a e)、式 I (a f)、式 I (a g)、式 I (a h)、式 I (a i)、式 I (a j)、式 I (a k)、式 I (a l)、式 I (a m)、式 I (a n)、もしくは式 I (a o)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療される。

#### 【0138】

本発明によれば、活性成分は植物抽出物の混合物または組み合わせとして提供されず、その代わりに活性成分は高度に純粋な形態で送達される。一実施形態では、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び認知症などの神経障害の治療のための剤形であり、活性化合物が、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。代替的实施形態では、剤形は、2つ以上の活性成分を有し、前記活性成分の1つのみが、本明細書に記載されるような式 I、II、または III の化合物から選択される。さらなる代替的实施形態では、剤形は、本明細書に記載されるような式 I、II、または III の化合物から選択される、1つ以上の活性成分を有し、各活性化合物は、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。さらなる代替的实施形態では、剤形は、本明細書に記載されるような式 I、II、または III の化合物から選択される、1つ以上の活性成分を有し、各活性化合物は、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。

#### 【0139】

#### 神経障害の併用療法

本発明の一態様では、本明細書に開示される化合物は有益に、神経障害を治療するための、有益な、付加的、または相乗効果を求めて、1つ以上の追加の治療法と組み合わせて投与することができる。治療法の組み合わせは、本明細書に記載されるような化合物を、神経障害を治療するために使用される治療薬で使用するを含む場合がある。神経障害の治療に使用される治療法としては、Abstral、Aggrenox、Aggrenox、Ampyra、Amrix、Anexsia、Apokyn、Aptiom、ARICEPT、Avinza、Avonex、Axert、Axona、Banzel、Bottox、Bromfenac、Butrans、Cambia、Carbaglu、Carbatrol、Cenestin、Cialis、Clonazepam、Comtan、Copaxone、Cuvposa、Cylert、Depakote、Durezol、Edluar、Eliquis、Embeda、Exalgo、Exelon、Exparel、Extavia、Fetzima、Focalin、Frova、Fycompa、Galzin、Gralise、Hetlioz、Horizant、Imitrex、Intermezzo、Intuniv、Invega、Iontocaine、Kadian、Kapvay、Levetiracetam、Lamictal、Lazanda、Levitra、Lidoderm Patch、Lunesta、Lupron Depot、Lusedra、Lyrica、Maxalt、Metadate CD、Migranal、Mirapex、Myobloc、Naltrexone HCl、Namenda、Neupro、Neurontin、NORCO tablets、Northera、Novantrone、Nucynta、Nuedexta、Nuvigil、Nymalize、Onfi、Onsolis、Oxecta、Oxtellar XR、Oxycodone及びAspirin、Poicor、Potiga、Pramipexole、Quadramet、Quillivant XR、Qutenza、Rebif、Redux、Relpax、Reminyl、Requip、Rilutek、Rozerem、Sabril、Selegiline、Silenor、Sonata、Sprix、Stavzor、Strattera、Subsys、Tasmar、Tegretol、Tivorbex、Topamax、Trileptal、Trokendi XR、Tysabri、Ultracet、Ultraject、VERSED、Viibryd、Vimpat、Vivitrol、Vpriv

、Vyvanse、Xenazine、Xifaxan、Xyrem、Zanaflex、Zipsor、Zohydro ER、Zomig、Zonegran、ならびにZubsoolvが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0140】

##### 線維性障害

一実施形態では、有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む、線維性障害を治療及び／または予防する方法が、本明細書で提供される。

#### 【0141】

一実施形態では、線維性障害は、外科的癒着、変形性関節症、または目に見える皮膚の癒着、及び関節リウマチである。一実施形態では、本明細書に記載される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、アテローム性動脈硬化症もしくは動脈硬化などの心臓血管線維性障害、肝臓線維性障害、腎臓線維性障害、肺線維性障害、または歯根膜線維性障害を治療する方法が、本明細書で提供される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、過剰なコラーゲン及びエラスチン沈着を伴う疾患を治療及び／または予防するために使用することができる。さらなる実施形態では、線維性障害は、皮膚ケロイド形成、進行性全身性硬化症、肝硬変、特発性及び薬物誘発性肺線維症、慢性移植片対宿主病、強皮症（局所的及び全身的）、ペイロニー病、薬物誘発性の陰茎の繊維症、膀胱鏡検査後の尿道狭窄症、手術後の内部癒着、骨髄線維症、ならびに特発性及び薬物誘発性後腹膜線維症からなる群から選択される。本発明の一実施形態では、線維性障害の治療のための化合物は、本明細書に記載されるような式I、II、もしくはIIIの化合物、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグから選択される。一非限定的実施例では、線維性障害は、本明細書に記載されるような式I (a)、式I (b)、式I (c)、式I (d)、式I (e)、式I (f)、式I (g)、式I (h)、式I (i)、式I (j)、式I (k)、式I (l)、式I (m)、式I (n)、式I (o)、式I (p)、式I (q)、式I (r)、式I (s)、式I (t)、式I (u)、式I (v)、式I (w)、式I (x)、式I (y)、式I (z)、式I (aa)、式I (ab)、式I (ac)、式I (ad)、式I (ae)、式I (af)、式I (ag)、式I (ah)、式I (ai)、式I (aj)、式I (ak)、式I (al)、式I (am)、式I (an)、もしくは式I (ao)、または薬学的に許容される、それらの組成物、塩、同位体類似体、もしくはプロドラッグで治療される。

#### 【0142】

本発明によれば、活性成分は植物抽出物の混合物または組み合わせとして提供されず、その代わりに活性成分は高度に純粋な形態で送達される。一実施形態では、本発明は、線維性障害の治療のための剤形であり、活性化合物が、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。代替的实施形態では、剤形は、2つ以上の活性成分を有し、前記活性成分の1つのみが、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される。さらなる代替的实施形態では、剤形は、本明細書に記載されるような式I、II、またはIIIの化合物から選択される、1つ以上の活性成分を有し、各活性化合物は、充填剤、安定剤、または他の不活性成分を考慮せずに、少なくとも96%、97%、98%、または99%の純度を有する。

