

(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2015-502352

(P2015-502352A)

(43) 公表日 平成27年1月22日 (2015.1.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 33/14 (2006.01)</b>	C07C 33/14 C S P	4C050
<b>A61K 47/48 (2006.01)</b>	A61K 47/48	4C069
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	4C076
<b>A61K 31/045 (2006.01)</b>	A61K 31/045	4C084
<b>A61K 31/635 (2006.01)</b>	A61K 31/635	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-542593 (P2014-542593)	(71) 出願人	513048058
(86) (22) 出願日	平成24年11月21日 (2012.11.21)		ネオンク テクノロジーズ インク.
(85) 翻訳文提出日	平成26年7月9日 (2014.7.9)		アメリカ合衆国、91367 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/066379		ニア州、ウッドランド ヒルズ、2170
(87) 国際公開番号	W02013/119304		O オックスナード ストリート、スイ
(87) 国際公開日	平成25年8月15日 (2013.8.15)		ト 900
(31) 優先権主張番号	13/566, 731	(74) 代理人	100104411
(32) 優先日	平成24年8月3日 (2012.8.3)		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	61/562, 105		アメリカ合衆国、91011 カリフォル
(32) 優先日	平成23年11月21日 (2011.11.21)		ニア州、ラ カナダ、5155 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】 重水素強化ペリリルアルコール、イソペリリルアルコール、及びその誘導体を含む医薬組成物

## (57) 【要約】

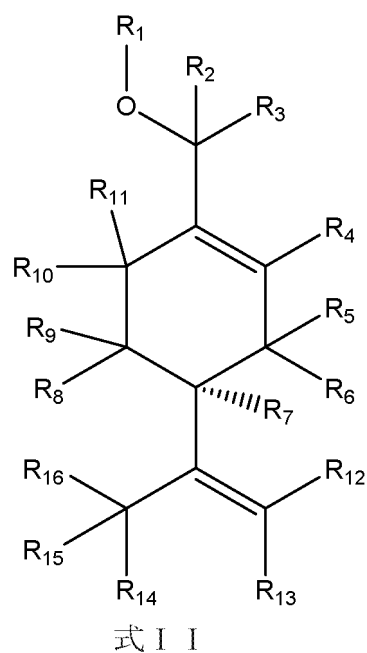
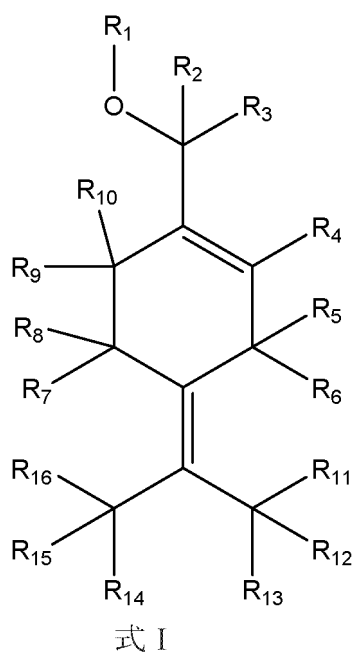
【解決手段】 本発明は、ペリアルコール等の重水素強化モノテルペン若しくはセスキテルペン、又はイソペリリルアルコールなどのモノテルペン若しくはセスキテルペンの重水素強化異性体または類似体を提供する。本発明はまた、ペリリルアルコールカルバメート、などのモノテルペン若しくはセスキテルペンの重水素強化誘導体、またはイソペリリルアルコールカルバメート等のモノテルペン若しくはセスキテルペンの異性体又は類似体の重水素強化誘導体を提供する。前記重水素強化誘導体は、化学療法剤などの治療剤と結合したペリリルアルコール若しくはイソペリリルアルコールである。本発明はまた、患者に治療有効量の重水素強化化合物を送達する工程を含む、癌などの疾患を治療する方法を提供する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I または式 I I の重水素強化化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、  
【化 1】



10

20

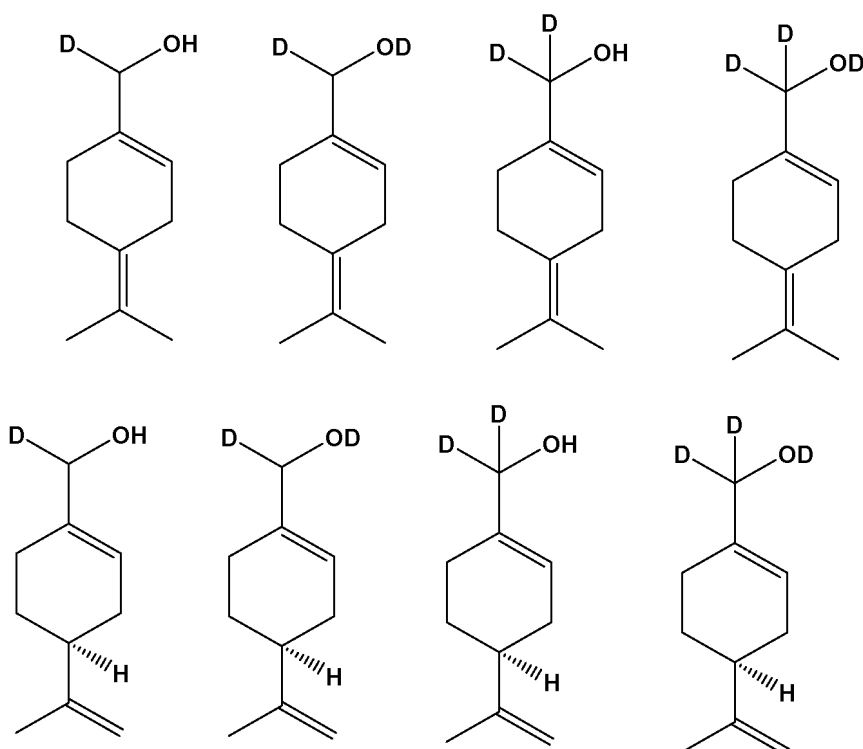
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、および R<sub>16</sub> は、水素 - 1 および重水素からなる群から独立して選択され、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、および R<sub>16</sub> の少なくとも 1 つは重水素であり、重水素の存在量は少なくとも 10 % である、重水素強化化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の重水素強化化合物であって、

## 【化 2】



10

20

から成る群から選択される重水素強化化合物。

## 【請求項 3】

重水素の存在量が少なくとも約 10 % である、重水素強化ペリリルアルコールまたはイソペリリルアルコール。

## 【請求項 4】

請求項 1、2、または 3 記載の重水素強化化合物であって、治療剤と結合してカルバメートを形成する重水素強化化合物。

30

## 【請求項 5】

重水素の存在量が少なくとも約 10 % である、重水素強化ペリリルアルコールカルバメートまたはイソペリリルアルコールカルバメート。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の重水素強化化合物において、重水素の存在量は少なくとも約 20 %、または少なくとも約 30 % である、重水素強化化合物。

## 【請求項 7】

請求項 5 記載の重水素強化化合物において、ペリリルアルコールまたはイソペリリルアルコールは、治療剤と結合してカルバメートを形成するものである、重水素強化化合物。

## 【請求項 8】

40

請求項 4 または 7 記載の重水素強化化合物において、前記治療剤は、DNA アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗剤、酵素阻害剤、および受容体拮抗剤からなる群から選択される化学療法剤である、重水素強化化合物。

## 【請求項 9】

請求項 4 または 7 記載の重水素強化化合物において、前記治療剤は、ジメチルセラコキシブ (DMC)、テモゾロミド (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、重水素強化化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の重水素強化化合物を有する医薬組成物。

50

## 【請求項 1 1】

請求項 1 0 記載の医薬組成物であって、さらに、

DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗剤、酵素阻害剤、および受容体拮抗剤からなる群から選択される化学療法剤を有する医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 0 記載の医薬組成物であって、さらに、

ジメチルセレコキシブ(DMC)、テモゾロミド(TMZ)、およびロリプラムからなる群から選択される治療剤を有する医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

請求項 4 ~ 9 のいずれかに記載の重水素強化化合物を有する医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

哺乳動物における疾患を治療する方法であって、治療上有効量の重水素強化ペリリルアルコール、重水素強化イソペリリルアルコール、重水素強化ペリリルアルコールカルバメート、および/または重水素強化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を前記哺乳動物に投与する工程を有する方法。

## 【請求項 1 5】

哺乳動物における疾患を治療する方法であって、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれかに記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与する工程を有する方法。

## 【請求項 1 6】

請求項 1 4 または 1 5 記載の方法において、前記疾患は癌である方法。

## 【請求項 1 7】

請求項 1 6 記載の方法において、前記癌は神経系の腫瘍である方法。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 7 記載の方法において、前記疾患はグリア芽腫である方法。

## 【請求項 1 9】

請求項 1 4 または 1 5 記載の方法において、前記医薬組成物は、吸入、鼻腔内、経口、静脈内、皮下、または筋肉内投与されるものである方法。

## 【請求項 2 0】

請求項 1 4 または 1 5 記載の方法であって、さらに、放射線で前記哺乳動物を治療する工程を有する方法。

## 【請求項 2 1】

請求項 2 0 記載の方法において、前記医薬組成物は、放射線の前、間、または後に投与されるものである、方法。

## 【請求項 2 2】

請求項 1 4 または 1 5 記載の方法であって、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方法。

## 【請求項 2 3】

請求項 2 2 記載の方法において、前記医薬組成物は、化学療法剤の投与の前、間、または後に投与されるものである、方法。

## 【請求項 2 4】

請求項 2 2 記載の方法において、前記化学療法剤は、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、および受容体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 5】

請求項 2 2 記載の方法において、前記化学療法剤は、ジメチルセレコキシブ(DMC)、テモゾロミド(TMZ)、およびロリプラムからなる群から選択されるものである、方法。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 4 または 1 5 記載の方法において、前記医薬組成物は、経鼻送達装置を用いて

10

20

30

40

50

投与されるものである、方法。

【請求項 27】

請求項 26 記載の方法において、前記経鼻送達装置は、鼻腔内吸入器、鼻腔内噴霧装置、噴霧器、ネブライザー、定量吸入器 (MDI)、加圧定量吸入器、インサフレーター、単位用量容器、ポンプ、ドロップー、絞り出しボトル、および双方向装置からなる群から選択されるものである、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 61/562、105 号 (2011 年 11 月 21 日付け出願) 及び米国出願第 13/566、731 号 (2012 年 8 月 3 日付け出願) の優先権を主張し、その各々はその全体を、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、重水素強化ペリリルアルコール (POH)、イソペリリルアルコール (iso-POH)、及びその誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

中枢神経系 (CNS) の癌の最も一般的な形態である、悪性神経膠腫は、現在基本的に治療不能と考えられている。種々の悪性神経膠腫の中では、未分化星状細胞腫 (グレード III) および多形性膠芽腫 (GBM、グレード IV) は、これらの高悪性な増殖と、現在利用可能な治療に対する耐性のために、特に予後不良である。悪性神経膠腫に対する治療の現在の基準は、手術、電離放射線、および化学療法で構成されている。医学の最近の進歩にもかかわらず、過去 50 年間、悪性神経膠腫の予後に有意な改善が見られていない。Wen et al. 成人における悪性神経膠腫 (Malignant gliomas in adults), New England J Med., 359:492-507, 2008. Stupp et al., グリア芽腫に対する放射線療法とテモゾロマイドの併用補助療法 (Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma), New England J Med., 352:987~996, 2005.

悪性神経膠腫を含む腫瘍の種々のタイプの化学療法剤に対する、応答不良は、しばしば真性の薬剤耐性による。さらに、最初に十分な応答性の腫瘍の獲得した耐性及び望ましくない副作用は、化学療法剤を用いた長期治療をしばしば妨げる他の問題である。天然に存在するモノテルペンである、ペリリルアルコール (POH) は、CNS 癌、乳癌、膵臓癌、肺癌、黒色腫および結腸癌を含む種々の癌に対する有効な薬剤であることが示唆されてきた。Gould, M., モノテルペンによる癌の化学予防および治療 (Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes), Environ. Health Perspect., 1997 June; 105 (Suppl 4): 977~979. アポトーシス誘導活性を増大させるためにペリリルアルコールおよびレチノイドの双方を含む複合型分子が調製された。Dasら、潜在的な新しいアポトーシス剤: ペリリルアルコールと、新しい、制約されたレチノイドとを含有する複合型化合物の設計および合成 (Design and synthesis of potential new apoptosis agents: hybrid compounds containing perillyl alcohol and new constrained retinoids, Tetrahedron Letters 2010, 51, 1462~1466.

しかし、POH は急速に代謝されるのである。例えばより低用量を使用するなど、ペリリルアルコールおよびその誘導体に関する性能向上させるためには、ペリリルアルコールの異性体又は類似体、例えば他の治療剤と結合したペリリルアルコール、又はイソペリリ

10

20

30

40

50

ルアルコールを含む、ペリリルアルコールの重水素化形態を調製し、この物質を例えば、悪性神経膠腫などの癌、及びパーキンソン病およびアルツハイマー病などの他の脳障害の治療において使用する必要がある。

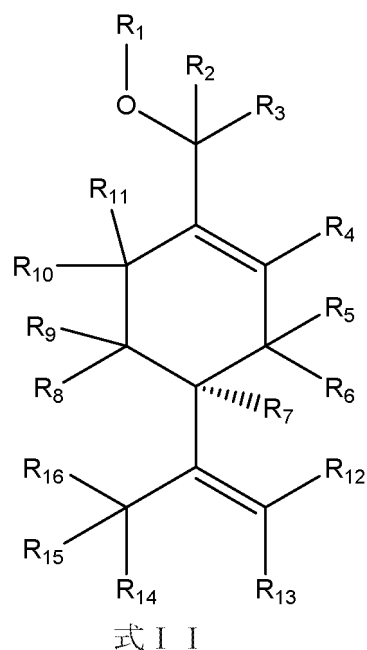
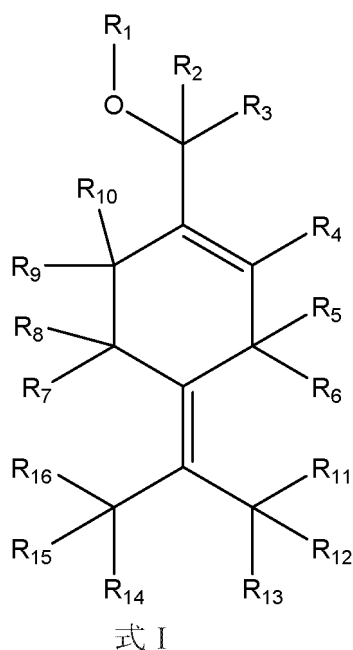
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、式 I または式 I I の重水素強化化合物、

【化 1】



10

20

【0005】

またはその薬学的に許容される塩であって、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、水素-1 および重水素からなる群から独立して選択され、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及び  $R_{16}$  の少なくとも1つは重水素である重水素強化化合物を提供する。

