

(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2016-539983

(P2016-539983A)

(43) 公表日 平成28年12月22日(2016.12.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 231/38 (2006.01)</b>	C O 7 D 231/38	C S P Z 4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/415 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/415	
<b>A 6 1 P 37/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/00	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-537963 (P2016-537963)	(71) 出願人	513146103
(86) (22) 出願日	平成26年12月10日 (2014.12.10)		リセラ・コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月4日 (2016.8.4)		Lycera Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/069453		アメリカ合衆国48109ミシガン州アン
(87) 国際公開番号	W02015/089131		・アーバー、プリマス・ロード2800番
(87) 国際公開日	平成27年6月18日 (2015.6.18)		、エヌシーアールシー、ビルディング26
(31) 優先権主張番号	61/914,088	(74) 代理人	100100158
(32) 優先日	平成25年12月10日 (2013.12.10)		弁理士 鮫島 睦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100150500
			弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルキルピラゾリルグアニジンF1FO-A TPアーゼ阻害剤及びその治療用途

## (57) 【要約】

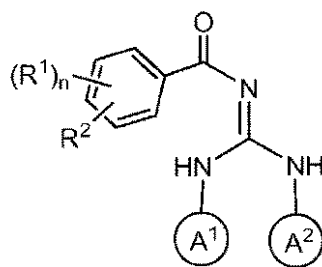
本発明は、F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPアーゼを阻害するピラゾリルグアニジン化合物、及びピラゾリルグアニジン化合物を治療剤として使用して、免疫疾患、炎症性病態、又は癌などの医学的障害を治療する方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



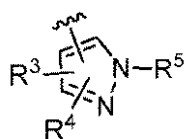
(I)

10

(式中、

A<sup>1</sup>は

## 【化 2】



20

であり；

A<sup>2</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、又は3つの置換基により置換されているフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、各出現で独立に、クロロ、フルオロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、又はシアノを表し；

R<sup>2</sup>は、水素、クロロ、フルオロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、又はトリフルオロメチルであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、又は-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン)-(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)であり；

30

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、又はC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；且つ

nは、1又は2である）

により表される化合物（全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含む）；又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

式 I により表される化合物、又はその立体異性体、幾何異性体若しくは互変異性体；あるいはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

n が 1 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

40

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup> がフルオロである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup> がメタ - フルオロである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup> がクロロである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup> がメタ - クロロである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>2</sup> が水素である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 9】

$R^2$  がクロロである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^2$  がパラ - クロロである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^2$  がフルオロである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^2$  がパラ - フルオロである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^3$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 14】

$R^3$  が、メチル又はエチルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^4$  がトリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R^5$  が水素である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R^5$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R^5$  が、メチル又はエチルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

20

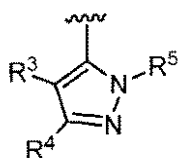
## 【請求項 19】

$R^5$  が  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$A^1$  が

## 【化 3】



30

である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$A^2$  が、クロロ、フルオロ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、又は 3 つの置換基により置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$A^2$  が、クロロ、フルオロ、及びトリフルオロメチルからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 23】

$A^2$  が、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

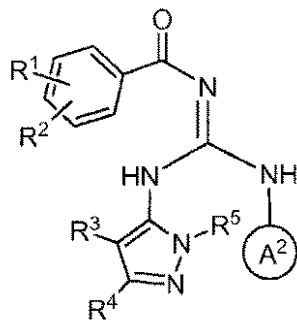
## 【請求項 24】

$A^2$  が 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 25】

式 I - A :

## 【化 4】



(I-A)

10

(式中、

R<sup>1</sup> は、クロロ又はフルオロであり；R<sup>2</sup> は、水素、クロロ、又はフルオロであり；R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>4</sup> は、トリフルオロメチルであり；R<sup>5</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；且つA<sup>2</sup> は、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである)

20

により表される化合物（全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含む）又はその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がフルオロである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R<sup>1</sup> がメタ - フルオロであり、R<sup>2</sup> がパラ - フルオロである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がクロロである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 29】

R<sup>1</sup> がオルト - クロロであり、R<sup>2</sup> がパラ - クロロである、請求項 25 に記載の化合物。

30

【請求項 30】

R<sup>1</sup> がクロロであり、R<sup>2</sup> が水素である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 31】

R<sup>1</sup> がメタ - クロロである、請求項 25 又は 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R<sup>3</sup> が、メチル又はエチルである、請求項 25 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R<sup>5</sup> が水素である、請求項 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 34】

R<sup>5</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R<sup>5</sup> が、メチル又はエチルである、請求項 25 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

A<sup>2</sup> が、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである、請求項 25 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物。

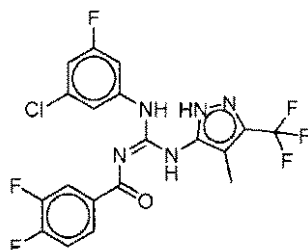
【請求項 37】

表 1 ~ 4 のいずれか 1 つに列記された化合物又はその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 38】

【化 5】



10

により表される化合物又はその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 39】

請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容できる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 40】

免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、骨髄腫、リンパ腫、癌、及び細菌感染からなる群から選択される疾患を治療する方法であって、前記疾患の症状を改善するために、その必要のある患者に、治療上有効な量の請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

20

【請求項 41】

前記疾患が、関節リウマチ、乾癬、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、セリアックスブルー、特発性血栓性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、強皮症、潰瘍性大腸炎、喘息、ブドウ膜炎、又は表皮過形成である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記疾患が、クローン病又は潰瘍性大腸炎である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

前記疾患が、軟骨炎症、骨分解、関節炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性レター症候群、S E A 症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、少関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、レター症候群、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、血管炎、ミオリティス、多発性筋炎、皮膚筋炎、変形性関節症、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、動脈炎、リウマチ性多発筋痛、サルコイドーシス、硬化症、原発性硬化性胆管炎、硬化性胆管炎、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アテローム性動脈硬化、スティル病、慢性閉塞性肺疾患、ギランバレー病、I 型糖尿病、グレーブス病、アジソン病、レイノー現象、又は自己免疫性肝炎である、請求項 40 に記載の方法。

30

【請求項 44】

前記患者がヒトである、請求項 40 ～ 43 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 45】

$F_1F_0$ -ATPアーゼを阻害する方法であって、 $F_1F_0$ -ATPアーゼを、請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物に曝露して、前記  $F_1F_0$ -ATPアーゼを阻害することを特徴とする方法。

【請求項 46】

前記  $F_1F_0$ -ATPアーゼが、ミトコンドリア  $F_1F_0$ -ATPアーゼである、請求項 45 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

## 関連出願の相互参照

本願は、2013年12月10日に出願された米国仮特許出願第61/914,088号明細書の利益及び優先権を主張し、その内容を引用により本明細書に組み込む。

## 【 0 0 0 2 】

本発明は、 $F_1F_0$ -ATPアーゼ（例えば、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼ）の阻害剤及びその治療用途に提供する。とりわけ、本発明は、 $F_1F_0$ -ATPアーゼを阻害するピラゾリルグアニジン化合物、及び治療剤としてピラゾリルグアニジン化合物を使用していくつかの病状を治療する方法を提供する。

## 【 背景技術 】

10

## 【 0 0 0 3 】

多細胞生物は、細胞数の精密な制御を行っている。細胞増殖と細胞死の間のバランスが、この恒常性を達成する。細胞死は、壊死又はアポトーシスとして知られる自殺形態の細胞死により、ほぼ全ての種類の脊椎動物細胞に起こる。アポトーシスは、一般的な、遺伝的にプログラムされた死のメカニズムと連結する種々の細胞外及び細胞内シグナルにより誘発される。

## 【 0 0 0 4 】

多細胞生物はアポトーシスを利用して、損傷を受けた又は不必要な細胞に、生物のために自身を破壊するように指示する。したがって、アポトーシスプロセスの制御は、正常な発生のために重要であり、例えば、指及び足指の胎児期の発生には、アポトーシスによる、相互に連結している過剰な組織の制御された除去が必要であり、脳内の神経シナプスの形成でも同じである。同様に、制御されたアポトーシスは、月経開始時の子宮の内層（子宮内膜）の剥がれ落ちを担っている。アポトーシスは、組織の形造り及び正常な細胞維持に重要な役割を有する一方で、生物の健康を脅かす細胞及び侵入者（例えば、ウイルス）に対する主要な防御の一成分でもある。

20

## 【 0 0 0 5 】

驚くことではないが、多くの疾患は、アポトーシス性細胞死の調節不全と関連している。実験モデルは、異常なアポトーシス制御と種々の腫瘍性疾患、自己免疫疾患、及びウイルス性疾患の病原性との間の因果関係を証明した。例えば、細胞媒介の免疫応答において、エフェクター細胞（例えば、細胞傷害性Tリンパ球「CTL」）は、ウイルスに感染した細胞がアポトーシスを起こすように誘導して、感染細胞を破壊する。生物は、その後に、エフェクター細胞がもはや必要でなくなると、アポトーシスプロセスに頼ってエフェクター細胞を破壊する。自己免疫は、CTLが、互いの中で、及び自身の中ですらアポトーシスを誘導することにより、通常防がれている。このプロセスの欠損は、紅斑性狼瘡及び関節リウマチなどの種々の免疫疾患に関連する。

30

## 【 0 0 0 6 】

多細胞生物もアポトーシスを利用して、損傷した核酸（例えば、DNA）を有する細胞が、癌性になる前に自身を破壊するように指示する。いくつかの発癌性のウイルスは、正常なアポトーシス性プロセスを中止するように、感染した（形質転換した）細胞をリプログラミングすることにより、この防護策に打ち勝つ。例えば、いくつかのヒトパピローマウイルス（HPV）は、p53アポトーシスプロモーターを不活性化させるタンパク質（E6）を産生することにより、形質転換した細胞のアポトーシス性除去を抑制することにより、子宮頸癌を起こすことに関与してきた。同様に、エプスタイン・バー・ウイルス（EBV）は、単球増加症及びパーキットリンパ腫の原因因子であるが、異常な細胞の正常なアポトーシス性除去を妨げるタンパク質を産生するように感染細胞をリプログラミングし、それにより癌細胞が増殖し、生物全体に広がる。

40

## 【 0 0 0 7 】

さらに他のウイルスは、細胞のアポトーシス機構を、癌の発生を直接もたらさずに、破壊的に操作する。例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した個体における免疫系の破壊は、感染したCD4<sup>+</sup>T細胞（約100,000のうち1）が、感染していない

50

姉妹細胞にアポトーシスを受けるように指示することにより進行すると考えられる。

【0008】

非ウイルス性的手段により起こるいくつかの癌も、アポトーシスによる破壊を逃れる機構を開発している。メラノーマ細胞は、例えば、A p a f - 1 をコードする遺伝子の発現を阻害することにより、アポトーシスを回避する。他の癌細胞、特に肺及び結腸癌細胞は、異常な細胞の C T L 媒介性除去の開始を阻害する可溶性デコイ分子を高レベルで分泌する。アポトーシス機構の不完全な制御も、種々の変性病態及び血管疾患に関与してきた。