#### 【0143】

##### 線維性の併用療法

本発明の一態様では、本明細書に開示される化合物は有益に、有益な、付加的、または相乗効果を提供するために、線維性障害を治療するために使用される1つ以上の治療法と組み合わせて投与することができる。線維性障害の治療に使用される治療法としては、プレドニゾン、シクロフォスアミド (Cytoxan (商標))、アザチオプリン (Imuran (商標))、N-アセチルシステイン (NAC) 及びピルフェニドン (Esbriet (商標))、Pirfenex (商標)、Pirespa (商標)) などのコルチコステロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0144】

医薬組成物及び剤形

一態様では、本発明は、薬学的有効量の本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を提供する。

## 【0145】

本明細書で提供される化合物は、医薬療法のために治療の有効量で投与される。投与される化合物の量は通常、個々の患者の治療される状態、選択される投与経路、投与される化合物、年齢、体重、及び反応、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況に照らして、内科医により決定されるであろう。

## 【0146】

本明細書で提供される薬学的組成物は、経口、非経口、局所、経直腸、皮下、静脈内、筋肉内、及び経鼻を含む種々の経路により、かかる投与に好適な薬学的担体と投与することができる。一実施形態では、化合物は、放出制御製剤で投与される。

## 【0147】

経口投与のための組成物は、バルク溶液もしくは懸濁液またはバルク粉末の形態をとる場合がある。通常は、組成物は、正確な投薬を容易にするために、単位剤形で提供される。用語「単位剤形」は、人間被験者、及び他の哺乳類に対する単位用量として好適な物理的に分離した単体を意味し、各単体は、好適な薬学的賦形剤と共同して、望ましい治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性物質を含む。典型的な単位剤形としては、予め充填された、予め計量された液体組成物のアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合、ピル、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。かかる組成物の場合、化合物は通常、小量成分（非限定例として、約0.1～約50重量%、または好ましくは約1～約40重量%）であり、残部が所望の剤形を形成するのに役立つ種々の賦形剤または担体及び加工助剤である。一実施形態では、化合物は約1重量%～約10重量%で存在する。

## 【0148】

局所投与用組成物は、エマルション、クリーム、ローション、溶液、無水スティック、血清などの形態をとる場合がある。組成物は、約0.1重量%～約50重量%の式Iの化合物（複数可）を含む場合がある。一実施形態では、組成物は、約0.1重量%～約10重量%の式Iの化合物（複数可）を含む場合がある。

## 【0149】

経口投与に適した液体形態としては、好適なバッファーを有する水性または非水賦形剤、懸濁及び分配剤、着色剤、香料などを挙げてよい。固体形態は、次の成分、微結晶セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくは乳糖などの賦形剤；アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；もしくはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香料のような着香剤；または類似した性質の化合物のいずれかが挙げられる。

## 【0150】

注射用組成物は通常、注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸塩－緩衝生理食塩水、または当該技術分野で公知の他の注射用担体を主成分とする。

## 【0151】

経口投与または注射用組成物のための上記成分は、単に代表的なものである。他の材料及び加工技術などは、Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaに記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0152】

本発明の化合物は、持続放出形態で、または持続放出薬物送達システムから投与することもできる。代表的持続放出材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

## 【0153】

特定の実施形態では、製剤は水を含む。別の実施形態では、製剤はシクロデキストリン誘導体を含む。特定の実施形態では、製剤はヘキサプロピル-β-シクロデキストリンを含む。より特定の実施形態では、製剤はヘキサプロピル-β-シクロデキストリンを（水中で10～50%）含む。

## 【0154】

本発明はまた、薬学的に許容される、本発明の化合物の化合物酸付加塩を含む。薬学的に許容される塩を調製するために使用される酸は、無害の酸付加塩、すなわち、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素、硝酸、硫酸、重硫酸、リン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、パラートルエンスルホン酸などの薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