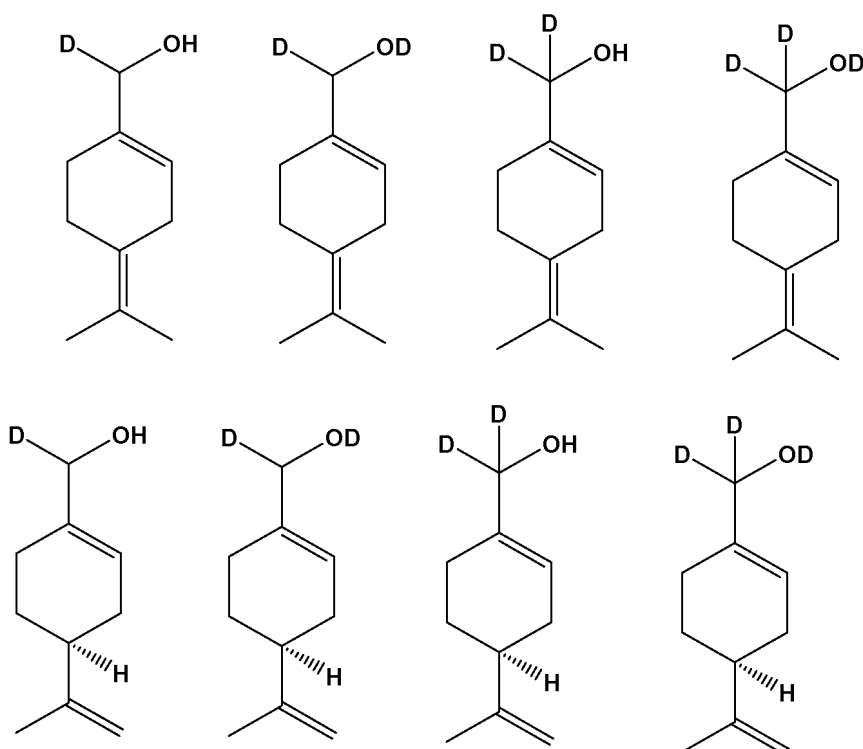
30

【0006】

例えば、重水素強化化合物は、以下の1つである。

【0007】

## 【化 2】



10

20

## 【0008】

本開示は、重水素強化ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールを提供する。

## 【0009】

本重水素強化化合物は、治療剤と結合させてカルバメートを形成する。本開示はまた、重水素強化ペリリルアルコールカルバメート又はイソペリリルアルコールカルバメートを提供する。例えば、ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールを治療薬と結合させてカルバメートを形成する。前記治療薬は、化学療法剤であって、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、および受容体拮抗薬を含むが、これらに限定されない。例えば、前記治療薬は、ジメチルセレコキシブ(DMC)、テモゾロミド(TMZ)又はロリプラムであり得る。

30

## 【0010】

前記重水素強化化合物において、重水素の存在量は、少なくとも約10%、少なくとも約20%、又は少なくとも約30%である。

## 【0011】

本開示はまた、本重水素強化化合物を含む医薬組成物を提供する。前記医薬組成物はさらに、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、および受容体拮抗薬からなる群から選択される化学療法剤を含む。例えば、前記医薬組成物はさらに、ジメチルセレコキシブ(DMC)、テモゾロミド(TMZ)およびロリプラムなどの治療剤を含む。

40

## 【0012】

本開示はさらに、哺乳動物における疾患を治療する方法であって、哺乳動物に重水素強化ペリリルアルコール、重水素強化イソペリリルアルコール、重水素強化ペリリルアルコールカルバメートおよび/又は重水素強化イソペリリルアルコールカルバメートの治療上有効量を投与する工程を含む、方法を提供する。

## 【0013】

本開示は、哺乳動物における疾患を治療する方法であって、哺乳動物に、本開示で開示された医薬組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

50

## 【 0 0 1 4 】

前記方法はさらに、哺乳動物を放射線で治療する工程および／又は哺乳動物に化学療法剤を投与する工程を含む。前記医薬組成物又は重水素強化化合物は、放射線および／又は化学療法剤の投与の前、間、後に投与される。前記化学療法剤は、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗物質、酵素阻害剤、又は受容体拮抗剤である。例えば、前記化学療法剤は、ジメチルセレコキシブ（DMC）、テモゾロミド（TMZ）、又はロリプラム、である。

## 【 0 0 1 5 】

前記疾患は、神経系の腫瘍（例えば、グリア芽腫）などの癌である。

## 【 0 0 1 6 】

前記医薬組成物又は重水素強化化合物は、吸入によるか、鼻腔内、経口、静脈内、皮下又は筋肉内により投与される。

## 【 0 0 1 7 】

前記医薬組成物又は重水素強化化合物は、鼻腔内吸入器、鼻腔内噴霧装置、噴霧器、ネブライザー（噴霧器）、定量吸入器（MDI）、加圧された用量吸入器、インサフレーター、単位用量容器、ポンプ、スポイト、絞り出しボトルおよび双方向装置等の経鼻送達装置を用いて投与される。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 8 】

本発明は、重水素強化化合物及び、重水素強化化合物を含む医薬組成物を提供する。具体的には、本発明は、重水素強化モノテルペン又はセスキテルペン（例えば、重水素強化ペリリルアルコール）およびモノテルペン又はセスキテルペンの重水素強化異性体又は類似体（例えば、重水素強化イソペリリルアルコール）を提供する。

## 【 0 0 1 9 】

本発明はまた、重水素強化ペリリルアルコール誘導体などのモノテルペン又はセスキテルペンの重水素強化誘導体を提供する。例えば、前記重水素強化ペリリルアルコール誘導体は、重水素強化ペリリルアルコールカルバメートである。ペリリルアルコール誘導体は、化学療法剤などの治療剤と結合したペリリルアルコールである。

## 【 0 0 2 0 】

さらに、本発明は、重水素強化イソペリリルアルコール誘導体などのモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体の重水素強化誘導体を提供する。例えば、重水素強化イソペリリルアルコール誘導体は、重水素強化イソペリリルアルコールカルバメートである。前記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剤と結合されたイソペリリルアルコールである。

## 【 0 0 2 1 】

また、本発明の重水素強化化合物（又はその薬学的に許容される塩）の治療有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も本発明に包含される。

## 【 0 0 2 2 】

本発明は、癌又は他の神経系障害などの疾患を治療するのに前記重水素強化化合物又は前記医薬組成物を使用する方法を提供する。本発明の化合物又は医薬組成物は、単独で、又は放射線、外科手術又は化学療法剤と併用して投与される。前記重水素強化分子はまた、抗ウイルス剤、抗炎症剤又は抗生物質と同時投与される。薬剤は、同時又は連続的に投与してもよい。本発明の化合物は、他の活性剤（又は複数）の投与の前、間、後に投与される。

## 【 0 0 2 3 】

当業者は、H原子を有するすべての化学化合物において、該H原子は、<sup>1</sup>H（水素1、プロチウム）と、約0.015%のDを有する、D（重水素、水素2、<sup>2</sup>H）との混合物を表すことを認識している。従って、重水素強化化合物（又は重水素化合物）は、天然存在量の0.015%よりも高いレベルの重水素を有するのである。本明細書で使用される場合、重水素の存在量に与えられる百分率は全てモル百分率である。

10

20

30

40

50



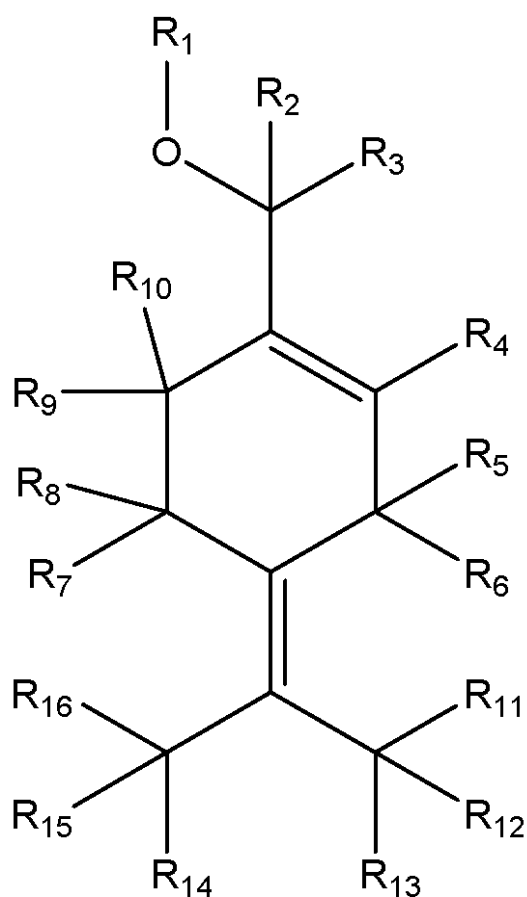
【 0 0 2 4 】

モノテルペン若しくはセスキテルペンの異性体又は類似体は、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は、ペリリルアルコールの任意の異性体又は類似体を含む。一実施形態では、前記イソペリリルアルコール（4 - イソプロピリデンシクロヘクス - 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は、（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、及び（4 - イソプロペニルフェニル）メタノールを含むがこれらに限定されない。

【 0 0 2 5 】

本発明は、前記化合物が少なくとも１つの位置で重水素強化された重水素強化イソペリリルアルコールを提供する。一実施形態において、重水素強化イソペリリルアルコールⅠは、以下に示す化学式Ⅰ

【化 3】



式 I

【 0 0 2 6 】

又は、そのその薬学的に許容される塩で表され、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、

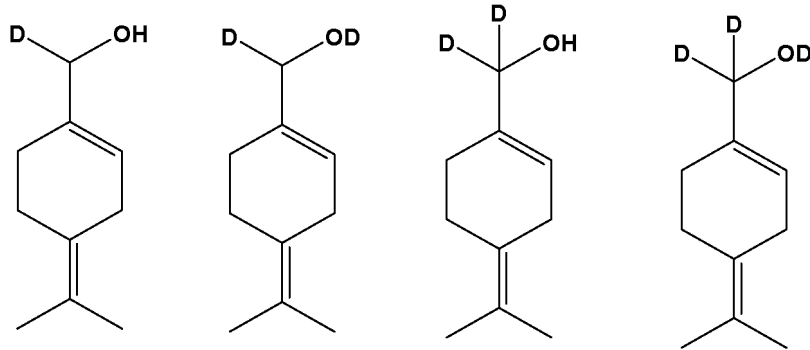
水素 - 1 ( $^1\text{H}$ ) および重水素からなる群から独立して選択され、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$  および  $\text{R}_{16}$  の少なくとも 1 つは重水素である。

【0027】

重水素強化イソペリリルアルコールの非限定的な例は、次のように図示される。

【0028】

【化 4】



10

20

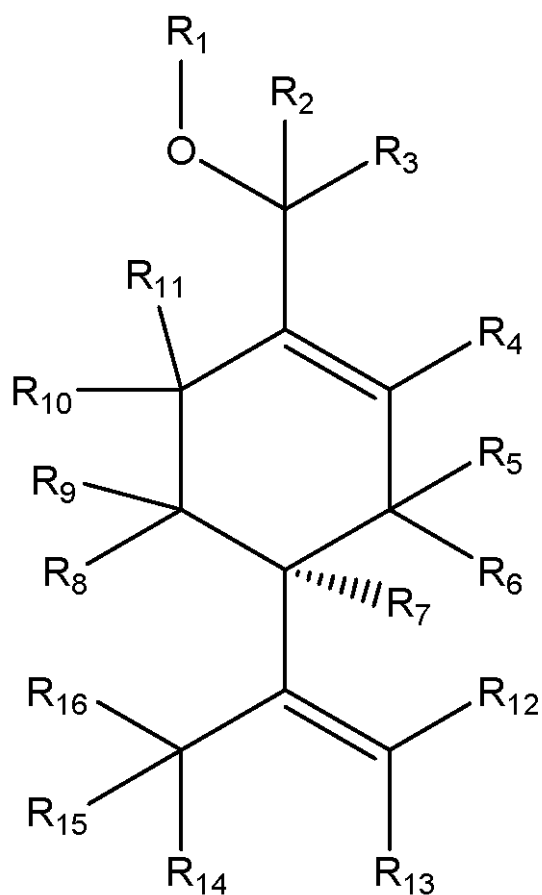
【0029】

重水素強化イソペリリルアルコールは、市販入手したペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールを酸化し、ついで該酸化中間体を、重水素強化水素化物還元剤を用いるか、又は適当な触媒又は他の手段によって重水素水素ガスを使用し、還元して調製する。

【0030】

本発明は、前記化合物が少なくとも 1 つの位置で重水素強化された、重水素強化ペリリルアルコールを提供する。一実施形態において、重水素強化ペリリルアルコールは、以下に示す一般式 I I

【化 5】



式 I I

【 0 0 3 1 】

又は、そのその薬学的に許容される塩で表され、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、水素 - 1 ( $^1H$ ) および重水素からなる群から独立して、選択され、少なくとも  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  の 1 つは重水素である。

【 0 0 3 2 】

重水素強化イソペリリルアルコールの非限定的な例は、次のように図示される。

【 0 0 3 3 】

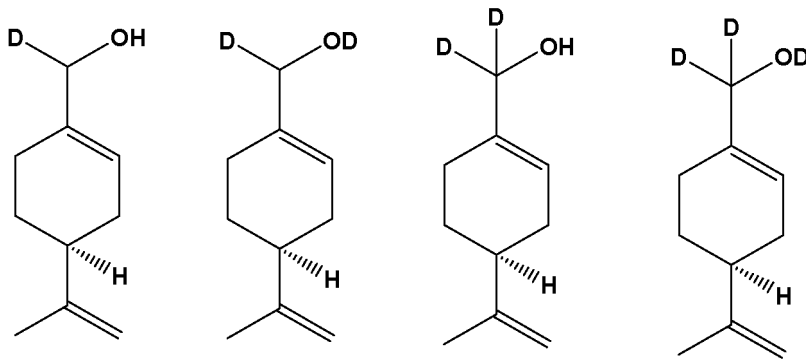
10

20

30

40

## 【化 6】



10

## 【0034】

用語「重水素である」は、例えば、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  等の分子内に指定された位置を記述するために使用される場合、又は記号「D」は、分子構造の図面で指定された位置を表すのに使用される場合、その指定された位置は、その天然存在量 0.015% より多く重水素強化されていることを意味する。

## 【0035】

用語「重水素の存在量は、本明細書で、水素の代わりに、分子内の指定された位置に重水素 (D、又は  $^2H$ ) の取り込まれたモル%を指す。例えば、与えられた位置での約 6% の重水素の存在量は、与えられた試料中の分子の約 6% が指定された位置に重水素を含有することを意味する。

20

## 【0036】

本願の重水素強化化合物中の重水素の存在量は、少なくとも約 1%、少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 20%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、約 0.5% ~ 約 100%、約 1% ~ 約 100%、約 5% ~ 約 100%、約 6% ~ 約 100%、約 7% ~ 約 100%、約 10% ~ 約 100%、約 20% ~ 約 100%、約 30% ~ 約 100%、約 40% ~ 約 100%、約 50% ~ 約 100%、約 60% ~ 約 100%、約 70% ~ 約 100%、約 80% ~ 約 100%、又は約 90% ~ 約 100% である。

30

## 【0037】

重水素強化度は、質量分析法、核磁気共鳴分光法及び赤外分光法などの分析方法を用いて決定し得る。一実施形態では、重水素強化度は、 $^1H$  NMR によって決定される。

## 【0038】

本発明の重水素強化ペリリルアルコールは、水素原子の代わりに重水素が組み込まれて合成される。例えば、ピボで代謝による分解が起こる、カルビノール側鎖の水素の代わりに重水素が取り込まれる。この重水素原子は、従来のペリリルアルコール又はイソペリリルアルコール代謝速度と比較すると、代謝プロセスを遅らせるか、又は減速させる。如何なる特定の生理学的機構に限定されるものではないが、この減速は、ペリリルアルコール脱水素酵素の活性部位における動的同位体効果のためであると考えられる。重水素はまた、前記分子内の多くの異なる中心部に組み込み得る。一実施形態では、重水素は、カルビノール部分に組み込まれ、1, 2 又は 3 個の重水素原子が、水素原子の代わりに組み込まれ得て、ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールの同位体類似体のいずれかを与える。

40

## 【0039】

ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールの重水素強化形態は、そのより遅い代謝のために、従来の非重水素強化物質と比較して、治療の有効性において著しい改善を実

50

証するものである。

【0040】

本明細書に記載の重水素強化化合物は、1つ又はそれ以上の重水素原子を含有する。前記化合物は、部分的又は完全に重水素強化されている。本明細書に記載の化合物は、いずれも重水素強化されている。