【0009】

アポトーシスプロセス及びその細胞機構の制御された調節は、多細胞生物の生存にとって重要である。典型的には、アポトーシスを受けるように指示された細胞中に起こる生化学的变化は、秩序だって進行する。しかし、上記に示された通り、アポトーシスの欠陥のある制御は、生物に重篤な有害作用を起こし得る。

10

【0010】

これらのプロセスの不完全な制御を特徴とする疾患及び病態（例えば、ウイルス感染症、過増殖性の自己免疫疾患、慢性炎症性病態、及び癌）を患っている対象のアポトーシスプロセスを制御する、改善された組成物及び方法が必要とされている。本発明は、これらの必要性に対処し、他の関連する利点を与える。

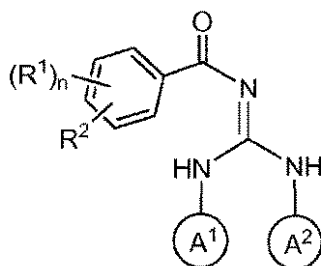
【発明の概要】

【0011】

本発明は、 $F_1F_0$  - A T P アーゼ（例えば、ミトコンドリア  $F_1F_0$  - A T P アーゼ）を阻害するピラゾリルグアニジン化合物、ピラゾリルグアニジン化合物を含む医薬組成物、並びにそのような化合物及び医薬組成物を使用していくつかの病状を治療する方法を提供する。したがって、本発明の一態様は、式 I :

20

【化1】



30

(I)

（式中、変数は詳細な説明に定義される通りである）

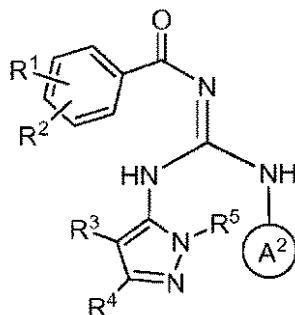
により表される化合物のファミリー（全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含む）；又は前記のいずれかの薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を提供する。変数  $A^1$  は、多様に置換されているピラゾリル基であり、化合物が、ピラゾリルの炭素原子に結合したハロアルキル基に加え、ハロアルキル基を有する炭素原子の隣位の炭素原子に結合したアルキル基を有する場合、大幅に増加した化合物の血液血漿濃度を示す本明細書に表される実験結果により表される通りなど、ピラゾリル上の置換パターンが化合物の性質に著しく影響し得ることが発見された。

40

【0012】

本発明の別の態様は、式 I - A :

## 【化 2】



(I-A)

10

(式中、変数は、詳細な説明に定義される通りである)

により表される化合物のファミリー(全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含む);又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

## 【0013】

前記の化合物は、本明細書に記載される化合物及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物中に存在してよい。

## 【0014】

本発明の別の態様は、医学的障害に苦しむ対象を治療する方法を提供する。方法は、疾患の症状を改善するために、対象に、治療上有効な量の本明細書に記載される1種以上のピラゾリルグアニジン化合物、例えば、式I又はI-Aの化合物を投与することを含む。数多くの障害が、本明細書に記載されるピラゾリルグアニジン化合物を使用して治療できる。例えば、本明細書に記載される化合物を使用して、免疫性疾患又は炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、セリアックスブルー、特発性血栓性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、強皮症、潰瘍性大腸炎、喘息、表皮過形成、及び本明細書に記載される他の医学的障害などを治療できる。本明細書に記載される化合物を使用して、心血管疾患、骨髄腫、リンパ腫、癌、又は細菌感染も治療できる。

20

30

## 【0015】

本発明の別の態様は、 $F_1F_0$ -ATPアーゼ、例えば、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼを阻害する方法を提供する。方法は、 $F_1F_0$ -ATPアーゼを、式I又はI-Aの化合物などの本明細書に記載される化合物に曝露させて、前記 $F_1F_0$ -ATPアーゼを阻害することを含む。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

本発明は、 $F_1F_0$ -ATPアーゼ(例えば、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼ)を阻害するピラゾリルグアニジン化合物、ピラゾリルグアニジン化合物を含む医薬組成物、並びにピラゾリルグアニジン化合物及び医薬組成物の療法における使用方法を提供する。

40

## 【0017】

本発明の典型的な組成物及び方法が、以下の項でより詳細に説明される:I.  $F_1F_0$ -ATPアーゼ活性の調節剤;II. ピラゾリルグアニジン化合物;III. ピラゾリルグアニジン化合物の治療用途、並びにIV. 医薬組成物、製剤、並びに典型的な投与経路及び投薬上考慮すべき事項。ある特定の項で説明される本発明の態様は、どの特定の項にも限定されないものとする。

## 【0018】

本発明の実施は、特記されない限り、有機化学、薬理学、分子生物学(組換え技法を含む)、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来技法を利用し、それらは、当技術分野の

50



技量内にある。そのような技法は、そのそれぞれが引用により全体として組み込まれている“Comprehensive Organic Synthesis”(B. M. Trost & I. Fleming, eds., 1991 - 1992); “Molecular cloning: a laboratory manual” Second Edition (Sambrook et al., 1989); “Oligonucleotide synthesis”(M. J. Gait, ed., 1984); “Animal cell culture”(R. I. Freshney, ed., 1987); the series “Methods in enzymology”(Academic Press, Inc.); “Handbook of experimental immunology”(D. M. Weir & C. C. Blackwell, eds.); “Gene transfer vectors for mammalian cells”(J. M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987); “Current protocols in molecular biology”(F. M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates); “PCR: the polymerase chain reaction”(Mullis et al., eds., 1994); 及び “Current protocols in immunology”(J. E. Coligan et al., eds., 1991)などの文献に完全に説明されている。

10

## 【0019】

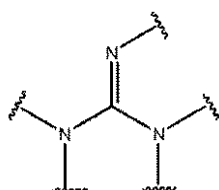
本発明の理解を助けるため、いくつかの用語及び句が以下に定義される。

20

## 【0020】

本明細書では、用語「グアニジン」は、薬学的に許容できる塩形態を含む、以下のコア構造を有する化合物を指す。

## 【化3】



30

## 【0021】

用語「アルキル」は、本明細書においてそれぞれ  $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルと称される 1 ~ 12、1 ~ 10、又は 1 ~ 6 つの炭素原子の直鎖又は分岐鎖基などの飽和の直鎖又は分岐鎖の炭化水素を指す。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあるが、これらに限定されない。

40

## 【0022】

用語「アルキレン」は、アルキル基の二端基を指す。典型的なアルキレン基には、 $-CH_2-$  及び  $-CH_2CH_2-$  がある。

## 【0023】

用語「ハロアルキル」は、少なくとも 1 つのハロゲンにより置換されているアルキル基を指す。例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$  など。

## 【0024】

50

用語「シクロアルキル」は、本明細書において、例えば、「 $C_{4-8}$ シクロアルキル」と称される、3～12、3～8、4～8、又は4～6つの炭素の、シクロアルカンから誘導された一価の飽和の環式、二環式、又は架橋環式（例えば、アダマンチル）炭化水素基を指す。典型的なシクロアルキル基には、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、及びシクロプロピルがある。

【0025】

用語オルト、メタ、及びパラは当技術分野で認識されており、それぞれ1, 2-, 1, 3-, 及び1, 4-二置換ベンゼンを指す。例えば、名称1, 2-ジメチルベンゼンとオルト-ジメチルベンゼンは同義である。

【0026】

用語「アルコキシル」および「アルコキシ」は当技術分野で認識されており、酸素基が結合している、先に定義されたアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどがある。

