

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-507391

(P2014-507391A)

(43) 公表日 平成26年3月27日(2014.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	4 C 0 8 4
C 0 7 C 33/14 (2006.01)	C 0 7 C 33/14	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 H 0 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 3 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-544829 (P2013-544829)	(71) 出願人	513048058
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日 (2011.12.16)		ネオンク テクノロジーズ インク.
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月12日 (2013.8.12)		アメリカ合衆国、9 1 3 6 7 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/065513		ニア州、ウッドランド ヒルズ、2 1 7 0
(87) 国際公開番号	W02012/083178		0 オックスナード ストリート、スイ
(87) 国際公開日	平成24年6月21日 (2012.6.21)		ト 9 0 0
(31) 優先権主張番号	61/436, 365	(74) 代理人	100104411
(32) 優先日	平成23年1月26日 (2011.1.26)		弁理士 矢口 太郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	チェン、トーマス
(31) 優先権主張番号	61/424, 332		アメリカ合衆国、9 1 0 1 1 カリフォル
(32) 優先日	平成22年12月17日 (2010.12.17)		ニア州、ラ カナダ、5 1 5 5 ラ カナ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ダ ブールバード

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソペリリルアルコールの使用法および装置

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、イソペリリルアルコールなどのモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体、もしくは類似体（もしくはその誘導体）を患者に治療上有効量投与する工程を含む、癌などの疾患の治療方法を提供する。

【解決手段】 本発明はまた、イソペリリルアルコールなどのモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体の誘導体を患者に治療上有効量投与する工程を含む、疾患を治療するための方法に提供する。誘導体は、化学療法剤などの治療剤に共役したイソペリリルアルコールであってもよい。投与の経路は、吸入、経鼻、経口、経皮、静脈内、皮下または筋肉注射を含めた、多様なものであり得る。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物における疾患を治療するための方法であって、前記哺乳動物に治療上有効量のイソペリリルアルコールを投与する工程を有する方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法において、前記イソペリリルアルコールが（4-イソプロピリデンシクロヘキサー 1-エニル）メタノール、（4-イソプロピルシクロヘキサー 1, 3 ジエニル）メタノール、（4-イソプロピルシクロヘキサー 1, 4-ジエニル）メタノール、（4-イソプロピルフェニル）メタノール、および（4-イソプロペニルフェニル）メタノールからなる群から選択されるものである方法。

10

【請求項 3】

請求項 1 記載の方法において、前記疾患が癌である方法。

【請求項 4】

請求項 3 記載の方法において、前記癌が神経系の腫瘍である方法。

【請求項 5】

請求項 4 記載の方法において、前記腫瘍が神経膠芽腫である方法。

【請求項 6】

請求項 1 記載の方法において、この方法は、さらに、
前記哺乳動物を放射線で治療する工程を有するものである方法。

【請求項 7】

請求項 6 記載の方法において、前記イソペリリルアルコールが放射線照射前、照射中または照射後に投与されるものである方法。

20

【請求項 8】

請求項 1 記載の方法において、この方法は、さらに、
前記哺乳動物に化学療法剤を投与する工程を有するものである方法。

【請求項 9】

請求項 8 記載の方法において、前記イソペリリルアルコールが、前記化学療法剤の投与前、投与中または投与後に投与されるものである方法。

【請求項 10】

請求項 1 記載の方法において、前記イソペリリルアルコールが、吸入、経鼻、経口、静注、皮下、または筋注で投与されるものである方法。

30

【請求項 11】

哺乳動物における疾患を治療するための方法であって、前記哺乳動物に治療上有効量のイソペリリルアルコールカルバメート投与する工程を有する方法。

【請求項 12】

請求項 11 記載の方法において、前記疾患が癌である方法。

【請求項 13】

請求項 12 記載の方法において、前記癌が神経系の腫瘍である方法。

【請求項 14】

請求項 13 記載の方法において、前記腫瘍が神経膠芽腫である方法。

40

【請求項 15】

請求項 11 記載の方法において、この方法は、さらに、
前記哺乳動物を放射線で治療する工程を有するものである方法。

【請求項 16】

請求項 11 記載の方法において、この方法は、さらに、
前記哺乳動物に化学療法剤を投与する工程を有するものである方法。

【請求項 17】

請求項 11 記載の方法において、前記イソペリリルアルコールカルバメートが、吸入、経鼻、経口、静注、皮下、または筋注で投与されるものである方法。

【請求項 18】

50

請求項 1 1 記載の方法において、前記イソペリリルアルコールカルバメートが、治療剤に共役したイソペリリルアルコールである方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 記載の方法において、前記治療剤が化学療法剤である方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 記載の方法において、前記化学療法剤が、DNAアルキル化薬、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘発剤、白金化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、およびレセプター拮抗剤からなる群から選択されるものである方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 8 記載の方法において、前記治療剤がジメチルセロコキシブ（DMC）、テモゾロマイド（TMZ）、およびロリプラムからなる群から選択されるものである方法。

10

【請求項 2 2】

哺乳動物における疾患を治療するための方法であって、経鼻送達装置を使用して前記哺乳動物に治療上有効量のイソペリリルアルコールまたはイソペリリルアルコールカルバメートを投与する工程を有する方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の方法において、前記経鼻送達装置が、経鼻吸入器、鼻腔内噴霧器、アトマイザ、ネブライザ、計量投与量吸入器（MDI）、加圧投与量吸入器、吹送器、単位投与量コンテナ、ポンプ、スポイト、スクイーズボトル、および双方向性装置からなる群から選択されるものである方法。

20

【請求項 2 4】

イソペリリルアルコールカルバメートを有する医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 記載の医薬組成物において、前記イソペリリルアルコールカルバメートが、治療剤に共役したイソペリリルアルコールである医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 記載の医薬組成物において、前記治療剤が化学療法剤である医薬組成物。

【請求項 2 7】

請求項 2 5 記載の医薬組成物において、前記治療剤が、ジメチルセロコキシブ（DMC）、テモゾロマイド（TMZ）、およびロリプラムからなる群から選択されるものである医薬組成物。

30

【請求項 2 8】

請求項 2 5 記載の医薬組成物において、前記化学療法剤が、DNAアルキル化薬、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘発剤、白金化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、およびレセプター拮抗剤からなる群から選択されるものである医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 2 4 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が、吸入、経鼻、経口、静注、皮下、または筋注で投与されるものである医薬組成物。

【請求項 3 0】

請求項 2 4 記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が、治療剤と混合または共配合されるものである医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

治療剤と混合または共配合されたイソペリリルアルコールを有する医薬組成物。

【請求項 3 2】

イソペリリルアルコールカルバメートを製造する方法であって、イソペリリルクロロホルメートの第 1 の反応物を、ジメチルセロコキシブ（DMC）、テモゾロマイド（TMZ）、およびロリプラムからなる群から選択される第 2 の反応物と反応させる工程を有する方法。

【請求項 3 3】

請求項 3 2 記載の方法において、前記第 2 の反応物がジメチルセロコキシブである方法

50

。

【請求項 3 4】

請求項 3 2 記載の方法において、前記反応はアセトンおよび炭酸カリウム触媒の存在下で行われるものである方法。

【請求項 3 5】

請求項 3 2 記載の方法において、前記第 2 の反応物がロリプラムである方法。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 記載の方法において、前記反応はテトラヒドロフランおよび n-ブチルリチウム触媒の存在下で行われるものである方法。

【請求項 3 7】

請求項 3 2 記載の方法において、イソペリリルクロロホルメートがイソペリリルアルコールとホスゲンとを反応させることにより調製されるものである方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国仮出願第 61/424,332 号（2010 年 12 月 17 日出願）および米国仮出願第 61/436,365 号（2011 年 1 月 26 日出願）の優先権の利益を主張するものであり、これらの出願の内容全体は参照により本願明細書に援用されている。

【0002】

本発明は、イソペリリルアルコール（イソ-POH）、およびイソペリリルアルコール誘導体に関する。イソペリリルアルコールには、任意の異性体、またはペリリルアルコールの類似体が包含される。本発明はさらに、イソペリリルアルコールおよびイソペリリルアルコール誘導体（例えば、癌治療用のイソペリリルアルコールカルバメート）を使用するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

最も一般的な形態の中枢神経系（CNS）癌である悪性神経膠腫は現在、本質的に治療不能であると考えられている。様々な悪性神経膠腫の中でも未分化星状細胞腫（グレード I I I）および多形膠芽腫（GBM；グレード I V）は、増殖が侵襲的でしかも現在利用可能な治療に対する耐性を備えるため、特に予後が不良である。悪性膠腫のケアの現行標準は、手術、電離放射線および化学療法からなる。最近の医療の進歩にもかかわらず、過去 50 年間は悪性膠腫の予後における有意な改善が見られなかった（Wen et al. Malignant gliomas in adults. New England J Med. 359:492-507, 2008. Stupp et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. New England J Med. 352:987-996, 2005）。

【0004】

悪性膠腫を含めた腫瘍が様々な種類の化学療法剤にあまり応答しない場合、その原因はたいてい内因性薬物耐性に起因する。加えて、他の問題としては、初期によく反応する腫瘍および望ましくない副作用が挙げられ、化学療法剤を使用した長期治療が妨害されてしまうこともしばしばである。それゆえに、これらの問題の克服を期して、化学療法剤の様々な類似体が調製されてきた。類似体は、少なくとも 2 種の既存の治療剤からなるハイブリッド分子である新規な治療剤を包含する。例えば、シスプラチンは、細胞毒性薬物複合体（codrug）に共役されてきたか、または経膜的な運搬または細胞内の薬物蓄積を促進する生理活性シャトル成分（例えば、ポルフィリン、胆汁酸、ホルモン類もしくは変調剤）に共役されてきた。テルペンアルコール類とエステル化された（6-アミノメチルニコチネート）ジクロリドプラチナ 2 価の錯体をヒト腫瘍細胞系のパネル上で試験した。

これらの錯体のテルペニル (terpenyl) 部分は、これらの接合体の経膜的なシャトル作用を果たすように見え、様々な腫瘍細胞系に取り込む速度および程度が増大する (Schobert et al. Monoterpenes as Drug Shuttles: Cytotoxic (6-minomethylnicotinate) dichloridoplatinum (II) Complexes with Potential To Overcome Cisplatin Resistance. J. Med. Chem. 2007, 50, 1288-1293)。

【0005】

天然由来のモノテルペンであるペリリルアルコール (POH) は、CNS癌、乳癌、膵癌、肺癌、黒色腫および結腸癌を含めた様々な癌に対して有効な薬物であることが示唆されてきた (Gould, M. Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes. Environ Health Perspect. 1997 June; 105 (Suppl 4): 977-979)。アポトーシス誘発活性を増大させるため、ペリリルアルコールおよびレチノイドの両方が含まれているハイブリッド分子が調製された (Das et al. Design and synthesis of potential new apoptosis agents: hybrid compounds containing perillyl alcohol and new constrained retinoids. Tetrahedron Letters 2010, 51, 1462-1466)。

【0006】

ペリリルアルコールおよびその誘導体に対するパフォーマンス増進の目的から、他の治療剤に共役したイソペリリルアルコールを含む異性体または類似体を調製し、さらにはこの材料を悪性腫瘍などの癌ならびにパーキンソン病およびアルツハイマー病などの他の脳疾患の治療において利用するニーズが存在している。これらの化合物は、単独投与してもよいし、または放射線、標準化学療法および手術を包含する他の治療方法と併用投与してもよい。また、投与の経路は、鼻腔、経口、肺送達のための経口気管、および経皮を含めた、多様なものがあり得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、哺乳動物に治療上有効量のイソペリリルアルコールを送達する工程を含む、哺乳動物における疾患を治療するための方法を提供する。本発明はまた、哺乳動物に治療上有効量のイソペリリルアルコールカルバメートを送達する工程を含む、哺乳動物における疾患を治療するための方法を提供する。本方法は、哺乳動物を放射線で治療する工程をさらに含んでもよいし、および／または、さらに、化学療法剤を哺乳動物に送達する工程を含んでもよい。治療の対象となる疾患は、膠芽腫などの神経系腫瘍を含めた癌であり得る。投与の経路には、吸入、経鼻、経口、静脈内、皮下、または筋内投与が包含される。

【0008】

本発明はさらに、イソペリリルアルコールカルバメートを含む、医薬組成物を提供する。イソペリリルアルコールカルバメートは、化学療法剤などの治療剤に共役したイソペリリルアルコールであってもよい。本発明で使用する化学療法剤としては、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘発剤、プラチナ化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、およびレセプター拮抗剤が挙げられる。ある実施態様において、治療剤はジメチルセロコキシブ (DMC)、テモゾロマイド (TMZ)、またはロリプラムである。本発明は、治療剤と混合または調合されたイソペリリルアルコールを含む、医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、放射線照射前、照射中、または照射後に投与してもよく、化学療法剤の投与前、投与中、または投与後に本医薬組成物を投与してもよい。

【0009】

本発明はまた、イソペリリルアルコールカルバメートを製造するためのプロセスを提供する。本プロセスは、イソペリリルクロロホルメートの第1の反応物を第2の反応物と反

10

20

30

40

50

応させる工程を含み、第2の反応物はジメチルセロコキシブ（DMC）、テモゾロマイド（TMZ）、またはロリプラムであってよい。第2の反応物をジメチルセロコキシブとした場合、アセトンおよび炭酸カリウム触媒の存在下で反応を行うことができる。第2の反応物をロリプラムとした場合、N-ブチルリチウムによるテトラヒドロフランの存在下で反応を実行できる。また、イソペリリルアルコールをホスゲンと反応させて、イソペリリルクロロホルメートを調製してもよい。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがLN229ヒト膠腫細胞を死滅させる効力を実証している。

10

【図2】図2は、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞を死滅させる効力を実証している。

【図3】図3は、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがA172ヒト膠腫細胞を死滅させる効力を実証している。

【図4A】図4Aは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがA172ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図4A）、およびA172テモゾロマイド耐性細胞（図4B）を死滅させる効力を実証している。SGP-527-155は、GLP品質（GCの相対面積（曲線より下の面積）の純度が約98.7%）になるように精製されたPOHである。SGP-561-79PおよびSGP-561-65Pは、イソ-POHの2通りのバッチである。SGP-561-79PはSGP-561-65Pよりも精製度が高く、詳細は以下の通りである。

20

【表1】

試料参照 番号	GC分析			HPLC分析		
	純度 (AUC)	アッセイ (wt%)	不純物質 (RR T:0.8)	純度 (AUC)	アッセイ (wt%)	不純物質 (RR T:1.08)
SGP- 561- 65P	95.8%	NA	2.1%	NA	NA	NA
SGP- 561- 79P	93.6%	97.6%	0.71%	98.8%	104%	0.73%

30

*NA：分析対象外

注：GC分析での試料の分解により、本発明者らはHPLCでイソ-POHを分析し、wt%アッセイの標準としてSigma-Aldrich POHと比較した。Sigma POHは、Sigma Chemicalsから購入されたPOHである。

【図4B】図4Bは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがA172ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図4A）、およびA172テモゾロマイド耐性細胞（図4B）を死滅させる効力を実証している。SGP-527-155は、GLP品質（GCの相対面積（曲線より下の面積）の純度が約98.7%）になるように精製されたPOHである。SGP-561-79PおよびSGP-561-65Pは、イソ-POHの2通りのバッチである。SGP-561-79PはSGP-561-65Pよりも精製度が高く、詳細は上の表の通りである。

40

【図5A】図5Aは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図5A）、およびU251テモゾロマイド耐性細胞（図5B）を死滅させる効力を実証している。

【図5B】図5Bは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、

50

様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図5A）、およびU251テモゾロマイド耐性細胞（図5B）を死滅させる効力を実証している。

【図6A】図6Aは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがLN229ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図6A）、およびLN229テモゾロマイド耐性細胞（図6B）を死滅させる効力を実証している。

【図6B】図6Bは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがLN229ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図6A）、およびLN229テモゾロマイド耐性細胞（図6B）を死滅させる効力を実証している。

【図7A】図7Aは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU87ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図7A）、およびU87テモゾロマイド耐性細胞（図7B）を死滅させる効力を実証している。

【図7B】図7Bは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU87ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図7A）、およびU87テモゾロマイド耐性細胞（図7B）を死滅させる効力を実証している。

【図8A】図8Aは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図8A）、およびU251テモゾロマイド耐性細胞（図8B～8C）を死滅させる効力を実証している。U251-TR1およびU251-TR1は、2つのテモゾロマイド耐性U251細胞系を指す。Sigma POHは、Sigma Chemicalsから購入されたPOHである。GLP POHは、GLP品質（GCの相対面積（曲線より下の面積）の純度が約98.7%）になるように精製されたPOHである。イソ-POH 65およびイソ-POH 79はイソ-POHの各バッチである（詳細は、上掲の図4Aおよび4Bを参照のこと）。