【0041】

モノテルペンは、イソブレン単位2個からなるテルペンから成る。モノテルペンは、線形（非環式）であるか、又は環を含有する。モノテルペノイドの誘導体も本発明に包含される。モノテルペノイドは、例えば、モノテルペンの酸化又は転位のような生化学的修飾により生成される。モノテルペンおよびモノテルペノイドの例は、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、テルピネン類、フェランドレン類、テルピノレン、テルピネン-4-オール（又はティーツリー油）、ピネン、テルピネオール、テルピネン；メントール、チモール、及びカルバクロールなどの単環式テルペンから誘導されるp-シメンなどのテルペノイド；樟脳、竜脳およびユーカリプトール等の二環式モノテルペノイドを含む。

10

【0042】

モノテルペンは、炭素骨格の構造によって区別され、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、シトロネラルなど）、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、カルベオールなど）、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1、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、ツジエンなど）及び三環モノテルペン（例えばトリシクレン）にグループ化される。Encyclopedia of Chemical Technology, Fourth Edition, Volume 23, page 834~835を参照。

20

【0043】

モノテルペンの具体例は、ペリリルアルコール（POH）である。

【0044】

本発明のセスキテルペンは、イソブレン単位3個からなるテルペンを含む。セスキテルペンは、線形（非環式）か、又は環を含有する。セスキテルペノイド類の誘導体も本発明に包含される。セスキテルペノイドは、例えばセスキテルペンの酸化又は転位などの生化学的修飾により生成される。セスキテルペンの例は、ファルネソール、ファルネサル、ファルネシル酸、及びネオリドールを含む。PCT出願第PCT/US2011/027051号およびPCT/US2011/049392号。米国出願第13/040,059号。これら全ての出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0045】

本発明はまた、重水素強化ペリリルアルコール誘導体などのモノテルペン又はセスキテルペンの重水素強化誘導体を提供する。例えば、前記重水素強化ペリリルアルコール誘導体は、重水素強化ペリリルアルコールカルバメートである。前記ペリリルアルコール誘導体は、化学療法剤などの治療剤と結合したペリリルアルコールである。

40

【0046】

本発明は、さらに、このような重水素強化イソペリリルアルコール誘導体などのモノテルペン及びセスキテルペンの異性体又は類似体の重水素強化誘導体を提供する。例えば、重水素強化イソペリリルアルコール誘導体は、重水素強化イソペリリルアルコールカルバメートである。前記ペリリルアルコール誘導体は、化学療法剤などの治療剤と結合したイソペリリルアルコールである。

【0047】

前記誘導体は、ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールの原子位置、ならびに

50

ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールと結合した治療剤の原子位置を含む任意の所望の原子の位置で重水素化される。

【 0 0 4 8 】

重水素強化化合物は、例えば、水素を重水素と交換する、又は重水素強化出発物質又は中間体で前記化合物を合成して調製し得る。一実施形態において、重水素は、リチウムアルミニウム重水素強化物、重水素ガス、又は他の試薬を含むがこれらに限定されない、重水素含有試薬によって導入し得る。別の実施形態では、重水素強化の所望の部位に応じて、 $D_2O$ からの重水素を最終生成薬剤化合物内に、又は薬剤分子を合成するのに使用される試薬内に直接交換し得る。

【 0 0 4 9 】

モノテルペン又はセスキテルペンの重水素化誘導体（又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体の重水素化誘導体）は、前記モノテルペン又はセスキテルペンの（若しくはモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体の）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を含むが、これらに限定されない。本発明はまた、重水素強化ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールの誘導体および結合体を提供する。

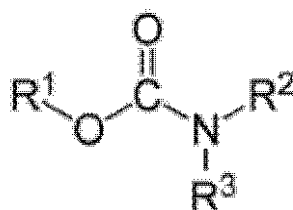
【 0 0 5 0 】

誘導体は、モノテルペン又はセスキテルペン（例えば、 $POH$ ）、又はモノテルペンセスキテルペンの異性体又は類似体の（例えば、イソ- $POH$ ）のカルバメート類、エステル類、エーテル類、アルコール類及びアルデヒド類を含むが、これらに限定されない。アルコール類は、カルバメート、エステル、エーテル、アルデヒド又は酸に誘導体化される。

【 0 0 5 1 】

カルバメートは、酸素と窒素とが隣接したカルボニル基に基づく官能基

【 化 7 】



【 0 0 5 2 】

を共有する化合物のクラスを指す。 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_3$ は、置換され得るアルキル基、アリール基等の基であり得る。窒素及び酸素上の $R$ 基が環を形成し得る。 $R^1-OH$ がモノテルペン、例えば、 $POH$ 又はイソ- $POH$ である。前記 $R^2-N-R^3$ 部分は、治療薬である。

【 0 0 5 3 】

カルバメートは、イソシアネートとアルコールとを反応させることによって、又はアミンとクロロギ酸エステルとを反応させることにより合成される。カルバメートは、ホスゲン又はホスゲン等価物を用いる反応によって合成される。例えば、カルバメートは、ホスゲンガス、ジホスゲン、又はトリホスゲンなどのホスゲンの固体前駆体をアミン2個又はアミンと、アルコールとを反応させることにより合成される。カルバメート（ウレタンとしても知られている）は、また、アルコールと尿素中間体との反応から生成される。ジメチルカーボネート及びジフェニルカーボネートもまた、カルバメートを生成するのに使用される。代わりに、カルバメートは、例えば、ビスメチルサリシルカーボネート（bis methyl salicyl carbonate）（BMS C）などのエステル置換ジ

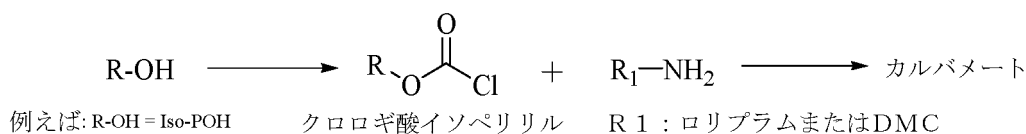
アリールカーボネートを用いてアルコール及び／又はアミン前駆体との反応によって合成される。米国特許公開第20100113819号。

【0054】

カルバメートは、以下の手法で合成される。

【0055】

【化8】



10

【0056】

適切な反応溶媒は、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、ジイソプロピルエーテルを含むが、これらに限定されない。反応は約-70～約80、又は約-65～約50の範囲の温度で行われる。基質R-NH<sub>2</sub>に対するクロロギ酸イソペリリル（又はクロロギ酸ペリリル）のモル比は約1:1～約2:1、約1:1～約1.5:1、約2:1～約1:1、又は約1.05:1～約1.1:1の範囲である。適切な塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、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-ブトキシドなどの有機塩基を含むが、これらに限定されない。

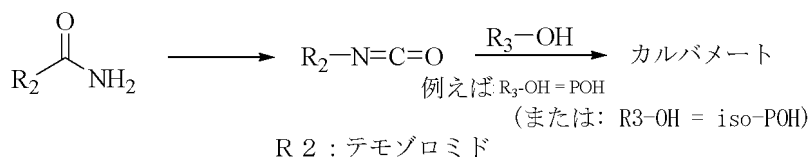
20

【0057】

代わりに、カルバメートは、以下の手法で合成される。

【0058】

【化9】



30

【0059】

適切な反応溶媒は、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を含むが、これらに限定されない。前記反応は約25～約110又は約30～約80の範囲の温度、又は約50で行われる。基質R-N=C=Oに対する、イソペリリルアルコールのモル比は、約1:1～約2:1、約1:1～約1.5:1、約2:1～約1:1又は約1.05:1～約1.1:1の範囲である。モノテルペン又はセスキテルペンアルコールのエステル、又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体のアルコールのエステルは、無機酸又は有機酸から誘導される。無機酸は、リン酸、硫酸、および硝酸を含むが、これらに限定されない。有機酸は、安息香酸、脂肪酸、酢酸、およびプロピオン酸などのカルボン酸、および少なくとも1つのカルボン酸官能基を有する任意の治療剤を含むが、これらに限定されない。アルコールのエステルの例は、カルボン酸エステル（例えば、安息香酸エステル、脂肪酸エステル（例えば、パルミチン酸エステル、リノール酸エステル、ステアリン酸エステル、酪酸エステルおよびオレイン酸エステル）、酢酸エステル、プロピオン酸エステル（又はプロパノエート）及びギ酸エステル）、リン酸エステル、硫酸エステル、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）を含むが、これらに限定されない。

40

【0060】

ペリリルアルコールの誘導体は、ペリリルアルコールカルバメート、ペリリルアルコー

50

ルエステル、ペリリルアルデヒド、ジヒドロペリリル酸、ペリリル酸、ペリリルアルデヒド誘導体、ジヒドロペリリル酸エステルおよびペリリル酸エステルを含む。ペリリルアルコールの誘導体は、また、その酸化および求核/求電子付加誘導体を含む。米国特許公開第20090031455号。米国特許第6133324号および3957856号。

【0061】

イソペリリルアルコールの誘導体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、イソペリリルアルコールエーテル、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及びイソペリリル酸エステルを含む。イソペリリルアルコールの誘導体は、また、その酸化および求核/求電子付加誘導体を含む。イソペリリルアルコールの誘導体のいくつかの例は、化学文献に報告されている。米国特許第5994598号および日本特許第07048264A号を参照。

10

【0062】

特定の実施形態では、POHカルバメート（又はイソ-POHカルバメート）は、クロロギ酸ペリリル（又はイソクロロギ酸ペリリル）第1反応体を、ジメチルセレコキシブ（DMC）、テモゾロミド（TMZ）及びロリプラムのような第2反応体と反応させる工程を含む方法によって合成される。この反応は、テトラヒドロフランと、n-ブチルリチウムなどの塩基との存在下で行われる。クロロギ酸ペリリル（又はイソクロロギ酸ペリリル）は、POH（又はイソ-POH）をホスゲンと反応させることによって生成される。例えば、カルバメート結合を介してテモゾロミドと結合したPOH（又はイソ-POH）は、テモゾロミドを塩化オキサリルと反応させ、続いて、ペリリルアルコール（又はイソ-POH）との反応により、合成される。この反応は1,2-ジクロロエタンの存在下で行われる。

20

【0063】

本発明により包含されるPOHカルバメートは、4-（ビス-N、N'-4-イソプロペニルシクロヘキス-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-ピラゾル-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、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-イソプロペニルシクロヘキス-1-エニルメチルエステル、及び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-イソプロペニル-シクロヘキス-1-エニルメチルエステルを含むが、これらに限定されない。

30

【0064】

本発明により包含されるイソPOHカルバメートは、（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-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-4-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-ピラゾル-1-イル]ベンゼンスルホンアミドであるが、これらに限定されない。これらの化合物を生成する化学反応の詳細は下記の実施例に記載されている。

40

【0065】

特定の実施形態では、ペリリルアルコール誘導体は、POHのバルミチン酸エステルおよびPOHのリノール酸エステル等のペリリルアルコール脂肪酸エステルである；イソ-ペリリルアルコール誘導体は、イソ-POHのバルミチン酸エステルおよびイソ-POHのリノール酸エステル等のイソペリリルアルコール脂肪酸エステルである。

【0066】

重水素強化ペリリルアルコール又はイソペリリルアルコールは、また、カルバメート又は他の化学結合を介して、重水素イソペリリルアルコール部分と他の治療部分との間に、抗がん剤（例えばテモゾロミド）などの他の治療成分と結合されて、それら自体でいずれ

50



かの部分又は両方の部分と比較すると、正味の治療上の利点を得られる。

【0067】

前記モノテルペン（又はセスキテルペン）誘導体は、治療薬と結合したモノテルペン（又はセスキテルペン）である。本発明によって包含されるモノテルペン（又はセスキテルペン）結合体は、化学連結基を介して治療剤に共有結合したモノテルペン（又はセスキテルペン）を有する分子である。

【0068】

モノテルペン若しくはセスキテルペンの異性体又は類似体の誘導体は、治療薬と結合したモノテルペン若しくはセスキテルペンの異性体又は類似体である。本発明によって包含される結合体は、化学的連結基を介して治療剤に共有結合したモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体を有する分子である。

10

【0069】

前記結合体中の治療薬に対するモノテルペン又はセスキテルペン（又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体）のモル比は、1:1、1:2、1:3、1:4、2:1、3:1、4:1又は任意の他の適切なモル比である。前記モノテルペン又はセスキテルペン（又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体もしくは類似体）および前記治療剤は、カルバメート、エステル、エーテル結合、又は他の任意の適切な化学官能基を介して共有結合される。モノテルペン又はセスキテルペン（又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体もしくは類似体）および治療剤が、カルバメート結合を介して結合している場合、前記治療剤は、少なくとも1つのカルボン酸官能基を有する任意の薬剤、又は少なくとも1つのアミン官能基を有する任意の薬剤である。特定の例では、ペリリルアルコール（又はイソ-POH）結合体は、化学療法剤に化学連結基を介して共有結合しているペリリルアルコール（又はイソ-POH）である。

20

【0070】

本発明によれば、モノテルペン又はセスキテルペン（又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体）と結合する治療薬は、化学療法剤、CNS障害（アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、注意欠陥多動性障害、つまりADHD、心理的障害、精神病および鬱病等の原発的神経変性疾患を非限定で含む）の治療用治療薬、免疫療法剤、血管新生阻害剤、及び抗高血圧剤を含むが、これらに限定されない。モノテルペン又はセスキテルペン（又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体）と結合される抗癌剤は、癌細胞又は被験体に、1つ又はそれ以上の次の効果：細胞死；細胞増殖の減少；細胞数の減少；細胞増殖の阻害；アポトーシス；壊死；分裂死；細胞周期の停止；細胞サイズの減少；細胞分裂の減少；細胞生存の減少；細胞代謝の低下；細胞の損傷又は細胞毒性のマーカー；腫瘍の縮小などの細胞の損傷又は細胞毒性の間接的な指標；被検者の生存率の改善；又は、望ましくない、不要な、又は異常な細胞増殖に関連するマーカーの消失を有し得る。米国特許公開第20080275057号。

30

【0071】

化学療法剤は、DNAアルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、小胞体ストレス誘導剤、白金化合物、代謝拮抗剤、ビンカ・アルカロイド、タキサン類、エポチロン類、酵素阻害剤、受容体拮抗剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ホウ素放射線増感剤（すなわちベルケイド）、および化学療法の併用療法を含むが、これらに限定されない。

40

【0072】

DNAアルキル化剤の非限定的な例は、シクロホスファミド（イホスファミド、トロホスファミド）、クロラムブシル（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などのナイトロジェンマスタード類；カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（セムスチン）、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチンおよびストレプトゾシンなどのニトロソウレア；ブスルファン（モノスルファン、トレオスルファン）などのスルホン酸アルキル；カルボコン、トリアジコン、トリエチレンメラミンなどのアジリジン；ヒドラジン（プロカルバジン）；ダカルバジン及びテモゾロミドなどのトリアゼン；アルトレタミン及びミトブロニトールである。