【0027】

記号

【化4】

~~~~~

は結合点を示す。

【0028】

本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心及び/又は二重結合を含むことがあり、したがって、幾何異性体、エナンチオマー、又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。本明細書での用語「立体異性体」は、全ての幾何異性体、エナンチオマー、又はジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体異性を生じさせる炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて、記号「R」又は「S」により明示できる。立体異性体にはエナンチオマー及びジアステレオマーがある。エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」と称され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗に示し得ることを認識するだろう。他に示されない限り、具体的な化合物の一般的な化学構造及び図解表示は、全ての立体異性体を包含する。

【0029】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心又は立体異性を生じさせる中心を含む市販の出発物質から合成により調製することも、ラセミ混合物の調製とそれに続く当業者に周知である分割方法により調製することもできる。これらの分割方法は、(1)エナンチオマーの混合物のキラル補助剤への結合、生じたジアステレオマーの混合物の、再結晶化若しくはクロマトグラフィーによる分離、及び光学的に純粋な生成物の補助剤からの遊離、(2)光学活性な分割剤を利用する塩形成、又は(3)光学エナンチオマーの混合物のキラルクロマトグラフィーカラムでの直接分離により例示される。立体異性混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、又はキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によっても、その成分の立体異性体に分割できる。立体異性体は、立体異性体的に純粋な中間体、試薬、及び触媒から、周知の不斉合成法によっても得られる。

【0030】

幾何異性体も、本発明の化合物に存在し得る。本発明は、炭素-炭素二重結合の周囲の置換基の配置又は炭素環式環の周囲の置換基の配置から生じる種々の幾何異性体及びその混合物を包含する。炭素-炭素二重結合の周囲の置換基は、「Z」又は「E」配置にあると称されるが、ここで、用語「Z」及び「E」はIUPAC基準に従って使用される。特記されない限り、二重結合を描写する構造は、「E」と「Z」の両異性体を包含する。

【0031】

本明細書に記載される特定の化合物は、単一の互変異性体としても、互変異性体の混合物としても存在し得る。例えば、少なくとも1つのグアニジン窒素原子に結合している水

10

20

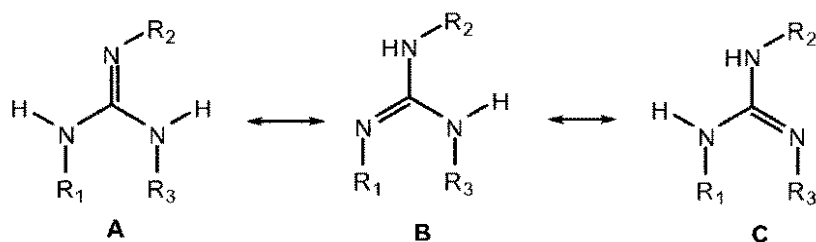
30

40

50

素原子を有する特定のグアニジン化合物は、単一の互変異性体としても、互変異性体の混合物としても存在し得る。例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ 位置で結合している置換基に応じて、グアニジン化合物は、A、B、又はCにより表される単一の互変異性体としても、A、B、及びCの2つ以上の混合物としても存在し得る。

【化5】

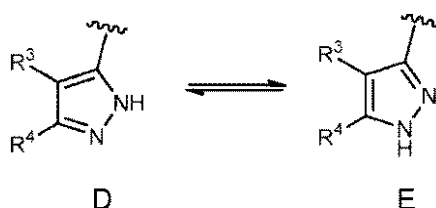


10

【0032】

同様に、ピラゾール環窒素原子に結合した水素原子を有する特定のグアニジン化合物は、単一の互変異性体（D又はE）としても、互変異性体DとEの混合物としても存在し得る。

【化6】



20

【0033】

本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と溶媒和された形態並びに溶媒和されていない形態で存在し得るが、本発明が溶媒和された形態と溶媒和されていない形態の両方を包含することが意図される。

30

【0034】

本発明は、先に列挙された化合物と同一であるが、1つ以上の原子が、天然に通常みられる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子に置き換わっている、同位体標識された本発明の化合物を包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、及び $^{36}\text{Cl}$ がある。

【0035】

特定の同位体標識された開示された化合物（例えば、 $^3\text{H}$ 及び $^{14}\text{C}$ で標識されたもの）は、化合物及び/又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化した（すなわち $^3\text{H}$ ）及び炭素-14（すなわち $^{14}\text{C}$ ）同位体は、調製の容易さ及び検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素（すなわち $^2\text{H}$ ）などの重い同位体による置換は、高い代謝安定性（例えば、増加したインビボ半減期又は減少した用量の要件）から生じる特定の治療上の利点を与え得るので、いくつかの場合に好ましくなり得る。同位体標識された本発明の化合物は、例えば、本明細書の実施例に開示された手順と類似の手順に従って、同位体標識されていない試薬を同位体標識された試薬に替えることにより、一般的に調製できる。

40

【0036】

用語「 $\text{IC}_{50}$ 」は当技術分野で認識されており、その標的の50%阻害のために要する化合物の濃度を指す。

50

## 【0037】

用語「 $EC_{50}$ 」は当技術分野で認識されており、その最大効果の50%が観察される化合物の濃度を指す。

## 【0038】

用語「対象」及び「患者」は、本発明の方法により治療すべき生物を指す。そのような生物には、好ましくは、哺乳動物（例えば、ネズミ科の動物、サル、ウマ科の動物、ウシ属の動物、ブタ、イヌ科の動物、ネコ科の動物など）があるが、これらに限定されず、最も好ましくはヒトがある。本発明の状況において、用語「対象」及び「患者」は、一般に、アポトーシスプロセスの調節不全を特徴とする病態に関して治療（例えば、本発明の化合物及び任意選択で1種以上の他の薬剤の投与）を受けるか、又は受けた個体を指す。

10

## 【0039】

本明細書では、用語「有効量」は、有益な又は所望の結果をもたらすのに十分な化合物の量を指す。有効量は、1つ以上の投与、塗布、又は用量で投与でき、特定の製剤又は投与経路に限定されないものとする。本明細書では、用語「治療すること」は、あらゆる効果、例えば、病態、疾患、障害などの改善をもたらす軽減、減少、調節、改善、若しくは解消、又はその症状の改善を含む。

## 【0040】

句「病的に増殖又は成長している細胞」は、正常な成長の通常制限により支配されていない動物の増殖している細胞の局所的な集団を指す。

## 【0041】

本明細書では、用語「活性化されていない標的細胞」は、 $G_0$ 期にあるか、刺激が加えられていない細胞を指す。

20

## 【0042】

本明細書では、用語「活性化された標的リンパ球様細胞」は、適切な刺激により初回刺激が与えられてシグナル伝達カスケードを起こしたリンパ球様細胞か、或いは $G_0$ 期にないリンパ球様細胞を指す。活性化されたリンパ球様細胞は、増殖し、活性化誘導細胞死を起こし、1種以上の細胞毒、サイトカイン、又は細胞型（例えば、 $CD8^+$ 又は $CD4^+$ ）に特徴的な他の関連する膜結合タンパク質を産生し得る。それらは、また、表面に特定の抗原を示すあらゆる標的細胞を認識し、結合して、その後、そのエフェクター分子を放出することが可能である。

30

## 【0043】

本明細書では、用語「活性化された癌細胞」は、適切な刺激により初回刺激が与えられて、シグナル伝達を起こした癌細胞を指す。活性化された癌細胞は、 $G_0$ 期にあることも、ないこともある。

## 【0044】

活性化剤は、標的細胞との相互作用と同時に、シグナル伝達カスケードをもたらす刺激である。活性化刺激の例には、小分子、放射エネルギー、及び細胞活性化細胞表面受容体に結合する分子があるが、これらに限定されない。活性化刺激により誘発される応答は、とりわけ、細胞内 $Ca^{2+}$ 、スーパーオキシド、若しくはヒドロキシルラジカルレベルの変化；キナーゼ若しくはホスファターゼのような酵素の活性；又は細胞のエネルギー状態により特徴づけることができる。癌細胞では、活性化剤は、形質転換癌遺伝子を含む。

40

## 【0045】

本明細書では、用語「細胞死のプロセスの調節不全」は、壊死かアポトーシスにより細胞死を受ける細胞の能力（例えば、素因）のあらゆる異常を指す。細胞死の調節不全は、例えば、免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、シェーグレン症候群など）、慢性炎症性病態（例えば、乾癬、喘息、及びクローン病）、過剰増殖性疾患（例えば、腫瘍、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫など）、ウイルス感染（例えば、ヘルペス、乳頭腫、HIV）、並びに変形性関節症及びアテローム性動脈硬化などの他の病態を含む種々の病態に関連するか、それらにより誘発される。

50

## 【 0 0 4 6 】

調節不全がウイルス感染により誘発されるか、又はそれと関連する場合、調節不全が起こるか、又は観察される時点で、ウイルス感染が検出可能なことも、検出可能でないこともある点に留意されたい。すなわち、ウイルス誘発性の調節不全は、ウイルス感染の症状の消失の後ですら起こり得る。

## 【 0 0 4 7 】

本明細書での「過剰増殖性疾患」は、動物の増殖している細胞の局所集団が、正常な成長の通常の制限により支配されていない病態を指す。過剰増殖性疾患の例には、腫瘍、新生物、リンパ腫などがある。新生物は、浸潤又は転移を起こさない場合には良性であると言われ、それらのいずれかを起こす場合悪性であると言われる。転移性の細胞又は組織は、細胞が周囲の体構造に侵入し、破壊できることを意味する。過形成は、構造又は機能の著しい変更なしに組織又は器官内の細胞数増加を伴う細胞増殖の一形態である。異形成は、ある種類の完全に分化した細胞が別の種類の分化した細胞に替わる、制御された細胞成長の一形態である。異形成は、上皮又は結合組織細胞で起こり得る。典型的な異形成は、幾分無秩序な異形成上皮を伴う。

## 【 0 0 4 8 】

活性化されたリンパ球様細胞の病理学的な成長は、免疫疾患又は慢性炎症性病態をもたらすことが多い。本明細書では、用語「免疫疾患」は、生物が、生物自体の分子、細胞、又は組織を認識する抗体又は免疫細胞を産生するあらゆる病態を指す。免疫疾患の非限定的な例には、自己免疫疾患、免疫性溶血性貧血、免疫性肝炎、ベルギー病又は I g A 腎症、セリアックスブルー、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、線維筋痛症、移植片対宿主病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、白斑、結核などがある。

## 【 0 0 4 9 】

本明細書では、用語「慢性炎症性病態」は、生物の免疫細胞が活性化されている病態を指す。そのような病態は、病的な後遺症を伴う持続性炎症反応を特徴とする。この状態は、単核細胞の浸潤、線維芽細胞及び小血管の増殖、結合組織の増加、並びに組織破壊を特徴とする。慢性炎症性疾患の例には、クローン病、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、多発性硬化症、及び喘息があるが、これらに限定されない。関節リウマチ及び全身性エリテマトーデスなどの免疫疾患も慢性炎症性状態をもたらし得る。

## 【 0 0 5 0 】

本明細書では、用語「共投与」は、少なくとも2種の薬剤（例えば、本発明の化合物）又は療法の対象への投与を指す。いくつかの実施形態において、2種以上の薬剤/療法の共投与は同時である。他の実施形態において、第一の薬剤/療法は、第二の薬剤/療法の前に投与される。当業者は、使用される種々の薬剤/療法の製剤及び/又は投与経路が様々になり得ることを理解する。共投与の適切な用量は、当業者により容易に決定できる。いくつかの実施形態において、薬剤/療法が共投与される場合、それぞれの薬剤/療法は、それらの単独での投与に適切であるよりも低い用量で投与される。そのため、共投与は、薬剤/療法の共投与が、公知の潜在的に有害な（例えば、毒性のある）薬剤の必要な用量を低下させる実施形態において、特に望ましい。

## 【 0 0 5 1 】

本明細書では、用語「医薬組成物」は、活性薬剤と、組成物をインビボ又はエクスピボでの診断又は治療的な用途に特に好適にする不活性又は活性な担体との組み合わせを指す。

## 【 0 0 5 2 】

本明細書では、用語「薬学的に許容できる担体」は、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルジョン（例えば、油/水又は水/油エマルジョンなど）、及び様々な種類の湿潤剤などの標準的な薬学的担体のいずれも指す。組成物は、安定剤及び保存剤も含み得る。担体、安定剤、及び補助剤の例には、例えば、Martin, Remington's Pha

10

20

30

40

50

rmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975] を参照されたい。

【0053】

本明細書では、用語「薬学的に許容できる塩」は、対象への投与と同時に、本発明の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を提供できる、本発明の化合物の薬学的に許容できる塩（例えば、酸又は塩基）を指す。当業者に公知である通り、本発明の化合物の「塩」は、無機又は有機の酸及び塩基から誘導できる。酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などがあるが、これらに限定されない。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容できないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容できる酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製に利用できる。