【図8B】図8Bは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図8A）、およびU251テモゾロマイド耐性細胞（図8B～8C）を死滅させる効力を実証している。U251-TR1およびU251-TR1は、2つのテモゾロマイド耐性U251細胞系を指す。Sigma POHは、Sigma Chemicalsから購入されたPOHである。GLP POHは、GLP品質（GCの相対面積（曲線より下の面積）の純度が約98.7%）になるように精製されたPOHである。イソ-POH 65およびイソ-POH 79はイソ-POHの各バッチである（詳細は、上掲の図4Aおよび4Bを参照のこと）。

【図8C】図8Cは、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞（テモゾロマイド感受性）（図8A）、およびU251テモゾロマイド耐性細胞（図8B～8C）を死滅させる効力を実証している。U251-TR1およびU251-TR1は、2つのテモゾロマイド耐性U251細胞系を指す。Sigma POHは、Sigma Chemicalsから購入されたPOHである。GLP POHは、GLP品質（GCの相対面積（曲線より下の面積）の純度が約98.7%）になるように精製されたPOHである。イソ-POH 65およびイソ-POH 79はイソ-POHの各バッチである（詳細は、上掲の図4Aおよび4Bを参照のこと）。

【図9】図9は、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す図である。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがUSC04膠芽腫の癌幹細胞系を死滅させる効力を実証している。

【図10A】図10Aは、U251 T Z感受性およびTMZ耐性（U251-TR1、

10

20

30

40

50

U 2 5 1 - T R 2) 細胞の両方において、S i g m a P O H (1. 5 m M ; 約 9 5 % 純度の (A U C)) または超高純度 P O H (「G L P - P O H」、1. 5 m m ; 約 9 8 . 7 % 純度の (A U C)) で 1 8 時間処理した後に実施されたウェスタンブロットを示す。処理後の小胞体 (E R) のストレス増大を示し、グルコース調節タンパク質 7 8 (G R P - 7 8) およびアポトーシスマーカー C H O P の発現の増大を実証している (図 1 0 A)。同じ条件下で、イソ-P O H (イソ-P O H 6 5、イソ-P O H 7 9) もまた E R のストレスを増大させた (図 1 0 B)。

【図 1 0 B】図 1 0 B は、U 2 5 1 T Z 感受性および T M Z 耐性 (U 2 5 1 - T R 1、U 2 5 1 - T R 2) 細胞の両方において、S i g m a P O H (1. 5 m M ; 約 9 5 % 純度の (A U C)) または超高純度 P O H (「G L P - P O H」、1. 5 m m ; 約 9 8 . 7 % 純度の (A U C)) で 1 8 時間処理した後に実施されたウェスタンブロットを示す。処理後の小胞体 (E R) のストレス増大を示し、グルコース調節タンパク質 7 8 (G R P - 7 8) およびアポトーシスマーカー C H O P の発現の増大を実証している (図 1 0 A)。同じ条件下で、イソ-P O H (イソ-P O H 6 5、イソ-P O H 7 9) もまた E R のストレスを増大させた (図 1 0 B)。

【図 1 1】図 1 1 は、U 2 5 1 腫瘍細胞を 5 0 0 μ M の S i g m a P O H、G L P P O H、またはイソ-P O H (イソ-P O H 6 5、i s a P O H 7 9) で 2 4 時間処理した後に実施されたウェスタンブロットを示す。すべての処理において K r a s 発現が減少したことを実証している。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 1】

本発明は、イソペリリルアルコールまたはイソペリリルアルコールの誘導体を使用して癌などの疾患を治療する方法を提供する。投与経路としては、吸入、経鼻、経口、経皮、静脈内、皮下および筋内注射が挙げられる。

【0 0 1 2】

本方法においては、治療的に有効量のモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体、例えばイソペリリルアルコールを患者に投与する。本発明はまた、イソペリリルアルコールのようなモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体の誘導体を患者に治療上有効量投与する工程を含む、疾患を治療するための方法に提供する。誘導体は、化学療法剤などの治療剤に共役したイソペリリルアルコールであってもよい。

【0 0 1 3】

例えば、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体は、イソペリリルアルコール (イソ-P O H) であり得る。イソペリリルアルコール類としては、ペリリルアルコールの任意の異性体または類縁体が挙げられる。一実施形態において、イソペリリルアルコールは (4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニル) メタノールである。イソペリリルアルコールの他の例としては、限定はされないが (4-イソプロピルシクロヘキサ-1, 3-ジエニル) メタノール (4-イソプロピルシクロヘキサ-1, 4-ジエニル) メタノール (4-イソプロピルフェニル) メタノールおよび (4-イソプロペニルフェニル) メタノールが挙げられる。

【0 0 1 4】

例示的なイソペリリルアルコール (4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニル) メタノールは、以下の通りである。

【0 0 1 5】

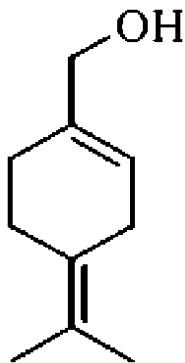
10

20

30

40

【化 1】



10

【0016】

本発明の化合物は、悪性膠腫などの神経系癌（例えば、星状腫、未分化星状腫、多形性グリア芽腫）、網膜芽腫、毛様細胞性星状細胞腫（グレード I）、髄膜腫、転移性脳腫瘍、神経芽細胞腫、下垂体腺腫、頭蓋底髄膜腫、および頭蓋底癌の治療に使用できる。本発明はまた、CNS（中枢神経系）障害としては、限定はされないが、一次変性神経疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病）、心因性障害、精神病および鬱病を治療する方法を提供する。

【0017】

また、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体（例えば、イソペリリルアルコール誘導体）も本発明に包含される。例えば、このイソペリリルアルコール誘導体は、イソペリリルアルコールカルバメート、エステル、またはエーテルであってもよい。モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体は、化学療法剤などの治療薬に共役したモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体であってもよい。イソペリリルアルコール誘導体は、化学療法剤などの治療薬に共役したイソペリリルアルコールであってもよい。

20

【0018】

ゆえに、本発明の化合物には、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体、およびモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体の両方が包含される。モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体）は医薬組成物に調合することが可能であり、本医薬組成物において、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体）の存在量は、約 0.01% (w/w) ~ 約 100% (w/w)、約 0.1% (w/w) ~ 約 80% (w/w)、約 1% (w/w) ~ 約 70% (w/w)、約 10% (w/w) ~ 約 60% (w/w)、または約 0.1% (w/w) ~ 約 20% (w/w) の範囲である。本組成物は、癌などの疾患の治療を目的に単独で投与してもよいし、放射線または別の薬物（例えば、化学療法剤）と組み合わせて投与してもよい。モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体）を他の薬物の投与前または投与後に投与して、治療を連続的に行ってもよい。例えば、イソペリリルアルコール（イソペリリルアルコールカルバメート、エステル、またはエーテル）を、癌患者を放射線照射または化学療法に感作させる目的に使用してもよい。代替方法として、薬物を同時に投与することもできる。投与経路としては様々なものを挙げることができ、吸入、経鼻、経口、経皮、静脈内、皮下、または筋肉注射が包含され得る。

30

40

【0019】

本発明の組成物は、1 種以上のモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体（モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体の誘導体）を含むことができる。モノテルペンには、2 つのイソプレン単位からなるテルペンが包含される。モノテルペンには、直鎖状（非環式）のものもあれば、または環を含むものもある。モノテ

50

ルペノイドの誘導体もまた、本発明に包含される。モノテルペノイドは、生化学的な変性（例えば、モノテルペンの酸化または転移）によって生成できる。モノテルペンおよびモノテルペノイドの例としては、ペリリルアルコール（S（－））および（R（＋））、オシメン、ミルセン、ゲラニオール、シトラール、シトロネロール、シトロネラル、リナロール、ピネン、テルピネオール、テルピネン、リモネン、テルピネン、フェランドレン、テルピノレン、テルピネン-4-オール（ティーツリー油）、ピネン、テルピネオール、テルピネンが挙げられるほか；単環式テルペン（例えば、メントール、チモールおよびカルバクロール）から誘導されるテルペノイド（例えば、p-シメン）、ならびに二環式モノテルペノイド（例えば、カンフル、ボルネオールおよびユーカリプトル）も挙げられる。

10

【0020】

モノテルペンは炭素スケルトンの構造によって識別でき、非環式モノテルペン（例えば、ミルセン（Z）-および（E）-オシメン、リナロール、ゲラニオール、ネロール、シトロネロール、ミルセノール、ゲラニアル、シトラールA、ネラル、シトラールB、シトロネラル等）、単環式モノテルペン（例えば、リモネン、テルピネン、フェランドレン、テルピノレン、メントール、カルベオール等）、二環式モノテルペン（例えば、ピネン、ミルテノール、ミルテナール、ベルバノール、ベルバノン、ピノカルベオール、カレン、サビネン、カンフェン、ツジエン等）および三環式モノテルペン（例えば、トリシクレン）に分類できる。Encyclopedia of Chemical Technology, Fourth Edition, Volume 23, page 834-835を参照のこと。

20

【0021】

本発明のセスキテルペンには、3つのイソプレレン単位からなるテルペンも包含される。セスキテルペンには直鎖状（非環式）のものもあれば環を含むものもあり得る。セスキテルペノイドの誘導体もまた、本発明に包含される。セスキテルペノイドは、生化学的な変性（例えば、セスキテルペンの酸化または転移）によって生成され得る。セスキテルペンの例としては、ファルネソール、ファルネサル、ファルネシル酸およびネロリドールが挙げられる（米国仮出願番号61/310,231号明細書（2010年3月3日出願）、米国仮出願番号61/377,747号明細書（2010年8月27日出願）、米国仮出願番号61/471,402号明細書（2011年4月4日出願）、米国仮出願番号61/562,105号明細書（2011年11月21日出願）、PCT出願番号：国際出願PCT/US2011/027051号明細書（2011年3月3日出願）、国際出願PCT/US2011/049392号明細書（2011年8月26日出願）、および米国特許出願第13/040,059号明細書（2011年3月3日出願））。これらすべての出願はその全体が参照によって本明細書に援用されている。

30

【0022】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体の誘導体としては、限定はされないが、モノテルペン（セスキテルペン）のカルバメート、エステル、エーテル、アルコールおよびアルデヒドが挙げられる。アルコール類は、カルバメート、エステル類、エーテル類、アルデヒドまたは酸類に誘導体化され得る。

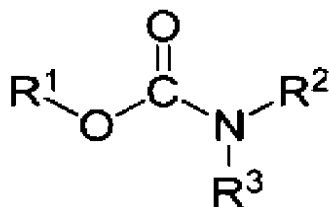
40

【0023】

カルバメートは、酸素および窒素が側面に位置するカルボニル基をベースとする官能基を共有している化学化合物の分類を指す。

【0024】

【化 2】



【0025】

R¹、R² および R³ は、置換可能な基（アルキル、アリール等）であり得る。窒素および酸素上の R 基は、環を形成し得る。R¹ - OH はモノテルペン、例えば、POH であってよい。R² - N - R³ 残基は治療薬であり得る。

10

【0026】

カルバメートは、イソシアネートとアルコールとの反応によって、またはクロロホルメートとアミンとの反応によって合成できる。ホスゲンまたはホスゲンの等価物を利用した反応によって、カルバメートを合成してもよい。例えば、カルバメートは、ホスゲンガス、ジホスゲン、または固体ホスゲン前駆体（例えば、トリホスゲン）を2つのアミン、またはアミンおよびアルコールと反応させることによって合成できる。カルバメート（別名：ウレタン）はまた、尿素中間体をアルコールと反応させることによって製造できる。カルバメートの製造には、ジメチルカルボネートおよびジフェニルカルボネートもまた使用される。代替方法として、アルコールおよび／またはアミン前駆体をエステル置換ジアリールカルボネート（例えば、ビスメチルサリチルカルボネート（BMS C））と反応させることによって、カルバメートを合成することもできる。米国特許出願公開第2010/0113819号明細書）。

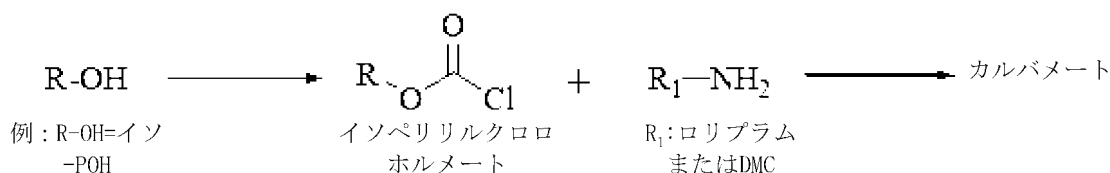
20

【0027】

カルバメートは以下の方法で合成できる。

【0028】

【化 3】



30

【0029】

好適な反応溶媒としては、限定はされないが、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトン、およびジイソプロピルエーテルが挙げられる。反応は、約 -70℃～約 80℃、または約 -65℃～約 50℃の範囲の温度で実行できる。イソペリリルクロロホルメート対基質 R - NH₂ のモル比率は、約 1 : 1～約 2 : 1、約 1 : 1～約 1.5 : 1、約 2 : 1～約 1 : 1、または約 1.05 : 1～約 1.1 : 1の範囲であり得る。好適な基剤は、有機塩基、トリエチルアミン、カリウムカルボネート N, N' - ジイソプロピルエチルアミン、ブチルリチウムおよびカリウム - t - ブトキシドを含むが、これらに限定されるものではない。

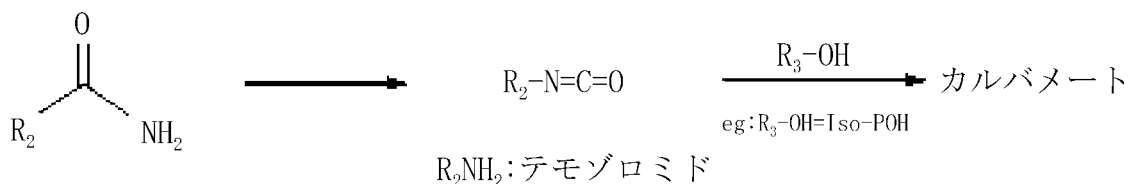
40

【0030】

代替方法として、カルバメートを以下の方法で合成できる。

【0031】

【化 4】



【0032】

好適な反応溶媒としては、限定はされないが、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、およびテトラヒドロフランが挙げられる。この反応は、約25℃～約110℃もしくは約30℃～約80℃の範囲、または約50℃の温度で実行できる。イソペリリルアルコール対基質R-N=C=Oのモル比率は、約1:1～約2:1、約1:1～約1.5:1、約2:1～約1:1、または約1.05:1～約1.1:1の範囲であり得る。

10

【0033】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類似体のアルコールのエステルは、無機酸または有機酸から誘導され得る。無機酸としては、限定はされないが、リン酸、硫酸、および硝酸が挙げられる。有機酸としては、限定はされないが、カルボン酸（例えば、安息香酸、脂肪酸、アセテートおよびプロピオン酸）、ならびに少なくとも1つのカルボン酸官能基を担持する任意の治療薬が挙げられる。アルコールのエステルの例としては、限定はされないが、カルボン酸エステル（例えば、ベンゾアートエステル類、脂肪酸エステル（例えば、パルミテートエステル、リノレートエステル、ステアレートエステル、ブチリルエステルおよびオレアートエステル）、アセテート、プロピオネート（プロパノエイト）、およびホルメート）、ホスフェート、サルフェート、およびカルバメート（例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル）が挙げられる（Wikipedia-エステル。検索元のURLは<http://en.wikipedia.org/wiki/Ester>）。

20

【0034】

イソペリリルアルコールの誘導体としては、イソペリリルアルコールカルバメート、イソペリリルアルコールエステル類、イソペリリルアルデヒド、イソペリリル酸、イソペリリルアルデヒド誘導体、およびイソペリリル酸エステル類が挙げられる。イソペリリルアルコールの誘導体としては、その酸化および求核/求電子付加誘導体も挙げることができる。イソペリリルアルコールの誘導体のいくつかの例は、この化学文献に報告されている。米国特許第5,994,598号明細書および特開平07048264A号明細書を参照のこと。