50

## 【0073】

トポイソメラーゼⅠ阻害剤の非限定的な例は、Pommier Y. (2006) Nat. Rev. Cancer 6 (10) : 789 - 802 および米国特許公開第200510250854に記載のような、SN-38、APC、NPC、カンプトテシン、トポテカン、メシル酸エキサテカン、9-ニトロカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、ルルトテカン、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ら(2000) Biochemistry 39 (24) : 7107 - 7116 及びGattoら(1996) Cancer Res. 15 (12) : 2795 - 2800に記載のような、ベルベルピン(berberubine)と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ら(2003) Bioorg. Med. Chem. 11 (8) : 1809 - 1820に記載のような、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に記載のような、テルベンゾイミダゾール及びその誘導体；そしてFoglesongら.(1992) Cancer Chemother. Pharmacol. 30 (2) : 123 - 125, Crow et al. (1994) J. Med. Chem. 37 (19) : 31913194, and 及びCrespi et al. (1986) Biochem. Biophys. Res. Commun. 136 (2) : 521 - 8.に記載のような、ドキシルピシン、ダウノルピシン、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を含む。トポイソメラーゼⅡ阻害剤は、エトポシドおよびテニポシドを含むがこれらに限定されない。Denny and Baguley (2003) Curr. Top. Med. Chem. 3 (3) : 339 - 353に記載のような、二重トポイソメラーゼⅠ及びⅡ阻害剤は、サントピン及び他のナフテセネジオン(Naphthecenediones)、DACA及び他のアクリジン-4-カルボキサミド、イントプリシンおよび他のベンゾピリドインドール類、TAS-I03および他の7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7オンズ、ピラゾロアクリジン、XR 11576、及び他ノベンゾフェナジン類、XR 5944及び、他の二量体化合物、7-オキソ-7H-ジベンゾズ[f, i j]イソキノリン並びに7-オキソ-7H-ベンゾ[e]ピリミジン、及びアントラセニル-アミノ酸結合体を含むが、これらに限定されない。いくつかの薬剤は、トポイソメラーゼⅡを阻害し、アントラサイクリン(アクラルピシン、ダウノルピシン、ドキシルピシン、エピルピシン、イダルピシン、アムルピシン、ピラルピシン、バルルピシン、ゾルピシン)およびアントラセンジオンズ(ミトキサントロンおよびビクサントロン)等を含むが、こ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。

10

20

30

## 【0074】

小胞体ストレス誘導剤の例は、ジメチル-セレコキシブ(DMC)、ネルフィナビル、セレコキシブ、及びホウ素放射線増感剤(すなわち、ベルケード(ボルテゾミブ))を含むが、これらに限定されない。

## 【0075】

白金系化合物は、DNAアルキル化剤のサブクラスである。係る薬剤の非限定的な例は、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、四硝酸トリプラチン、サトラプラチン、アロプラチン、ロバプラチン、およびJM-216を含む。(McKeageら(1997) J. CLIN: 737 - 201: 1232 - 1237、および一般的には、CHEMOTHERAPY FOR GYNECOLOGICAL NEOPLASM, CURRENT THERAPY AND NOVEL APPROACHES, in the Series Basic and Clinical Oncology, Angioliniら. Eds., 2004を参照)。

40

## 【0076】

「FOLFOX」は、結腸直腸癌を治療するのに使用される併用療法タイプの略語である。これは5-FU、オキサリプラチンおよびロイコボリンを含む。この治療に関する情

50

報は、the National Cancer Instituteのウェブサイトであり、最後に2008年1月16日にアクセスした、cancer.gov、で入手可能である。

#### 【0077】

「FOLFOX/BV」は、結腸直腸癌を治療するのに使用される併用療法タイプの略語である。この療法は5-FU、オキサリプラチン、ロイコボリン、及びベバシズマブを含む。更に、「XELOX/BV」は、結腸直腸癌を治療するのに使用される別の併用療法であって、オキサリプラチンおよびベバシズマブとの組み合わせで、カペシタビン（ゼローダ）として知られている5-FUのプロドラッグを含む。治療に関する情報はNational Cancer Instituteのウェブサイトである、cancer.gov又は、最後に2008年5月27日にアクセスした 23 the National Comprehensive Cancer Networkのウェブサイトである、nccn.orgから入手可能である。

10

#### 【0078】

例えば、Papamicheal (1999) The Oncologist 4 : 478 - 487に記載のように、代謝拮抗剤の非限定的な例は、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のような葉酸に基づく、すなわち、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤；ラルチトレキセド、ペメトレキセドなどのチミジル酸合成酵素阻害剤；ペントスタチンなどのプリンに基づく、すなわち、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、チオグアニンおよびメルカプトプリンなどのチオプリン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビンなどのハロゲン化/リボヌクレオチド還元酵素阻害剤又はグアニン/グアノシン；チオグアニンなどのチオプリン；又はシトシン/シチジン：アザシチジンとデシタビンなどのピリミジンに基づく、すなわち低メチル化剤、シタラビン等のDNAポリメラーゼ阻害剤；ゲムシタビンなどのリボヌクレオチド還元酵素阻害剤、又はチミン/チミジン：フルオロウラシル（5-FU）などのチミジル酸合成酵素阻害剤を含む。5-FUの等価物は、5'-デオキシ-5-フルオロユリジン（ドキシフルロイジン）、1-テトラヒドロフラニル5-フルロウナシル（フトラフル）、カペシタビン（ゼローダ）、S-I（テガフルと2つの修飾剤である、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジンおよびオキソソ酸カリウムとからなる、MBMS-247616）、ラリチトラキセド（トムデックス）、ノラトレキセド（チミタク、AG337）、LY231514、およびZD9331を含む。

20

30

#### 【0079】

ピンクアルカロイドの例は、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンフルニン、ピンデシンおよびビノレルピンを含むが、これらに限定されない。

#### 【0080】

タキサン類の例は、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、バクリタキセルおよびテセタクセルを含むが、これらに限定されない。エボチロンの例はイアベピロンである。

#### 【0081】

酵素阻害剤の例は、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）；およびリボキシゲナーゼ阻害剤（マソプロコール）を含むが、これらに限定されない。受容体拮抗剤の例は、ERA（アトラセンタン）；レチノイドX受容体（ベキサロテン）；および性ステロイド（テストラクトン）を含むが、これらに限定されない。

40

#### 【0082】

チロシンキナーゼ阻害剤の例は、ErbBに対する阻害剤：HER1/EGFR（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）；HER2/neu（ラパチニブ、ネラチニブ）；RTKクラスIII：C-kit（アキシチ

50

ニブ、スニチニブ、ソラフェニブ)、FLT3(レスタウルチニブ)、PDGFR(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ);およびVEGFR(バンデタニブ、セマキシニブ、セジラニブ、アキシチニブ、ソラフェニブ);bcr-abl(イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ);Src(ボスチニブ)及びヤヌスキナーゼ2(レスタウルチニブ)を含むが、これらに限定されない。

#### 【0083】

「ラパチニブ」(Tykerb(登録商標)タイケルブ(登録商標))は、二重、EGFR及びerbB-2阻害剤である。ラパチニブは、多くの臨床試験において、抗癌単独療法としても、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FOLFIRI(イリノテカン、5-フルオロウラシルおよびロイコボリン)と組み合わせ

10

#### 【0084】

ラパチニブの化学等価物は、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)、又は代替的にHER-1阻害剤又はHER-2阻害剤である小分子又は化合物である。いくつかのTKIは、効果的な抗腫瘍活性を有することが見出されており、承認されたか、又は臨床試験中である。このようなものの例は、ザクチマ(ZD6474)、イレッサ(ゲフィチニブ)、メシル酸イマチニブ(STI571;グリベック)、エルロチニブ(OSI-1774;タルセバ)、カネルチニブ(CI1033)、セマキシニブ(SU5416)、パタラニブ(PTK787/ZK222584)、ソラフェニブ(BAY43-9006)、ステント(SUI1248)及びレフルノミド(SU101)を含むが、これらに限定されない。

20

#### 【0085】

PTK/ZKは、すべてのVEGF受容体(VEGFR)、血小板由来増殖因子(PDGFR)受容体、c-KITおよびc-FMS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。Drevs(2003)Idrugs6(8):787-794。PTK/ZKは、VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/Flk-1)およびVEGFR-3(Flt-4)を含む、VEGFに結合するすべての既知の受容体-の活性を阻害することにより、血管新生およびリンパ脈管新生を遮断する標的薬剤である。PTK/ZKの化学名は、コハク酸1-[4-クロロアニリノ]-4-[4-ピリジルメチル]フタラジン又は1-フタラジンアミン、N-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニルメチル)-ブタンジオアート(1:1)である。PTK/TKの同義語および類似体は、パタラニブ、CGP79787D、PTK787/ZK222584、CGP-79787、DE-00268、PTK-787、PTK787A、VEGFR-TK阻害剤、ZK222584及びZKとして知られている。

30

#### 【0086】

モノテルペン又はセスキテルペン(又はモノテルペン、又は、セスキテルペンの異性体又は類似体)と結合させ得る化学療法剤は、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)、三酸化ヒ素、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、エレスクロモル、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を含む。

40

#### 【0087】

モノテルペン又はセスキテルペン(又はモノテルペン若しくはセスキテルペンの異性体又は類似体)は、血管新生阻害剤と結合される。血管新生阻害剤の例は、アンギオスタチン、アンギオザイム、アンチトロニンIII、AG3340、VEGF阻害剤、パチマスタット、ベバシズマブ(アバスチン)、BMS-275291、CAI、2C3、HuMV833、キャンスタチン、カプトプリル、カルボキシアミドトリアゾール、軟骨由来阻害剤(CDI)、CC-5013、6-O-(クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、COL-3、コンプレタスタチン、コンプレタスタチンA4リン酸、ダルテバリ

50

ン、EMD 121974 (シレンギチド)、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、ID1、Id3、IM862、メシル酸イマチニブ、IMC-IC11誘導性タンパク質10、インターフェロン-、インターロイキン12、ラベダスチンA、LY317615又はAE-941、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、オテオポンチン切断物、プロリフェリン関連タンパク質 (PRP)、PTK787/ZK222584、ZD6474、組換えヒト血小板因子4 (rPF4)、レスチン、スクアラミン、SU5416、SU6668、SU11248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-470、トロボニン-L、バソスタチン、VEG1、VEGF-トラップ、およびZD6474を含むがこれらに限定されない。

10

#### 【0088】

血管新生阻害剤の非限定的な例は、また、チロシンキナーゼ受容体Flt-1 (VEGFR1) 及びFlk-1/KDR (VEGFR2) の阻害剤などの、チロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来、線維芽細胞由来、又は血小板由来成長因子の阻害剤、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリン遮断薬、ペントサンポリサルフェート、アンジオテンシンII拮抗剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (アスピリン並びにイブプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 及びセレコキシブ並びにロフェコキシブ等の選択的なシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤を含む)、及びステロイド性抗炎症薬 (例えば、コルチコステロイド、鉱質コルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、メチルプレド、ベタメタゾン等) を含む。

20

#### 【0089】

血管新生を調節又は阻害する他の治療剤は、ヘパリン、低分子量ヘパリン及びカルボキシペプチダーゼU阻害剤 (活性トロンビン活性化繊維素溶解阻害剤の阻害因子 [TAFIa] としても知られている) を含むが、これらに限定されない、凝固および繊維素溶解システムを調節又は阻害する薬剤を含む。米国特許公開第20090328239号。米国特許第7638549号。

#### 【0090】

抗高血圧薬の非限定的な例は、アンジ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、デラプリル等)、アンジオテンシン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 (又はコザール)、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、(又はディオパン)、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ソミルなど)、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 (又はアムロジン)、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薬 (例えば、スピロノラクトン、エプレレノンなど)、遮断薬 (例えば、メトプロロール (又はトプロロール)、アテノロール、プロプラノロール、カルベジローラ、ピンドロールなど)、血管拡張剤 (例えば、硝酸塩、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤又は活性化剤、プロスタサイクリンなど)、アンジオテンシンワクチン、クロニジン等を含む。米国特許公開第20100113780号。

30

40

#### 【0091】

モノテルペン又はセスキテルペン (又はモノテルペン又はセスキテルペンの異性体又は類似体) と結合する、他の治療薬は、セルトラリン (ゾロフト)、トピラメート (トパマックス)、デュロキシチン (シンバルタ)、スマトリブタン (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)、バラシクロビル (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)、エファピレンツ (サスティバ)、アバカビル (エブジコム)、ロピナビル (カレトラ)、ピオグリタゾン (アクトス)、デスロラチジン (クラリネックス)、セチリジン (ジルテック)、ペントプラゾール (プロトニックス)、ランソプラゾール (プレバシド)、レベプラゾール (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

50

ム（モービック）、ドルゾラミド（トルソプト）、ジクロフェナク（ボルタレン）、エンラプリル（バソテック）、モンテルカスト（シングレア）、シルдена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）、およびＬ-ドーパを含むが、これらに限定されない。

【００９２】

また、本発明に包含されるものは、本発明の重水素強化化合物と少なくとも１つの上記治療薬との混合物および／又は共製剤である。

【００９３】

本化合物の純度は、ガスクロマトグラフィー（ＧＣ）又は高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により検定する。純度を検定し、不純物の存在を決定する他の技術は、質量分析（ＭＳ）、ＧＣ－ＭＳ、赤外分光法（ＩＲ）、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、及び薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を含むが、これらに限定されない。キラル純度はキラルＧＣ又は旋光度の測定で評価し得る。

10

【００９４】

本化合物は、結晶化などの方法により、又は化合物の固有の物理化学的性質（例えば、溶解性又は極性）により、不純物から前記化合物を分離することにより精製する。従って、本化合物は、分取クロマトグラフィー、（分別）蒸留、又は（分別）結晶化などの当技術分野で公知の適切な分離技術によって分離し得る。

【００９５】

本化合物および方法は、Ｒａｓタンパク質を阻害するのに使用される。Ｒａｓファミリーは、細胞シグナル伝達に関与する低分子量ＧＴＰアーゼのタンパク質ファミリーである。Ｒａｓのシグナル伝達の活性化は、細胞増殖、分化および生存を引き起こす。ｒａｓ遺伝子における変異は永続的にそれを活性化し得、細胞外シグナルが存在しなくても、細胞内の不適切な伝達を引き起こし得る。これらのシグナルは、細胞増殖および分裂を生ずるので、調節不全のＲａｓシグナル伝達は、最終的には腫瘍形成および癌に至り得る。ｒａｓ内の活性化変異は、すべてのヒト腫瘍で２０～２５％及び特定の腫瘍タイプで９０％まで見出されている。Goodsell DS (1999). Downward J「分子的展望：ras癌遺伝子」("The molecular perspective: the ras oncogene".) Oncologist 4 (3): 263 - 4. (January 2003).「癌治療におけるRASシグナル伝達経路を標的にする」("Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy"). Nat. Rev. Cancer 3 (1): 11 - 22. rasファミリーのメンバーは、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; 及びRRASを含むがこれらに限定されない。Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ (March 2005).「Rasスーパーファミリーの一見」("The Ras superfamily at a glance") J. Cell. Sci. 118 (Pt 5): 843 ~ 6.