10

【0054】

塩基の例には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、及び式  $NW_4^+$  の化合物（式中、W は  $C_{1-4}$  アルキルである）などがあるが、これらに限定されない。

【0055】

塩の例には、以下があるが、これらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩など。塩の他の例には、 $Na^+$ 、 $NH_4^+$ 、及び  $NW_4^+$ （式中、W は  $C_{1-4}$  アルキル基である）などの好適なカチオンと合わさった本発明の化合物のアニオンがある。

20

【0056】

治療用途には、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容できることが企図される。しかし、薬学的に許容できない酸及び塩基の塩も、例えば、薬学的に許容できる化合物の調製又は精製に使用され得る。

30

【0057】

本明細書では、用語「調節する」は、細胞成長、増殖、アポトーシスなどを含むがこれらに限定されない細胞機能の状況に影響を与える（例えば、促進する、又は妨げる）化合物（例えば、本発明の化合物）の活性を指す。

【0058】

句「TFA-dを含む  $CDCl_3$ 」は、 $CF_3CO_2D$  を含む  $CDCl_3$  の溶液を指す。

40

【0059】

説明全体で、組成物が具体的な成分を有する、含む (including)、若しくは含む (comprising) と記載される場合、又はプロセス及び方法が、具体的な工程を有する、含む、若しくは含むと記載される場合、さらに、詳述された成分から基本的になる、又はそれからなる本発明の組成物があり、詳述された加工工程から基本的になる、又はそれからなる本発明によるプロセス及び方法があることが企図される。

【0060】

一般的に、パーセンテージを明示する組成は、特記されない限り、重量基準である。さらに、変数が定義を伴わない場合、変数の先の定義が優先する。

【0061】

50

I.  $F_1F_0$ -ATPアーゼ活性の調節剤

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物への細胞の曝露により、 $F_1F_0$ -ATPアーゼ活性（例えば、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼ活性）を制御する。いくつかの実施形態において、化合物は、ATP合成及びATP加水分解を阻害する。化合物の効果は、細胞変化の何らかの数を検出することにより測定できる。例えば、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼ活性及び/又は細胞死は、本明細書及び当技術分野に記載される通りに、アッセイできる。いくつかの実施形態において、細胞株は、密度依存性制約なしに指数増殖を達成するのに適切な細胞培養条件（例えば、気体（ $CO_2$ ）、温度、及び培地）下で、適切な期間維持される。細胞数及び/又は生存度は、トリパンブルー排除/血球計算法又はアラマーブルー若しくはMTT色素変換アッセイなど標準的な技法を利用して測定される。或いは、アポトーシス又は壊死の異常に関連した遺伝子又は遺伝子産物の発現に関して、細胞を分析できる。

10

## 【0062】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物の細胞への曝露は、アポトーシスを誘導する。特定の他の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼとの相互作用によりアポトーシス又は細胞増殖の停止を誘導する。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、対象に投与された場合、細胞のROSレベル（例えば、 $O_2^{\cdot -}$ ）の初期の増加を起こす。

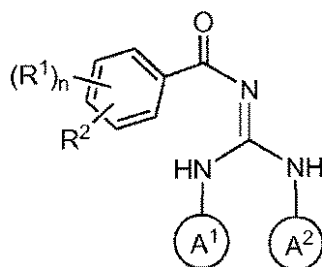
## 【0063】

## II. ピラゾリルグアニジン化合物

20

本発明の一態様は、式I：

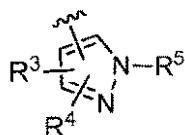
## 【化7】



(I)

30

(式中、  
A<sup>1</sup>は  
【化8】



40

であり；

A<sup>2</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルからなる群から独立に選択される1、2、又は3つの置換基により置換されているフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、各出現で独立に、クロロ、フルオロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、又はシアノを表し；

R<sup>2</sup>は、水素、クロロ、フルオロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、又はトリフルオロメチルであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、又はC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；且つ

50

n は、1 又は 2 である)

により表される化合物のファミリー (全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含む) ; 又は前記のいずれかの薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0064】

上記式 I 中の変数の定義は、多くの化学基を包含する。本願は、例えば、i) 変数の定義が、上述の化学基から選択される単一の化学基である、ii) 定義が、上述のものから選択された 2 つ以上の化学基の集合である、及び iii) 化合物が、(i) 又は (ii) により定義される変数の組み合わせにより定義される、例えば、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> がフルオロであり、R<sup>5</sup> が水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである場合などの実施形態を企図する。

【0065】

上述の通り、化合物が、ピラゾリルの炭素原子に結合したハロアルキル基に加え、ハロアルキル基を有する炭素原子の隣位の炭素原子に結合したアルキル基を有する場合、大幅に増加した化合物の血液血漿濃度を示す本明細書に表される実験結果により表される通りなど、ピラゾリル上の置換パターンが化合物の性質に著しく影響し得ることが発見された。したがって、本明細書のピラゾリルグアニジン化合物、例えば、式 I の化合物は、ハロアルキル基を有する炭素原子の隣位のピラゾリルの炭素原子に結合したアルキル基を欠く (例えば、R<sup>3</sup> が水素である場合) 対応する化合物よりも、対象 (例えば、マウス又はラット) に経口投与した場合、より高い (例えば、少なくとも 1.5 倍、2 倍、2.5 倍、又は 3 倍高い) C<sub>max</sub> 及び / 又は AUC を有する物性によりさらに特性化できる。

【0066】

特定の実施形態において、化合物は、式 I の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体若しくは互変異性体 ; あるいは前記のいずれかの薬学的に許容できる塩である。

【0067】

特定の実施形態において、R<sup>1</sup> は、クロロ又はフルオロである。特定の実施形態において、R<sup>1</sup> は、フルオロ、例えば、メタ - フルオロである。他の実施形態において、R<sup>1</sup> は、クロロ、例えば、オルト - クロロ又はメタ - クロロである。

【0068】

特定の実施形態において、R<sup>2</sup> は、水素、クロロ、又はフルオロである。特定の実施形態において、R<sup>2</sup> は水素である。特定の実施形態において、R<sup>2</sup> は、クロロ又はフルオロである。特定の実施形態において、R<sup>2</sup> は、フルオロ、例えば、パラ - フルオロである。他の実施形態において、R<sup>2</sup> は、クロロ、例えば、パラ - クロロである。

【0069】

特定の実施形態において、R<sup>1</sup> はフルオロであり、R<sup>2</sup> はフルオロであり、例えば、R<sup>1</sup> はメタ - フルオロであり、R<sup>2</sup> はパラ - フルオロである。他の実施形態において、R<sup>1</sup> はクロロであり、R<sup>2</sup> はクロロであり、例えば、R<sup>1</sup> はオルト - クロロであり、R<sup>2</sup> はパラ - クロロである。さらに他の実施形態において、R<sup>1</sup> はクロロ (例えば、メタ - クロロ) であり、R<sup>2</sup> は水素である。

【0070】

特定の実施形態において、R<sup>3</sup> は、メチル又はエチルなどの C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。

【0071】

特定の実施形態において、R<sup>4</sup> は、トリフルオロメチルである。

【0072】

特定の実施形態において、R<sup>5</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>5</sup> は、メチル又はエチルなどの C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。他の実施形態において、R<sup>5</sup> は水素である。

【0073】

特定の実施形態において、A<sup>1</sup> は、

10

20

30

40



## 【化 9】



で表されるものである。

## 【0074】

特定の実施形態において、 $A^2$  は、ハロゲン及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、又は 3 つの置換基により置換されているフェニルである。特定の実施形態において、 $A^2$  は、クロロ、フルオロ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1、2、又は 3 つの置換基により置換されているフェニルである。特定の実施形態において、 $A^2$  は、クロロ、フルオロ、及び  $C_1 \sim C_3$  ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである。特定の実施形態において、 $A^2$  は、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである。特定の実施形態において、 $A^2$  は、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである。

10

## 【0075】

特定の実施形態において、 $n$  は 1 である。特定の他の実施形態において、 $n$  は 2 である。

20

## 【0076】

変数定義の全ての組み合わせが包含される。例えば、特定の実施形態において、 $R^1$  は、クロロ又はフルオロであり； $R^2$  は、水素、クロロ、又はフルオロであり； $R^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル又はエチル）であり； $R^4$  はトリフルオロメチルであり； $A^2$  は、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである（例えば、 $A^2$  は、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである）。特定の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  はフルオロであり、 $R^2$  はフルオロであり、例えば、 $R^1$  はメタ - フルオロであり、 $R^2$  はパラ - フルオロである。他の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  はクロロであり、 $R^2$  はクロロであり、例えば、 $R^1$  はオルト - クロロであり、 $R^2$  はパラ - クロロである。さらに他の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  は、クロロ（例えば、メタ - クロロ）であり、 $R^2$  は水素である。特定の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  は、クロロ又はフルオロであり； $R^2$  は、水素、クロロ、又はフルオロであり； $R^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル又はエチル）であり； $R^4$  はトリフルオロメチルであり； $A^2$  は、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルであり（例えば、 $A^2$  は、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである）； $R^5$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル又はエチル）である。特定の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  はフルオロであり、 $R^2$  はフルオロであり、例えば、 $R^1$  はメタ - フルオロであり、 $R^2$  はパラ - フルオロである。他の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  はクロロであり、 $R^2$  はクロロであり、例えば、 $R^1$  はオルト - クロロであり、 $R^2$  はパラ - クロロである。さらに他の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  は、クロロ（例えば、メタ - クロロ）であり、 $R^2$  は水素である。特定の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  は、クロロ又はフルオロであり； $R^2$  は、水素、クロロ、又はフルオロであり； $R^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、メチル又はエチル）であり； $R^4$  はトリフルオロメチルであり； $A^2$  は、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルであり（例えば、 $A^2$  は、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである）； $R^5$  は水素である。特定の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  はフルオロであり、 $R^2$  はフルオロであり、例えば、 $R^1$  はメタ - フルオロであり、 $R^2$  はパラ - フルオロである。他の実施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  はクロロであり、 $R^2$  はクロロであり、例えば、 $R^1$  はオルト - クロロであり、 $R^2$  はパラ - クロロである。さらに他の実