30

【0035】

ある実施形態においてイソ-POHカルバメートは、第1の反応物のイソペリリルクロロホルメートを第2の反応物（例えば、ジメチルセレコキシブ（DMC）、テモゾロミド（TMZ）およびロリプラム）と反応させる工程を含むプロセスによって合成される。この反応は、テトラヒドロフランおよび基剤（例えば、N-ブチルリチウム）の存在下で遂行できる。イソペリリルクロロホルメートは、イソ-POHをホスゲンと反応させることによって調製できる。例えば、カルバメート結合を介してテモゾロミドに共役したイソ-POHは、テモゾロミドをオキサリルクロリドと反応させ、続いてイソペリリルアルコールと反応させることによって合成できる。この反応は、1,2-ジクロロエタンの存在下で遂行できる。

40

【0036】

本発明に包含されるイソ-POHカルバメートとしては、限定はされないが（3-メチル4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-d][1,2,3,5]テトラジン-8-カルボニル）-カルバミン酸-4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルエステル、4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-2-オキソ

50

ーピロリジン-1-カルボン酸4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルエステル、4-(ビス-N, N'-4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルオキシカルボニル[5-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドが挙げられる。これらの化合物を生成する化学反応については、下記実施例で詳しく説明する。

【0037】

ある実施形態において、イソペリリルアルコール誘導体は、イソペリリルアルコール脂肪酸エステル（例えば、イソ-POHのパルミトイルエステル、およびイソ-POHのリノレオイルエステル）であってよい。

【0038】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体は、治療薬に共役したモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体であってよい。本発明に包含される複合体は、化学結合基を介して治療薬に共有結合されたモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体を有する分子である。複合体においてモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体対治療薬のモル比率は、1:1、1:2、1:3、1:4、2:1、3:1、4:1、または他の好適な任意のモル比率であってよい。モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体、およびこの治療薬は、カルバメート、エステル、エーテル結合、または他の好適な任意の化学官能基を介して共有結合によって連結できる。モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体、および治療薬をカルバメート結合を介して共役した場合、この治療薬は、少なくとも1つのカルボン酸官能基を担持する任意の薬物、または少なくとも1つのアミン類官能基を担持する任意の薬物であってよい。特定の実施例において、イソペリリルアルコール複合体は、化学連結基を介して共有結合的に化学療法剤に結合されるイソペリリルアルコールである。

【0039】

本発明によれば、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体に共役され得る治療薬としては、限定はされないが、化学療法薬のほか、CNS障害（限定されないが、一次変性神経疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発硬化症、注意欠如多動性障害（ADHD）、心因性障害、精神病および鬱病を含む）を治療するための治療薬、免疫療法薬、血管形成阻害剤、ならびに抗高血圧薬が挙げられる。モノテルペンまたはセスキテルペンに共役され得る抗癌剤は、癌細胞または被検対象に対して以下の効果のうちの1つ以上をもたらし得る：細胞死滅；細胞増殖の減少；細胞数の減少；細胞成長の阻害；アポトーシス；壊死；有糸分裂のカタストロフィ；細胞サイクルの静止；細胞サイズの減少；細胞分割の減少；細胞生存率の減少；細胞代謝の減少；細胞障害または細胞毒性のマーカー；細胞障害または細胞毒性の間接的指標（例えば、腫瘍収縮；被検対象の生存率向上；または望ましくない、不必要なもしくは異常な細胞増殖に付随するマーカーの消失（米国特許出願公開第2008/0275057号明細書））。

【0040】

また、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体および少なくとも1つの治療薬の混合および／または共調合も、本発明に包含される。

【0041】

化学治療薬としては、限定はされないが、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘発剤、白金化合物、抗代謝剤、ビンカアルカロイド、タキサン、エポチロン、酵素阻害剤、レセプター拮抗剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ホウ素放射線増感剤（即ち、ベルケイド）、および化学療法併用療法が挙げられる。

【0042】

DNAアルキル化剤の非限定例としては、窒素マスタード、例えば、シクロホスファミド（イホスファミド、トロホスファミド）、クロランブシル（メルファラン、プレドニムスチン）、ベンダムスチン、ウラムスチンおよびエストラムスチン；ニトロソ尿素、例えばカルムスチン（BCNU）、ロムスチン（セムスチン）、ホテムスチン、ニムスチン、

ラニムスチンおよびストレプトゾシン；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン（マンノスルファン、トレオスルファン）；アジリジン、例えば、カルボコン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン；ヒドラジン（プロカルバジン）；トリアゼン、例えば、ダカルバジンおよびテモゾロミド；アルトレタミンならびにミトブロニトールが挙げられる。

【0043】

トポイソメラーゼⅠ阻害剤の非限定例としては、Pommier Y. (2006) Nat. Rev. Cancer 6 (10) : 789-802 および米国特許出願公開第2005/10250854号明細書に記載されているSN-38、APC、NPC、カンプトテシン、トポテカン、エキサテカンメシレート、9-ニトロカンプトセシン、9-アミノカンプトセシン、ラルトテカン、ルビテカン、シラテカン、ギマテカン、ジフロモテカン、エキサテカン、BN-80927、DX-8951f、およびMAG-CPTを含むカンプトテシン誘導体、Li et al. (2000) Biochemistry 39 (24) : 7107-7116 およびGatto et al. (1996) Cancer Res. 15 (12) : 2795-2800に記載されているベルベルピンおよびコラリンを含むプロトベルベリンアルカロイドおよびその誘導体、Makhey et al. (2003) Bioorg. Med. Chem. 11 (8) : 1809-1820に記載されているベンゾ [i] フェナントリジン、ニチジンおよびファガロニンを含むフェナントロリン誘導体、Xu (1998) Biochemistry 37 (10) : 3558-3566に記載されているターベンズイミダゾールおよびその誘導体、ならびにFoglesong et al. (1992) Cancer Chemother. Pharmacol. 30 (2) : 123-125, Crow et al. (1994) J. Med. Chem. 37 (19) : 3191-3194 およびCrespi et al. (1986) Biochem. Biophys. Res. Commun. 136 (2) : 521-8に記載されているドキソルビシン、ダウノルビシンおよびミトキサントロンを含むアントラサイクリン誘導体が挙げられる。トポイソメラーゼⅠⅠ阻害剤としては、限定はされないが、エトポシドおよびテニポシドが挙げられる。デュアルトポイソメラーゼⅠおよびⅠⅠ阻害剤としては、限定はされないが、サイントピンおよび他のナフタセンジオン、DACAおよび他のアクリジン-4-カルボキサミド、イントブリシンおよび他のベンゾピリドインドール、TAS-103および他の7H-インデノ [2, 1-c] キノリン-7-オン、ピラゾロアクリジン、XR11576 および他のベンツフェナジン、XR5944 および他の二量体化合物、7-オキソ-7H-ジベンズ [f, i j] イソキノリンおよび7-オキソ-7H-ベンゾ [E] ピリミジン、およびアントラセニル-アミノ酸複合体 (Denny and Baguley (2003) Curr. Top. Med. Chem. 3 (3) : 339-353に記載) が挙げられる。一部の薬物はトポイソメラーゼⅠⅠを阻害し、アントラサイクリン (アクリルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン) およびアントラセンジオン (ミトキサントロンおよびピキサントロン) を含むがそれらに限定されないDNAインターカレーション活性を有する。

【0044】

小胞体ストレス誘発剤の例としては、限定はされないが、ジメチルーセレコキシブ (DMC)、ネルフィナビル、セレコキシブ、およびホウ素放射線増感剤 (即ち、ベルケイド (ボルテゾミブ)) が挙げられる。

【0045】

白金系の化合物はDNAアルキル化剤の亜類である。そのような薬物の非限定例としては、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、トリプラチンテトラナイトレート、サトラプラチン、アプロプラチン、ロバプラチン、およびJM-216が挙げられる (McKeage et al. (1997) J. Clin. Oncol. 201 : 1232-1237 および一般的に、CHEMOTHERAPY FOR GYNECOLOGICAL NEOPLASM, CURRENT THERAPY AND NOVEL

10

20

30

40

50

APPROACHES, in the Series Basic and Clinical Oncology, Angioli et al. Eds., 2004を参照のこと)。

【0046】

「FOLFOX」は、結腸直腸癌の治療に使用される併用療法の種類を示す略語であり、5-FU、オキサリプラチンおよびロイコボリンが包含される。この治療に関する情報は、National Cancer Instituteのwebサイト(cancer.gov、最終アクセス日：2008年1月16日)で入手できる。

【0047】

「FOLFOX/BV」は、結腸直腸癌の治療に使用される併用療法の種類を示す略語である。この療法には、5-FU、オキサリプラチン、ロイコボリンおよびベバシズマブが包含される。さらに、「XELOX/BV」は、結腸直腸癌の治療に使用されるもう1つの併用療法であり、オキサリプラチンおよびベバシズマブと併用してカペシタビン(ゼロダ)として知られる5-FUに対するプロドラッグを含む。これらの治療に関する情報は、National Cancer Instituteのwebサイト(cancer.gov)、または23 the National Comprehensive Cancer Networkのwebサイト(nccn.org、最終アクセス日：2008年5月27日)で入手できる。

【0048】

抗代謝剤の非限定例としては、葉酸系(即ち、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤、例えばアミノプテリン、メトトレキサートおよびペメトレキセド；チミジレートシンターゼ阻害剤、例えばラルチトレキセド、ペメトレキセド；プリン系(即ち、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、例えばペントスタチン、チオプリン、例えばチオグアニンおよびメルカプトプリン、ハロゲン化/リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、例えばクラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、またはグアニン/グアノシン：チオプリン、例えばチオグアニン；またはピリミジン系(即ち、シトシン/シチジン：ハイポメチル化剤、例えばアザシチジンおよびデシタビン、DNAポリメラーゼ阻害剤、例えばシタラビン、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、例えばゲムシタビン、またはチミン/チミジン：チミジレートシンターゼ阻害剤、例えばフルオロウラシル(5-FU)が挙げられる。5-FUの等価物としては、プロドラッグ、類似体およびそれらの誘導体(例えば、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン(ドキシフルリジン(doxifluridine))、1-テトラヒドロフラニル-5-フルオロウラシル(フトラフル)、カペシタビン(ゼロダ)、S-I(テガフルおよび5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジンおよびポタシウムオキソネートの2つの変調剤からなるMBMS-247616)、ラルチトレキセド(トムデックス)、ノラトレキセド(チミタク、AG337)、LY231514およびZD9331(例えば、Papamicheal(1999) The Oncologist 4:478-487に記載)が挙げられる。

【0049】

ビンカアルカロイドの例としては、限定はされないが、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシンおよびビノレルビンが挙げられる。

【0050】

タキサンの例としては、限定はされないが、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセルおよびテセタキセルが挙げられる。エボチロンの例はイキサベピロン(iabepilone)である。

【0051】

酵素阻害剤の例としては、限定はされないが、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(チピファルニブ)；CDK阻害剤(アルボシジブ、セリシクリブ)；プロテアソーム阻害剤(ボルテゾミブ)；ホスホジエステラーゼ阻害剤(アナグレリド；ロリプラム)；IMPデヒドロゲナーゼ阻害剤(チアゾフリン)；およびリポオキシゲナーゼ阻害剤(マソプロコール)が挙げられる。レセプター拮抗剤の例としては、限定はされないが、ERA

10

20

30

40

50

(アトラセンタン) ; レチノイドXレセプター (ベキサロテン) ; および性ステロイド (テストラクトン) が挙げられる。

【0052】

チロシンキナーゼ阻害剤の例としては、限定はされないが、E r b B : H E R 1 / E G F R (エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、ネラチニブ) ; H E R 2 / n e u (ラパチニブ、ネラチニブ) ; R T K クラス I I I : C - k i t (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ)、F L T 3 (レストールチニブ)、P D G F R (アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ) ; およびV E G F R (バンデタニブ、セマキシニブ、セディラニブ、アキシチニブ、ソラフェニブ) ; b c r - a b l (イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ) ; S r c (ボスチニブ) およびヤーヌスキナーゼ 2 (レストールチニブ) に対する阻害剤が挙げられる。

10

【0053】

「ラパチニブ」(T y k e r b (登録商標)) は、デュアルE G F Rおよびe r b B - 2 阻害剤である。数回にわたる臨床治験において、ラパチニブは抗癌単剤療法として、さらにはトラスツズマブ、カペシタビン、レトロゾール、パクリタキセルおよびF O L F I R I (イリノテカン、5 - フルオロウラシルおよびロイコボリン) との併用で、調査されてきており、現在、転移性の胸部、頭頸部、肺、胃、腎臓および膀胱癌の経口治療のフェーズ I I I 試験中である。

【0054】

ラパチニブの化学的等価物は、即ちチロシンキナーゼ阻害剤 (T K I)、あるいはH E R - 1 阻害剤またはH E R - 2 阻害剤に該当する小分子または化合物である。一部のT K I は有効な抗腫瘍活性を有し、承認されてきたかまたは臨床治験中である。そのようなものの例としては、限定はされないが、Z a c t i m a (Z D 6 4 7 4)、イレッサ (ゲフィチニブ)、イマチニブメシレート (S T I 5 7 1 ; グリベック)、エルロチニブ (O S I - 1 7 7 4 ; タルセバ)、カネルチニブ (C I 1 0 3 3)、セマキシニブ (S U 5 4 1 6)、パタラニブ (P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、スーテント (S U I 1 2 4 8) およびレフルノミド (l e f l t m o m i d e) (S U 1 0 1) が挙げられる。

20

【0055】

P T K / Z K は、すべてのV E G F レセプター (V E G F R)、血小板由来増殖因子 (P D G F) レセプター、c - K I T および c - F m s を標的とする広範な特異性を有するチロシンキナーゼ阻害剤である (D r e v s (2003) I d r u g s 6 (8) : 7 8 7 - 7 9 4)。P T K / Z K は、V E G F R - I (F l t - 1)、V E G F R - 2 (K D R / F l k - 1) およびV E G F R - 3 (F l t - 4) を包含するV E G F を結合するすべての既知のレセプターの活性を阻害することによって、血管形成およびリンパ血管新生をブロックする標的薬である。P T K / Z K の化学名は、1 - [4 - クロロアニリノ] - 4 - [4 - ピリジルメチル] フタラジンスクシナートまたは1 - フタラジナミン、N - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジニルメチル) - ブタンジオエート (1 : 1) である。P T K / T K のシノニムおよび類似体は、パタラニブ、C G P 7 9 7 8 7 D、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4、C G P - 7 9 7 8 7、D E - 0 0 2 6 8、P T K - 7 8 7、P T K 7 8 7 A、V E G F R - T K 阻害剤、Z K 2 2 2 5 8 4 およびZ K として知られている。

30

40

【0056】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体との混合および/または共調合および/または共役に使用できる化学治療薬にはまた、アムサクリン、トラベクテジン、レチノイド (アリトレチノイン、トレチノイン)、ヒ素トリオキシド、アスパラギン枯渇剤アスパラギナーゼ/ペガスパルガーゼ)、セレコキシブ、デメコルチン、アリトレチノイン、エルサミトルシン、エトグルシド、ロニダミン、ルカントン、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、テムシロリムス、およびボリノスタットも包含される。

【0057】

50

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体は、血管形成阻害剤との混合および／または共調合において共役および／または使用できる。血管形成阻害剤の例としては、限定はされないが、アンギオスタチン、アンギオザイム、アンチトロンビン I I I、AG 3 3 4 0、VEGF 阻害剤、バチマスタット、ベバシズマブ（アバスタチン）、BMS-2 7 5 2 9 1、CAI、2 C 3、HuMV 8 3 3 カンスタチン、カプトプリル、カルボキシアミドトリアゾール、軟骨由来の阻害剤（CDI）、CC-5 0 1 3、6-O-（クロロアセチル-カルボニル）-フマガロール、COL-3、コンプレタスタチン、コンプレタスタチン A 4 リン酸塩、ダルテパリン、EMD 1 2 1 9 7 4（シレンジタイド）、エンドスタチン、エルロチニブ、ゲフィチニブ（イレッサ）、ゲニステイン、ハロフジノン臭化水素酸塩、Id 1、Id 3、IM 8 6 2、イマチニブメシレート、IMC-IC 1 1 誘導性タンパク質 1 0、インターフェロン- α 、インターロイキン 1 2、ラベンダスチン A、LY 3 1 7 6 1 5 または AE-9 4 1、マリマスタット、mspin、メドロキシプロゲステロンアセテート、Meth-1、Meth-2、2-メトキシエストラジオール（2-ME）、ネオバスタット、開裂オテオポンチン製品、PEX、色素上皮増殖因子（PEGF）、血小板因子 4、プロラクチン断片、プロリフェリン関連タンパク質（PRP）、PTK 7 8 7 / ZK 2 2 2 5 8 4、ZD 6 4 7 4、組み換えヒト血小板因子 4（rPF4）、レスチン、スクアラミン、SU 5 4 1 6、SU 6 6 6 8、SU 1 1 2 4 8 スラミン、タキソール、テコガラシ、サリドマイド、トロンボスポンジン、TNP-4 7 0、トロボニン-1、バソスタチン、VEG 1、VEGF トラップ、および ZD 6 4 7 4 が挙げられる。