20

30

40

【００９６】

本重水素強化化合物は、医薬組成物に製剤化される。当該重水素強化化合物は、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）、約０．１％（ｗ／ｗ）～約２０％（ｗ／ｗ）の範囲の量で医薬組成物中に存在する。

【００９７】

本化合物又は医薬組成物は、吸入、鼻腔内、経口、経皮、眼内、腹腔内、吸入、静脈内、ＩＣＶ、嚢内注射もしくは注入、皮下注射、インプラント、膣、舌下、尿道（例えば、尿道坐剤）、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、舌下、粘膜、眼、脊髄、髄腔内、関節内、動

50

脈内、くも膜下、気管支およびリンパ投与を含むがこれらに限定されない、当技術分野で公知の任意の経路によって投与される。鼻腔内製剤は、スプレーとして、又はドロップで送達し得る：吸入製剤は、ネブライザー又は類似の装置を用いて送達し得る；局所製剤は、ゲル、軟膏、クリーム、エアロゾルなどの形態である；経皮製剤は、経皮パッチ又はイオン導入法を介して投与される。組成物は、また、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、持続放出製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾル、又は任意の他の適切な組成物の形態をとり得る。

#### 【0098】

係る医薬組成物を調製するのに、1つ又はそれ以上の本化合物は、従来の医薬配合技術に従って、薬学的に許容される担体、補助剤および/又は賦形剤と混合される。本発明の組成物に用い得る薬学的に許容される担体は、リン酸緩衝生理食塩水、水、並びに油/水又は水/油エマルジョンなどのエマルジョン、及び種々の種類の湿潤剤などの任意の標準的な医薬担体を包含する。前記組成物はさらに、デンプン、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、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルクなどの固体医薬賦形剤を含有し得る。液体および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、および石油、動物、植物又は合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの賦形剤を含む種々の油から選択される。液体担体、特に注射用溶液は、水、食塩水、デキストロース水溶液、およびグリコールを含む。担体、安定剤および補助剤の例については、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)を参照。前記組成物はまた、安定剤および保存剤を含み得る。

#### 【0099】

本発明はまた、患者に治療有効量の重水素強化化合物、例えば、重水素強化ペリリルアルコール、重水素強化イソペリリルアルコール、重水素強化ペリアルコールカルバメート又は重水素強化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含む、疾患を治療する方法を提供する。

#### 【0100】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、特定の障害若しくは疾患を治療するか、又は障害又は疾患を治療する薬理的応答を得るのに十分な量である。投与の最も有効な手段および投与量を決定する方法は、治療用に使用される組成、前記治療の目的、治療中の標的細胞、及び、治療中の被験体で変動し得る。治療投与量は、安全および有効性を最適化するように加減し得る。一回投与又は複数回投与は、治療担当医師によって選択される用量レベルおよび様式で行い得る。適切な投与量製剤および薬剤の投与方法は、当業者によって容易に決定し得る。例えば、前記組成物は、約0.01mg/kg～約200mg/kg、約0.1mg/kg～約100mg/kg、又は、約0.5mg/kg～約50mg/kgで投与される。本明細書に記載の化合物が別の薬剤又は治療と共に同時投与される場合、前記有効量は、薬剤が単独で使用される場合よりも少なくなることがある。経皮製剤は、セルロース系媒体、例えば、メチルセルロース又はヒドロキシエチルセルロースのようチキソトロピー又はゲル状の担体中に活性薬剤を組み込むことによって調製され、得られた製剤を次いで着用者の肌で皮膚に接触して固定されるように適合されている経皮装置に充填されるのである。前記組成物がゲルの形態である場合、該組成物は、患者の膜、例えば、肩また上腕と、又は上部胴体の皮膚、好ましくは、無傷の透明な、乾燥肌にすり込まれ、患者の血清中に本化合物の送達のための十分な時間、その上に維持される。ゲル形態の本発明の組成物は、チューブ、小袋、又は計量ポンプ内に含まれる。係るチューブ又は小袋は、組成物の一単位用量、又はそれ以上の単位用量を含む。計量ポンプは、計量された組成物の一回投与分を小出しし得る。

#### 【0101】

本発明はまた、鼻腔内投与のため、上記のような組成物を提供する。そのようなものと

して、前記組成物はさらに透過促進剤を含み得る。Southallら 経鼻の薬剤送達に於ける発展 (Developments in Nasal Drug Delivery, 2000)。本化合物は、溶液、エマルジョン、懸濁液、ドロップなどの液体の形態で、又は、粉末、ゲル、又は軟膏のような固体形態でエアロゾルとして鼻腔内に投与され得る。

#### 【0102】

鼻腔内薬剤を送達するための装置は、当該分野で周知である。鼻内薬剤送達には、鼻腔内吸入器、鼻内噴霧装置、噴霧器、鼻噴霧ボトル、単位用量容器、ポンプ、点滴器、絞り出し瓶、噴霧器、定量吸入器 (MDI)、加圧用量吸入器、インサフレーター (Insufflator)、および双方向装置を含むが、これらに限定されない装置を用いて行い得る。前記経鼻送達装置は、鼻腔に正確な有効投与量を投与するよう計量し得る。経鼻送達装置は、単一単位量送達又は複数単位量送達用であり得る。特定の例では、Kurve Technology (米国ワシントン州 Bethell) 製の ViaNase Electronic Atomizer は、本発明で使用し得る。本化合物はまた、管、カテーテル、注射器、パッケートル (packtail)、綿球、鼻タンポンを介して、又は粘膜下注入によって送達し得る。米国特許公開第 20090326275 号、第 20090291894 号、第 20090281522 号、及び第 20090317377 号。

10

#### 【0103】

本化合物は、標準的な手順を用いてエアロゾルとして製剤し得る。前記化合物は、溶剤の有無に関わらず製剤し得、亦、キャリアの有無に関わらず製剤し得る。該製剤は溶液であり、又は 1 つ又はそれ以上の界面活性剤を有する水性エマルジョンである。例えば、エアロゾルスプレーは、加圧容器から、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、圧縮空気、窒素、二酸化炭素、又は他の適切なガスなどの適切な噴射剤を用いて発生し得る。前記投与量単位は、計量された量を送達するバルブを提供することによって決定し得る。ポンプ噴霧ディスペンサーは、定量又は特定の粒子又は液滴サイズを有する用量を小出しし得る。本明細書で用いる場合、用語「エアロゾル」は、気体中の微粒子固体粒子又は液体の液滴の懸濁液を指す。具体的には、エアロゾルは、例えば、MDI、ネブライザー、又は、ミスト噴霧器のような任意の適切な装置で生成し得るような、モノテルペン (又はセスキテルペン) の液滴のガス媒介懸濁液を含む。エアロゾルは、また、空気又は他のキャリアガス中に懸濁された本発明の組成物の乾燥粉末組成物も含む。Gonda (1990) 治療薬剤のキャリアシステムにおける批判的総説 (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) 6: 273 ~ 313. Raeburnら (1992) Pharmacol. Toxicol. Methods 27: 143 ~ 159。

20

30

#### 【0104】

本化合物は、液体エアロゾル、又は、固体エアロゾルなどのエアロゾルとして鼻腔に送達し得る。本化合物は、インサフレーターによって送達される微小球などの形態の粉末として鼻腔に送達し得る。本化合物は、固体表面、例えば、担体に吸収させられる。前記粉末又は微小球は、乾燥空気で配分可能な形態で投与される。前記粉末又は微小球はインサフレーターの容器に保存される。代わりに、粉末又は微小球は、ゼラチンカプセル等のカプセル、又は経鼻投与に適合する他の単回用量単位に充填される。

40

#### 【0105】

前記医薬組成物は、例えばゲル、軟膏、鼻用エマルジョン、ローション、クリーム、鼻用タンポン、ドロッパー、代わりに生体接着性ストリップの形態で、鼻腔内に前記組成物を直接配置することによって、鼻腔に送達し得る。特定の実施形態では、例えば、吸収を促進するために、鼻腔内医薬組成物の滞留時間を延長することが望ましいことがあり得る。従って、医薬組成物は、選択的に、生体接着性ポリマー、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性多糖体)、ペクチン (又は鼻粘膜に適用される場合、ゲルのように増粘又は乳化する任意の炭水化物) 微小球 (例えば、デ

50



ンブ、アルブミン、デキストラン、シクロデキストリン)、ゼラチン、リボソーム、カルボマ、ポリビニルアルコール、アルギン酸塩、アカシア、キトサンおよび/又はセルロース(例えば、メチル又はプロピル;ヒドロキシル又はカルボキシ、カルボキシメチル又はヒドロキシプロピル)を用いて製剤し得る。

#### 【0106】

本化合物を含有する組成物は、気道、すなわち、肺への経口吸入によって投与し得る。吸入剤用の通常の送達システムは、ネブライザー吸入器、乾燥粉末吸入器(dry powder inhaler, DPI)、および定量吸入器(metered-dose inhaler, MDI)を含む。

#### 【0107】

ネブライザー装置は、液体形態の治療剤を霧として噴霧させる高速空気流を生成する。前記治療剤は、溶液又は適切な粒径の粒子の懸濁液などの液体形態で製剤される。一実施形態では、前記粒子は微粉化される。用語「微粉化」は、約10 $\mu$ m未満の直径を有する粒子を約90%又はそれ以上有するものとして定義される。適切なネブライザー装置は、例えば、商業的に、PARI GmbH社(ドイツ国シュタルンベルク、)によって、提供されている。他のネブライザー装置は、Respi-mat (Boehringer Ingelheim)及び、例えば、米国特許第7568480号並びに6123068、およびWO97/12687に開示のものを含む。本化合物は、水溶液又は液体懸濁液として、ネブライザー装置で使用のために製剤し得る。

#### 【0108】

DPI装置は、通常、吸気中に患者の気流に分散させ得る自由流動性粉末の形態で治療薬を投与する。外部エネルギー源を使用するDPI装置も本発明において使用し得る。自由流動性粉末を獲得するために、本化合物は、適当な賦形剤(例えば、ラクトース)を用いて製剤し得る。乾燥粉末製剤は、例えば、約1 $\mu$ m~100 $\mu$ mの粒径を有する乾燥ラクトースと、本化合物の微粒化粒子とを乾式混合して、組み合わせることにより、生成し得る。代わりに、前記化合物は、賦形剤なしで製剤し得る。前記製剤は、乾燥粉末送達装置で使用するための乾燥粉末ディスペンサー内に、又は、吸入カートリッジ又はカプセル内に装填される。商業的に提供されているDPI装置の例は、Diskhaler(米国ノースカロライナ州GlaxoSmithKline, Research Triangle Park、)(参照、例えば、米国特許第5035237号);Diskus(GlaxoSmithKline)(参照、例えば、米国特許第6,378,519号;Turbuhaler(米国デラウェア州Wilmington, AstraZeneca)、(参照、例えば、米国特許第4,524,769号);及びRotahaler(GlaxoSmithKline)(参照、例えば、米国特許第4,353,365号)。さらなる適切なDPIの例は、米国特許第5415162号、5239993号、および5715810号及びこれら中の参考文献に記載されている。

#### 【0109】

MDI装置は、通常、圧縮噴射ガスを使用して、貯蔵した組成物の測定量を吐出する。MDI投与用製剤は、液化噴射剤中の活性成分の溶液又は懸濁液を含む。噴射剤の例は、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA 134a)および1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン(HFA 227)等のハイドロフルオロアルカン(HFA)、およびCCl<sub>3</sub>Fなどのクロロフルオロカーボンを含む。MDI投与用HFA製剤の追加成分は、エタノール、ペンタン、水などの共溶媒類;およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、レシチン、およびグリセリンなどの界面活性剤を含む。(例えば、米国特許第5225183号、EP第0717987号、及びWO92/22286号を参照)。前記製剤は、MDI装置の一部を形成するエアロゾル・キャニスターに装填される。HFA噴射剤と共に使用する為に特別に開発されたMDI装置の例は、米国特許第6006745号および6143227号に提供されている。吸入投与に適した、適切な製剤物および装置を製造するプロセスの例については、米国特許第6268533号、5983956号、5874063号、並びに6221398号、およびWO99/

10

20

30

40

50

53901号、WO00/61108号、WO99/55319号、およびWO00/30614号を参照。

【0110】

本化合物又は医薬組成物は、吸入による送達のためにリボソーム又はマイクロカプセルに封入される。リボソームは脂質二重膜と水性の内部から構成される小胞である。当該脂質膜は、リン脂質から成り、その例は、レシチン及びリゾレシチン等のホスファチジルコリン；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等の酸性リン脂質；そして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などのスフィンゴリン脂質を含む。代わりに、コレステロールを添加する。マイクロカプセルは、コーティング物質でコーティングされた粒子である。例えば、コーティング材料は、フィルム形成ポリマー、疎水性可塑剤、表面活性剤および／又は潤滑剤の窒素含有ポリマーとの混合物から成る。米国特許第6313176号および7563768号。

10

【0111】

本化合物又は医薬組成物はまた、乳癌又は黒色腫のような局在癌の治療のための局所適用を介して、単独又は他の化学療法剤と組み合わせて使用し得る。本化合物はまた、鎮痛薬の経皮送達用に麻薬又は鎮痛剤と組み合わせて使用し得る。

【0112】

本発明はまた眼内投与用に上述した化合物又は組成物を提供する。そのようなものとして、前記組成物はさらに透過促進剤を含み得る。眼内投与のためには、本明細書に記載される組成物は、溶液、エマルジョン、懸濁液などとして製剤し得る。眼に化合物を投与するのに適した種々の媒体が当技術分野で知られている。特定の非限定的な例は、米国特許第6261547号；6197934；6056950；5800807；5776445；5698219；5521222；5403841；5077033；4882150；および4738851に記載されている。

20

【0113】

本化合物又は医薬組成物は、上記疾患の治療のために単独で又は他の薬剤と組み合わせて短時間又は長時間の間投与し得る。本化合物又は医薬組成物は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与し得る。哺乳動物は、マウス、ラット、ウサギ、サル、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコ、家畜、スポーツ動物、ペット、ウマ、および霊長類を含むがこれらに限定されない。

30

【0114】

本化合物又は組成物は、癌などの疾患を治療するのに、単独で投与され得るか、又は放射線又は別の薬剤（例えば、化学療法剤）と共に同時投与し得る。治療は、本化合物又は組成物で逐次的に、他の薬剤の投与前又は後に投与される。例えば、重水素強化ペリリルアルコール（又はイソペリリルアルコール）は、放射線又は化学療法に対して癌患者を感作するのに使用し得る。代わりに、薬剤は、同時に投与し得る。

【0115】

本重水素強化化合物は、放射線療法と組み合わせて使用される。一実施形態において、本発明は、悪性神経膠腫細胞などの腫瘍細胞を放射線で治療する場合、前記細胞を有効量の本発明重水素強化化合物（例えば重水素強化ペリリルアルコール又は重水素強化イソペリリルアルコール）で治療し、次いで放射線に曝露させる方法を提供する。本化合物による治療は、放射線の前、間および／又はその後である。例えば、本発明の化合物は、放射線治療の開始1週間前に連続投与を開始し、放射線治療の終了後2週間続けられる。米国特許第5587402号および5602184号。

40

【0116】

一実施形態において、本発明は、悪性神経膠腫細胞などの腫瘍細胞を化学療法剤で治療する場合、前記細胞を有効量の本発明重水素強化化合物（例えば重水素強化ペリリルアルコール又は重水素強化イソペリリルアルコール）で治療し、次いで化学療法剤に曝露させる方法を提供する。本発明の化合物による治療は、化学療法の前、間および／又はその後である。

50

## 【0117】

本発明の化合物又は医薬組成物は、悪性神経膠腫（例えば、星状細胞腫、未分化星状細胞腫、多形性膠芽腫）、網膜芽腫、毛様細胞性星細胞腫（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、および頭蓋底癌などの神経系の癌の治療に使用し得る。

## 【0118】

本発明の化合物又は医薬組成物によって治療できる癌は、肺癌、耳、鼻および咽喉癌、白血病、結腸癌、黒色腫、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、乳癌、造血系癌、卵巣癌、基底細胞癌、胆道癌；膀胱癌；骨肉腫；乳癌；子宮頸がん；絨毛癌；結腸および直腸癌；結合組織癌；消化器系の癌；子宮体癌；食道癌；眼の癌；頭及び頸部の癌；胃癌；上皮内新生物；腎臓癌；喉頭癌；急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病を含む白血病；肝臓癌；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；骨髄腫；線維腫、神経芽細胞腫；口腔癌（例えば、唇、舌、口、および咽頭）；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；直腸癌；腎臓癌；呼吸器系の癌；肉腫；皮膚癌；胃癌；精巣癌；甲状腺癌；子宮癌；泌尿器系の癌、ならびに他の癌腫および肉腫を含むが、これらに限定されない。米国特許第7601355号。

10

## 【0119】

本発明はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神障害、精神病およびうつ病などの一次性変性神経障害を非限定で含むCNS障害を治療する方法を提供する。自閉症はまた、本発明の組成物および方法によって治療され得る。治療は、本発明の化合物の単独又はパーキンソン病、アルツハイマー病、又は心理的障害の治療に使用される現在の薬剤と組み合わせての使用からなる。

20

## 【0120】

本発明はまた、有効量の本発明の化合物（例えば、重水素強化ペリリルアルコール又は重水素強化イソペリリルアルコール）又は本発明の医薬組成物に、免疫調節治療の前、又はその間に、細胞を曝露する工程を含む、免疫調節治療の応答を改善する方法を提供する。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。

## 【0121】

本発明はまた、癌細胞などの細胞を、本明細書に記載されるような本化合物の有効量と接触させる、インビトロ、エクスピボ、又はインピボでの細胞の増殖を阻害する方法を提供する。

30

## 【0122】

過剰増殖性細胞又は組織などの病的細胞又は組織は、本化合物又は組成物の有効量を前記細胞又は組織に接触させることによって治療し得る。癌細胞などの細胞は、原発性癌細胞、又は、例えばAmerican Type Culture Collection (ATCC)のような組織バンクから入手可能な培養細胞であり得る。該病的細胞は、全身癌、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、又は全身癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、造血癌又は卵巣癌からのCNS転移の細胞である。前記細胞は、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト由来であり得る。米国特許公開第2004/0087651号。Ba  
l a s s i a n o ら . ( 2 0 0 2 ) I n t e r n . J . M o l . M e d . 1 0 : 7 8 5 -  
7 8 8 . T h o r n e ら . ( 2 0 0 4 ) N e u r o s c i e n c e 1 2 7 : 4 8 1 ~ 4  
9 6 . F e r n a n d e s ら . ( 2 0 0 5 ) O n c o l o g y R e p o r t s 1 3 : 9  
4 3 - 9 4 7 . D a F o n s e c a ら ( 2 0 0 8 ) S u r g i c a l N e u r o l o g y  
7 0 : 2 5 9 2 6 7 . D a F o n s e c a ら . ( 2 0 0 8 ) A r c h . I m m u  
n o l . T h e r . E x p . 5 6 : 2 6 7 - 2 7 6 . H a s h i z u m e ら . ( 2 0 0 8 )  
N e u r o n c o l o g y 1 0 : 1 1 2 - 1 2 0 .