10

## 【0155】

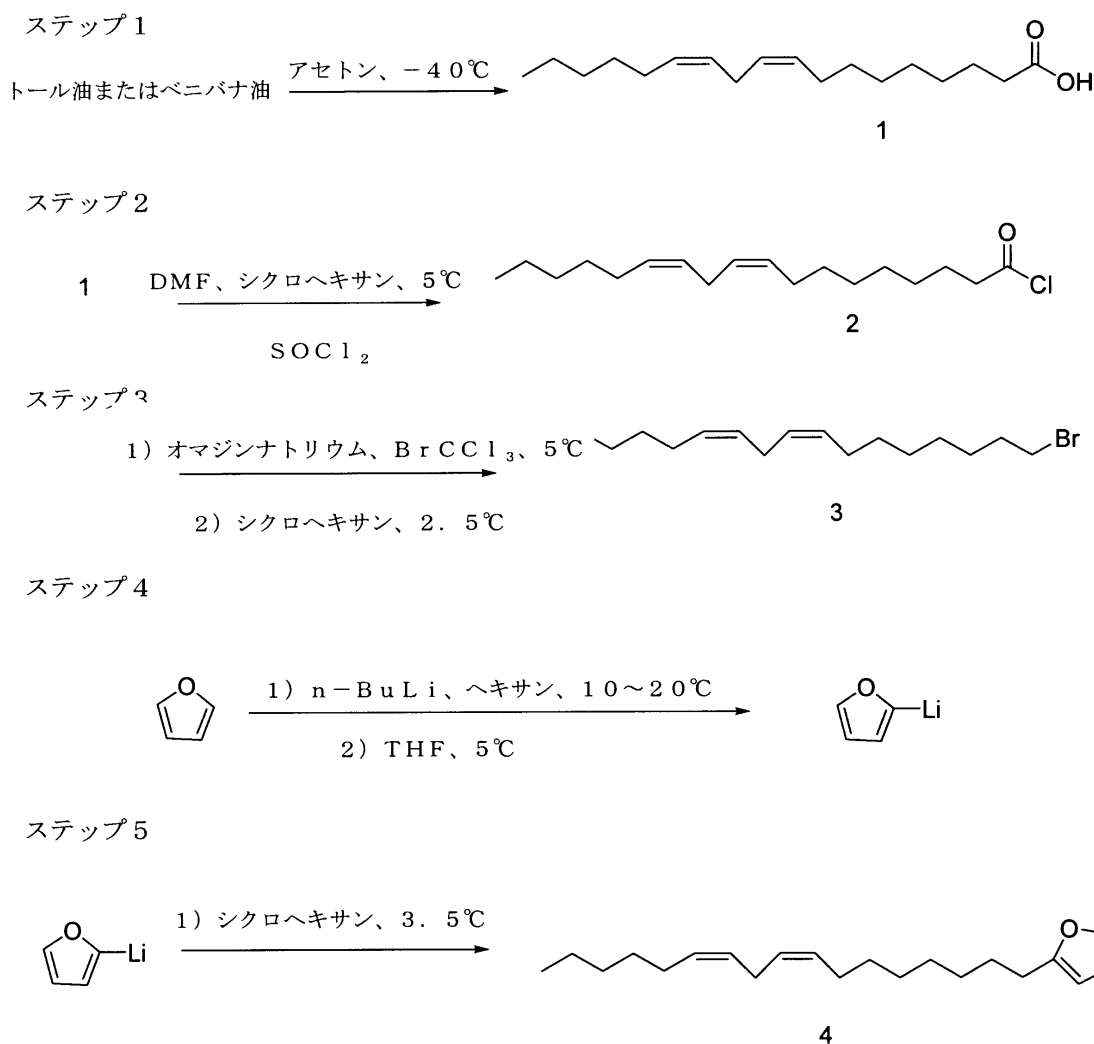
## 合成

## 活性化合物の調製

開示された化合物は、以下の一般式により作製することができる。

## 【化47】

## スキーム1



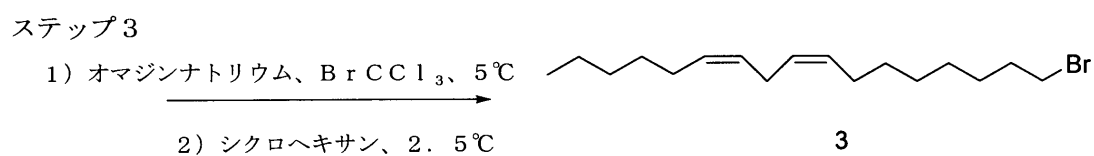
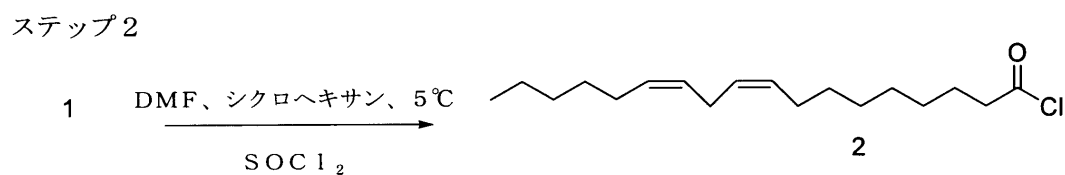
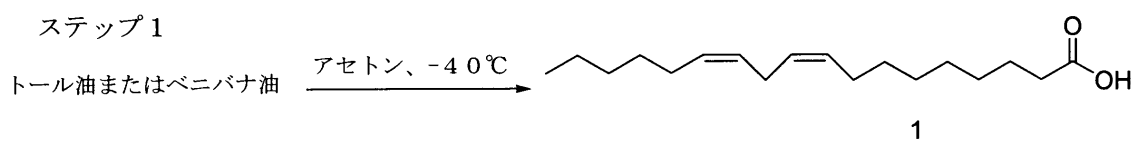
20

30

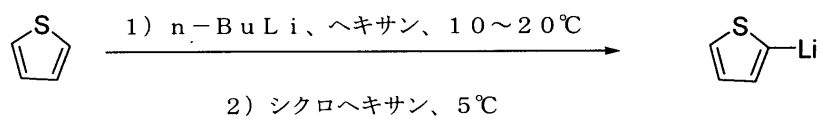
40

## 【化 4 8】

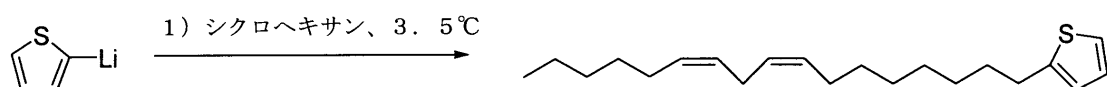
## スキーム 2



## ステップ 4



## ステップ 5



10

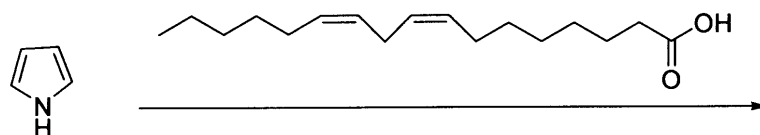
20

30

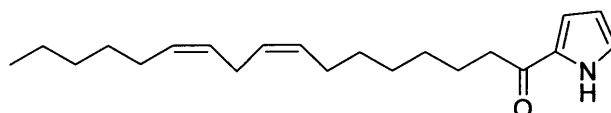
【化 4 9】

スキーム 3

ステップ 1



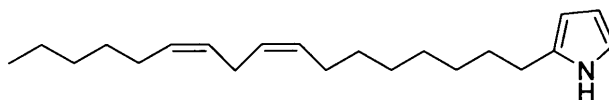
トルエン、Zn、室温、



ステップ 2

NaBH<sub>4</sub>、2-プロパノール

熱



【0156】

スキーム 1、ステップ 1 では、トール油またはベニバナ油は、低温でアセトンなどの有機溶媒から結晶化して、リノール酸を生じる。ステップ 2 では、リノール酸は、低温で、ジメチルホルムアミド及びシクロヘキサンなどの有機溶媒の混合物中において、塩化チオニルと直接的に反応して、酸塩化物を生じる。ステップ 3 では、オマジナトリウムは、プロモトリクロロメタンと直接的に反応する。得られた複合体は、ステップ 2 の酸塩化物と直接的に反応して、プロモジエンを生じる。ステップ 4 では、リチウム化されたフランは、フランを *n*-ブチルリチウムと直接的に反応させることにより生じる。ステップ 5 では、リチウム化された *n*-ブチルリチウムは、ステップ 3 のプロミドと直接的に反応して、フラン誘導体を生じる。