10

20

【0058】

また、血管形成阻害剤の非限定例としては、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、チロシンキナーゼレセプター Flt-1（VEGFR 1）および Flk-1 / KDR（VEGFR 2）阻害剤、上皮由来、線維芽細胞由来、または血小板由来増殖因子の阻害剤、mmp（基質メタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断剤、ペントサンポリサルフェート、アンギオテンシン II 拮抗剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（例えば、アスピリンおよびイブプロフェンのほか、選択的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤（例えば、セレコキシブおよびロフェコキシブ）、およびステロイド性抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレッド、ベタメタゾン）が挙げられる。

30

【0059】

血管形成を調節または阻害し、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体に共役および／または混合および／または共配合することの可能な他の治療薬には、凝固系および線溶系を調節または阻害する薬物が包含され、限定はされないが、ヘパリン、低分子量ヘパリンおよびカルボキシペプチダーゼ U 阻害剤（活性トロンビン阻害剤、活性可能線溶阻害剤 [TAFI a] としても知られる）（米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 3 2 8 2 3 9 号明細書、米国特許第 7, 6 3 8, 5 4 9 号明細書）が挙げられる。

【0060】

抗高血圧薬の非限定例としては、アンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、カプトプリル、エナラプリル、デラプリルなど）、アンギオテンシン II 拮抗剤（例えば、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン（コザール）、ロサルタンカリウムエプロサルタン、バルサルタン（ディオバン）、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミルなど）、カルシウム拮抗剤（例えば、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン（アムロジン）、エホニジピン、ニカルジピンなど）、利尿薬、レニン阻害剤（例えば、アリスキレンなど）、アルドステロン拮抗剤（例えば、スピロノラクトン、エプレレノンなど）、 β -遮断剤（例えば、メトプロロール（トポロール）、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど）、血管拡張剤（例えば、ニトレート可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬または活性剤、プロスタサイクリンなど）、アンギオテンシンワクチン、クロニジンおよびこれらに類するもの（米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 1 3 7 8 0 号明細書）が挙げられる。

40

50

【0061】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体に共役および／または混合および／または共配合することの可能な他の治療薬には、限定はされないが、細胞トラリン（ゾロフト）、トピラマート（トパマックス）、デュロキセチン（サインバルタ）、スマトリプタン（イミトレックス）、プレガバリン（リリカ）、ラモトリギン（ラミクタール）、パラシクロビル（バルトレックス）、タムスロシン（フロマックス）、ジドブジン（コンビビル）、ラミブジン（コンビビル）、エファビレンツ（サスティバ）、アバカビル（エプジコム）、ロピナビル（カレトラ）、ピオグリタゾン（アクトス）、デスロラタジン（クラリネックス）、セチリジン（ジルテック）、パントプラゾール（プリトニックス）、ランソプラゾール（プレバシッド）、ラベプラゾール（アシフェックス）、モキシフロキサシン（アベロックス）、メロキシカム（モビック）、ドルゾラミド（トラスポット）、ジクロフェナク（ボルタレン）、エナラプリル（バソテック）、モンテルカスト（シングレア）、シルデナフィル（バイアグラ）、カルベジロール（コレグ）、ラミプリル（デリックス）が挙げられる。

10

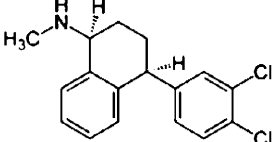
【0062】

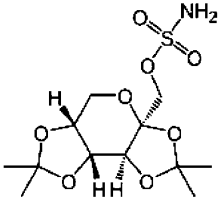
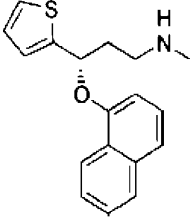
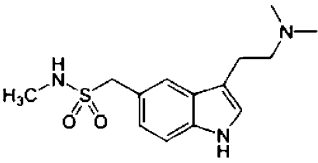
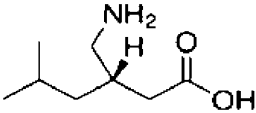
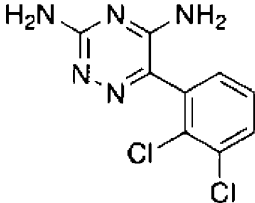
表1はモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体に共役できる医薬品の一覧であり、共役用の医薬品および好ましい誘導体の構造が含まれる。

【0063】

【表2】

20

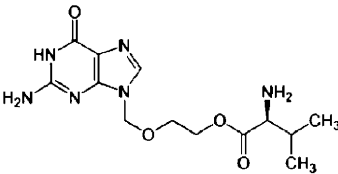
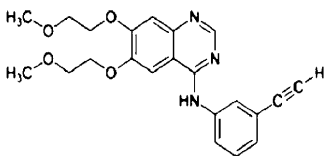
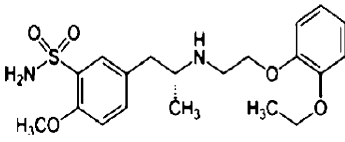
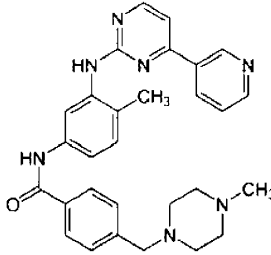
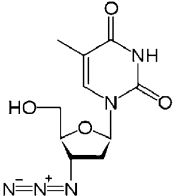
商標名	総称	活性	構造	好ましい誘導体
ゾロフト	細胞トラリン	鬱病		カルバメート

トバマックス	トピラマート	発作		カルバメート
サインバルタ	デュロキセチン	鬱病		カルバメート
イミトレックス	スマトリブタン	片頭痛		カルバメート
リリカ	プレガバリン	神経因性疼痛		カルバメートまたはエステル
ラミクタール	ラモトリギン	発作		カルバメート

10

20

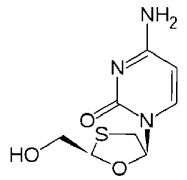
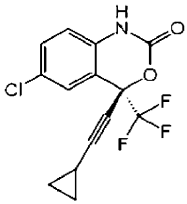
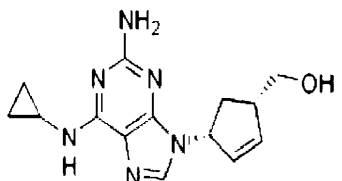
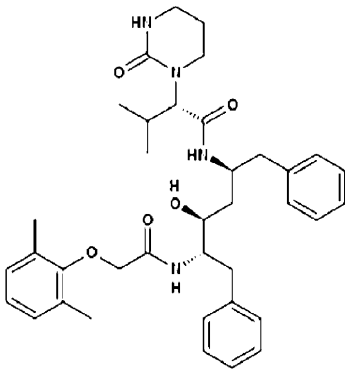
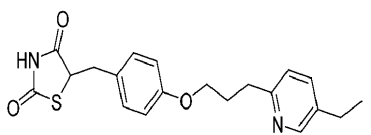
30

バルトレックス	バラシクロビル	ヘルペス		カルバメート
タルセバ	エルロチニブ	非小細胞肺癌		カルバメート
フロマックス	タムシロシン	良性前立腺癌		カルバメート
グリベック	イマチニブ	白血病		カルバメート
コンビビル	ジドブジン	H I V 感染		カルバメート

10

20

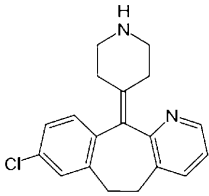
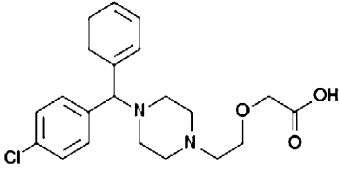
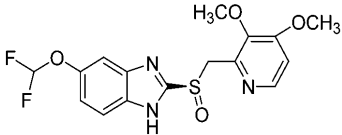
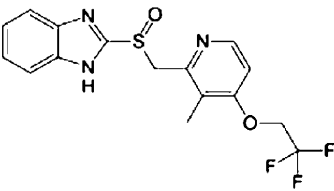
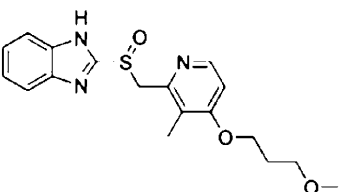
30

コンビビル	ラミブジン	H I V感染		カルバメート
サスティバ	エファビレンツ	H I V感染		カルバメート
エブリコム	アバカビル	H I V感染		カルバメート
カレトラ	ロビナビル	H I V感染		カルバメート
アクトス	ピオグリタゾン	I I 型糖尿病		カルバメート

10

20

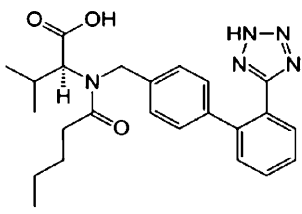
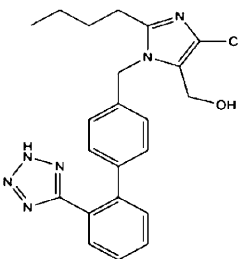
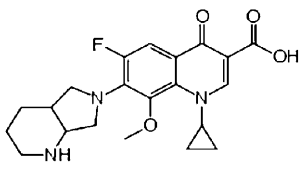
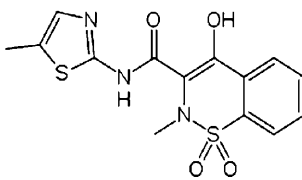
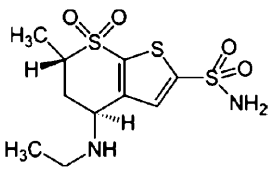
30

クラリネックス	デスロラタジン	アレルギー性鼻炎		カルバメート
ジルテック	セチリジン	アレルギー		エステル
ブリトニックス	パントプラゾール	胃腸		カルバメート
ブレバシッド	ランソプラゾール	胃腸		カルバメート
アシフェックス	ラベプラゾール	胃腸		カルバメート

10

20

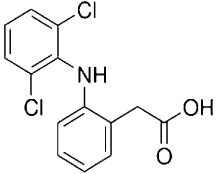
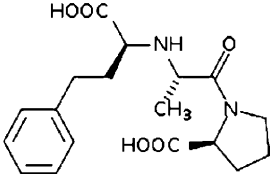
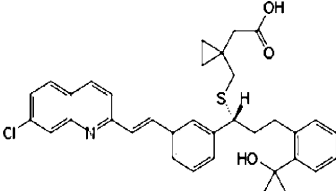
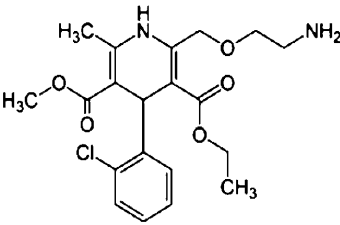
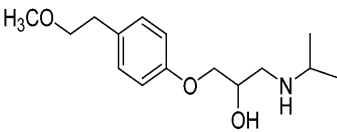
30

ディオバン	バルサルタン	高血圧		カルバメート
コザール	ロサルタン	高血圧		カルバメート
アベロックス	モキシフロキサシン	細菌感染		カルバメートまたはエステル
モビック	メロキシカム	骨関節炎		カルバメート
トラスボット	ドルゾラミド	眼内圧力		カルバメート

10

20

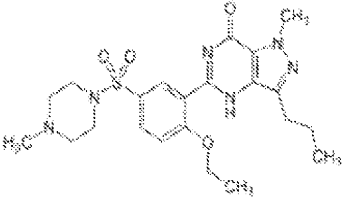
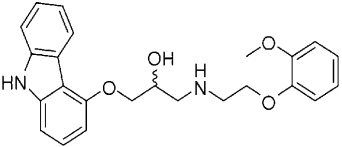
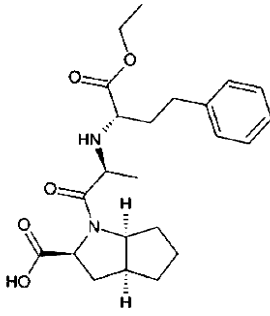
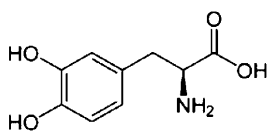
30

ボルタレン	ジクロフェナク	骨関節炎および 関節リウマチ		カルバメートま たはエステル
パソテック	エナラプリル	高血圧		カルバメートま たはエステル
シングレア	モンテルカスト	喘息		エステル
アムロジン	アムロジピン	高血圧		カルバメート
トボロール	メトプロロール	高血圧		カルバメート

10

20

30

バイアグラ	シルденаフィル	勃起不全		カルバメート
コレグ	カルベジロール	高血圧		カルバメート
デリックス	ラミプリル	高血圧		カルバメートまたはエステル
シネメット (パーコパ、アタメット)	L-DOPA	神経性疾患		

10

20

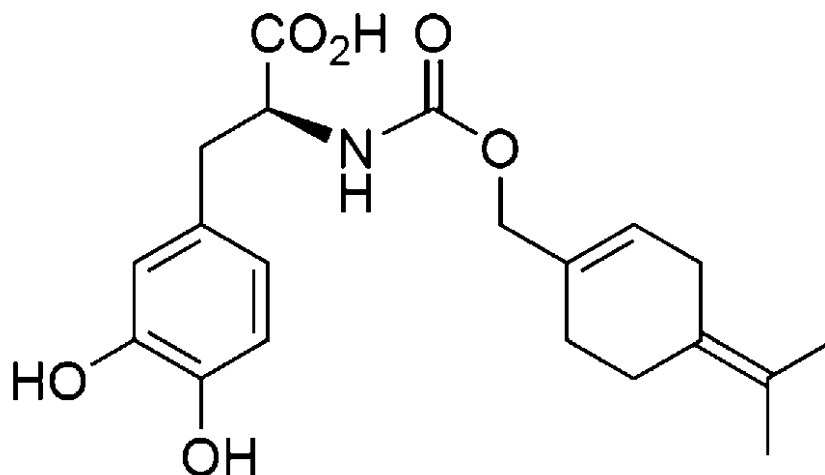
【0064】

一例として、L-DOPAイソ-POH複合体を以下に示す。

30

【0065】

【化5】



40

【0066】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体、またはその誘導体の純度は、ガスクロマトグラフィ (GC) または高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) でアッセイできる。本発明の化合物の純度をアッセイし、不純物の存在を定量する技術として

50

は、限定はされないが、核磁気共鳴（NMR）分光測定、質量分光測定（MS）、GC-MS、赤外分光測定（IR）、および薄層クロマトグラフィ（TLC）が挙げられる。キラル純度はキラルGCまたは旋光度測定でアッセイできる。

【0067】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（その誘導体）を精製する手段としては、結晶化などの方法、またはモノテルペンもしくはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（その誘導体）の一意な物理化学的特性（例えば、溶解性もしくは極性）に従って不純物からモノテルペンもしくはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（その誘導体）を分離する方法を挙げることができる。したがって、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（その誘導体）は、分取クロマトグラフィ（分画）蒸留、または（分画）結晶化などの、当該技術分野において公知の好適な技術で分離できる。

【0068】

本発明はまた、モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体を使用して、さらにはモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体を使用して、癌または他の神経系の障害などの疾患を治療する方法を提供する。本発明の化合物は単独で投与してもよいし、放射線、外科手術または化学療法薬と併用投与することもできる。モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体、またはその誘導体は、抗ウイルス剤、抗炎症薬または抗生物質と組み合わせて投与してもよい。薬物は同時に投与してもよいし、または逐次的に投与してもよい。本発明の化合物は、他の活性剤の投与前、投与中または投与後に、投与できる。