40

本発明の組成物の有効性は、当技術分野で周知の方法を用いて決定し得る。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ミド]細胞毒性検定によって検討し得る。MTT検定は

50

、代謝的に活性な細胞による、テトラゾリウム塩であるMTTの取り込みの原理に基づいていて、MTTは、青色ホルマゾン生成物に代謝され、分光器で読み取り得るのである。J. of Immunological Methods 65: 55~63, 1983。本化合物の細胞毒性は、コロニー形成検定によって研究し得る。VEGF分泌およびIL-8分泌の阻害に対する機能的検定は、ELISAを介して行われる。本化合物による細胞周期の遮断は、標準的なヨウ化プロピジウム (PI) 染色及び流動細胞計測法 (フローサイトメトリー) によって試験される。浸潤阻害はBoydenチャンバーで試験し得る。この検定において、再構成した基底膜である、Matrigelゲルの層は、走化性フィルタ上にコーティングされ、前記Boydenチャンバー内の細胞の移動に対する障壁として作用する。浸潤能を持つ細胞のみが、Matrigelバリアを通過し得る。他の検定は、細胞生存率検定、アポトーシス検定、および形態学的検定を含むが、これらに限定されない。

10

## 【0123】

以下は、本発明の例示であって限定的なものとして解釈されるべきではない。

## 【実施例1】

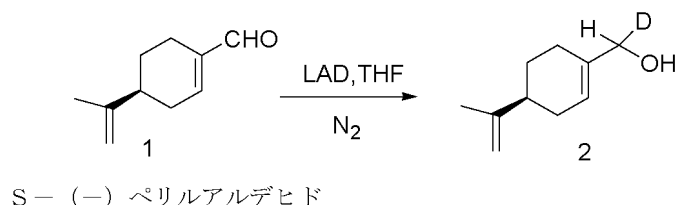
## 【0124】

重水素化ペリリルアルコールの合成

## 【化10】

スキームー1：

20



## 【0125】

(S) - 4 - イソプロペニル - 1 - シクロヘキセン - 1 - メタン - d1 - オール (2) の合成

30

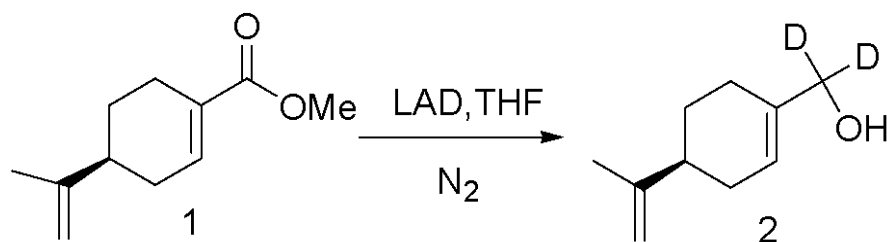
温度を10 未満に維持しながら、N<sub>2</sub> 下で重水素化リチウムアルミニウム (LAD、THF 中 1.0 M、21.2 mL、21.3 ミリモル) を乾燥 THF (20 mL) 中の (S) - ペリルアルデヒド (1.20 g、13.3 ミリモル) の冷溶液に徐々に添加した。反応混合物を徐々に室温に温め、2.0 時間加熱還流した。反応混合物を注意深く飽和硫酸ナトリウム溶液で反応停止し、得られたリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られた油状物を Thomson single STEP 40 g カラムに通し、7% 酢酸エチル/ヘキサン (120 mL) で溶出した。透明な画分を合併し、真空下で濃縮し、化合物 2 を無色油状物として得た。重量：1.78 g。収率：88%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>)：1.48 (m、1H)、1.73 (s、3H)、1.84~1.99 (m、2H)、2.11 (m、4H)、3.99 (d、1H)、4.71 (m、2H)、5.71 (bs、1H)。MS (APCI + ve モード)：分子イオンピークが観測された。

40

## 【0126】

【化 1 1】

スキームー 2 :



10

S - (一) ペリル酸メチル

【0 1 2 7】

(S) - 4 - イソプロペニル - 1 - シクロヘキセン - 1 - メタン - , ' - d 2 - オール (2) の合成 )

温度を 10 未満に維持しながら、N<sub>2</sub> 下で重水素化リチウムアルミニウム (LAD、THF 中 1.0 M、16.6 mL、16.6 ミリモル) を乾燥 THF (20 mL) 中の (S) - ペリル酸メチル (1.20 g、11 ミリモル) の冷溶液に徐々に添加した。反応混合物を徐々に室温に温め、次いで 2.0 時間室温で攪拌した。反応混合物を注意深く飽和硫酸ナトリウム溶液で反応停止し、得られたリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られた油状物を Thomson single STEP 40 g カラムに通し、5% 酢酸エチル / ヘキサン (150 mL) で溶出した。透明な画分を合併し、真空下で濃縮し、化合物 2 を無色油状物として得た。重量 : 1.34 g。収率 : 79%。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 1.45 ~ 1.49 (m、1 H)、1.73 (s、3 H)、1.84 ~ 1.98 (m、2 H)、2.11 ~ 2.17 (m、4 H)、4.71 (m、2 H)、5.69 (bs、1 H)。MS (APCI + ve モード) : 分子イオンピークが観測された。

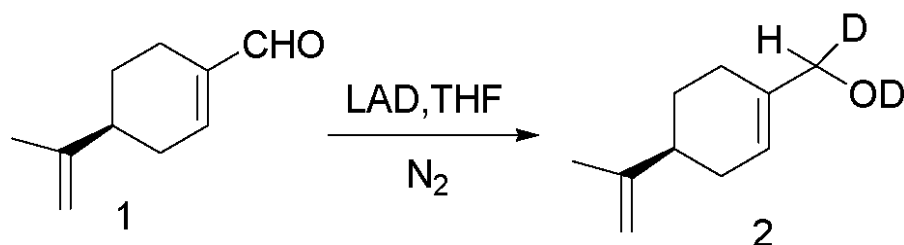
20

【0 1 2 8】

【化 1 2】

30

スキームー 3 :



40

S - (一) ペリルアルデヒド

【0 1 2 9】

(S) - 4 - イソプロペニル - 1 - 1 - シクロヘキセン - 1 - 重水素メタン - - d 1 オール (2) の合成

温度を 10 未満に維持しながら、N<sub>2</sub> 下で重水素化リチウムアルミニウム (LAD、THF 中 1.0 M、21.2 mL、21.3 ミリモル) を乾燥 THF (20 mL) 中の (S) - ペリルアルデヒド (1.20 g、13.3 ミリモル) の冷溶液に徐々に添加する。

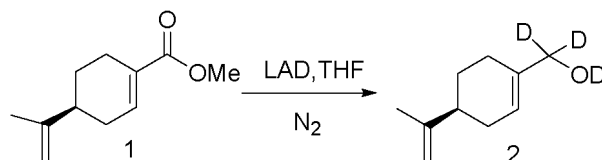
50

反応混合物を徐々に室温に温め、2.0時間加熱還流する。反応を注意深く5%重水酸化ナトリウム重水溶液(6.0mL)で反応停止する、得られるリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、得られる油状残留物をThomson single STEP 40gカラムに通し、7%酢酸エチル/ヘキサン(120mL)で溶出する。透明な画分を合併し、真空下で濃縮し、化合物2を無色油状物として得る。

【0130】

【化13】

スキーム4:



S-(一)ペリル酸メチル

10

【0131】

(S)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセン-1-重水素メタン-、'-d2-オル(2)の合成

20

温度を10未満に維持しながら、N<sub>2</sub>下で重水素化リチウムアルミニウム(LAD、THF中1.0M、16.6mL、16.6ミリモル)を乾燥THF(20mL)中の(S)-ペリル酸メチル(1.20g、11ミリモル)冷溶液(S)に徐々に添加する。反応混合物を徐々に室温に温め、室温で2.0時間攪拌する。反応混合物を注意深く5%重水酸化ナトリウム重水溶液(6.0mL)で反応停止する、得られるリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、得られる油状残留物をThomson single STEP 40gカラムに通し、7%酢酸エチル/ヘキサン(120mL)で溶出する。透明な画分を合併し、真空下で濃縮し、化合物2を無色油状物として得る。

【実施例2】

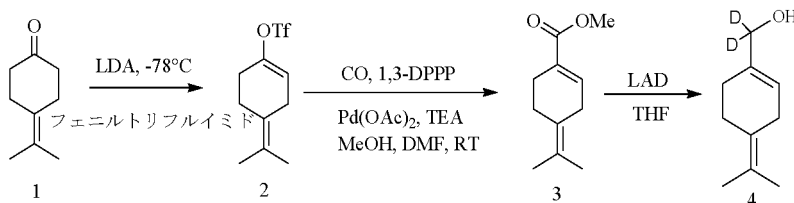
30

【0132】

重水素化イソペリリルアルコールの合成: 4-イソプロピリデン-1-シクロヘキセン-1-メタン-、'-d2-オル

【化14】

スキーム



40

【0133】

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ックス-1-エニルエステル(2)の合成:

n-ブチルリチウム(5.6mL、14.1ミリモル)の2.5Mヘキサン溶液を-78で0.5時間かけて、乾燥THF(30mL)中のジイソプロピルアミン(1.98

50

m L、14.1ミリモル)溶液に添加した。-78℃で1.0時間攪拌後、-78℃未満の温度を維持しながら、乾燥THF(10mL)のケトンの溶液(1.1.3g、9.4ミリモル)を10分間かけて添加した。反応混合物を-78℃で1.0時間攪拌した。-78℃未満の温度を維持しながら、乾燥THF(15mL)中のフェニルトリフルイミド(3.53g、9.86ミリモル)溶液を徐々に添加した。反応混合物を徐々に0℃に温め、0℃で2.0時間維持し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止した。分離した有機層を水(15mL)、塩水(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した有機層を真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。[カラム寸法：直径：6.0cm、高さ12cm、シリカ：200メッシュ、ヘキサン(200mL)で溶出した]。同様の画分を合併し、真空下で濃縮し、油分として2を得た。重量0.9g。重量収率：38%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.68(s, 3H)、1.71(s, 3H)、2.37(m, 2H)、2.46(m, 2H)、2.91(m, 2H)、5.73(m, 1H)。MS(APCI+VEモード)：分子イオンピークが観測された。

10

#### 【0134】

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(3)の合成：

化合物2(0.2g、0.74ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)溶液に、メタノール(1.0mL)、トリエチルアミン(0.17mL、1.2ミリモル)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0.03g、0.07ミリモル)および酢酸パラジウム(0.04g、0.07ミリモル)を加えた。反応混合物を脱気し、次いで、一酸化炭素(バルーン圧)下、室温で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(15mL)で希釈し、0.5NHCl(15mL)、塩水(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した有機層を真空下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。[カラムの寸法：直径：6.0cm、高さ：12cm、シリカ：200メッシュ、ヘキサン(100mL)、次いで酢酸エチル：ヘキサン(2%、150mL)で溶出した]。同様の画分を合併し、真空下で濃縮し、油状物を得た。重量：0.07g。収率：52%。

20

#### 【0135】

4-イソプロピリデン-1-シクロヘキセン-1-メタン-、'-d<sub>2</sub>-オル(4)の合成

30

温度を10℃未満に維持しながら、N<sub>2</sub>下で重水素化リチウムアルミニウム(LAD、THF中1.0M、16.6mL、16.6ミリモル)をメチルエステル(3.20g、1.1ミリモル)の乾燥THF(20mL)冷溶液に徐々に添加する。反応混合物を徐々に室温に温め、次いで室温で2.0時間攪拌する。反応混合物を注意深く飽和硫酸ナトリウム溶液で反応停止する、得られるリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、得られる油分をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物4を得る。

#### 【実施例3】

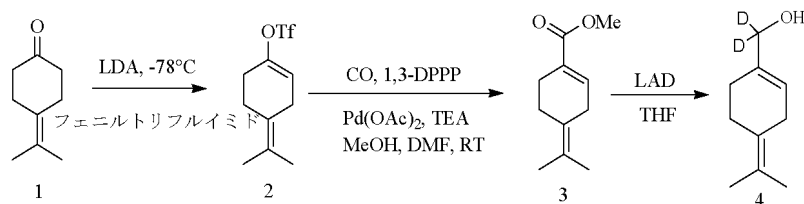
#### 【0136】

40

重水素化イソ-ペリリルアルコール：4-イソプロピリデン-1-シクロヘキセン-1-重水素メタン-、'-d<sub>2</sub>-オルの合成

## 【化 15】

スキーム：



10

## 【0137】

温度を10 未満に維持しながら、N<sub>2</sub>下で重水素化リチウムアルミニウム（LAD、THF中1.0M、16.6mL、16.6ミリモル）をメチルエステル（3.20g、11ミリモル）の乾燥THF（20mL）冷溶液に徐々に添加する。反応混合物を徐々に室温に温め、次いで室温で2.0時間攪拌する。反応混合物を注意深く5%重水酸化ナトリウムD<sub>2</sub>O溶液（6.0mL）で反応停止する。得られるリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、得られる油状残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物4Aを得る。

## 【実施例4】

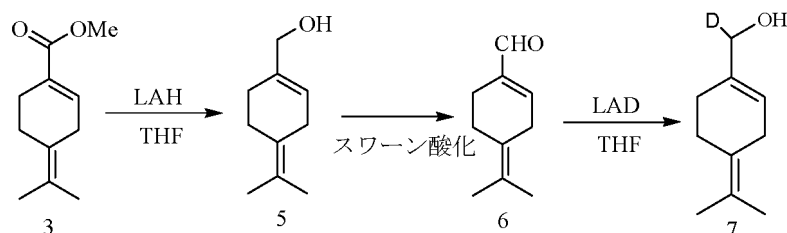
20

## 【0138】

重水素化イソ-ペリリルアルコール：4-イソプロピリデン-1-シクロヘキセン-1-メタン-d<sub>1</sub>-オルの合成

## 【化 16】

スキーム：



30

## 【0139】

4-イソプロピリデンシクロヘキス-1-エニルメタノール（5）の合成

乾燥THF（10mL）中のメチルエステル（3、1.0g、5.54ミリモル）を、5分間かけて、10 で乾燥THF（20mL）中の水素化アルミニウムリチウム（0.25g、6.6ミリモル）に添加した。混合物を徐々に加熱還流し、2.0時間維持した。反応混合物を冷却し、飽和硫酸ナトリウム溶液（2.0mL）で反応停止した。リチウム塩を濾過し、熱酢酸エチルで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、無色油状物を得た。重量：0.67g。収率：80%。<sup>1</sup>H-NMR（400MHz、CDCl<sub>3</sub>）：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）；MS（APCI+VEモード）：m/e：152（M<sup>+</sup>、3.5%）、135.07（100%）、107.12（5%）。