30

40

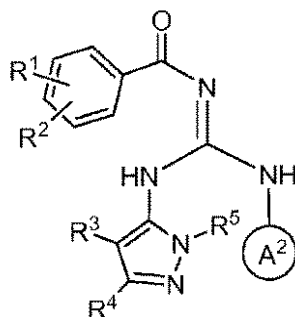
50

施形態において、 $n$  は 1 であり、 $R^1$  は、クロロ（例えば、メタ - クロロ）であり、 $R^2$  は水素である。

【0077】

本発明の別の態様は、式 I - A :

【化10】



(I-A)

10

(式中、

$R^1$  は、クロロ又はフルオロであり；

$R^2$  は、水素、クロロ、又はフルオロであり；

$R^3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^4$  は、トリフルオロメチルであり；

$R^5$  は、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；且つ

20

$A^2$  は、クロロ及びフルオロからなる群から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により置換されているフェニルである)

で示される化合物（全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体を含む）；又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0078】

上記式 I - A 中の変数の定義は、多数の化学基を包含する。本願は、例えば、i) 変数の定義が、上述の化学基から選択される単一の化学基である、ii) 定義が、上述のものから選択される 2 つ以上の化学基の集合である、及び iii) 化合物が、(i) 又は (ii) により定義される変数の組み合わせにより定義される、例えば、 $R^1$  及び  $R^2$  がフルオロであり、且つ、 $R^5$  が、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルである場合などの実施形態を企図する。

30

【0079】

特定の実施形態において、 $R^1$  及び  $R^2$  はフルオロである。特定の他の実施形態において、 $R^1$  はメタ - フルオロであり、 $R^2$  はパラ - フルオロである。特定の実施形態において、 $R^1$  及び  $R^2$  はクロロである。特定の実施形態において、 $R^1$  はオルト - クロロであり、 $R^2$  はパラ - クロロである。特定の実施形態において、 $R^1$  はクロロであり、 $R^2$  は水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  はメタ - クロロである。

【0080】

特定の実施形態において、 $R^3$  は、メチル又はエチルである。特定の実施形態において、 $R^5$  は水素である。特定の実施形態において、 $R^5$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^5$  は、メチル又はエチルである。

40

【0081】

特定の実施形態において、 $A^2$  は 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルである。

【0082】

特定の実施形態において、化合物は、以下の表 1 ~ 4 のいずれか 1 つに列記された化合物の 1 つ、又はその薬学的に許容できる塩である。特定の他の実施形態において、化合物は、以下の表 1 に列記された化合物の 1 つ、又はその薬学的に許容できる塩である。前記化合物を薬学的に許容できる担体と組み合わせて、医薬組成物を製造できることが理解さ

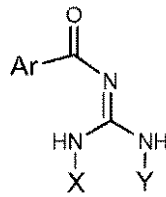
50

れる。

【 0 0 8 3 】

【 表 1 】

表1



| 番号  | Ar            | X | Y                |
|-----|---------------|---|------------------|
| I-1 | 3-クロロフェニル     |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-2 | 3-クロロフェニル     |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-3 | 3-クロロフェニル     |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-4 | 3-クロロフェニル     |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-5 | 3,4-ジフルオロフェニル |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-6 | 3,4-ジフルオロフェニル |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-7 | 3,4-ジフルオロフェニル |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |

10

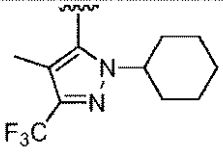
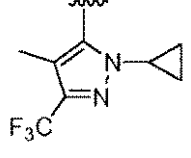
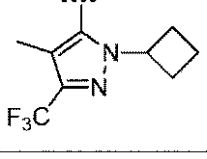
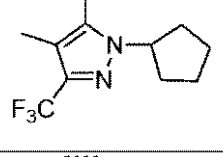
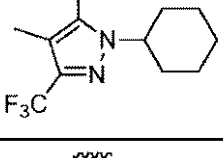
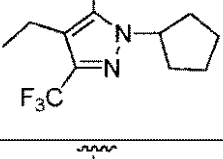
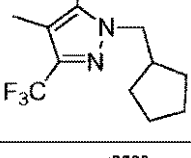
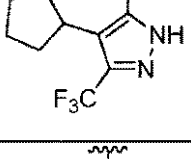
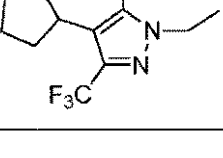
20

30

40

【 0 0 8 4 】

【表 2】

| 番号   | Ar            | X                                                                                   | Y                |
|------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| I-8  | 3,4-ジフルオロフェニル |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-9  | 2,4-ジクロロフェニル  |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-10 | 2,4-ジクロロフェニル  |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-11 | 2,4-ジクロロフェニル  |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-12 | 2,4-ジクロロフェニル  |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-13 | 3-クロロフェニル     |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-14 | 3-クロロフェニル     |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-15 | 3-クロロフェニル     |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-16 | 3-クロロフェニル     |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |

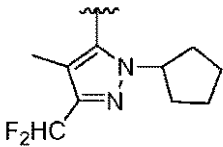
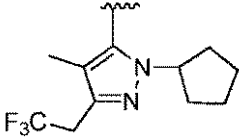
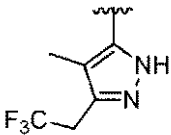
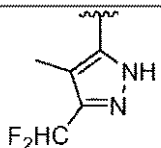
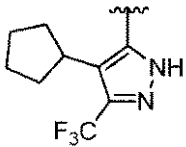
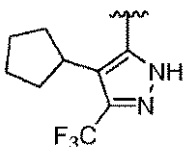
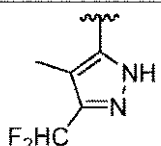
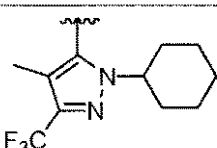
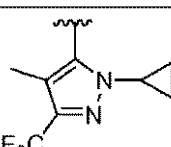
10

20

30

40

【表 3】

| 番号   | Ar            | X                                                                                   | Y                |
|------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| I-17 | 3-クロロフェニル     |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-18 | 3-クロロフェニル     |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-19 | 3-クロロフェニル     |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-20 | 3-クロロフェニル     |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-21 | 3-クロロフェニル     |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-22 | 3,4-ジフルオロフェニル |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-23 | 3,4-ジフルオロフェニル |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-24 | 3-シアノフェニル     |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-25 | 3-シアノフェニル     |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |

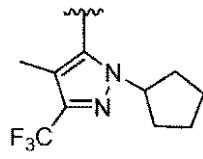
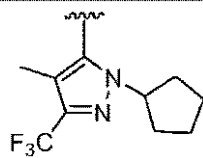
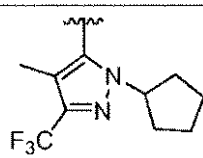
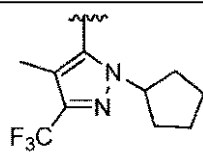
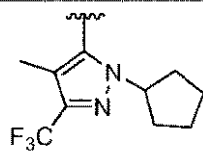
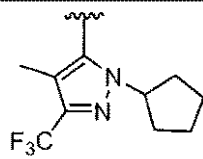
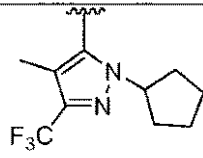
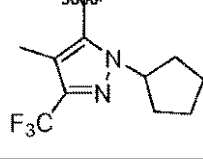
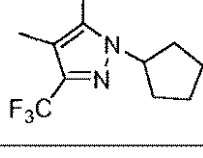
10

20

30

40

【表 4】