【0069】

本発明の化合物および方法は、Rasタンパク質を阻害する目的に使用できる。Rasファミリーは、細胞シグナルトランスダクションに関与する小型GTPアーゼのタンパク質ファミリーである。Rasシグナル伝達の活性化は、細胞増殖、分化および活着を引き起こす。Ras遺伝子に変異が起こればRasシグナル伝達が永久に活性化され、細胞外シグナルの不在下でさえ細胞内部での送達が不適切になる場合がある。これらのシグナルによって細胞成長および分裂が起こり、最終的にRasシグナリングの調節不全が腫瘍形成および癌につながる可能性がある。Rasにおける変異の活性化はすべてヒト腫瘍の20～25%を占め、特定の腫瘍タイプの90%を占めることが見出された（Goodsell DS (1999). Downward J., 「The molecular perspective: the ras oncogene」. Oncologist 4 (3): 263-4. (January 2003). 「Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy」. Nat. Rev. Cancer 3 (1): 11-22)。Rasファミリーメンバーとしては、限定はされないが、HRAS; KRAS; NRAS; DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; およびRRASが挙げられる（Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ (March 2005). 「The Ras superfamily at a glance」. J. Cell. Sci. 118 (Pt 5): 843-6)。

【0070】

モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体、またはモノテルペンもしくはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体は、放射線療法と併用してもよい。一実施形態において本発明は、腫瘍細胞、例えば悪性膠腫細胞を放射線で治療する方法を提供する。本方法においては、この細胞を有効量のモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（その誘導体）、例えばイソペリリルアルコールで処理し、その後、放射線に曝露する。本発明の化合物は、放射線照射前、照射中、および／または照射後

に処理できる。例えば、本発明の化合物の連続投与は、放射線療法開始の1週間前から開始し、放射線療法完了後も2週間継続してよい（米国特許第5,587,402号明細書および同第5,602,184号明細書）。

【0071】

一実施形態において本発明は、悪性腫瘍細胞などの腫瘍細胞を化学療法で治療する方法を提供する。本方法においては、この細胞を有効量のモノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体（モノテルペンまたはセスキテルペンの異性体もしくは類縁体の誘導体）、例えばイソペリリルアルコールで処理し、その後、化学療法を施す。本発明の化合物は、放射照射前、照射中、および／または照射後に処理できる。

【0072】

本発明の化合物は、悪性腫瘍などの神経系癌（例えば、星状腫、未分化星状腫、多形性グリア芽腫）、網膜芽腫、毛様細胞性星状細胞腫（グレードI）、髄膜腫、転移性脳腫瘍、神経芽細胞腫、下垂体腺腫、頭蓋底髄膜腫、および頭蓋底癌の治療に使用できる。本明細書において用語「神経系腫瘍」は、被検対象に神経系細胞の悪性増殖がある状態を指す。

【0073】

本化合物で治療できる癌としては、限定はされないが、肺癌、耳、鼻および咽喉癌、白血病、結腸癌、黒色腫、膵臓癌、乳房癌、前立腺癌、乳癌、造血器悪性腫瘍、卵巣癌、基底細胞癌、胆道癌；膀胱癌；骨癌；乳癌；頸部癌；絨毛膜癌腫；結腸および直腸癌；結合組織癌；消化器系癌；子宮内膜癌；食道癌；眼球癌；頭頸部癌；胃癌；上皮内新生物；腎臓癌；喉頭癌；急性骨髄性白血病、急性リンパ白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ白血病を包含する白血病；肺癌；ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫を包含するリンパ腫；骨髄腫；線維腫、神経芽細胞腫；口腔癌（例えば、口唇、舌、口腔および咽頭）；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；網膜芽腫；横紋筋肉腫；直腸癌；腎臓癌；呼吸器系癌；肉腫；皮膚癌；胃癌；睾丸癌；甲状腺癌；子宮癌；泌尿器系癌、ならびに他の癌腫および肉腫が挙げられる（米国特許第7,601,355号明細書）。

【0074】

本発明はまた、これに限定されるものではないが一次変性神経疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病）、心因性障害、精神病および鬱病を含むCNS障害の治療方法を提供する。本組成物および方法を用いて自閉症も治療できる。治療には、本発明の化合物を単独で使用する工程、または現在パーキンソン病、アルツハイマー病、または心因性障害の治療に使用されている薬と併用する工程を含めてもよい。

【0075】

本発明はまた、免疫調節治療前または治療中に細胞を有効量の本発明の化合物（例えば、イソペリリルアルコール）に曝露する工程を含む、免疫調節療法の応答を増進するための方法も提供する。好ましい免疫調節剤は、インターロイキン、リンホカイン、モノカイン、インターフェロンおよびケモカインなどのサイトカインである。

【0076】

本組成物は、当該技術分野において公知の任意の方法で投与できる。この投与方法は、限定はされないが、経鼻、経口、経皮、点眼、腹腔内、吸入、静脈内、ICV、大槽内注入、または点滴、皮下、腔口、舌下の、尿道インプラント（例えば、尿道坐剤）、皮下、筋内、静脈内、直腸、舌下、粘膜、点眼、脊髄、クモ膜下腔内、関節内、動脈内、クモ膜下、気管支、およびリンパ管内投与を包含する。局所的製剤はゲル、軟膏、クリーム、エアロゾルなどの形態であってよい。鼻腔内製剤は噴霧または液滴で送達可能である。経皮製剤は経皮パッチまたはイオン泳動を介して投与できる。吸入製剤はネブライザまたは同等な装置を使用して送達できる。組成物はまた、錠剤、丸剤、カプセル、半固体、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液、エリキシル、エアロゾル、または他の適切な任意の組成物の形態で得ることができる。

【0077】

そのような医薬組成物を調製するためには、従来の医薬配合技術に従い、本発明に係る

10

20

30

40

50

1 種以上の化合物を医薬的に許容可能な担体、アジュバントおよび／または賦形剤と混合してもよい。本組成物に使用できる医薬的に許容可能な担体には、任意の標準医薬担体（例えば、リン酸塩緩衝生理食塩水溶液）、水およびエマルジョン（例えば、油／水または水／油エマルジョン）、ならびに各種の湿潤剤が包含される。本組成物には、加えて、固体医薬賦形剤（例えば、スターチ、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、蔗糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、胡粉、シリカゲル、マグネシウムステアレートナトリウムステアレートグリセリンモノステアレート、ナトリウム塩化、乾燥スキムミルクおよびこれらに類するものを含めることもできる。液状および半固体賦形剤は、グリセリン、プロピレングリコール、水、エタノール、および石油、動物、野菜または合成起源（例えば、落花生油、ダイズ油、鉱物油、ゴマ油等）を含めた各種油脂から選択できる。液状担体（特に、注射剤溶液用）には、水、生理食塩水、水溶性デキストロース、およびグリコール類が包含される。担体、安定剤およびアジュバントの例については、Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin 編 (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990) を参照のこと。また、組成物には安定剤および防腐剤も包含され得る。

10

【0078】

本明細書において用語「治療的に有効量」は、指定された障害または疾患を治療するうえで十分な量、あるいは障害または疾患を治療する薬理的応答を得るうえで十分な量である。最も有効な手段および投与用量を定量する方法は、療法に使用される組成物、療法の目的、処置の対象となる標的細胞、および処置を受ける被検対象に応じて異なり得る。処置用量は一般的に、安全性および効力が最適化されるように滴定できる。処置を施す医師が選択した投与量レベルおよびパターンで単回または複数回の投与を行うことができる。好適な投与製剤および薬物投与方法は、当業者が容易に判別できる。例えば、本組成物は、約 0.01 mg/kg ～ 約 200 mg/kg、約 0.1 mg/kg ～ 約 100 mg/kg、または約 0.5 mg/kg ～ 約 50 mg/kg で投与される。本明細書に記載されている化合物を別の薬物または療法と組み合わせて投与する場合は、この有効量を薬物を単独で使用する場合より少なくしてもよい。

20

【0079】

経皮製剤は、活性な薬物をセルロース媒介物（例えば、メチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロース）などのチキソトロピーまたはゼラチン状担体に配合して調製することもでき、その場合、結果として得られた製剤を、装着者の皮膚に経皮接触して固定されるように適合された経皮装置内に充填し得る。本組成物がゲル形態の場合、本組成物を患者の肩または上腕および／または上半身の胴体の膜皮（例えば、皮膚、好ましくは無傷で清潔な乾いた皮膚）に擦り込めば、本化合物が患者の血清に供給されるように十分な時間保持され得る。本発明の組成物をゲル形態にてチューブ、サッシェ、またはメータ付きポンプに収容してもよい。そのようなチューブまたはサッシェには、本組成物の 1 つの単位投与量、または複数の単位投与量を含めることができる。本組成物の計量投与量はメータ付きポンプで調剤できる。

30

【0080】

上に記載した鼻腔内投与のための本組成物も、本発明によって提供されている。よって、本組成物に浸透性促進剤をさらに含めてもよい (Southall et al. Developments in Nasal Drug Delivery, 2000)。本化合物は、溶液、エマルジョン、懸濁液、滴剤などの液体形態で、または粉末、ゲル、もしくは軟膏などの固体形態で、鼻腔内投与できる。

40

【0081】

鼻腔内薬送達のための装置は、当該技術分野において周知である。経鼻薬物送達の遂行に使用できる装置としては、限定はされないが、経鼻吸入器、鼻噴霧器、アトマイザ、鼻噴霧ボトル、単位投与量コンテナ、ポンプ、ドロPPER、スクイーズボトル、ネブライザ、計量投与量吸入器 (MDI)、加圧投与量吸入器、吹送器、および双方向装置が挙げられる。鼻腔に投与する精密に有効な用量は、経鼻送達装置で計量できる。経鼻送達装置に

50

は、単一単位送達用または複数単位送達用のものを挙げるができる。特定の実施例において、本発明に *ViaNase Electronic Atomizer* (供給元: *Kurve Technology*、ワシントン州 *Bethell*) を使用できる (<http://www.kurve-tech.com>)。本発明の化合物は、チューブ、カテーテル、シリンジ、バックテール、綿球、鼻タンポンまたは粘膜下注入によって送達できる (米国特許出願公開第 2009/0326275 号明細書、同第 2009/0291894 号明細書、同第 2009/0281522 号明細書および同第 2009/0317377 号明細書)。

【0082】

本化合物は標準作業手順を使用してエアロゾルとして調合できる。本化合物は、溶媒の使用もしくは不使用を問わず、または担体の使用もしくは不使用を問わず調合できる。製剤は溶液であってもよいし、または 1 種以上の界面活性剤を含有する水溶性エマルジョンであってもよい。例えば、エアロゾル噴霧は、好適な推進剤 (例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、炭化水素、圧搾空気、窒素、二酸化炭素、または他の好適なガス) を用いた加圧コンテナで生成できる。用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって定量できる。特定の粒径または液滴径の計量投与量または投与量は、ポンプ噴霧ディスペンサーで調合できる。本明細書において用語「エアロゾル」は、微細な固体粒子の懸濁液、またはガス中の液体溶液滴を指す。具体的には、エアロゾルには、MDI、ネブライザ、またはミスト噴霧器などのような任意の好適な装置で生成できるモノテルペン (セスキテルペン) 液滴のガス媒介性懸濁液が包含される。エアロゾルにはまた、大気または他のキャリアガス中に懸濁される本発明の組成物の乾燥粉末組成物も包含される (*Gonda (1990) Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 6:273-313. *Raeburn et al.*, (1992) *Pharmacol. Toxicol. Methods* 27:143-159)。

【0083】

本化合物は、経鼻吹送器でミクロスフィア送達された粉末として鼻腔に送達できる。本化合物は、固体表面 (例えば、担体) への吸着が可能である。粉末またはミクロスフィアは、乾燥した、気体中に分散可能な (*air-dispensable*) 形態で投与できる。この粉末またはミクロスフィアは、吹送器のコンテナ内に保管できる。代替方法として、この粉末またはミクロスフィアは、ゼラチンカプセルなどのカプセル、または他の経鼻投与用に適応された単回投与量ユニットに充填してもよい。

【0084】

本医薬組成物は、例えば、ゲル、軟膏、鼻部エマルジョン、ローション、クリーム、鼻タンポン、点滴器、またはバイオ接着剤細片の形態で鼻腔に直接に配置して、鼻腔に送達できる。ある実施形態において、例えば、吸着を増強させる場合に、鼻腔中に医薬組成物が滞留する時間を長引かせるのが望ましいことがあり得る。ゆえに、この医薬組成物は、任意選択的にバイオ接着剤ポリマー、ガム (例えば、キサンタンガム)、キトサン (例えば、高度に精製されたカチオン多糖類)、ペクチン (ゲルのように増粘するかまたは鼻部粘膜に塗布したときに乳化する任意の炭水化物)、ミクロスフィア (例えば、スターチ、アルブミン、デキストラン、シクロデクストリン)、ゼラチン、リポソーム、カルバマー、ポリビニルアルコール、アルジネート、アカシア、キトサンおよび/またはセルロース (例えば、メチルもしくはプロピル; ヒドロキシルもしくはカルボキシ; カルボキシメチルもしくはヒドロキシルプロピル) と調合できる。

【0085】

本化合物を含有する組成物は、経口吸入によって気道 (即ち、肺) に投与してもよい。

【0086】

吸入式薬剤のための典型的な送達系としては、ネブライザ吸入器、乾燥粉末吸入器 (DPI)、および計量投与量吸入器 (MDI) が挙げられる。

【0087】

ネブライザ装置は、高速な大気の流れを生成し、液体形態の治療薬がミストとして噴霧される。治療薬は、液体形態（例えば、好適な粒径の溶液または懸濁液）で調合される。一実施形態においては、粒子を微粒状化する。用語「微粒状化」は、直径が約 $10\mu\text{m}$ 未満の粒子が約90%またはそれ以上を占めるものとして定義される。好適なネブライザ装置は、例えば、PARI GmbH (Starnberg, Germany) によって市販されている。他のネブライザ装置としては、Respimat (Boehringer Ingelheim)、および例えば、米国特許第7,568,480号明細書および同第6,123,068号明細書、ならびに国際公開第97/12687号パンフレットに開示されているネブライザ装置が挙げられる。本化合物は、ネブライザ装置で水溶液または液体懸濁液として使えるように調合できる。

10

【0088】

DPI装置は典型的に、吸気時に患者の気流中に分散可能な自由流動性の粉末形態の治療薬を投与する。外部エネルギー源を使用するDPI装置もまた、本発明において使用できる。自由流動性の粉末を提供する目的で、本化合物を好適な賦形剤（例えば、ラクトース）と調合できる。乾燥粉末製剤は、例えば、粒径が約 $1\mu\text{m}$ ～ $100\mu\text{m}$ の乾燥ラクトースを本化合物の微細化粒子と結合して乾式混合することによって製造できる。代替方法として、化合物を賦形剤なしで調合することもできる。この製剤を乾燥粉末ディスペンサーに充填するか、または乾燥粉末供給装置で使える吸入カートリッジまたはカプセルに充填する。市販されているDPIデバイスの例としては、Diskhaler (Glaxo SmithKline, Research Triangle Park, N.C.)（例えば、米国特許第5,035,237号明細書を参照）；Diskus (Glaxo SmithKline)（例えば、米国特許第6,378,519号明細書）；Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, Delを参照）（例えば、米国特許第4,524,769号明細書）、およびRotahaler (Glaxo SmithKline)（例えば、米国特許第4,353,365号明細書を参照）が挙げられる。好適なDPI装置のさらなる例は、米国特許第5,415,162号明細書、同第5,239,993号明細書、および同第5,715,810号明細書に記載されている。

20

【0089】

MDI装置は典型的に、圧縮推進剤ガスを使用して保管された組成物の測定された量を排出する。MDI投与用の製剤には、活性成分を液化推進剤に溶かした溶液または懸濁液が包含される。推進剤の例としては、ヒドロフルオロアルクレン(HFA)、例えば1,1,1-トリフルオロエタン(HFA134a)、および1,1,1,2,3,3-ヘキサフルオロ-N-プロパン(HFA227)、およびクロロフルオロカーボン、例えば CCl_3F が挙げられる。MDI投与用のHFA製剤の追加成分としては、共溶媒、例えばエタノール、ペンタン、水；および界面活性剤、例えばソルビタントリオレート、オレイン酸、レシチン、ならびにグリセリンが挙げられる（例えば、米国特許第5,225,183号明細書、欧州特許第0717987号明細書、および国際公開第92/22286号パンフレットを参照）。この製剤をエアロゾルキャニスターに充填し、MDI装置の部分を形成する。HFA推進剤と共に使えるように特に開発されたMDI装置の例は、米国特許第6,006,745号明細書および同第6,143,227号明細書に記載されている。好適な製剤の調製プロセス、および吸入剤投薬用の好適な装置の例については、米国特許第6,268,533号明細書、同第5,983,956号明細書、同第5,874,063号明細書および同第6,221,398号明細書、ならびに国際公開第99/53901号パンフレット、同第00/61108号パンフレット、同第99/55319号パンフレットおよび同第00/30614号パンフレットを参照のこと。