40

## 【0140】

4-イソプロピリデン-シクロヘクス-1-エンカルバルデヒドの合成（6）：

50



乾燥 DMSO (0.5 mL) を -78 で塩化オキサリル (0.67 mL、7.8 ミリモル) のジクロロメタン (15 mL) 冷溶液に添加し、該混合物を 20 分攪拌する。DCM 5 mL 中のアルコール (5、1.0 g、6.5 ミリモル) を 10 分間かけて添加し、混合物を 1.0 時間間攪拌し、次いでトリエチルアミン (0.8 mL) を加える。反応混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで室温まで温める。水 (20 mL) を添加し、DCM 層を分離する。水層を DCM (20 mL) で抽出し、分離する。合併した DCM 層を水で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濾過した有機層を真空下で濃縮し、得られる残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し化合物 6 を得る。

#### 【0141】

4 - イソプロピリデン - 1 - シクロヘキセン - 1 - メタン - d1 - オルの合成 (7)

10

温度を 10 未満に維持しながら、N<sub>2</sub> 下で重水素化リチウムアルミニウム (LAD、THF 中 1.0 M、21.2 mL、21.3 ミリモル) をアルデヒド (6、2.0 g、13.3 ミリモル) の乾燥 THF (20 mL) 冷溶液に徐々に添加する。反応混合物を徐々に室温に温め、次いで 2.0 時間加熱還流させる。反応混合物を注意深く飽和硫酸ナトリウム溶液で反応停止する。得られるリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、得られる油分をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 7 を得る。

#### 【実施例 5】

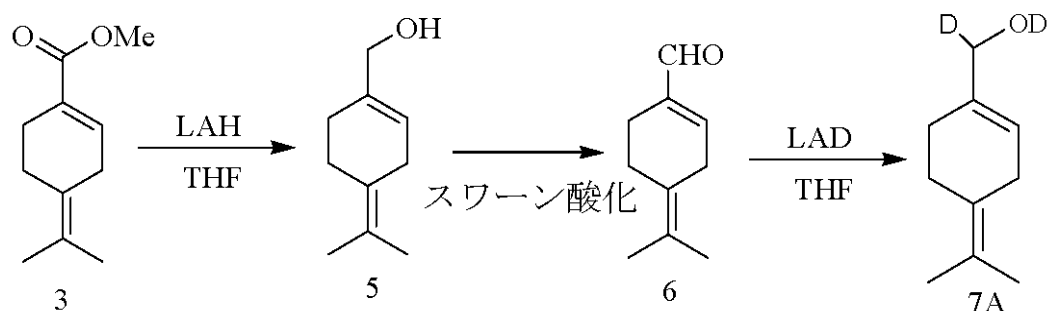
#### 【0142】

20

重水素化イソ - ペリリルアルコール : 4 - イソプロピリデン - 1 - シクロヘキセン - 1 - 重水素メタン - d1 - オルの合成

#### 【化 17】

スキーム :



30

#### 【0143】

温度を 10 未満に維持しながら、N<sub>2</sub> 下で重水素化リチウムアルミニウム (LAD、THF 中 1.0 M、21.2 mL、21.3 ミリモル) をアルデヒド (6、2.0 g、13.3 ミリモル) の乾燥 THF (20 mL) 冷溶液に徐々に添加する。反応混合物を徐々に室温に温め、2.0 時間加熱還流する。反応を注意深く 5% 重水酸化ナトリウム D<sub>2</sub>O 溶液 (6.0 mL) で反応停止し、得られるリチウム塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、得られる油状残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物 7A を得る。

40

#### 【実施例 6】

#### 【0144】

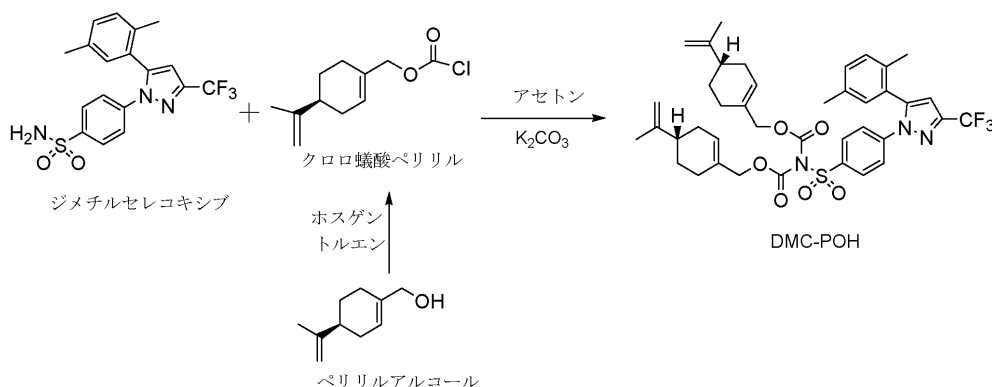
ジメチルセレコキシブビス POH カルバメート (4 - (ビス - N、N' - 4 - イソプロペニルシクロヘキス - 1 - エニル)メチルオキシカルボニル [5 - (2, 5 - ジメチルフェ

50

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  
反応スキームは以下である。

【 0 1 4 5 】

【 化 1 8 】



10

【 0 1 4 6 】

温度を 10 ~ 15 に維持しながら 30 分間かけて、乾燥トルエン (30 mL) 中のペリリルアルコール (2.0 g、13.1 ミリモル) と炭酸カリウム (5.4 g、39.1 ミリモル) との混合物に、ホスゲン (トルエン中 20%、13 mL、26.2 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温に温め、N<sub>2</sub> 下で 8.0 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で反応停止し、有機層を分離した。水層をトルエン (20 mL) で抽出し、合併した有機層を水 (50 mL x 2)、塩水 (15%、30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上 (20 g) で乾燥した。濾過した有機層を真空下で濃縮し、油分としてクロロギ酸ペリリルを得た。重量: 2.5 g; 収率: 89%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 1.5 (m、1H)、1.7 (s、3H)、1.8 (m、1H)、2.0 (m、1H)、2.2 (m、4H)、4.7 (dd、4H)、5.87 (m、1H)。

20

【 0 1 4 7 】

クロロギ酸ペリリル (0.11 g、0.55 ミリモル) を N<sub>2</sub> 下で 5 分間かけて乾燥アセトン (10 mL) 中のジメチルセレコキシブ (0.2 g、0.50 ミリモル) と、炭酸カリウム (0.13 g、1.0 ミリモル) との混合物に徐々に添加した。反応混合物を加熱還流し、3 時間維持した。TLC 分析は、ジメチルセレコキシブの存在 (>60%) を示したので、別のクロロギ酸ペリリルを 1.0 当量を添加し、さらに 5 時間還流した。反応混合物を冷却し、アセトンを真空下で濃縮し残渣を得た。

30

【 0 1 4 8 】

得られた残渣を水 (15 mL) に懸濁し、酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。合併した有機層を水 (20 mL)、次いで塩水 (15%、20 mL) で洗浄し、続いて、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過した有機層を真空下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー [カラム寸法: 直径: 1.5 cm、高さ: 10 cm、シリカ: 230 ~ 400 メッシュ] により精製し、ヘキサン (100 mL)、続いてヘキサン / 酢酸エチル (95:5、100 mL) で溶出した。ヘキサン / 酢酸エチル画分を合併し、真空下で濃縮し粘性の塊を得た。

40

【 0 1 4 9 】

生成物 POH カルバメートは、重量 120 mg 及び 31% の収率を示した。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (m、2H)、1.4 (m、2H)、1.7 (m、7H<sup>\*</sup>)、1.95 (m、8H<sup>\*</sup>)、2.1 (m、4H)、2.3 (s、3H)、4.4 (d、2H)、4.7 (dd、2H)、5.6 (br d、2H)、6.6 (s、1H)、7.0 (br s、1H)、7.12 (d、1H)、7.19 (d、1H)、7.4 (d、2H)、7.85 (d、2H); MS、m/e: 751.8 (M<sup>+</sup> 3%)、574.3 (100%)、530.5 (45%)、396 (6%)。\* 注意、さらに、推定不純物からの 2H の重なりは、NMR 積分で無視した。

50

## 【0150】

生成物POHカルバメートは、部分的に又は完全に重水素強化されている。例えば、H原子の1つ又はそれ以上が重水素である。

## 【実施例7】

## 【0151】

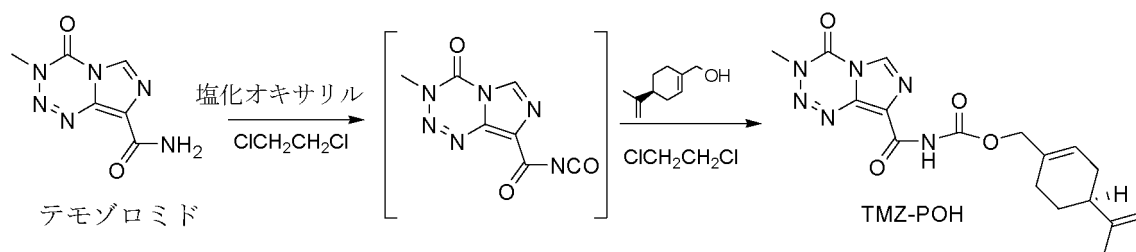
テモゾロミドPOHカルバメート(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-d][1,2,3,5]テトラジン-8-カルボニル)-カルバミン酸4-イソプロペニルシクロヘクス-1-エニルメチルエステル)の合成

反応スキームは以下である。

## 【0152】

10

## 【化19】



20

## 【0153】

温度を10℃に維持しながら、N<sub>2</sub>下で、塩化オキサリル(0.13g、1.0ミリモル)を2分間かけて1,2-ジクロロエタン(10mL)中のテモゾロミド(OCHEM INCORPORATION、0.1g、0.5ミリモル)の混合物に徐々に添加した。反応混合物を室温に温め、次いで3時間加熱還流した。塩化オキサリルの過剰分と1,2-ジクロロエタンとを、真空下で濃縮によって除去した。得られた残留物を1,2-ジクロロエタン(15mL)に再溶解し、反応混合物をN<sub>2</sub>下で10℃に冷却した。1,2-ジクロロエタン(3mL)中のペリリルアルコール(0.086g、0.56ミリモル)溶液を5分かけて加えた。反応混合物を室温に温め、14時間撹拌した。1,2-ジクロロエタンを真空下で濃縮し、残渣を得、これをヘキサンで粉砕した。得られた黄色固体を濾過し、ヘキサンで洗浄した。重量: 170mg; 収率: 89%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 1.4~2.2(m、10H)、4.06(s、3H)、4.6~4.8(m、4H)、5.88(br s、1H)、8.42(s、1H)、9.31(br s、1H); MS、分子イオンピークは観測されなかった。m/e: 314(100%)、286.5(17%)、136(12%)。

30

## 【0154】

代わりに、テモゾロミドPOHカルバメートを以下の手法で合成した。温度を10℃に維持しながら、N<sub>2</sub>下で、塩化オキサリル(0.13g、1.0ミリモル)を2分間かけて1,2-ジクロロエタン(10mL)中のテモゾロミド(OCHEM INCORPORATION、0.1g、0.5ミリモル)の混合物に徐々に添加した。反応混合物を室温に温め、次いで3時間加熱還流した。塩化オキサリルの過剰分と1,2-ジクロロエタンとを、真空下で濃縮によって除去した。得られた残留物を1,2-ジクロロエタン(15mL)に再溶解し、反応混合物をN<sub>2</sub>下で10℃に冷却した。1,2-ジクロロエタン(3mL)のペリリルアルコール(0.086g、0.56ミリモル)溶液を5分かけて加えた。反応混合物を室温に温め、14時間撹拌した。1,2-ジクロロエタンを真空下で濃縮し、残渣を得、これを短いシリカ-プラグカラム(カラム寸法: 直径2cm、高さ: 3cm、シリカ: 230~400メッシュ)により精製し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1、100mL)混合物で溶出した。ヘキサン/酢酸エチル画分を合併し、真空下で濃縮し、白色固体を得、これをヘプタンで粉砕し、濾過し、白色固体を得た。重量: 170mg; 収率: 89%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 1.4~2.2(m、

40

50

1.0 H)、4.06 (s、3 H)、4.6 ~ 4.8 (m、4 H)、5.88 (br s、1 H)、8.42 (s、1 H)、9.31 (br s、1 H)；MS、分子イオンピークは観察されなかった、 $m/e$ ：314 (100%)、286.5 (17%)、136 (12%)。

#### 【0155】

生成物POHカルバメートは、部分的に又は完全に重水素強化されている。例えば、H原子の1つ又はそれ以上が重水素である。

#### 【実施例8】

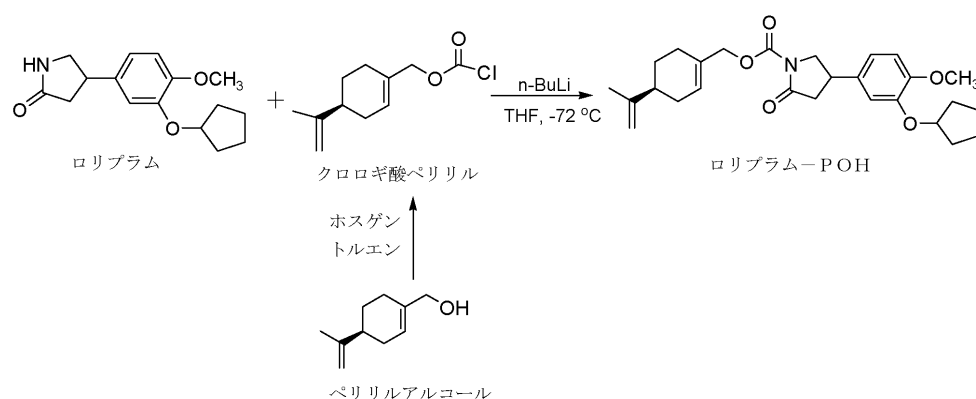
#### 【0156】

ロリプラムPOHカルバメート(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-イソプロペニル-シクロヘキス-1-エニルメチルエステル)の合成

反応スキームは以下である。

#### 【0157】

#### 【化20】



10

20

#### 【0158】

温度を10 ~ 15 に維持しながら30分間かけて、乾燥トルエン(30 mL)中のペリリルアルコール(2.0 g、13.1ミリモル)と、炭酸カリウム(5.4 g、39.1ミリモル)との混合物に、ホスゲン(トルエン中20%、13 mL、26.2ミリモル)を添加した。反応混合物を室温に温め、 $N_2$ 下で8.0時間攪拌した。反応混合物を水(30 mL)で反応停止し、有機層を分離した。水層をトルエン(20 mL)で抽出し、合併した有機層を水(50 mL  $\times$  2)、塩水(15%、30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上(20 g)で乾燥した。濾過した有機層を真空下で濃縮し、油分としてクロロギ酸ペリリルを得た。重量：2.5 g；収率：89%。 $^1H$ -NMR(400 MHz、 $CDCl_3$ )：1.5 (m、1 H)、1.7 (s、3 H)、1.8 (m、1 H)、2.0 (m、1 H)、2.2 (m、4 H)、4.7 (dd、4 H)、5.87 (m、1 H)。