【0157】

スキーム 2、ステップ 4 では、リチウム化されたチオフエンは、チオフエンを *n*-ブチルリチウムと直接的に反応させることにより生成する。ステップ 5 は、リチウム化されたチオフエンは、スキーム 1、ステップ 3 のプロミドと直接的に反応して、チオフエン誘導体を生成する。

【0158】

スキーム 3 では、ピロールは、亜鉛粉末存在下で酸と直接的に反応して、ケトンを生じ

る。ステップ2では、ケトンは、2-プロパノールなどのプロトン性溶媒中で、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と直接的に反応して、ピロール誘導体を生じる。

#### 【0159】

別の実施形態では、式Iの化合物は、Friedel-Craft条件を用いて、フランまたはチオフェンを酸塩化物と直接的に反応させることにより調製することができる。得られたケトン、2-プロパノールなどのプロトン性溶媒中で、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することができる。あるいは、ケトン、エタンチオールと直接的に反応して、チオケタールを生じることができる。チオケタールは、ラネーニッケルを使用して、還元することができる。

#### 【0160】

別の実施形態では、式Iの化合物は、フルアルデヒドまたはチオフェンアルデヒドをWittig試薬と直接的に反応させて、アルケン誘導体を生じさせることにより調製することができる。

#### 【0161】

別の実施形態では、2-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピロール及び酸塩化物は、Stilleカップリング条件を用いて、直接的に反応することができる。Mohamed, Y. M. A. 及びHansen, T. V., Synthesis of mycalazol and mycalazal analogs with potent antiproliferating activities, Purr. Appl. Chem., 83: 489-493, 2011を参照のこと。得られたケトンは、エタノールなどのプロトン性溶媒及び硫酸などの酸触媒中において、水素雰囲気下で、ケトンをパラジウム炭素と直接的に反応させることにより、対応するアルカンに還元することができる。

#### 【実施例】

#### 【0162】

##### 実施例1

##### 2-(8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル)フランの合成 (スキーム1)

ステップ1. 高純度リノール酸の調製

A1) 天然のブドウ種子(60%非共役-10%共役)またはペニバナ(60%非共役-10%共役)から供給される共役(「c」)及び優先的に非共役(「nc」)リノール酸(C18)を得る。

B) 植物油を、0.5%重量/重量のカンジダ・ルゴサ酵素(Amano 12K)を加えている精製水と2:1で混合するか、または固定された酵素層を使用して、水及び油混合物を再循環させる。両実施例において、窒素雰囲気下で40℃以下及び35℃以上の温度を維持した。酵素を自由に混合し、次にミキシングに保持した場合、それが60秒ごとの容器内容物の完全な再循環を可能にし、24時間継続する。反応を中断し、ヘプタンまたは他の非極性溶媒を溶液に加え(約0.5:1の比率)、窒素及び微光下で攪拌し、デカン卜する。3回繰り返して、脂肪酸を得る。窒素下で、溶媒を蒸発させる。

A2) 交互に及び優先的に、90%の非共役及び10%の共役として分布する、主にリノール酸(75%)であるトール油脂肪酸を得る。

C) BでまたはA2で得られた脂肪酸を混合し、1部の脂肪酸対3部のアセトン(重量:重量)の比率のアセトンと混合し、1~6時間で-40℃に至らせ、-40℃で48時間保持する。

D) -35℃未満に冷却しながら、公称5~15マイクロメートルフィルターを使用して真空濾過する。溶媒を蒸発させて、非常に高純度なリノール酸(>95%)を回収する。

E) 標準的な分離手順を用いて、フラッシュクロマトグラフィーまたは臨界流体クロマトグラフィーで、99%の純粋リノール酸(非共役)を回収する。

#### 【0163】

ステップ2. リノール酸クロリドの調製

A) 5部のDMF(ジメチルホルムアミド)を、12,000部の冷却した(5℃)シクロヘキサン及び3000部の冷却した(5℃)リノール酸に加え、氷浴中において、0.

10

20

30

40

50

2～0.4 L/分の窒素気流下で撹拌する。

B) 冷却した(5℃)塩化チオニル、 $\text{SOCl}_2$ を3～4 mL/分で滴加する。

C) 全ての塩化チオニルを加えた後、氷浴を室温になるに任せ、24時間または全てのガスの放出が停止するまで、窒素気流下で撹拌し続ける。

D) タール層からシクロヘキサンをデカントし、窒素下で蒸発させて、透明琥珀色の液体を回収した。ガラス容器によく密閉して保存する。生成物を90%の収率で得る。

#### 【0164】

ステップ3. ブロモジエンの調製

A)  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NOS}$  (オマジナトリウム) 及び  $\text{BrCCl}_3$  (プロトトリクロルメタン) を、ガラス容器中で共に混合し、5℃で24時間定置して、結晶形成を促す。

B) ステップAの混合物を、氷浴で冷却した5℃のシクロヘキサンに加え、0.1～0.3 L/分の窒素流を開始する。

C) 冷却した5℃のステップ2の) リノール酸クロリドを、3～4 mL/分以下で、ステップBの反応混合物に滴加する。

D) ステップ2のリノール酸クロリドを加えた後、窒素流下で撹拌し続ける。氷浴を溶けるに任せる。

E) ブロモジエンの形成を示す黄色／赤色への色の変化を注意深く観察する。

F) デカントすることをさらに加え、フラッシュクロマトグラフィーを使用して、ブロモジエンを回収する。生成物を50%の収率で単離した。

#### 【0165】

ステップ4: リチウム化したフラン調製

1) 1Mのブチルリチウムのヘキサン溶液を調製する。注意: 凝固するのを防ぐために、10℃未満に冷却してはならない。

2) 冷却した5℃のフランを、冷却した5℃のTHFに加える。

3) 氷浴を維持する。

4) ヘキサン中のブチルリチウムを、約3～4 mL/分で、冷却したフラン/THF溶液に滴加する。

5) 氷浴を維持し、全てのブチルリチウムを加えた後、2時間以下撹拌する。リチウム化したフランを90%の収率で得る。

#### 【0166】

ステップ5: 2-(8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル) フランの合成

1. 約1部のシクロヘキサン及び1部のステップ3のブロモジエンを共に加え、5℃まで冷却し、毎分約0.1～0.4 Lの窒素流を開始する。温度を維持して、撹拌する。

2. 冷却した5℃のステップ4のリチウム化したフランを、約3～4 mL/分で滴加する。温度及び撹拌を維持する。

3. 暗赤褐色への色の変化を注意深く観察する。全てのリチウム化したフランを加えた後、反応物の冷却、窒素流、及び撹拌を1時間維持する。

4. 1時間後、温度を周囲温度まで上がるに任せ、次に撹拌及び窒素を12時間維持する。

5. 生成物をイソプロパノールまたはエタノールと混合した3%の食塩水(1:1)で3回洗浄し、デカントし、溶媒を蒸発させる。

6. クロマトグラフィーで精製する。

#### 【0167】

#### 実施例2

2-(8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル) チオフェンの合成 (スキーム2)