30

40

【0090】

本化合物はリポソームまたはマイクロカプセルに封入し、吸入を介して送達できる。リ

50

ポソームは、脂質二重層メンブレンおよび水溶性内部から構成される小胞である。脂質メンブレンの製造原料にできるリン脂質の例としては、ホスファチジルコリン（例えば、レシチンおよびリゾレシチン；酸性のリン脂質（例えば、ホスファチジルセリンおよびホスファチジルグリセロール）；ならびにスフィンゴリン脂質（例えば、ホスファチジルエタノールアミンおよびスフィンゴミエリン）が挙げられる。代替方法として、コレステロールを添加してもよい。マイクロカプセルはコーティング材料で被覆された粒子である。例えば、このコーティング材料は、被膜形成ポリマー、疎水性可塑剤、表面活性化剤、または／および潤滑性窒素含有ポリマーの混合物を含んでいてもよい（同第6, 313, 176号明細書および同第7, 563, 768号明細書）。

【0091】

本化合物はまた、乳癌または黒色腫などの局所的癌の治療を目的に、単独で使用してもよいし、または局所的塗布により他の化学療法薬と併用することもできる。本化合物はまた、疼痛緩和薬の経皮的送達を目的に、麻薬または鎮痛薬と併用することもできる。

【0092】

本発明はまた、上述した点眼投与用の組成物を提供する。よって、本組成物に浸透性促進剤をさらに含めてもよい。本明細書に記載されている組成物は、点眼投与用に、溶液、エマルジョン、懸濁液等として調合できる。化合物を点眼投与するのに好適な種々のビヒクルは、当該技術分野において公知である。具体的な非限定例は、米国特許第6, 261, 547号明細書；同第6, 197, 934号明細書；同第6, 056, 950号明細書；同第5, 800, 807号明細書；同第5, 776, 445号明細書；同第5, 698, 219号明細書；同第5, 521, 222号明細書；同第5, 403, 841号明細書；同第5, 077, 033号明細書；同第4, 882, 150号明細書；および同第4, 738, 851号明細書に記述されている。

【0093】

上記の疾病を短期間または長期間治療する目的に、本化合物を単独投与でまたは他の薬物と併用投与できる。本組成物はほ乳類動物、好ましくはヒトに投与できる。ほ乳類動物としては、限定はされないが、ネズミ、ラット、ウサギ、サル、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコ、家畜、競技動物、ペット、ウマ、および霊長類が挙げられる。

【0094】

本発明はまた、癌細胞などの細胞を有効量の本明細書に記載の化合物と接触させて、細胞の成長を *in vitro*、*ex vivo* または *in vivo* で阻害するための方法も提供している。

【0095】

病理学的細胞または組織（例えば、過剰増殖性細胞または組織）は、細胞または組織を有効量の本発明の組成物と接触させることによって処理できる。癌細胞などの細胞は、*American Type Culture Collection (ATCC)* などの組織バンクから入手可能な原発性癌細胞または培養細胞であり得る。病理学的細胞は、全身性癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、造血癌または卵巣癌からの全身性癌、膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、またはCNSが転移した細胞であり得る。この細胞は脊椎動物由来、好ましくはほ乳類動物由来、より好ましくはヒト由来である（米国特許出願公開第2004/0087651号明細書、*Balassiano et al. (2002) Intern. J. Mol. Med. 10:785-788*、*Thorne, et al. (2004) Neuroscience 127:481-496*、*Fernandes, et al. (2005) Oncology Reports 13:943-947*、*Da Fonseca, et al. (2008) Surgical Neurology 70:259267*、*Da Fonseca, et al. (2008) Arch. Immunol. Ther. Exp. 56:267-276*、*Hashizume, et al. (2008) Neurooncology 10:112-120*）。

【0096】

本組成物の *in vitro* 効力は、当該技術分野において周知の方法を使用して定量

10

20

30

40

50

できる。例えば、本化合物の細胞毒性は、MTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド] 細胞毒性アッセイで研究できる。MTTアッセイは、テトラゾリウム塩であるMTTを代謝的に活性な細胞によって取り込み、それらの代謝的に活性な細胞においてMTTを分光光度的に読み取りが可能な青色のホルマゼン生成物に代謝するという原理に基づく (J. of Immunological Methods 65:55-63, 1983)。本化合物の細胞毒性は、コロニー形成アッセイで研究できる。VEGF分泌およびIL-8分泌の阻害に関する機能アッセイは、ELISAを介して実行できる。本化合物による細胞サイクルブロックは、標準プロピジウムヨード (PI) 染色およびフローサイトメトリで研究できる。浸潤阻害はボイデンチャンバで研究できる。このアッセイ層では、再組成された基底膜であるマトリゲルを走化性フィルタにコーティングし、ボイデンチャンバ内で細胞の移行に対する障壁として作用させる。浸潤能力を有する細胞に限り、マトリゲル障壁を交差できる。他のアッセイとしては、限定はされないが、細胞生存率アッセイ、アポトーシスアッセイ、および形態学的アッセイが挙げられる。

10

【0097】

以下は本発明の実施例であり、限定的であると解釈すべきではない。

(実施例)

【実施例1】

【0098】

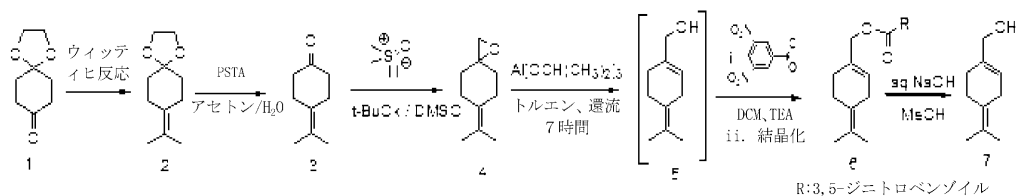
イソ-P-OHの合成

20

反応スキームは以下の通りである。

【0099】

【化6】



【0100】

30

4-イソプロピリデン-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(2)の調製:

室温にて窒素雰囲気下で、乾燥ジメチルスルホキシド(120 mL)中イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨード(83.02 g、192 mmol)をNaH(60%、鉱物油中、8.38 g、192 mmol)に添加した。この反応混合物を50℃までゆっくり加熱して15分間50℃に保持し、やがて反応塊が赤色になった(約30分)。温度を50℃弱に維持しながら1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール溶液(1.30 g、192 mmol)を乾燥ジメチルスルホキシド中で45分間にわたって添加し、この反応を16時間50℃に維持した。この反応混合物を室温まで冷却し、冷水(150 mL)で急冷して、エチルアセテート(2×160 mL)で抽出した。この結合有機層を水(2×200 mL)で洗浄し、次に食塩水(10%、250 mL)で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を濃縮し、得られた固体をヘキサン(300 mL)で滴定して、沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを濾過して取り除いた。このヘキサン層を濃縮し、得られた油脂をカラムクロマトグラフィ[カラム寸法: 直径: 6.0 cm、高さ: 12 cm、シリカ: 200メッシュ]で精製し、ヘキサン(1.0 L)で溶出した後に、ヘキサン: エチルアセテート(97:3、2.0 L)で溶出した。ヘキサン: エチルアセテート画分を結合し、真空下で濃縮して油脂を得た。ヘキサン: エチルアセテート画分を結合し、真空下で凝縮して油脂を得た。重量: 23.36 g。重量収率: 66.7%。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 1.61~1.63 (t、4H)、1.64 (s、6H)、2.29 (m、4H)、3.97 (s、4H)。MS (APCI方法): 分子イオンのピークは一切観測されなかった。

40

50

【0101】

4-イソプロピリデンシクロヘキサノン (3) の調製：

ケタール (2、23.0 g、126 mmol) 含有アセトン (2.3 L) および水 (138 mL) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (31.16 g、164 mmol) を添加した。反応混合物を加熱して還流させながら 3.5 時間維持した。この混合物を室温まで冷却し、飽和ナトリウム重炭酸 (60 mL) で処理して、真空下で濃縮した。結果として得られた油性残基をエチルアセテート (2×130 mL) で抽出し、水 (100 mL) で洗浄し、続いて食塩水 (100 mL) で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮して油脂を得た。重量：16 g。重量収率：92%。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)：δ 1.69 (s、6H)、2.35 (t、4H)、2.50 (t、4H)。MS (APCI 方法)：分子イオンのピークは一切観測されなかった (注：¹H-NMR は約 2% のケタール 2 の存在を示したが、精製せずに使用された)。

10

【0102】

4-イソプロピリデン-1-オキサスピロ [2.5] オクタン (4) の調製：

室温にて窒素雰囲気下で、乾燥ジメチルスルホキシド (40 mL) 中で、ケトン (3、2.5 g、18.1 mmol) とトリメチルスルホソニウムヨージド (6.45 g、29.4 mmol) との混合物にカリウムt-ブトキシド (3.3 g、29.4 mmol) を添加した。この混合物を室温にて 4.0 時間攪拌した。冷水 (40 mL) を添加して反応を抑え、エチルアセテート (2×60 mL) で抽出した。この結合有機層を水 (75 mL) で洗浄し、次に食塩水 (75 mL) で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮して油脂を得た。重量：2.13 g。重量収率：77%。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)：δ 1.42~1.50 (m、2H)、1.55~1.61 (m、2H)、1.65 (s、6H)、2.31 (t、4H)、2.61 (s、2H)。MS (APCI 方法)：分子イオンのピークは一切観測されなかった。

20

【0103】

3,5-ジニトロ安息香酸 4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルエステル (6) の調製：

アルミニウムイソプロポキシド (5.93 g、29.0 mmol) をエポキシド (4、4.0 g、26.2 mmol) 含有トルエン (80 mL) の混合物に添加し、この混合物を 7.0 時間加熱して還流させた。この混合物を室温まで冷却し、飽和カリウムナトリウムタルトレート溶液で急冷した。この有機層を水 (40 mL) で分離し、続いて食塩水 (40 mL) で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮し、粗イソペリリルアルコール (5) を油脂として得た。重量：4.0 g、重量収率：100%、純度：約 85~90% (GC 面積% 基準、実際の収率：約 85%)。

30

【0104】

トリエチルアミン (5.1 mL、36.6 mmol) をジクロロメタン (50 mL) 中でイソペリリルアルコール (5、4.0 g、26.2 mmol) 溶液に添加した。15 分間攪拌した後、3,5-ジニトロベンゾイルクロリド (6.3 g、27.5 mmol) を 0.25 時間添加した。この反応混合物を 3.0 時間攪拌し、水 (30 mL) で急冷した。この有機層を水 (40 mL) で分離した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮し、アセトンから再結晶した淡黄色の固体 (8.5 g) を生じ、純粋なエステル 6 を淡黄色の固体として得た。Mp：138~140℃ (アセトン)。重量：5.7 g、収率：62% (エポキシド由来)。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)：δ 1.68 (s、3H)、1.71 (s、3H)、2.18 (t、2H)、2.40 (t、2H)、2.87 (br s、2H)、4.85 (s、2H)；5.88 (s、1H)、9.17 (t、1H)、9.24 (s、1H)。MS (APCI 方法)：m/E：247.1 (5%)、149.07 (7%)、135.1 (100%)、107.1 (9%)。

40

50

【0105】

イソペリリルアルコール（7）の調製：

水溶性ナトリウムヒドロキシド（1.43 g、35.7 mmol、12.5 mLの水に溶存）を3,5-ジニトロ安息香酸4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルエステル（6、5.63 g、16.2 mmol）含有メタノール（56 mL）の氷冷溶液に0.25時間添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで、3.0時間攪拌した。このメタノールを真空下で最小限の攪拌容量になるように濃縮し、この混合物を水（40 mL）中に懸濁させた。結果として得られた混合物をエチルアセテート（2×50 mL）で抽出した。この有機層を水（2×50 mL）で洗浄し、続いて食塩水（50 mL）で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮し、純粹なイソペリリルアルコールを油脂として提供した。重量：2.35 g、収率：95%、純度：97%（GC血中濃度曲線下面積（AUC）による）。¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 1.65（s、3H）、1.69（s、3H）、1.77（bs、OH）、2.09（m、2H）、2.33（t、2H）、2.79（br s、2H）；¹³C-NMR：δ 20.38、20.80、26.95、27.60、29.86、67.49、122.88、123.04、127.92、138.37。MS（APCI方法）：m/E：152（M⁺、3.5%）、135.07（100%）、107.12（5%）。一方、この質量スペクトルは、特徴づけされない4つの小ピーク（約5%）M⁺：207.06、269.1、287.09および301を示した。

10

【実施例2】

20

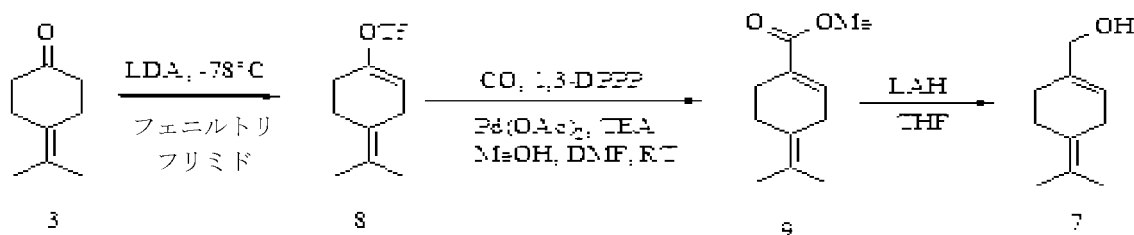
【0106】

イソ-POHの代替合成

反応スキームは以下の通りである。

【0107】

【化7】



30

【0108】

トリフルオロメタンスルホン酸4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルエステル（8）の調製：

2.5 MのN-ブチルリチウム含有ヘキサン（5.6 mL、14.1 mmol）溶液をジイソプロピルアミン（1.98 mL、14.1 mmol）溶液に乾燥THF（30 mL）中で-78℃にて0.5時間添加した。ケトン（3、1.3 g、9.4 mmol）溶液を-78℃で1.0時間攪拌した後、乾燥THF（10 mL）中で10分間添加し、温度を-78℃未満に維持した。反応混合物を-78℃で1.0時間攪拌した。温度を-78℃未満に維持しながら、フェニルトリフリミド（3.53 g、9.86 mmol）の溶液をTHF（15 mL）中でゆっくり添加した。反応混合物を0℃になるまでゆっくり温め、2.0時間0℃に維持した後、飽和塩化アンモニウム溶液で急冷した。分離した有機層を水（15 mL）、食塩水（15 mL）で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮し、結果として得られた残基をカラムクロマトグラフィ〔カラム寸法：直径：6.0 cm、高さ：12 cm、シリカ：200メッシュ〕で精製し、ヘキサン（200 mL）で溶出させた。類似する画分同士を結合し、真空下で濃縮して油脂を得た。重量：0.9 g。重量収率：38%。¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 1.68（s、3H）、1.71（s、3H）、2.37（m、2H）、2

40

50

． 4 6 (m、2 H)、2． 9 1 (m、2 H)、5． 7 3 (m、1 H)。MS (APCI 方法)：分子イオンのピークは一切観測されなかった。

【0109】

注1： $^1\text{H-NMR}$ は、副生成物トリフルオロ-N-フェニルメタンスルホンアミドに起因する δ 7． 4 2～7． 5 7の芳香族のピーク(約5%)の存在を示す。

【0110】

注2：塩基として用いた2， 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン存在下で、トリフルオロメタンスルホン酸(triflic)無水物を使用して、化合物8はまた低収率(28%)で合成した。

4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エンカルボン酸メチルエステル(9)の調製： 10

化合物8(0． 2 g、0． 7 4 mmol)含有のN'-N-ジメチルホルムアミド(1． 5 mL)溶液にメタノール(1． 0 mL)、トリエチルアミン(0． 1 7 mL、1． 2 mmol)、1， 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0． 0 3 g、0． 0 7 mmol)およびパラジウムアセテート(0． 0 4 g、0． 0 7 mmol)を添加した。反応混合物を脱ガスし、その後、室温にて炭素一酸化物(バルーン圧力)下で5時間攪拌した。反応混合物をエチルアセテート(15 mL)で希釈し、0． 5 NのHCl(15 mL)で洗浄して、食塩水(15 mL)で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮し、結果として得られた残基をカラムクロマトグラフィ[カラム寸法：直径：6． 0 cm、高さ：12 cm、シリカ：200メッシュ]で精製し、ヘキサン(100 mL)で溶出させた後にエチルアセテート：ヘキサン(2%、150 mL) 20
で溶出させた。類似する画分同士を結合し、真空下で濃縮して油脂を得た。TLC分析では単一スポットのみが示されたのに対して、 $^1\text{H-NMR}$ およびGC分析ではこの単離された材料がTLCで共溶出された2つの主成分の混合物であったことが示された。重量：0． 1 1 g。重量収率：82%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)により、メチルエステル(9)に対応するピークが存在すること、および純度が不明であることが示された。GC分析では、比率が3：1の2成分の混合物を主成分とすることが確認された。MS(APCI方法)：m/E：180(M^+ 、5%)、180． 9(M^{+1} 、100%)。M+：197． 8、247． 0および274． 0にて他のピーク($\leq 5\%$)は、特徴づけされなかった。この粗混合物を精製せずに処理した。