30

#### 【0159】

ブチルリチウム(2.5 M、0.18 mL、0.45ミリモル)を、 $N_2$ 下で5分間かけて-72 でロリプラム(GL Synthesis、Inc.、0.1 g、0.36ミリモル)の乾燥THF溶液に添加した。反応混合物を-72 で、1.0時間攪拌した後、温度を-72 に維持しながら、クロロギ酸ペリリル(4 mLのTHFに溶解)を15分かけて添加した。反応混合物を2.5時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム(5 mL)溶液で反応停止した。反応混合物を室温まで温め、酢酸エチル(2  $\times$  15 mL)で抽出した。合併した有機層を水(15 mL)、塩水(15%、15 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過した有機層を濃縮し、油分を得、これをカラムクロマトグラフィー[カラム寸法：直径：1.5 cm、高さ：10 cm、シリカ：230 ~ 400メッシュ]により精製し、8%酢酸エチル/ヘキサン(100 mL)、次いで12%酢酸エチル/ヘキサン(100 mL)で溶出した。酢酸エチル/ヘキサン画分を合併し、真空下で濃縮し、粘着性の塊を得た。重量：142 mg；収率：86%。 $^1H$ -NMR

40

50

(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 1.5 (m、1H)、1.6 (m、2H)、1.7 (s、3H)、1.9 (m、6H)、2.2 (m、5H)、2.7 (m、1H)、2.9 (M、1H)、3.5 (m、1H)、3.7 (m、1H)、3.8 (s、3H)、4.2 (m、1H)、4.7 (m、6H)、5.8 (br、s、1H)、6.8 (m、3H) ; MS、m/e : 452.1 (M<sup>+</sup> 53%)、274.1 (100%)、206.0 (55%)。

【0160】

生成物POHカルバメートは、部分的に又は完全に重水素強化されている。例えば、H原子の1つ又はそれ以上が重水素である。

【実施例9】

10

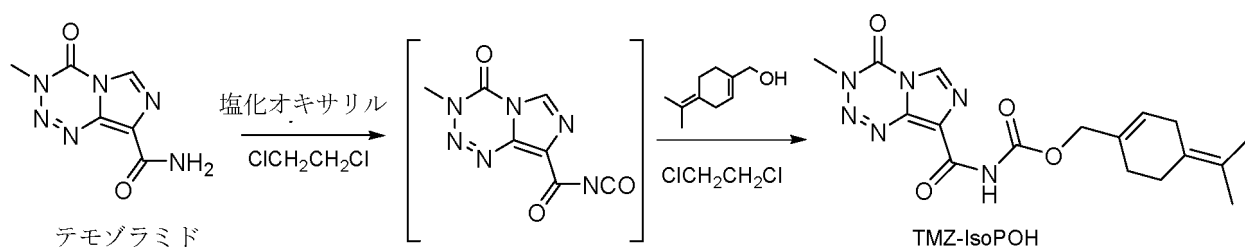
【0161】

テモゾラミド(TMZ)と結合したイソPOHの合成(TMZ)

反応スキームは以下である。

【0162】

【化21】



20

【0163】

(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:

温度を10 に維持しながら、N<sub>2</sub>下で、塩化オキサリル(0.26g、2.0ミリモル)を5分間かけて1,2-ジクロロエタン(15mL)中のテモゾラミド(OCHEM Incorporation、ロット#0711185A:0.2g、1.0ミリモル)の混合物に徐々に添加する。反応混合物を室温に温めさせ、次いで2.5時間加熱還流する。塩化オキサリルの過剰分と1,2-ジクロロエタンとを、真空下で濃縮によって除去する。得られる残留物を1,2-ジクロロエタン(20mL)に再溶解し、反応混合物をN<sub>2</sub>下で5 に冷却する。ペリリルアルコール(0.17g、1.12ミリモル)の1,2-ジクロロエタン(5mL)溶液を10分かけて加える。反応混合物を室温に温めさせ、12時間撹拌する。1,2-ジクロロエタンを真空下で濃縮し、残渣を得、これをヘキサンで粉砕する。得られる淡黄色固体を濾過し、ヘキサンで洗浄する。

30

【0164】

生成物イソPOHカルバメートは、部分的に又は完全に重水素強化されている。例えば、H原子の1つ又はそれ以上が重水素である。

40

【実施例10】

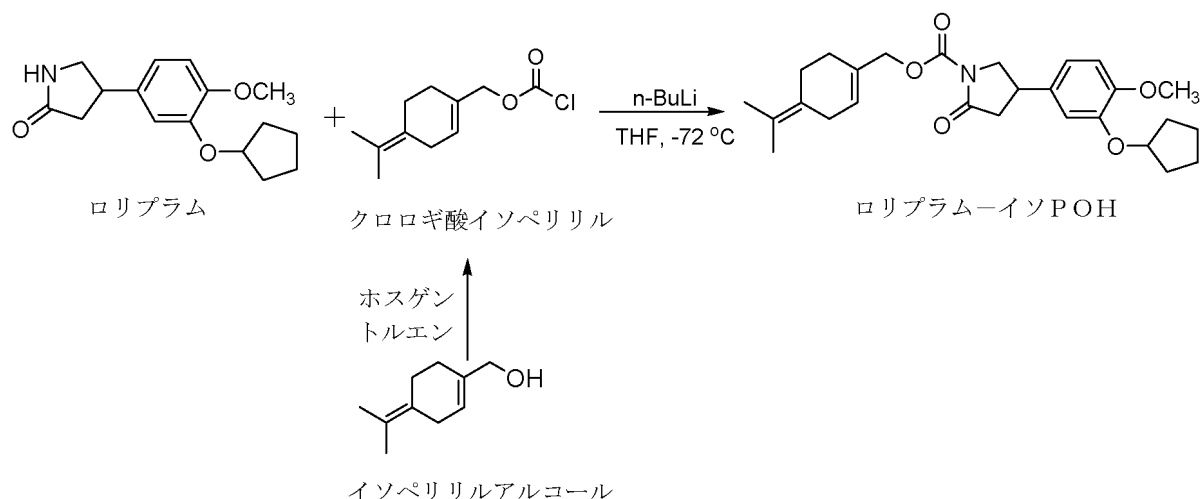
【0165】

ロリブラムと結合したイソPOHの合成

反応スキームは以下の通りである。

【0166】

## 【化 2 2】



10

## 【0167】

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 ~ 12 に維持しながら 45 分間かけて、乾燥トルエン ( 45 mL ) 中のイソペリリルアルコール ( 3.0 g、19.7 ミリモル ) と、炭酸カリウム ( 8.1 g、58.6 ミリモル ) との混合物に、ホスゲン ( トルエン中 20 %、19.5 mL、39.4 ミリモル ) を添加する。反応混合物を室温に温めさせ、N<sub>2</sub> 下で 10 時間攪拌する。反応混合物を水 ( 40 mL ) で反応停止し、有機層を分離する。水層をトルエン ( 30 mL ) で抽出し、合併した有機層を水 ( 40 mL × 2 )、塩水 ( 10 %、40 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上 ( 25 g ) で乾燥する。濾過した有機層を真空下で濃縮し、油分としてクロロギ酸イソペリリルを得る。

## 【0168】

ブチルリチウム ( 2.5 M、0.36 mL、0.90 ミリモル ) を、-72 で、N<sub>2</sub> 下 10 分間かけてロリプラム ( 供給源 : G L S y n t h e s i s、I n c、ロット番号 # G L S - S H - 110809 ; 0.2 g、0.72 ミリモル ) の乾燥 THF ( 8 mL ) 溶液に添加する。反応混合物を -72 で、1.0 時間攪拌後、温度を -72 に維持しながら、イソクロロギ酸ペリリル ( 0.16 g、0.76 ミリモル、4 mL の THF に溶解 ) を 10 分かけて添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 ( 10 mL ) で反応停止する。反応混合物を室温まで温めさせ、酢酸エチル ( 2 × 20 mL ) で抽出する。合併した有機層を水 ( 20 mL )、塩水 ( 10 %、25 mL ) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥する。濾過した、有機層を濃縮し、油分を得、これをカラムクロマトグラフィー [ カラム寸法 : 直径 : 1.5 cm、高さ : 15 cm、シリカ : 230 ~ 400 メッシュ ] により精製し、5 % 酢酸エチル / ヘキサンの混合物 ( 120 mL )、次いで 10 % 酢酸エチル / ヘキサン ( 150 mL ) で溶出する。酢酸エチル / ヘキサン画分を合併し、真空下で濃縮し、粘着性の塊を得る。

30

40

## 【0169】

生成物イソPOHカルバメートは、部分的に又は完全に重水素強化されている。例えば、H 原子の 1 つ又はそれ以上が重水素である。

## 【実施例 11】

## 【0170】

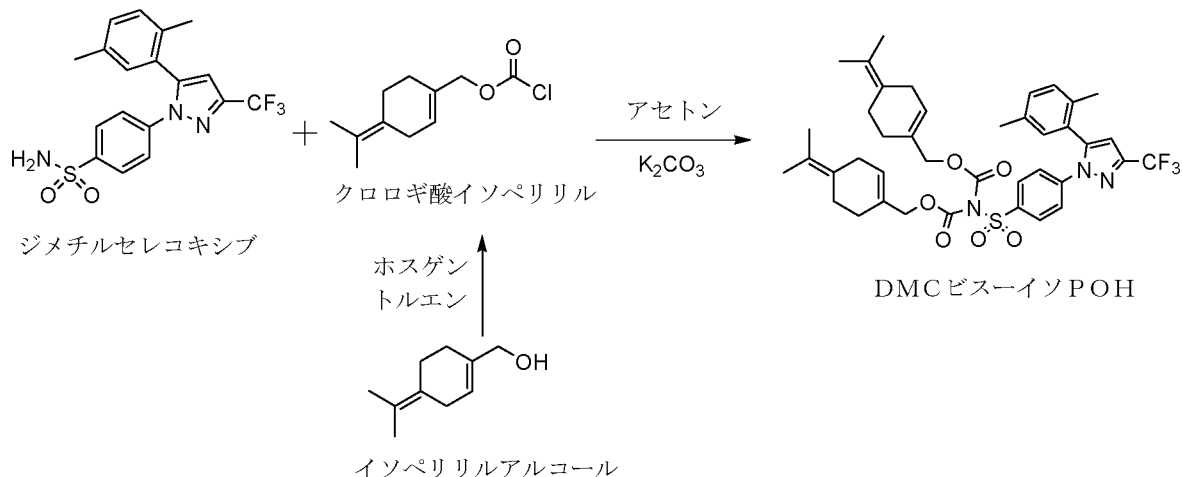
ジメチルセレコキシビスイソPOHカルバミン酸結合体の合成

反応スキームは、以下の通りである。

## 【0171】

50

## 【化 2 3】



10

## 【0172】

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

20

温度を 10 ~ 12 に維持しながら 45 分間かけて、乾燥トルエン ( 45 mL ) 中のイソペリリルアルコール ( 3.0 g、19.7 ミリモル ) と炭酸カリウム ( 8.1 g、58.6 ミリモル ) との混合物に、ホスゲン ( トルエン中 20 %、19.5 mL、39.4 ミリモル ) を添加する。反応混合物を室温に温めさせ、N<sub>2</sub> 下で 10 時間攪拌する。反応混合物を水 ( 40 mL ) で反応停止し、有機層を分離する。水層をトルエン ( 30 mL ) で抽出し、合併した有機層を水 ( 40 mL × 2 )、塩水 ( 10 %、40 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上 ( 25 g ) で乾燥する。濾過した有機層を真空下で濃縮し、油分としてクロロギ酸イソペリリルを得る。

## 【0173】

30

クロロギ酸イソペリリル ( 0.22 g、1.0 ミリモル ) を N<sub>2</sub> 下で 5 分間かけて乾燥アセトン ( 25 mL ) 中のジメチルセレコキシブ ( 0.2 g、0.50 ミリモル ) と、炭酸カリウム ( 0.14 g、1.0 ミリモル ) との混合物に徐々に添加する。反応混合物を加熱還流し、4 時間維持する。反応混合物を冷却し、アセトンを真空下で濃縮する。得られる残渣を水 ( 25 mL ) に懸濁し、酢酸エチル ( 3 × 20 mL ) で抽出する。合併した有機層を水 ( 40 mL )、次いで塩水 ( 10 %、30 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。濾過した有機層を真空下濃縮し、残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー [ カラム寸法 : 直径 : 1.5 cm、高さ : 15 cm、シリカ : 230 ~ 400 メッシュ ] により精製し、ヘキサン ( 100 mL )、次いでヘキサン / 酢酸エチル ( 95 : 5、100 mL ) で溶出する。酢酸エチル / ヘキサン画分を合併し、真空下で濃縮し、粘着性の塊を得る。

## 【0174】

40

生成物イソPOHカルバメートは、部分的に又は完全に重水素強化されている。例えば、H 原子の 1 つ又はそれ以上が重水素である。

## 【0175】

本発明の範囲は、以上に具体的に示し且つ記載されたものに限定されない。当業者は、物質、構成、構造および寸法を叙述した実施例に適した代替物があることを認識するであろう。特許および種々の刊行物を含む多数の参考文献が本発明の説明で引用、議論されている。係る文献の引用及び考察は、単に本発明の説明を明確にするために提供されているのに過ぎなく、いずれの参照も、本明細書に記載の発明に対する先行技術であると認めるものではない。本明細書で引用され考察されたすべての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載されている事項の変形、修飾、および他の実

50

装は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく当業者が気付くであろう。本発明の特定の実施形態が示され、説明されているが、変更および修飾が本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされることは、当業者には明らかであろう。前述の説明及び添付図面に記載された内容は、限定ではなく、例示のためだけに、提供されているのである。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/066379

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07C 35/18 (2013.01)

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)

IPC(8) - A61K 31/045; C07C 35/18 (2013.01)

USPC - 514/551, 728; 568/823, 827

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
CPC - A61K 31/045; C07C 35/18 (2013.01)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Patbase, Orbit, STN, PubChem, Google Scholar

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEN et al. "Synthesis of Deuterium Labeled Perillyl Alcohol and Dual C-13 and Deuterium Labeled Perillic Acid, Major Metabolites of d-Limonene." Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals-Vol. XXXIX, No.5, 1997. entire document	1, 3
A	US 2010/0168228 A1 (BOSE et al) 01 July 2010 (01.07.2010) entire document	1-5, 7, 10-12, 14
A	US 2006/0014732 A1 (HOFMANN) 19 January 2006 (19.01.2006) entire document	1-5, 7, 10-12, 14
A, P	WO 2012/027693 A2 (CHEN et al) 01 March 2012 (01.03.2012) entire document	1-5, 7, 10-12, 14

☐ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2013

Date of mailing of the international search report

30 JUL 2013

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:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/066379

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☒ Claims Nos.: 6, 8, 9, 13, 15-27  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 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 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	4 H 0 0 6
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12 Z	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	
C 0 7 D 207/27 (2006.01)	C 0 7 D 207/27 Z	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 41/00 (2006.01)	A 6 1 K 41/00	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
	A 6 1 P 43/00 1 0 5	

(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,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,BN,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,PA,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

(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 ブバリ、サティッシュ

アメリカ合衆国、9 1 7 0 1 カリフォルニア州、ランチョ クカモンガ、6 5 5 0 ヴェネート  
プレイス

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 EE05 FF03 GG03 HH01  
4C069 AB13 BB08 BB19 BC12 BD03  
4C076 AA93 BB25 CC27 CC41 DD37 EE59  
4C084 AA11 AA17 MA13 MA52 MA59 MA66 NA14 ZA011 ZA012 ZB211  
ZB212 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752  
4C086 AA01 AA03 BC08 CB05 DA20 GA16 MA02 MA05 MA13 MA52  
MA59 MA66 NA14 ZA01 ZB21 ZB26 ZC75  
4C206 AA01 AA03 CA09 KA01 KA17 MA02 MA05 MA33 MA72 MA79  
MA86 NA14 ZA01 ZB21 ZB26 ZC75  
4H006 AA01 AA03 AB20 FC22 FC76 FE11