ステップ1～3は、実施例1に記載されているように実施する。

#### 【0168】

ステップ4: リチウム化したチオフェンの合成

1) 1Mのブチルリチウムのヘキサン溶液を調製する。注意: 凝固するのを防ぐために、10℃未満に冷却してはならない。

10

20

30

40

50

- 2) 冷却した 5℃ のチオペンを、冷却した 5℃ のシクロヘキサンに加える。
- 3) 氷浴を維持する。
- 4) ヘキサン中のブチルリチウムを、約 3～4 ml / 分で冷却したチオペン / シクロヘキサン溶液に滴加する。
- 5) 氷浴を維持し、全てのブチルリチウムを加えた後、2 時間以下撹拌する。
- 6) 標準的な方法で処理し、生成物を得る。

#### 【0169】

ステップ 5: 2- (8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル) チオフェンの合成

1. 約 1 部のシクロヘキサン及び 1 部のステップ 3 のブロモジエンを共に加え、5℃ まで冷却し、毎分約 0.1～0.4 L の窒素流を開始する。温度を維持して、撹拌する。
2. 冷却した 5℃ のステップ 4 のリチウム化したチオフェンを、約 3～4 ml / 分で滴加する。温度及び撹拌を維持する。
3. 全てのリチウム化したチオペンを加えた後、反応物の冷却、窒素流、及び撹拌を 1 時間維持する。
4. 1 時間後、温度を周囲温度まで上がるに任せ、次に撹拌及び窒素を 12 時間維持する。
5. 生成物をイソプロパノールまたはエタノールと混合した 3% の食塩水 (1:1) で 3 回洗浄し、デカントし、溶媒を蒸発させる。
6. クロマトグラフィーで精製する。生成物を 85% の収率で得た。

#### 【0170】

##### 実施例 3

2- (8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル) ピロールの合成 (スキーム 3)

ステップ 1: トルエン (75 ml) 中のピロール (2.0 g, 29.8 mmol) 8Z, 11Z-ヘキサデアジエノイック酸 (17.83 g, 44.7 mmol) 及び亜鉛粉末 (3.88 g, 59.7 mmol) の混合物は、ピロールが薄層クロマトグラフィーまたは HPLC で検出できなくなるまで、室温で撹拌する。反応物は、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 ml) で急冷し、酢酸エチル (3×30 ml) で抽出する。合一させた有機層は、水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。生成物は、ジクロロメタン-メタノール勾配で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用することにより精製する。

#### 【0171】

ステップ 2:

周囲温度で撹拌されるステップ 1 のケトン (1.63 g, 5.18 mmol) の 150 ml の 2-プロパノール溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.34 g, 36.26 mmol) を徐々に加える。反応物は、還流状態で加熱し、薄層クロマトグラフィーまたは HPLC により観察する。出発物質が検出されなくなると、反応物を 150 ml の氷-水中に注ぎ、溶液を 10% 塩酸水溶液で酸性化する。反応物は、ジクロロメタン (3×50 ml) で抽出する。合一させた有機抽出物は、水、食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。生成物は、ジクロロメタン-メタノール勾配で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用することにより精製する。

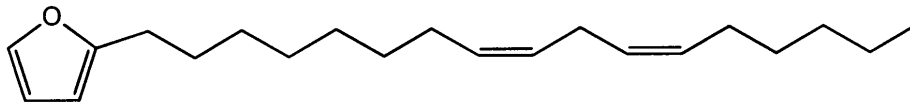
#### 【0172】

##### 実施例 4

2- (8Z, 11Z-ヘプタデカジエニル) フラン製剤

本発明の一実施形態によれば、

【化 5 0】



2-（8 Z，11 Z-ヘプタデカジエニル）フラン

【0173】

98%を超える純度を有する2-（8 Z，11 Z-ヘプタデカジエニル）フラン及び98%を超える純度を有する式 I の化合物を80部対20部の比率で含む製剤を調製する。2つの成分は、植物油ベースに加えられ、ヒトの経口摂取のためにカプセル化される。最終製品のパーセントで表されるような、2-（8 Z，11 Z-ヘプタデカジエニル）フラン及び式 I の化合物の総量は、0.1～100%で変えることができ、好ましい量は約5%である。植物油担体は、ヒトの摂取用に一般に製造されるいかなるものからも選択してよい。

10

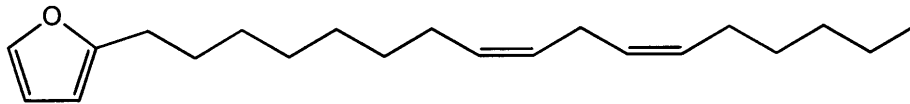
【0174】

実施例 5脂質フラン製剤

本発明の別の実施形態によれば、

20

【化 5 1】



2-（8 Z，11 Z-ヘプタデカジエニル）フラン

【0175】

脂質フラン、2-（8 Z，11 Z-ヘプタデカジエニル）フランは、経口投薬される薬学的適用のために植物油ベースに組み込むことができる。この場合、所望の結果の一貫した及び予測可能な成果を保証するため、ならびにその一般的な長期安定性を利用するために、98%以上の、より高い純度の化合物を提供することが好ましい。最終製品のパーセントで表されるような化合物の総量は、0.1～100%で変えることができ、ヒトの摂取のために通常提供される植物油の賦形剤における、より良い食事性摂取及び吸収のために好ましい量は、約5%である。