| 番号   | Ar                    | X                                                                                   | Y                |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| I-26 | 3-シアノフェニル             |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-27 | 3-シアノ-4-フルオロフェニル      |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-28 | 3-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニル |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-29 | 3-シアノ-4-メチルフェニル       |    | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-30 | 2-クロロ-4-フルオロフェニル      |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-31 | 2-クロロ-4-シアノフェニル       |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-32 | 2-クロロ-3-シアノフェニル       |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-33 | 2-クロロ-4-フルオロフェニル      |  | 3-クロロフェニル        |
| I-34 | 3,4-ジフルオロフェニル         |  | 3-クロロフェニル        |

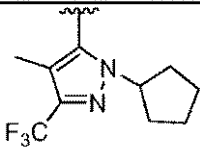
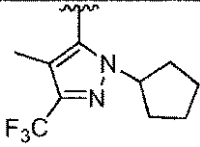
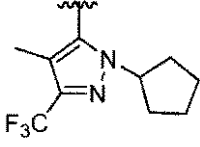
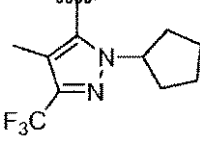
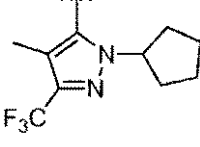
10

20

30

40

【表 5】

| 番号   | Ar                          | X                                                                                  | Y                |
|------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| I-35 | 3-フルオロ-4-<br>メトキシフェニル       |   | 3-クロロフェニル        |
| I-36 | 3-メトキシ-4-<br>フルオロフェニル       |   | 3-クロロフェニル        |
| I-37 | 2-クロロ-3-メトキシ-4-<br>フルオロフェニル |   | 3-クロロフェニル        |
| I-38 | 3-クロロフェニル                   |   | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |
| I-39 | 3,4-ジフルオロフェニル               |  | 3-クロロ-5-フルオロフェニル |

10

20

## 【0088】

前記化合物を薬学的に許容できる担体と組み合わせて、医薬組成物を製造できることが理解される。

## 【0089】

本明細書に記載される化合物を調製する典型的な方法が実施例に与えられる。本明細書に記載される種々の化合物を製造するさらなる典型的な手順は、以下のスキーム 1 A および 1 B に説明される。合成スキームは、本発明の範囲又は趣旨を限定するのではなく、本発明を説明する目的で提供される。出発物質は、商業的供給源から得ることも、文献に記載されている手順に基づいて調製することもできる。

30

## 【0090】

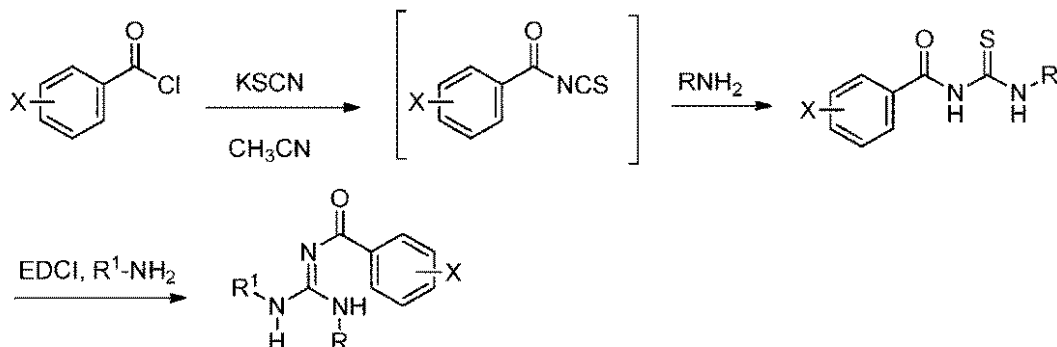
スキーム 1 - A の合成経路は、任意選択で置換されているベンゾイルクロリドを、チオシアン酸カリウムと、有機溶媒中で反応させて、アシルイソチオシアネート中間体を形成することを含む。このアシルイソチオシアネート中間体をアミンで処理すると、アシルチオウレアが形成し、それを、濾過又は抽出により単離する。アシルチオウレアを、第二のアミンと、1-エチル-2', 2'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) などのカップリング剤を使用してカップリングして、所望のピラゾリル含有アシル-グアニジン生成物を形成する。いずれかのアミン化合物が、スキーム 1 に説明される条件下で反応を受け得るさらなる官能基を含む場合には、保護及び脱保護のための標準的な保護基戦略を利用できる。例えば、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991 を参照されたい。

40

## 【0091】

【化 1 1】

スキーム 1-A



10

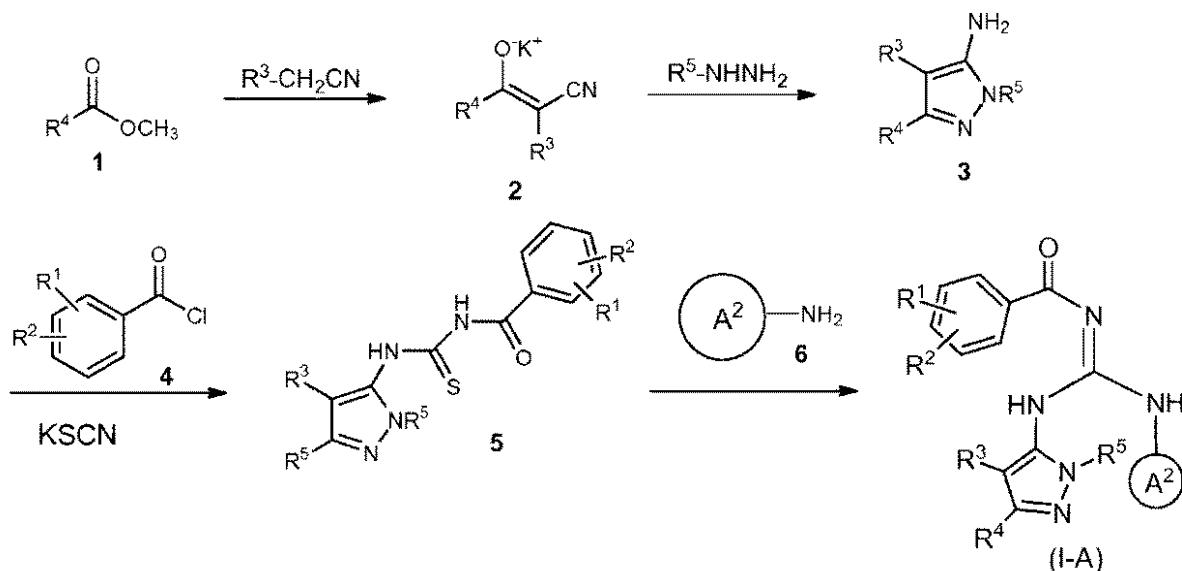
より具体的な合成経路がスキーム 1 - B に与えられるが、それは、エステル 1 (例えば、 $R^4$  は  $CF_3$  である) 及びプロピオニトリル ( $R^3$  は  $CH_3$  である) などのニトリルからのエノラート塩 2 の形成を含む。次いで、エノラート塩 2 は、ヒドラジン ( $R^5$  が水素である式 (I - A) 化合物の場合) 又はアルキル若しくはシクロアルキル - 置換ヒドラジンと反応して、ピラゾール 3 を形成し、次に、チオシアン酸カリウム及び置換されているベンゾイルクロリド 4 により処理されて、チオウレア 5 を形成する。チオウレアは、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩などの試薬及びアニリン 6 と反応して、所望のピラゾリルグアニジン化合物を形成する。

20

【0092】

【化 1 2】

スキーム 1-B



30

40

### III. ピラゾリルグアニジン化合物の治療用途

式 I 又は I - A のグアニジン化合物などの本明細書に記載されるグアニジン化合物が、いくつかの病態の 1 つ以上、例えば、 $F_1 F_0$  - ATP アーゼ活性の調節不全を特徴とする疾患、細胞又は組織中の壊死及び / 又はアポトーシスプロセスの調節不全を特徴とする疾患、並びに異常な細胞成長及び / 又は過剰増殖を特徴とする疾患を患っている患者に治療効果を与えることが企図される。本明細書に記載される化合物を使用して、本明細書の他の場所に記載されている細胞死に関連する種々の調節不全疾患を治療することもできる。さらに、本明細書に記載される化合物を使用して、ATP 合成を阻害できる。

【0093】

50



したがって、本発明の一態様は、医学的障害を患っている対象を治療する方法を提供する。方法は、障害の症状を改善するために、治療上有効な量の、1種以上の本明細書に記載されるピラゾリルグアニジン化合物、例えば、上記ⅠⅠ項に記載された式Ⅰ又はⅠ-Aの化合物を対象に投与することを含む。

【0094】

本明細書に記載されるグアニジン化合物を使用して、多数の医学的障害を治療できる。例えば、本明細書に記載される化合物を使用して、細胞又は組織中の壊死及び/若しくはアポトーシスプロセスの調節不全を特徴とする医学的障害、異常な細胞成長及び/若しくは過剰増殖を特徴とする疾患など、又は狼瘡、関節リウマチ、乾癬、移植片対宿主病、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、心血管疾患、骨髄腫、リンパ腫、癌、及び細菌感染を治療できる。特定の実施形態において、癌は、固形腫瘍、白血病、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、胃癌、子宮頸癌、精巣腫瘍、皮膚癌、直腸癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌、食道(esophagus)癌、肝臓癌、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、又は網膜芽細胞腫である。

10

【0095】

特定の理論に拘束されることを望むものではないが、冒された細胞又は組織中の $F_1F_0$ -ATPアーゼ複合体(例えば、ミトコンドリア $F_1F_0$ -ATPアーゼ複合体)の活性を調節する(例えば、阻害する又は促進する)ことにより、化合物が治療効果を与えると考えられている。いくつかの実施形態において、本発明の組成物を使用して、免疫/慢性炎症性疾患(例えば、乾癬、自己免疫疾患、臓器-移植片拒絶、及び表皮過形成)が治療される。さらなる実施形態において、本発明の組成物が狭窄療法と共に使用されて、損なわれた(例えば、閉塞した)血管が治療される。

20

【0096】

特定の実施形態において、グアニジン化合物を含む組成物は、 $F_1F_0$ -ATPアーゼに向けられる所望の効果を最大にする条件下(例えば、時機、投与量、他の薬剤との共投与、投与様式、対象の選択、標的化薬剤の使用など)で投与される。

【0097】

特定の実施形態において、医学的障害は免疫疾患である。特定の他の実施形態において、医学的障害は炎症性疾患である。特定の他の実施形態において、医学的障害は自己免疫疾患である。特定の他の実施形態において、医学的障害は、関節リウマチ、乾癬、慢性移植片対宿主病、急性移植片対宿主病、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、セリアックスブルー、特発性血栓性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、シェーグレン症候群、強皮症、潰瘍性大腸炎、喘息、ブドウ膜炎、又は表皮過形成である。

30

【0098】

特定の実施形態において、疾患は、クローン病又は潰瘍性大腸炎である。

【0099】

特定の他の実施形態において、医学的障害は、軟骨炎症、骨分解、関節炎、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性レター(Retter's)症候群、SEA症候群、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、少関節型関節リウマチ、多関節型関節リウマチ、全身型関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、レター症候群、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、血管炎、ミオリティス(myolitis)、多発性筋炎(polyomyolitis)、皮膚筋炎(dermatomyolitis)、変形性関節症、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa)、ウェゲナー肉芽腫症、動脈炎、リウマチ性多発筋痛、サルコイドーシス、硬化症、原発性硬化性胆管炎、硬化性胆管炎、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アテローム性動脈硬化、スティル病、慢性閉塞性肺疾患、ギランバレー病、Ⅰ型糖尿病、グレー

40

50

ブス病、アジソン病、レイノー現象、又は自己免疫性肝炎である。特定の実施形態において、乾癬は、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆乾癬、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症である。

#### 【0100】

特定の他の実施形態において、医学的障害は、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、移植片対宿主病、狼瘡、関節リウマチ、又は乾癬である。特定の他の実施形態において、医学的障害は、心血管疾患、骨髄腫、リンパ腫、又は癌である。特定の他の実施形態において、医学的障害は、狼瘡、関節リウマチ、乾癬、移植片対宿主病、骨髄腫、又はリンパ腫である。特定の他の実施形態において、医学的障害は、心血管疾患又は癌である。特定の他の実施形態において、医学的障害は、クローン病、炎症性腸疾患、又は多発性硬化症である。特定の他の実施形態において、医学的障害は移植片対宿主病である。さらなる実施形態において、医学的障害は細菌感染である。特定の実施形態において、患者（又は対象）はヒトである。

10