【0111】

 30

イソペリリルアルコール(7)の調製：乾燥THF(10 mL)中で、冷却した溶液にメチルエステル(9、0． 1 1 g、0． 6 mmol)を添加した。反応混合物を0℃になるまでゆっくり温め、3． 0時間0℃に維持した後、飽和塩化アンモニウム溶液で急冷した。沈殿したリチウム塩類を濾過して取り除き、高温エチルアセテート(20 mL)で洗浄した。濾液をナトリウム硫酸塩上で乾燥させた。濾過された有機層を真空下で濃縮して油脂を得た。重量：74 mg。重量収率：79%。TLC分析では単一スポットのみが示されたのに対して、 $^1\text{H-NMR}$ およびGC分析ではこの単離された材料がTLCで共溶出された2つの主成分の混合物であったことが示された。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3)により、イソペリリルアルコール(7)に対応するピークが存在すること、および純度が不明であることが示された。MS(APCI方法)：m/E：153(M^{+1} 、40%)、152(M^+ 、13%)、135． 09(M-OH)。M+：169． 03(10%)、255． 20(13%)、285． 25(15%)、287． 19(70%)、290(68%)、および397． 24(15%)にて他のピークは、特徴づけされなかった。GC分析では、エポキシド経路から取得されたイソ-POHとの比較によって、イソペリリルアルコール(20． 5%(AUC))の存在、および純度が不明(67． 5%(AUC))であることが確認された。

【実施例3】

【0112】

イソ-POH((4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニル)-メタノール)の in vitro細胞毒性研究 50

イソ-POH（例えば、実施例1における方法で合成されたもの）または純度が異なる他の種類のPOHで細胞を処理した後に、MTT細胞毒性アッセイを行った。図1に、MTT細胞毒性アッセイ結果を示す。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがLN229ヒト膠腫細胞を死滅させる効力を実証している。Sigma POHは、Sigma Chemicalsから購入された約96%純度のPOHである。SGP-527-155は、ジ-イソプロピルエーテル溶媒からの2倍の結晶化によってWAKO製のPOHから調製されたもので、GCの相対面積の純度が約98.7%（この曲線より下部の面積）である。KWH0744は、Wakoから購入された約89.5%純度の粗POHである。SGP-527-130は、ジ-イソプロピルエーテルからの単結晶化によってWAKO POHから調製されたもので、GCの相対面積の純度が約97.1%（この曲線より下部の面積）である。図2に、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがU251ヒト膠腫細胞を死滅させる効力を実証している。図3に、MTT細胞毒性アッセイの結果を示す。このアッセイは、様々な種類のPOHおよびイソ-POHがA172ヒト膠腫細胞を死滅させる効力を実証している。この結果は、イソ-POHの細胞毒性が、純度の異なるPOHに比べてはるかに高いことを示唆している。

【0113】

テモゾロミド感受性またはテモゾロミド耐性細胞におけるイソ-POHの*in vitro*細胞毒性もまた研究した。膠腫細胞をSigma POH、約98.7%純度のGLP品質（SGP-527-155）に合成されたPOH、およびイソ-POH（SGP-561-79P、SGP-561-65P）で48時間処理し、MTTアッセイを行った。図4は、イソ-POHによる細胞毒性応答は、GLP POHおよびSigma POHと比較してA172細胞が最も大きいことを実証している（図4A）。この応答パターンはまた、A172テモゾロミド耐性細胞（図4B）にも見られる。同様に、図5は、イソ-POH（図5A）による細胞毒性応答はU251細胞が最も大きく、この応答はU251テモゾロミド耐性細胞（図5B）においても見られたことを実証している。イソ-POHに対する同じ応答は、LN229テモゾロミド感受性細胞（図6A）およびテモゾロミド耐性細胞（図6B）において見られた。U87細胞（テモゾロミド感受性細胞（図7A）および耐性細胞（図7B）の両方）は、イソ-POHに対する応答が最も大きかったが、LN229細胞およびU251細胞を下回った。

【0114】

図8は、約98.7%純度のGLP POH、イソ-POH（イソ-POH65、イソ-POH79）をいずれも0mM~3mM濃度で使用し、TMZ感受性U251膠腫細胞Sigma POHを24時間使用して行われたMTTアッセイの結果を示す。イソ-POHは、Sigma POHおよびGLP POHと比較して細胞毒性が高かった（図8A）。同じ条件で処理されたU251テモゾロミド耐性細胞系（U251-TR2）の方は、SigmaおよびGLP POHと比較してイソ-POHによる細胞毒性が高かった（図8B）。同じ条件で処理された別のU251テモゾロミド耐性細胞系（U251-TR1）も、GLP POHまたはSigma POHと比較してイソ-POHによる細胞毒性が高かった（図8C）ことを実証した。

【0115】

図9は、膠芽腫の癌幹細胞系USC04を使用し、GLP-POHおよびイソ-POH（イソ-POH65）の両方を用い24時間処理して実行されたMTTアッセイの結果を示す。GLP POHおよびイソ-POHは、この細胞に対して同様な細胞毒性を実証した。

【0116】

U251 TMZ感受性およびTMZ耐性（U251-TR1、U251-TR2）細胞をSigma POH（1.5mM）またはGLP POH（1.5mM）で18時間処理し、その後、ウェスタンブロットを行った。この結果は、Sigma POHおよびGLP POHは、処理後の小胞体（ER）のストレス増大を示唆し、グルコース調節タ

10

20

30

40

50

ンパク質 78 (GRP-78) およびアポトシスマーカー CHOP の発現の増大を実証している (図 10 A)。同じ条件下で、イソ-POH (イソ-POH 65、イソ-POH 79) はまた、ER のストレスを増大させた (図 10 B)。

【0117】

U251 膠腫細胞を $500\text{ }\mu\text{M}$ Sigma POH、GLP POH または イソ-POH (イソ-POH 65、イソ-POH 79) で 24 時間処理し、その後、ウェスタンブロットを行った。結果 (図 11) は、いずれの処理によっても Kras の発現が減少したことを実証している。

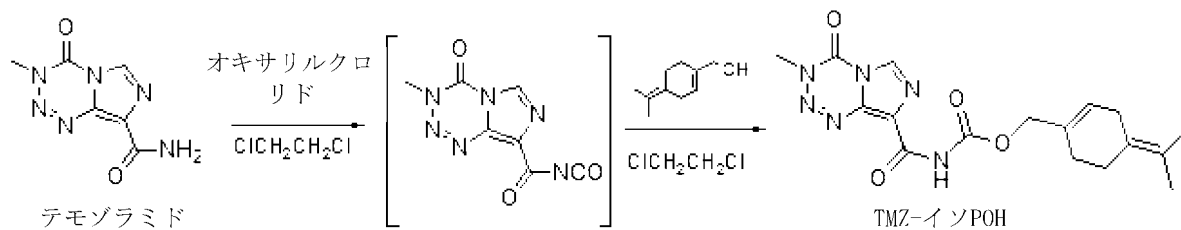
【実施例 4】

【0118】

テモゾラミド (TMZ) に共役した イソ-POH の合成
反応スキームは以下の通りである。

【0119】

【化 8】



【0120】

(3-メチル 4-オキソ-3, 4-ジヒドロイミダゾ [5, 1-d] [1, 2, 3, 5] テトラジン-8-カルボニル)-カルバミン酸-4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルエステルの調製:

N_2 下で温度を 10°C に維持しながら、1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 中でオキサリルクロリド (0.26 g 、 2.0 mmol) をテモゾラミド (供給元: OChem Incorporation、ロット番号 0711185A; 0.2 g 、 1.0 mmol) の混合物に 5 分間ゆっくり添加する。反応混合物を室温まで温め、次いで、2.5 時間加熱して還流させる。過剰のオキサリルクロリドおよび 1, 2-ジクロロエタンを真空下で濃縮して除去する。結果として得られた残基を 1, 2-ジクロロエタン (20 mL) 中に再溶解し、反応混合物を N_2 下で 5°C に冷却する。イソペリリルアルコール (0.17 g 、 1.12 mmol) 含有の 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液を 10 分間添加する。反応混合物を室温まで温めて、12 時間攪拌する。1, 2-ジクロロエタンを真空下で濃縮し、得られた残基をヘキサンで倍散する。結果として得られた淡黄色の固体を濾過し、ヘキサンで洗浄する。

【実施例 5】

【0121】

ロリプラムに共役した イソ-POH の合成

この反応スキームは以下の通りである。

【0122】

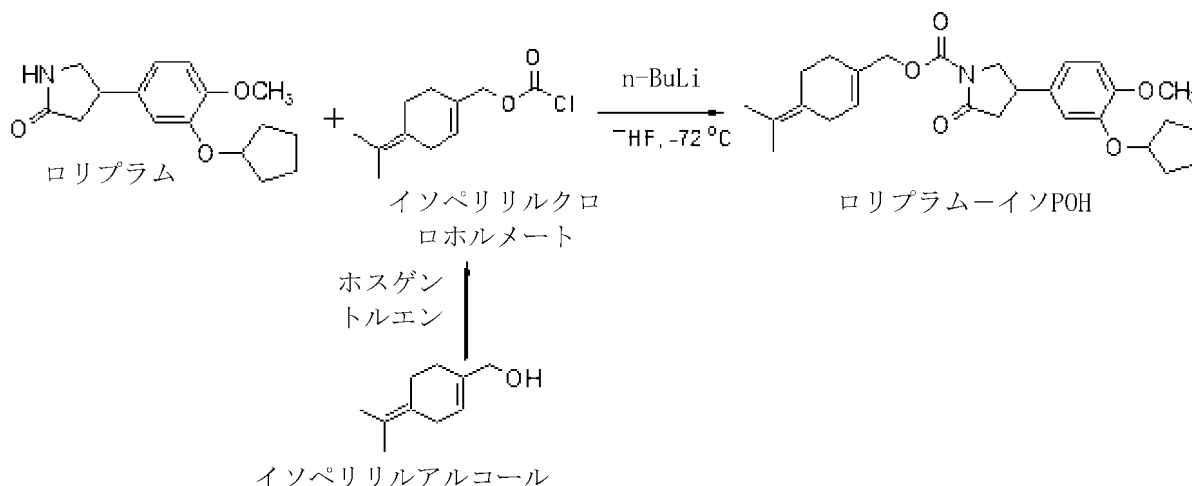
10

20

30

40

【化 9】



10

【0123】

4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-ピロリジン-1-カルボン酸 4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルエステルの調製:

20

温度を $-10 \sim 12^\circ\text{C}$ に維持しながら、乾燥トルエン(45 mL)中で、ホスゲン(トルエン中20%、19.5 mL、39.4 mmol)をイソペリリルアルコール(3.0 g、19.7 mmol)およびカリウムカルボネート(8.1 g、58.6 mmol)混合物に45分間添加する。 N_2 下で反応混合物を室温まで温めて、10時間攪拌する。反応混合物を水(40 mL)で急冷し、有機層を分離させる。水層をトルエン(30 mL)で抽出し、結合された有機層を水(40 mL $\times$ 2)、食塩水(10%、40 mL)で洗浄して、ナトリウム硫酸塩(25 g)上で乾燥させる。濾過された有機層を真空下で濃縮し、イソペリリルククロホルメートを油脂として得る。

【0124】

N_2 下で -72°C にて、ブチルリチウム(2.5 M、0.36 mL、0.90 mmol)を乾燥THF(8 mL)中でロリプラム(供給元: GL synthesis, Inc. ロット番号 GLS-SH-110809; 0.2 g、0.72 mmol)の溶液に10分間添加する。その後、 -72°C にて反応混合物を1.0時間攪拌し、温度を -72°C に維持しながらイソペリリルククロホルメート(0.16 g、0.76 mmol、4 mLのTHF中に溶存)を10分間添加する。この反応混合物を3時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム(10 mL)で急冷する。この反応混合物を室温まで温めて、エチルアセテート(2 $\times$ 20 mL)で抽出する。結合された有機層を水(20 mL)で洗浄し、次に食塩水(10%、25 mL)で洗浄して、ナトリウム硫酸塩で乾燥させる。濾過された有機層を濃縮し、得られた油脂をカラムクロマトグラフィ[カラム寸法: 直径: 1.5 cm、高さ: 15 cm、シリカ: 230 $\sim$ 400メッシュ]で精製し、5%エチルアセテート/ヘキサン(120 mL)の混合物で溶出させた後に、10%エチルアセテート/ヘキサン(150 mL)で溶出させる。10%エチルアセテート/ヘキサン画分同士を結合し、真空下で濃縮して、ゴム状の固体を得る。

30

40

【実施例6】

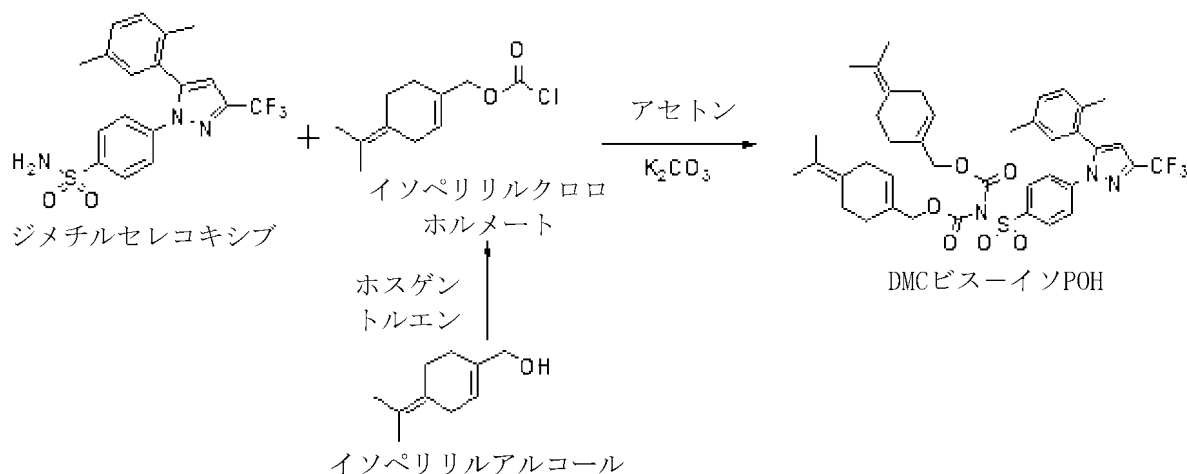
【0125】

ジメチルセロコキシビスイソ-POHカルバメート複合体の合成

この反応スキームは以下の通りである。

【0126】

【化 10】



10

【0127】

4-(ビス-N, N'-4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメチルオキシカルボニル[5-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドの調製：

温度を $-10 \sim 12^\circ\text{C}$ に維持しながら、乾燥トルエン(45 mL)中で、ホスゲン(トルエン中20%、19.5 mL、39.4 mmol)をイソペリリルアルコール(3.0 g、19.7 mmol)およびカリウムカルボネート(8.1 g、58.6 mmol)の混合物に、45分間添加した。 N_2 下で反応混合物を室温まで温めて、10時間攪拌する。反応混合物を水(40 mL)で急冷し、有機層を分離させる。水層をトルエン(30 mL)で抽出し、結合有機層を水(40 mL $\times$ 2)、食塩水(10%、40 mL)で洗浄して、ナトリウム硫酸塩(25 g)上で乾燥させる。濾過された有機層を真空下で濃縮し、イソペリリルクロロホルメートを油脂として得る。

20

【0128】

N_2 下で、乾燥アセトン(25 mL)中でジメチルセロコキシブ(0.2 g、0.50 mmol)およびカリウムカルボネート(0.14 g、1.0 mmol)の混合物にイソペリリルクロロホルメート(0.22 g、1.0 mmol)を5分間ゆっくり添加する。この反応混合物を加熱して還流させ、4時間保持する。この反応混合物を冷却し、アセトンを真空下で濃縮する。結果として得られた残基を水(25 mL)中に懸濁させ、エチルアセテート(3 $\times$ 20 mL)で抽出する。この結合有機層を水(40 mL)で洗浄し、次に食塩水(10%、30 mL)で洗浄した後、ナトリウム硫酸塩上で乾燥させる。濾過された有機層を真空下で濃縮し、得られた残基をカラムクロマトグラフィ[カラム寸法：直径：1.5 cm、高さ：15 cm、シリカ：230 $\sim$ 400メッシュ]で精製し、ヘキサン(100 mL)で溶出させた後に、ヘキサン/エチルアセテート(95：5、100 mL)の混合物で溶出させる。ヘキサン/エチルアセテート画分を結合し、真空下で濃縮し、ゴム状の塊を得る。