30

【0176】

実施例 6式 I（n）は、浸潤性腫瘍の細胞遊走を阻害する

MDA-MB 231 及び Hs 578 T 浸潤性乳房腫瘍細胞の遊走における、式 I（n）の効果は、膜浸潤培養システム（MICS）チャンバを使用して試験した。MDA-MB 231 細胞は、乳房腺癌細胞であり、ATCC（Caillaue R, et al. Long-term human breast carcinoma cell lines of metastatic origin: preliminary characterization. In Vitro 14:911-915, 1978）から入手可能である。Hs 578 T 細胞は、乳癌細胞であり、ATCC（Hackett AJ, et al. Two syngeneic cell lines from human breast tissue: the aneuploid mammary epithelial (Hs 578 T) and the diploid myoepithelial (Hs 578 Bst) cell lines. J. Natl. Cancer

40

50

I n s t . 5 8 : 1 7 9 5 - 1 8 0 6 , 1 9 7 7 ) から入手可能である。

#### 【0177】

膜浸潤培養システム (M I C S) チャンバに、12時間ゼラチンに予め浸したC r o s s t e x 10  $\mu$  mポリカーボネート膜を取り付けた。下のウェルに、10% F B S、及び0~20  $\mu$  l / 10 m l のメタノールで希釈した0、5、10  $\mu$  l / 10 m l の式 I (n) を追加したD M E Mを十分に入れた。上のウェルに、1 m l の血清不含フェノールレッド不含培地、及び対応する式 I (n) / メタノール溶液を入れた。100、000細胞 / ウェルを入れ、チャンバを37度で24時間培養した。培養後、培地をチャンバの上方部分から取り出し、非遊走細胞を膜の上面からキムワイプで拭き取った。細胞を、100%メタノールに浸漬することにより、膜上に固定した。細胞をエオシン溶液で25秒間、クリスタルバイオレット溶液で35秒間染色した。膜を水で洗浄し、イマージョンオイルで前処理した顕微鏡スライド上に置き、カバーガラスで覆い、細胞を光学顕微鏡でカウントした。各サンプルを、3回測定した。

10

#### 【0178】

図1に示すように、細胞は、5  $\mu$  l または10  $\mu$  l / 10 m l 式 I (n) で処理し、未処理の対照細胞と比較して評価した。対照細胞は、式 I (n) (10  $\mu$  l / 10 m l) に対する溶媒として使用される、同じ濃度のメタノールにさらした。図1に示すように、式 I (n) は、M D A - M B 2 3 1 及びH s 5 7 8 T の乳癌細胞株の両方において、腫瘍細胞遊走を著しく阻害した。

20

#### 【0179】

##### 実施例7

式 I (n) は、安定な間葉系細胞表現型を活性化する

腫瘍細胞の挙動は、周囲の間質細胞の表現型ならびに上皮及び間葉系細胞型の間の相互作用により、大いに影響を受ける。式 I (n) がさらに間葉系細胞に影響を及ぼすかどうかを判定するために、式 I (n) の存在下での線維芽細胞の遊走能を試験した。

#### 【0180】

包皮線維芽細胞 (C l o n e t i c s) のコンフルエント状態の培養物に200  $\mu$  l のピペットチップの先端で引っかき傷を入れ、P B S で1回洗浄し、培地を、0 (図2 A、2 D、2 G) 5 (図2 B、2 E、2 H) または10 (図2 C、2 F)  $\mu$  l / 10 m l の式 I (n) を含有する血清不含培地に交換した。写真は、スクラッチの後0 (図2 A、2 B、2 C)、12 (図2 D、2 E、2 F) または24 (図2 G、2 H) 時間に撮影し、遊走するへりの間の距離をピクセル単位で測定した。図3は、遊走するへりの間の距離 (ピクセル単位で測定した) 対式 I (n) の投与後の時間 (時間) のグラフである。

30

#### 【0181】

24時間までに、対照 (0  $\mu$  l 式 I (n)) 細胞は、インビトロ創傷を完全に閉じた (図2 G 及び図3)。対照的に、式 I (n) 処理細胞は、遊走の低下を示し、より高い式 I (n) 濃度に対し、ほぼ完全に低減した (図2 E、2 F、2 H、及び図3)。

#### 【0182】

##### 実施例8

式 I (n) は、細胞骨格の再構成を促し、腫瘍細胞増殖を阻害する

40

次に、式 I (n) は、その細胞骨格の再構成を促す能力に関して分析する。線維芽細胞は、プレコンフルエントステージにおいて、0 (図4 A)、5  $\mu$  l (図4 B)、または10  $\mu$  l (図4 C) の式 I (n) で24時間処理し、ファロイジン (アクチン-緑)、及びヨウ化プロピジウム (細胞核-赤) で染色した。式 I (n) 処理細胞は、対照と比較して、アクチン細胞骨格の染色強度が濃度に依存して増加すること、多数の糸状仮足、及び接着部分の染色が低下することが、細胞遊走の低下と合致することを明らかにした (http://www.cellmigration.org/science/#overview\_for\_further\_discussion\_of\_cell\_migrationを参照のこと)。

#### 【0183】

50

コンフルエント状態のMDA-MB231乳癌細胞は、0（図4．D）、5  $\mu$ l（同E）、または10  $\mu$ l（同F）の式I（n）で24時間処理し、ファロイジン（アクチン-緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核-赤）で染色した。プレコンフルエント状態のMDA-MB231乳癌細胞（図4）は、0（同G）、または5  $\mu$ l（同H） $\mu$ l式I（n）で24時間処理し、ファロイジン（アクチン-緑）、及びヨウ化プロピジウム（細胞核-赤）で染色した。

#### 【0184】

図4に示すように、式I（n）処理腫瘍細胞は、細長い紡錘形になり、それらの遊走する能力が低下するのと合致し、アクチンフィラメントは、突出部に長い平行繊維束、及び細胞運動のための強力な基盤となる広い膜状仮足ではなく、スパイク状の細い感覚性糸状仮足を形成した。また、両方の式I（n）濃度において、及び両方の細胞コンフルエンスのステージにおいて、細胞密度は、式I（n）で処理した時に著しく低下し、これにより腫瘍細胞増殖が低下する。