#### 【0101】

先に示された通り、本明細書に記載されるグアニジン化合物は、細菌感染の治療に使用できる。種々の細菌が、グアニジン化合物に影響を受けやすいことが企図される。代表的な細菌には、ブドウ球菌種 (*Staphylococci species*)、例えば、*S. アウレウス* (*S. aureus*)；腸球菌種 (*Enterococci species*)、例えば、*E. フェカリス* (*E. faecalis*) 及び *E. フェシウム* (*E. faecium*)；レンサ球菌種 (*Streptococci species*)、例えば、*S. ピオゲネス* (*S. pyogenes*) 及び *S. ニューモニエ* (*S. pneumoniae*)；大腸菌種 (*Escherichia species*)、例えば、腸管毒素原性、腸管病原性、腸管侵入性、腸管出血性、及び腸管凝集性 *E. コリ* (*E. coli*) 株を含む *E. コリ* (*E. coli*)；ヘモフィルス属菌種 (*Haemophilus species*)、例えば、*H. インフルエンザ* (*H. influenza*)；並びにモラクセラ属菌種 (*Moraxella species*)、例えば、*M. カタラーリス* (*M. catarrhalis*) がある。他の例には、マイコバクテリウム属菌種 (*Mycobacteria species*)、例えば、*M. ツベルクローシス* (*M. tuberculosis*)、*M. アビアン - イントラセルラーレ* (*M. avian-intracellular*)、*M. カンサシ* (*M. kansasii*)、*M. ボビス* (*M. bovis*)、*M. アフリカナム* (*M. africanum*)、*M. ゲナベンス* (*M. genavense*)、*M. レブラエ* (*M. leprae*)、*M. ゼノピ* (*M. xenopi*)、*M. シミアエ* (*M. simiae*)、*M. スクロフラセウム* (*M. scrofulaceum*)、*M. マルモエンセ* (*M. malmoense*)、*M. セラタム* (*M. celatum*)、*M. アブセサス* (*M. abscessus*)、*M. ケロネー* (*M. chelonae*)、*M. ツルガイ* (*M. szulgai*)、*M. ゴルドネ* (*M. gordonae*)、*M. ヘモフィルム* (*M. haemophilum*)、*M. フォルツニ* (*M. fortuni*)、及び *M. マリヌム* (*M. marinum*)；コリネバクテリウム属菌種 (*Corynebacteria species*)、例えば、*C. ジフテリエ* (*C. diphtheriae*)；ビブリオ属菌種 (*Vibrio species*)、例えば、*V. コレラエ* (*V. cholerae*)；カンピロバクター属菌種 (*Campylobacter species*)、例えば、*C. ジェニユニ* (*C. jejuni*)；ヘリコバクター属菌種 (*Helicobacter species*)、例えば、*H. ピロリ* (*H. pylori*)；シュードモナス属菌種、例えば、*P. アエルギノーサ* (*P. aeruginosa*)；レジオネラ属菌種 (*Legionella species*)、例えば、*L. ニューモフィラ* (*L. pneumophila*)；トレポネーマ属菌種 (*Treponema species*)、例えば、*T. パリズム* (*T. pallidum*)；ボレリア属菌種 (*Borrelia species*)、例えば、*B. ブルグドルフェリ* (*B. burgdorferi*)；リステリア属菌種 (*Listeria species*)、例えば、*L. モノサイトゲネス* (*L. monocytogenes*)；バシラス属菌種 (*Bacillus species*)、例えば、*B. セレウス* (*B. cereus*)；ボルダテラ

20

30

40

50

属菌種 (*Bordetella species*)、例えば、*B. pertussis*); クロストリジウム属菌種 (*Clostridium species*)、例えば、*C. perfringens*)、*C. tetani*)、*C. difficile*)、及び *C. botulinum*) ; ナイセリア属菌種 (*Neisseria species*)、例えば、*N. meningitidis*)、及び *N. gonorrhoeae*) ; クラミジア属菌種 (*Chlamydia species*)、例えば、*C. psittaci*)、*C. pneumoniae*)、及び *C. trachomatis*) ; リケッチア属菌種 (*Rickettsia species*)、例えば、*R. rickettsii*) 及び *R. prowazekii*) ; シゲラ属菌種 (*Shigella species*)、例えば、*S. sonnei*) ; サルモネラ属菌種 (*Salmonella species*)、例えば、*S. typhimurium*) ; エルシニア属菌種 (*Yersinia species*)、例えば、*Y. enterocolitica*) 及び *Y. pseudotuberculosis*) ; クレブシエラ属菌種 (*Klebsiella species*)、例えば、*K. pneumoniae*) ; マイコプラズマ属菌種 (*Mycoplasma species*)、例えば、*M. pneumoniae*) ; 並びにトリパノソーマ・ブルセイ (*Trypanosoma brucei*) がある。特定の実施形態において、本明細書に記載されるグアニジン化合物を使用して、*S. aureus*)、*E. faecalis*)、*E. faecium*)、*S. pyogenes*)、*S. pneumonia*)、及び *P. aeruginosa*) からなる群から選択される細菌感染を患っている対象が治療される。特定の実施形態において、本明細書に記載されるグアニジン化合物を使用して、トリパノソーマ・ブルセイ (*Trypanosoma brucei*) 感染を患っている対象が治療される。

#### 【0102】

本明細書に記載される化合物の抗菌活性は、米国臨床検査標準委員会、Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement, NCCLS document M100-S14 {ISBN 1-56238-516-X} にさらに記載される微量液体希釈最小発育阻止濃度 (MIC) アッセイなどの当技術分野に公知である標準的なアッセイを利用して評価できる。このアッセイを利用して、溶液中の可視的な細菌成長を防ぐのに必要な化合物の最低濃度を決定できる。一般に、試験すべき薬物はウェルに連続希釈され、液体細菌培養物のアリコートが加えられる。この混合物は適切な条件下でインキュベートされ、次いで、細菌の成長に関して試験される。抗生物質活性が低い、又は無い化合物 (高い MIC) は化合物の高濃度で成長を可能にし、抗生物質活性が高い化合物は、より低い濃度でのみ細菌成長を可能にする (低い MIC)。

#### 【0103】

アッセイは、選択された細菌の株に適切な保存細菌培養条件を利用する。永久保存培養コレクションからの保存培養物は、凍結懸濁液として -70 で保存できる。培養物を、ドライアイス/エタノール中で急速凍結する前に、10% スキムミルク (BD) に懸濁し、次いで -70 のフリーザーに置くことができる。培養物を、5% ヒツジ血液を含むトリプチックソイ寒天上で、室温で (20) で維持でき、各培養物を凍結形態から戻してもう一度 MIC 試験の前に移すことができる。試験前日に新しいプレートは接種され、一晚インキュベートされ、純度及び正体を確認するためにチェックされる。

#### 【0104】

保存培養から戻した培養物の正体及び純度を確認して、汚染の可能性を除外できる。株

の正体は、標準的な微生物学的方法により確認できる（例えば、Murray et al., Manual of Clinical Microbiology, Eighth Edition, ASM Press {ISBN 1-55581-255-4} 参照）。一般に、培養物は、純度、期待されるコロニーモルホロジー、及び溶血パターンの可視化のために適切な寒天プレート上で画線される。グラム染色も利用できる。MicroScan WalkAway 40 SI Instrument (Dade Behring, West Sacramento, California) を使用して正体が確認される。この装置は、自動インキュベーター、リーダー、及びコンピューターを利用して、確認目的のために、各生物により行われる生化学反応を評価する。MicroScan WalkAway を利用して、予備的なMICを決定することもできるが、それは

10

#### 【0105】

凍結保存培養物を、微量液体希釈最小発育阻止濃度 (MIC) 試験を実施するための、生物の最初の供給源として使用できる。保存培養は、使用前に、その標準的な成長培地で、少なくとも1成長周期 (18~24時間) 過ごされる。ほとんどの細菌は、適切な肉汁培地の10mLアリコート中で、直接寒天プレートから直接調製できる。細菌培養物は、0.5番のマクファースランド濁度標準液の不透明度に調整される (波長600nmに設定されたPerkin-Elmer Lambda EZ150 Spectrophotometer, Wellesley, Massachusettsでの0.28~0.33の光学濃度値)。次いで、調整された培養物は成長培地中で400倍に希釈され (0.25mL接種物+100mLブロス)、およそ $5 \times 10^5$ コロニー形成単位 (CFU) / mLの出発懸濁剤が製造される。ほとんどの細菌株は、カチオン調整ミューラーヒントンブロス (CAMHB) で試験できる。

20

#### 【0106】

試験化合物 (「薬物」) は、DMSOなどのアッセイに好適な溶媒中で可溶化される。薬物ストック溶液は、試験の日に調製できる。微量液体希釈ストックプレートは、2つの希釈系列、64から0.06  $\mu\text{g}$  薬物 / mL及び0.25から0.00025  $\mu\text{g}$  薬物 / mLで調製できる。高い濃度系列では、200  $\mu\text{L}$  のストック溶液 (2mg / mL) が、96ウェルマイクロタイタープレートの二連の列に加えられる。これは、希釈系列の第一のウェルとして使用される。段階2倍減少希釈液が、残り11ウェルのうち10ウェルで、BioMek FXロボット (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) を使用して作られるが、ウェルはそれぞれ100  $\mu\text{L}$  の適切な溶媒 / 希釈剤を含む。列12は溶媒 / 希釈剤のみを含み、対照として機能する。低濃度系列の第一のウェルでは、200  $\mu\text{L}$  の8  $\mu\text{g}$  / mLストックが96ウェルプレートの二連の列に加えられる。2倍段階希釈液が、上述の通り作成される。

30

#### 【0107】

娘96ウェルプレートを、上述のストックプレートからBioMek FXロボットを使用してスポッティングして (3.2  $\mu\text{L}$  / ウェル)、直ちに使用しても、使用まで-70で凍結してもよい。BioMek FXロボットを使用して、解凍したプレートに好気性生物を接種できる (100  $\mu\text{L}$  体積)。接種されたプレートは積み重ねて置かれ、空のプレートで覆われる。次いで、これらのプレートは、CLSIガイドライン (米国臨床検査標準委員会、Methods for Dilution, Antimicrobial Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Sixth Edition, NCCLS document M7-A6 {ISBN 1-56238-486-4}) に従って、周囲雰囲気中で16から24時間インキュベートされる。

40

#### 【0108】

接種及びインキュベーション後に、細菌成長の程度を、暗くした部屋で、Test Reading Mirror (Dynex Technologies 220 16) を使用して、1つの照明がマイクロプロストレイの上部を直接通って照らしている状態で

50

目視により評価できる。M I C は、試験の条件下で、肉眼で見える成長を防ぐ薬物の最低濃度である。

#### 【0109】

さらに、あらゆる1種以上の本明細書に記載されるピラゾルイルグアニジン化合物を使用して、対象の  $F_1F_0$  - ATP ヒドロラーゼ関連疾患（例えば、心筋梗塞、心室肥大、冠動脈疾患、非Q波心筋梗塞、鬱血性心不全、心律動異常、不安定狭心症、慢性不安定狭心症、プリンツメタル狭心症、高血圧、間欠性跛行、末梢動脈閉塞性疾患、血栓塞栓症、脳卒中の血栓性又は血栓塞栓性症状、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、肺動脈塞栓症、脳塞栓症、栓友病、播種性血管内凝固症候群、再狭窄、心房細動、脳室拡大、アテローム動脈硬化性血管疾患、動脈硬化プラーク破裂、動脈硬化プラーク形成、移植片アテローム性動脈硬化、血管再構築アテローム性動脈硬化、癌、手術、炎症、全身性感染症、人工表面、介入性心臓病学、不動、医薬品、妊娠及び胎児消失、並びに網膜症、腎障害、及び神経障害を含む糖尿病性合併症）を治療できる。

#### 【0110】

##### 併用療法

さらに、本明細書に記載されるグアニジン化合物を、Bz - 423（米国特許第7, 144, 880号明細書及び同第7, 125, 866号明細書、米国特許出願第11/586, 097号明細書、同第11/585, 492号明細書、同第11/445, 010号明細書、同第11/324, 419号明細書、同第11/176, 719号明細書、同第11/110, 228号明細書、同第10/935, 333号明細書、同第10/886, 450号明細書、同第10/795, 535号明細書、同第10/634, 114号明細書、同第10/427, 211号明細書、同第10/217, 878号明細書、及び同第09/767, 283号明細書、並びに米国仮特許出願第60/878, 519号明細書、同第60/812, 270号明細書、同第60/802, 394号明細書、同第60/732, 045号明細書、同第60/730, 711号明細書、同第60/704, 102号明細書、同第60/686, 348号明細書、同第60/641, 040号明細書、同第60/607, 599号明細書、及び同第60/565, 788号明細書に記載されるベンゾジアゼピン化合物）、カリウムチャネル開口薬、カルシウムチャネル遮断剤、ナトリウム水素交換輸送体阻害剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノーゲン拮抗剤、利尿剤、降圧剤、ATPアーゼ阻害剤、鉍質コルチコイド受容体拮抗剤、ホスボジエステラーゼ（*phosphodiesterase*）阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、酸化防止剤、血管新生調節因子、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモン受容体調節因子、経口避妊薬、抗肥満剤、抗うつ剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍及び胃食道逆流症剤、成長ホルモン剤及び/又は成長ホルモン分泌促進因子、甲状腺ミメティクス、抗感染症剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、コレステロール/脂質降下剤、及び脂質プロファイル療法、虚血プレコンディショニング及び/又は心筋気絶を模倣する薬剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、降圧剤、抗糖尿病剤、ACE阻害剤、AT-1受容体拮抗剤、ET受容体拮抗剤、デュアルET/AII受容体拮抗剤、バソペプシダーゼ（*vasopepsidase*）阻害剤から選択される降圧剤、GPIIb/IIIaブロッカー、P2Y<sub>1</sub>及びP2Y<sub>12</sub>拮抗剤、トロンボキサン受容体拮抗剤、又はアスピリンから選択される抗血小板剤などの少なくとも1種の他の治療剤と組み合わせて、薬学的に許容できる担体又は希釈剤と共に、医薬組成物中で使用できる。