30

【0129】

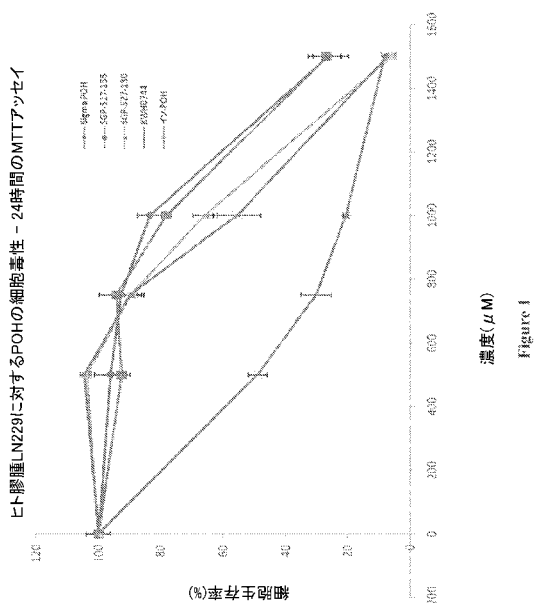
本発明の範囲は、本明細書の上文に具体的に示し記載した内容だけに限定されない。図示されている材料、構成、構造および寸法の例に対して好適な代替が存在することは、当業者であれば認識されるであろう。特許および各種公告を含む多くの参照は、本発明の記述に引用され論述されている。そのような参考文献の引用および説明は、本発明の記述を明確にすることのみを目的に提供されたものであって、いずれの参考文献も、本明細書に記載されている発明に対して先行技術であるとは認められない。本明細書において引用され説明されているすべての参考文献は、その全体が参照によって本明細書に援用されている。本明細書に記載されている内容の変形、修正およびその他の実装は、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなしに、当事者によりなされるであろう。本発明のある実施形態を示し記述してきたが、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなしに変更および修正を

40

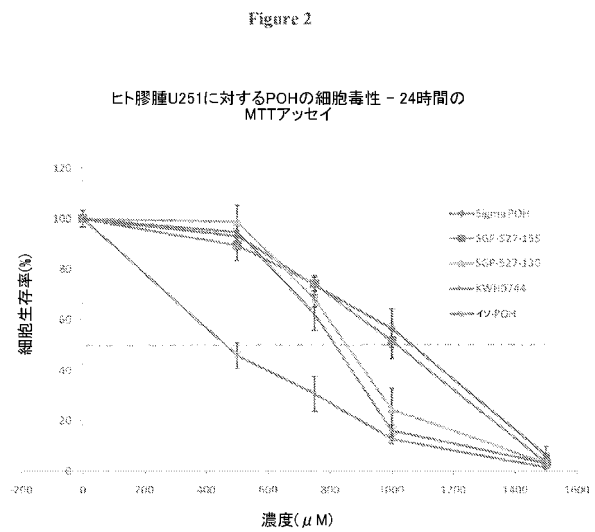
50

行うことが可能であることは、当業者に明らかであろう。上記の説明において記載されている事項および添付の図面は、例示目的にのみ提供されたものであって、限定的なものではない。

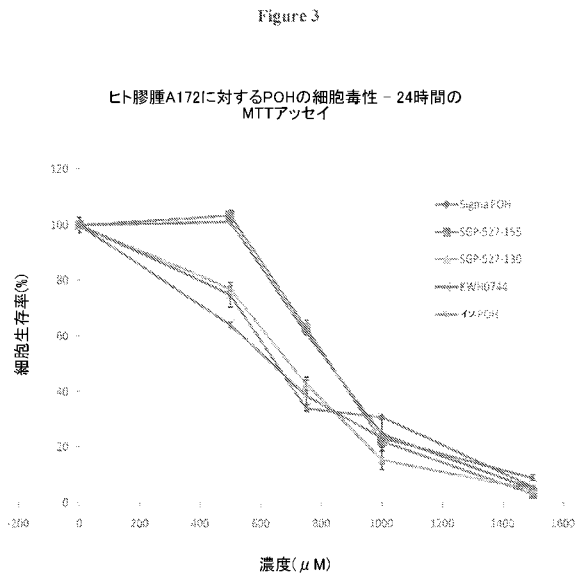
【図 1】



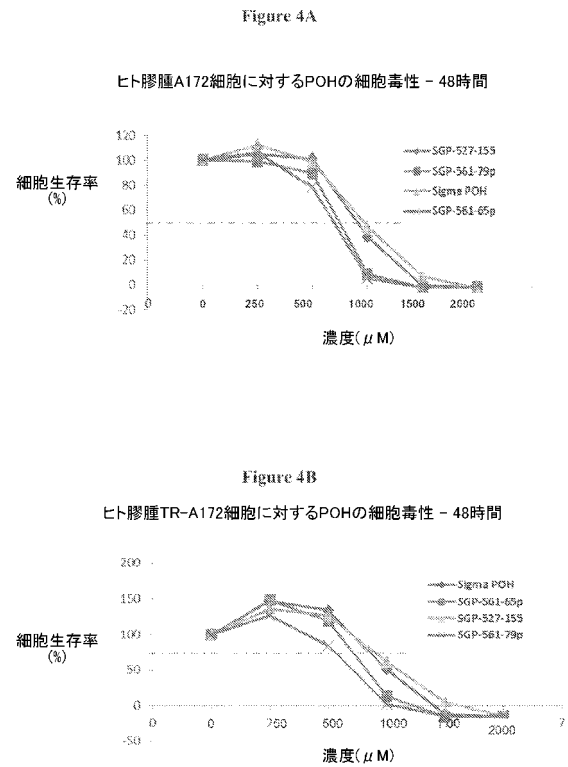
【図 2】



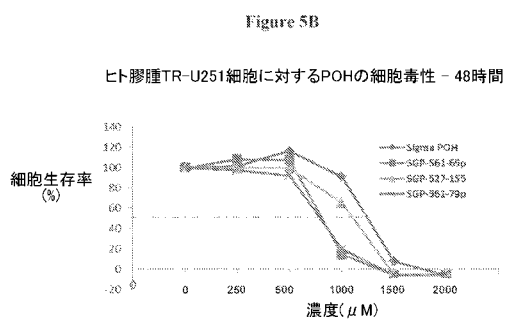
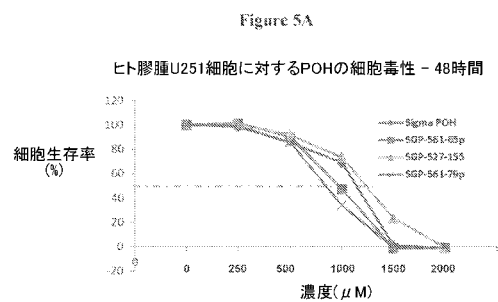
【図 3】



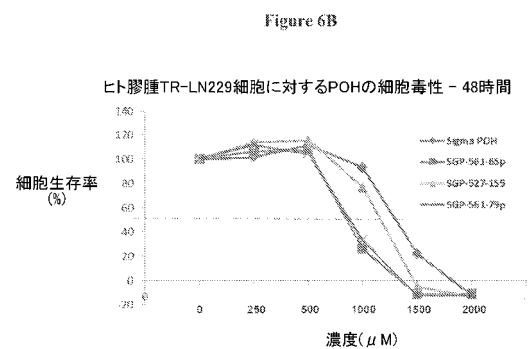
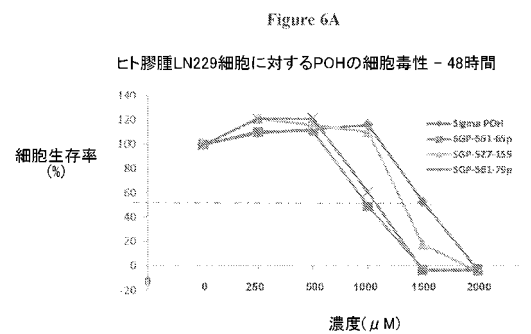
【図 4 A - 4 B】



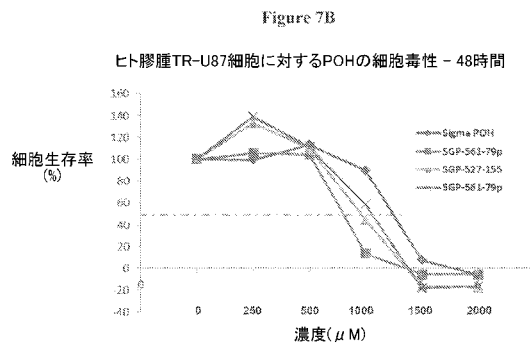
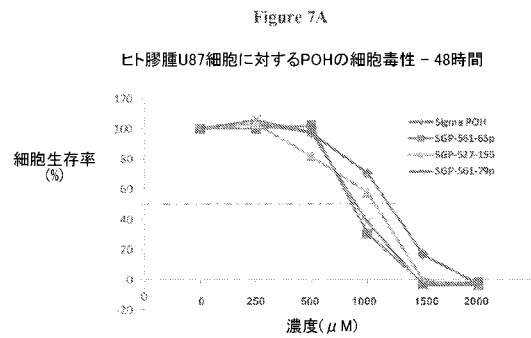
【図 5 A - 5 B】



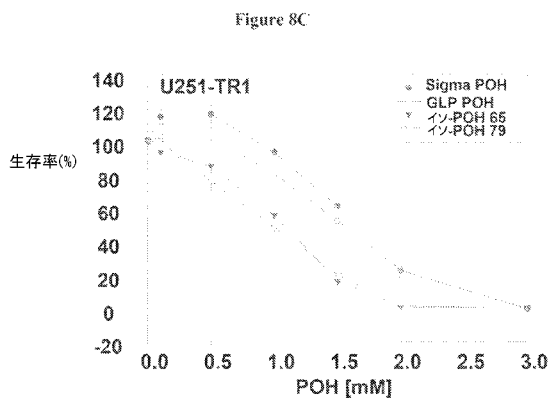
【図 6 A - 6 B】



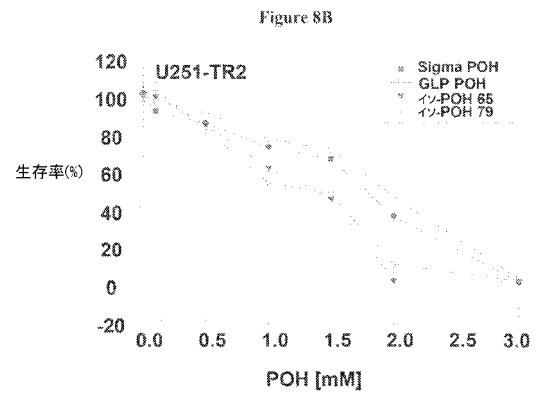
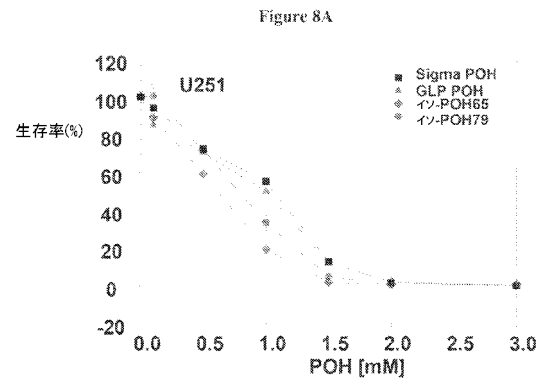
【図 7 A - 7 B】



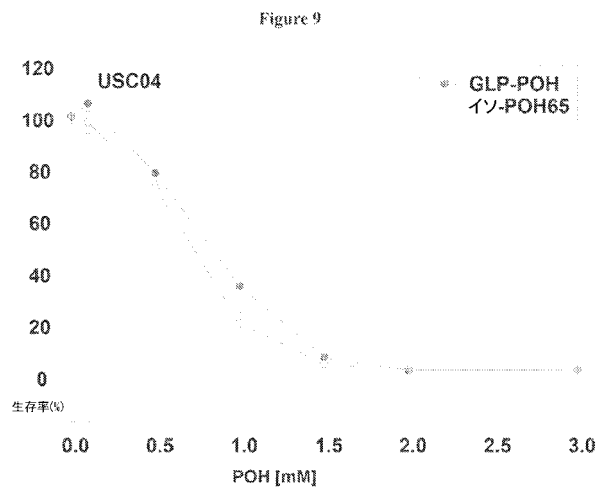
【図 8 C】



【図 8 A - 8 B】

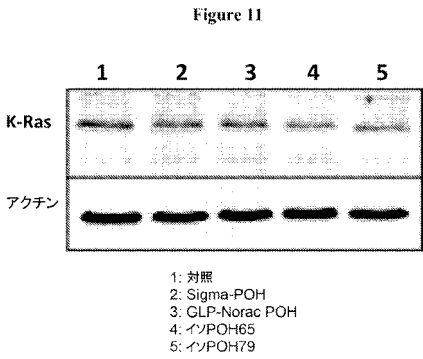
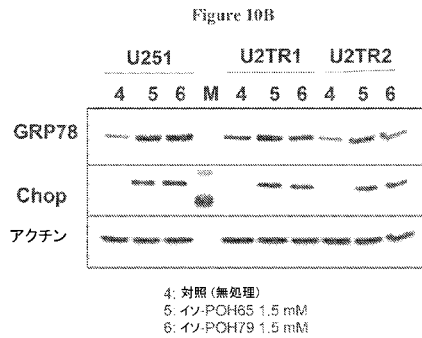
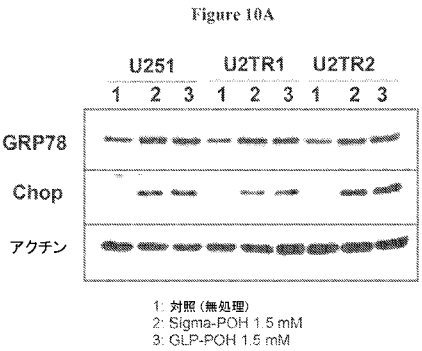


【図 9】



【図 10 A - 10 B】

【図 1 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/65513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07C 35/18 (2012.01) USPC - 568/827 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 568/827 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 568/827 (keyword search) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, JPAB, EPAB); Google Search Terms: Perillyl alcohol, monoterpene, isoterpene, intranasal, nasal, inhale, cancer, radiation, carbamate, DMC, isopropyl/phenyl methanol		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2010/0226913 A1 (Chen et al.) 09 Sep 2010 (09.09.2010), entire document especially Abstract, para [0004], [0031], [0008], [0055], [0103], [0068], [0016] and [0013]	1-31 ----- 32-37
Y	El Houssamea et al., "Palladium-catalyzed alkoxycarbonylation of allylic natural terpenic functionalized olefins" Laboratoire de Catalyse de Lille, UPRESA CNRS 8010, ENSC Lille BP 108, 59652 Villeneuve d'Ascq, France, accepted 4 August 2000, entire document especially pages 20-22	32-37
A	US 7,056,491 B2 (Gould et al.) 06 Jun 2006 (06.06.2006), entire document	1-37
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 Apr 2012 (09.04.2012)		Date of mailing of the international search report 19 APR 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Les W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 レヴィン、ダニエル
アメリカ合衆国、9 1 0 1 1 カリフォルニア州、ラ カナダ、2 2 0 スターライト クレスト
ドライブ

(72)発明者 プバリ、サティッシュ
アメリカ合衆国、9 1 7 4 1 カリフォルニア州、グレンドラ、3 5 6 ウェスト メダ アベニ
ュー アパートメント 7

(72)発明者 ディックマン、ダニエル、エー.
アメリカ合衆国、9 4 5 8 3 カリフォルニア州、サン ラモン、2 4 5 1 パルマイラ プレイ
ス

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 NA14 ZA012 ZB262 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC08 BC36 CB05 MA01 MA02 MA04 MA08 MA09
MA13 MA52 MA59 MA66 NA05 NA14 ZA01 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 CA10 MA01 MA02 MA04 MA14 MA17 MA33 MA72
MA79 MA86 NA05 NA14 ZA01 ZB26 ZC75
4H006 AA03 AB28
4H039 CA65 CD10