#### 【0185】

##### 実施例9

式I（n）処理細胞における、低下する局所接着キナーゼ（FAK）[Ty r 5 7 6]リン酸化

MDA-MB231、Hs578T（Payne SL, Fogelgren B, Hess AR, Seftor EA, Fong SFT, Csiszar K, Hendrix MJC, and Kirschmann DA. Lysyl oxidase regulates breast cancer cell migration and adhesion through a hydrogen peroxide-mediated mechanism. Cancer Res. 65:11429-36, 2005）、ならびに星細胞腫細胞（Laczko R, Szauder KM, Jansen MK, Hollosi P, Muranyi M, Molnar J, Fong KSK, Hinek A, Csiszar K. Active lysyl oxidase (LOX) correlates with FAK/paxillin activation and migration in invasive astrocytes. Neuropathol Appl Neurobiol. 33:631-43, 2007）を含む、種々の浸潤性乳房腫瘍細胞の遊走能の低下が、局所接着キナーゼ（FAK）の活性の低下ならびにSRC及び／またはパキシリンシグナル伝達の低減のためであったことは、以前に示している。式I（n）処理細胞におけるFAK活性の状態を判定するために、5及び10  $\mu$ lの式I（n）で処理されたHs578T細胞におけるFAK [Ty r 5 7 6] のリン酸化状態を分析した。

#### 【0186】

これらの実験では、Hs578T細胞は、標準的なDMEM、1×抗生物質、及び10% FBSで培養した。コンフルエンスに達した時、細胞は1度PBSで洗浄し、培地は血清不含フェノールレッド不含DMEMに交換した。細胞は、20  $\mu$ lメタノール中の0、5または10  $\mu$ lの式I（n）／10mlの培地で、3日間処理した。6日コンフルエント状態の馴化細胞培養培地のタンパク質を回収し、細胞可溶化物サンプルは、Halt protease inhibitor（Pierce）ならびにホスファターゼ阻害剤Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>（10 mM）及びNaF（160 mM）を追加したM-PER哺乳動物タンパク質抽出試薬（Pierce, Rockford, IL, USA）を使用して抽出した。細胞溶解後、Bradford試薬を伴うタンパク質濃度は、Polarstar Optimaマイクロプレートリーダー（BMG Lab technologies, Durham, NC, USA）を使用して決定し、20  $\mu$ gのタンパク質は、SDS-PAGEタンパク質アッセイのために使用した。タンパク質サンプルは、10%ポリアクリルアミドゲル上でサイズで分け、PVDF膜（Millipore, Billerica, MA, USA）上に、セミドライBio-Rad（Hercules, CA, USA）転写システムを使用して転写した。PVDF膜のボンソー染色は、確実に等しく入れるために実施した。膜は、4

10

20

30

40

50

℃で一晩、PBST中の5%の脱脂粉乳でブロックした。膜はPBSTで洗浄し、ウサギ抗-FAK [pTyr576] (1:1000、Biosource Inc.、Cambridge, MA, USA) 抗体は、室温で1時間、膜上に適用した。次に、膜はPBSTで洗浄し、化学発光検出のための抗-ヤギ (Jackson Immuno Research, Baltimore, PA, USA) 西洋ワサビペルオキシダーゼ共役二次抗体と共に培養した。続いて、膜はPBSで洗浄し、ECL plusウェスタンブロッティング試薬混合物 (Amersham Pharmacia Biotech) と共に培養する。

【0187】

図5に示すように、式I (n) により、FAK [Tyr576] のリン酸化が、濃度に依存して減少する。

10

【0188】

#### 実施例10

##### インビボの乳房腫瘍における化合物の有効性

乳癌のHER2駆動モデル (Muller WJ, Sinn E, Pattengale PK, Wallace R, Leder P. Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. Cell 1988; 54: 105-15) は、MMTV促進剤により駆動されるc-neu (ヒトHER2のマウスオルソログ) を表現するものであるが、次の実施例で使用される。

20

【0189】

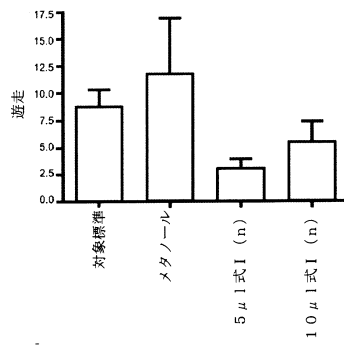
MMTV-c-neuマウスを発生させ、授乳期間後に観察し、約25週の間潜伏期間で腫瘍を観察する。マウスは、腫瘍が、簡単な一連の評価の可能になる標準サイズ (50~60mm<sup>3</sup>) に達した時、治療研究に登録する。腫瘍を有するマウスは、それらの固形飼料に加えた活性化合物で継続的に治療する。MMTV-c-neuマウスは、触診で腫瘍の進行を評価するために、週一回試験する。腫瘍体積は、式、体積 = [(幅)<sup>2</sup> × 長さ] / 2 により算出する。腫瘍を有するマウスは、事前に決められた病的状態、腫瘍の潰瘍化、または直径1.5cmを超える腫瘍サイズに起因して必要とする時間に安楽死させる。

【0190】

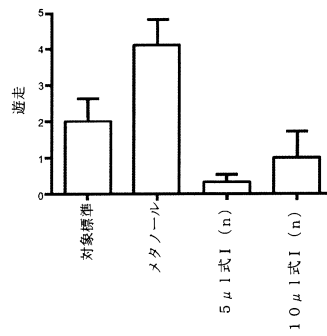
30

本明細書は、本発明の実施形態に関して記載している。本発明は、種々の実施形態に関して記載しており、これらは添付の実施例により説明される。しかし、本発明は、異なる形態で実施することができ、本明細書で記載される実施形態に限られるものとして解釈すべきでない。本明細書の教示を与えられたならば、当業者は、所望の目的のために発明を改変できるであろう。そして、かかる変更は、発明の範囲内と考えられる。

【図 1 A】



【図 1 B】



【図 2 C】

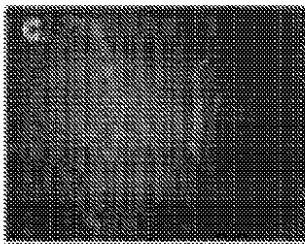


FIG. 2C

【図 2 D】

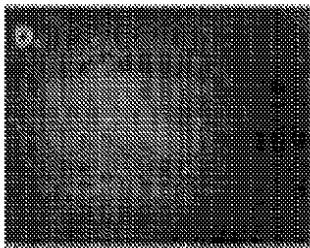


FIG. 2D

【図 2 A】

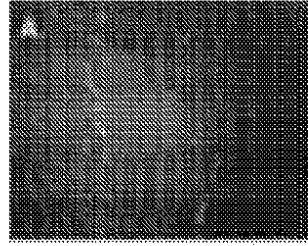


FIG. 2A

【図 2 B】

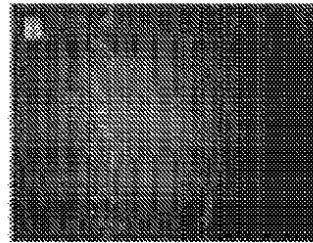


FIG. 2B

【図 2 E】

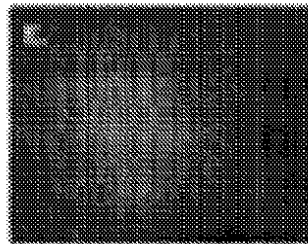


FIG. 2E

【図 2 F】

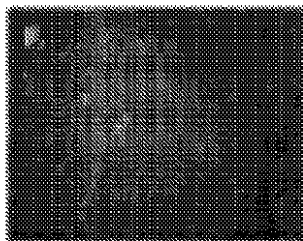


FIG. 2F

【図 2 G】

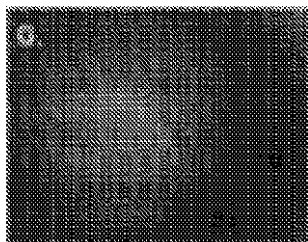


FIG. 2G

【図 2 H】

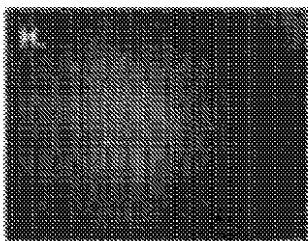
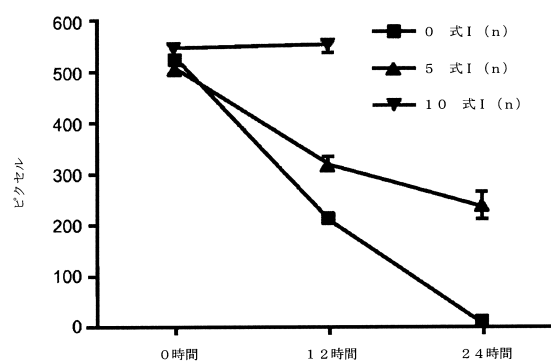


FIG. 2H

【図 3】



【図 4 A】

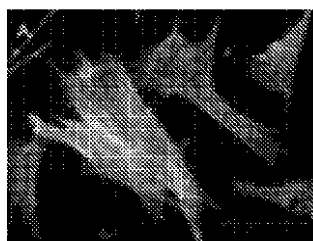


FIG. 4A

【図 4 B】

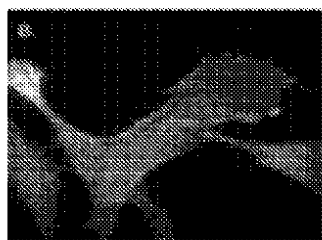


FIG. 4B

【図 4 D】

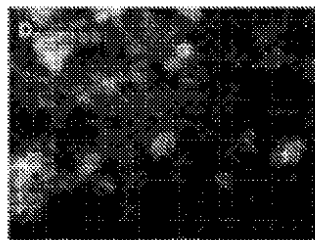


FIG. 4D

【図 4 C】

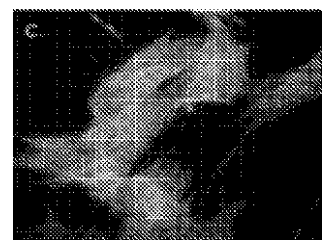


FIG. 4C

【図 4 E】

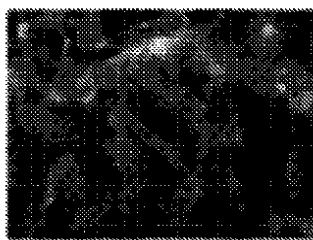


FIG. 4E

【図 4 F】

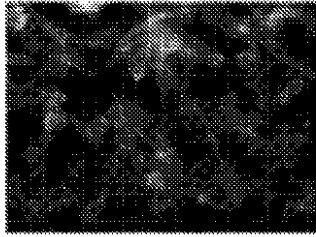


FIG. 4F

【図 4 H】



FIG. 4H

【図 4 G】

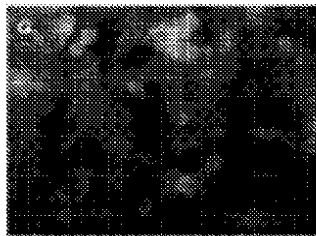
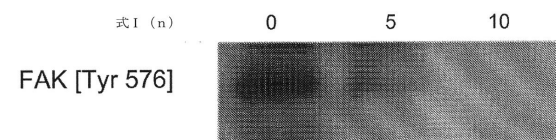


FIG. 4G

【図 5】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00

(74)代理人 100176083

弁理士 松山 祐子

(72)発明者 リチャード、フーバー

アメリカ合衆国ワシントン州、リバティ、レイク、ノース、キング、ジェームズ、レーン、111  
3

審査官 今村 明子

(56)参考文献 米国特許第05468490 (US, A)  
仏国特許出願公開第02678614 (FR, A1)  
米国特許出願公開第2005/0004211 (US, A1)  
特表2008-501003 (JP, A)  
特表2008-501004 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 K 31/00-31/80

A 6 1 K 33/00-33/44

A 6 1 K 47/00-47/69

A 6 1 P 1/00-43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S  
(STN)