#### 【0111】

IV. 医薬組成物、製剤、並びに典型的な投与経路及び投薬上考慮すべき事項

種々の企図される医薬品及び医薬組成物の典型的な実施形態が以下に提供される。

#### 【0112】

##### A. 医薬品の調製

本発明の化合物は、細胞死の調節不全、異常な細胞成長、及び過剰増殖に関連する病態など種々の病態を治療する医薬品の調製に有用である。当業者は、多くの具体的な実施形

態を含む本明細書に記載される化合物の 1 種以上が、標準的な医薬製造手順を適用することにより調製されることを認識するだろう。そのような医薬品は、医薬分野に周知である送達方法を利用して対象に送達することができる。

#### 【0113】

##### B. 典型的な医薬組成物及び製剤

本発明のいくつかの実施形態において、組成物は単独で投与されるが、いくつかの他の実施形態において、組成物は、好ましくは、先に議論された少なくとも 1 種の有効成分 / 薬剤を固体担体と共に含むか、或いは、1 種以上の薬学的に許容できる担体及び任意選択で他の治療剤（例えば、本明細書の上記 III 項に記載されたもの）と共に含む医薬製剤中に存在する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、対象にとって有害でないという意味で「許容できる」ものでなくてはならない。

10

#### 【0114】

企図される製剤には、経口、直腸、鼻腔内、局所（経皮、頬側、及び舌下含む）、膈内、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内含む）、及び肺投与に好適なものがある。いくつかの実施形態において、製剤は、単位剤形で呈されるのが簡便であり、調剤分野に公知である任意の方法により調製できる。そのような方法には、有効成分を、1 種以上の副成分を構成する担体と合わせる工程がある。一般に、製剤は、有効成分を、液体担体若しくは微粉碎された固体担体又は両方と、均一且つ完全に合わせ（例えば、混合）、次いで、必要な場合、生成物を付形することにより調製される。

20

#### 【0115】

経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれが、好ましくは所定量の有効成分を含むカプセル、カシェ剤、又は錠剤などの個別単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして、呈され得る。他の実施形態において、有効成分は、ボラス、舐剤、又はペースト剤などとして呈される。

#### 【0116】

いくつかの実施形態において、錠剤は少なくとも 1 種の有効成分を含み、任意選択で 1 種以上の補助剤 / 担体は、それぞれの薬剤を圧縮又は成形して作られる。いくつかの実施形態において、打錠剤は、任意選択で、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）界面活性剤又は分散剤と混合された粉末又は顆粒などの自由流動形態の有効成分を、好適な機械中で圧縮して調製される。湿製錠は、好適な機械中で、不活性な液体希釈剤により湿らされた粉末化合物（例えば、有効成分）の混合物を成形して作られる。錠剤は、任意選択で、被膜しても溝を付けてもよく、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々の比率で利用してその中の有効成分の緩徐又は制御放出を与えて、所望の放出プロファイルを与えるように製剤できる。錠剤は、任意選択で、胃以外の腸の部分で放出する腸溶性コーティングを備え得る。

30

#### 【0117】

口への局所投与に好適な製剤には、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントなどの風味が付いた基剤中に有効成分を含むロゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムなどの不活性な基剤中に有効成分を含む香錠；並びに好適な液体担体中に有効成分を含む洗口液がある。

40

#### 【0118】

本発明による局所投与の医薬組成物は、任意選択で、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤、又は油剤として製剤される。代替実施形態において、局所製剤は、パッチ又は包帯若しくは有効成分及び任意選択で 1 種以上の賦形剤若しくは希釈剤を含浸させたばんそうこうなどの外傷用手当材料を含む。いくつかの実施形態において、局所製剤は、皮膚又は他の患部を通る活性薬剤の吸収又は浸透を促進する化合物を含む。そのような皮膚の浸透促進剤の例には、

50

ジメチルスルホキシド (DMSO) 及び関連する類似化合物がある。

【0119】

望まれる場合、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール並びにこれらの混合物など、2つ以上のヒドロキシル基を含むアルコールを含む。

【0120】

いくつかの実施形態において、本発明の油相乳剤は、公知の成分から、公知の方法で構成される。この相は、典型的には、唯一の乳化剤 (emulsifier) (或いは、乳化剤 (emulgent) としても知られる) を含むが、いくつかの実施形態において、この相が、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪若しくは油又は脂肪と油の両方との混合物をさらに含むことも望ましい。

10

【0121】

好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として作用するために、親油性乳化剤と共に含まれる。いくつかの実施形態において、脂肪と油の両方が含まれることも好ましい。まとめると、安定剤があってもなくても乳化剤はいわゆる乳化蠟を構成し、蠟は、油及び/又は脂肪と共に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化性軟膏基剤を構成する。

【0122】

本発明の製剤での使用に好適な乳化剤及び乳化安定剤には、ツイン60、スパン80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート、及びラウリル硫酸ナトリウムがある。

20

【0123】

医薬乳剤製剤に使われそうなほとんどの油への活性化合物/薬剤の溶解度は非常に低いので、製剤用の好適な油及び脂肪の選択は、所望の性質 (例えば、化粧性) を達成することに基づく。そのため、クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の容器からの漏れを避けるために好適な粘稠性を有する、べとつかず、他を汚さず、水で落ちる製品でなくてはならない。直鎖若しくは分岐鎖の、一塩基性若しくは二塩基性アルキルエステル、例えば、ジイソアジパート、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルなど、又はCrodamol CAPとして知られる分岐鎖エステルのブレンドが使用できるが、後者3つが好ましいエステルである。これらは、要求される性質に応じて、単独でも、組み合わせても使用できる。或いは、白色パラフィン及び/若しくは液体パラフィンなどの高融点脂質又は他の鉱油も使用できる。

30

【0124】

眼への局所投与に好適な製剤には、有効成分が好適な担体、特に薬剤用の水性溶媒中に溶解又は懸濁している点眼剤もある。

【0125】

直腸投与用の製剤は、例えば、ココアバター又はサリチラートを含む好適な基剤を有する坐剤として呈され得る。

40

【0126】

腔内投与に好適な製剤は、薬剤に加えて、適切であることが当技術分野に公知である担体を含むペッサリー、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、又はスプレー製剤として呈され得る。

【0127】

担体が固体である鼻腔内投与に好適な製剤には、例えば、約20から約500ミクロンの範囲の粒径を有する粗い粉末があり、かぎ薬を嗅ぐように、すなわち、鼻の近くに保持された散剤の容器から鼻孔を通る迅速な吸入 (例えば、強制) により投与される。担体が投与用の液体である他の好適な製剤には、鼻腔内スプレー、滴剤、ネブライザーによるエ

50

アゾール剤があるが、これらに限定されず、薬剤の水性又は油性溶液を含む。

【0128】

非経口投与に好適な製剤には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を、意図される受容者の血液と等張性にする溶質を含み得る水性及び非水性の等張性滅菌注射液；並びに懸濁化剤及び増粘剤、及びリボソーム又は化合物を血液成分又は1つ以上の器官に標的化するように設計された他の微小粒子系を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁剤がある。いくつかの実施形態において、製剤は、単位用量又は多用量密封容器、例えば、アンプル及びバイアル中に呈され／製剤され、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを要する凍結乾燥された(freeze-dried)(凍結乾燥された(lyophilized))状態で保存できる。処方箋に応じた注射液及び懸濁液は、先に記載された種類の滅菌散剤、顆粒剤、及び錠剤から調製できる。

10

【0129】

好ましい単位用量製剤は、本明細書で先に列挙された通り、薬剤の1日量、若しくは単位、1日副投与量、又はその適切な部分を含むものである。

【0130】

先に詳細に言及された成分に加え、本発明の製剤が、検討する製剤の種類を考慮して当技術分野に従来ある他の薬剤を含み得ること、例えば、経口投与に好適なものが、甘味剤、増粘剤、及び着香剤などのさらなる作用物質を含み得ることを理解されたい。本発明の薬剤、組成物、及び方法が他の好適な組成物及び療法と組み合わせられ得ることも意図される。さらに他の製剤は、任意選択で、食品添加物(好適な甘味剤、着香剤、着色剤など)、植物栄養素(例えば、亜麻仁油)、無機質(例えば、Ca、Fe、Kなど)、ビタミン類、及び他の許容できる組成物(例えば、共役リノール酸(linoleic acid))、増量剤、及び安定剤などを含む。

20

【0131】

C. 典型的な投与経路及び投薬上考慮すべき事項

例えば、リボソーム、微粒子、マイクロカプセル中のカプセル化、受容体依存性エンドサイトーシスなど、種々の送達系が公知であり、本発明の治療剤(例えば、上述の典型的な化合物)を投与するのに利用できる。送達の方法には、動脈内、筋肉内、静脈内、鼻腔内、及び経口経路があるが、これらに限定されない。具体的な実施形態において、本発明の医薬組成物を、治療を必要とする部分に局所投与することが望ましくなり得る。それは、例えば、非限定的に、手術中の局所注入、注射、又はカテーテルにより達成され得る。

30

【0132】

特定された薬剤は、標的細胞の病理学的な成長及び関連する病態をおこしやすい、又はそのリスクがある対象又は個体に投与できる。薬剤が、マウス、ラット、又はヒトの患者など対象に投与される場合、薬剤は薬学的に許容できる担体に加えられ、対象に、局所又は全身投与できる。有益に治療できる患者を特定するために、組織試料が患者から取り除かれ、薬剤に対する感受性に関して、細胞が試験される。

【0133】

治療量は経験的に決定され、治療されている病状、治療されている対象、並びに薬剤の効能及び毒性に応じて変動する。動物に送達される場合、方法は、薬剤の効能をさらに確認するのに有用である。動物モデルの一例は、MLR/MpJ-lpr/lpr(「MLR-lpr」)(Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maineから入手可能)である。MLR-lprマウスは、全身性自己免疫疾患を起こす。或いは、例えば、ヌードマウスに、約 $10^5$ から約 $10^9$ の過増殖性の癌細胞又は本明細書に定義される標的細胞を皮下接種して腫瘍成長を誘発することにより、他の動物モデルを発生させることができる。腫瘍が確立されると、本明細書に記載される化合物が、例えば、腫瘍周辺に皮下注射により投与される。腫瘍サイズの低下を決定するための腫瘍測定が、ノギスを使用して、2方向で、週に2回行われる。他の動物モデルも、必要に応じて利用できる。上述の疾患及び障害のためのそのような動物モデルは、当技術分野に周知である。

40

50



## 【0134】

いくつかの実施形態において、インビボ投与は、1つの投与量で、連続的又は間欠的に、治療のクールを通して実施される。最も効果的な投与の手段及び用量を決定する方法は、当業者に周知であり、療法に使用される組成物、療法の目的、治療される標的細胞、及び治療される対象により様々である。投与量レベル及びパターンが治療する医師により選択されて、単回又は反復投与が実施される。

## 【0135】

薬剤を投与する好適な用量製剤及び方法は、当業者により容易に決定される。好ましくは、化合物は、約0.01mg/kgから約200mg/kgで、より好ましくは約0.1mg/kgから約100mg/kgで、さらにより好ましくは約0.5mg/kgから約50mg/kgで投与される。本明細書に記載される化合物が別の薬剤（例えば、感作剤として）と共投与される場合、有効量は、薬剤が単独で使用される場合より低くなり得る。

10

## 【0136】

医薬組成物は、経口的に、鼻腔内に、非経口的に、又は吸入療法により投与でき、錠剤、ロゼンジ剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、アンプル剤、坐剤、又はエアゾール形態の形態をとり得る。それらは、水性又は非水性希釈剤中の有効成分の懸濁剤、液剤、及び乳剤、シロップ剤、顆粒剤、又は散剤の形態もとり得る。本発明の薬剤の他に、医薬組成物は、他の薬学的に活性な化合物又は本発明の複数の化合物も含み得る。

## 【0137】

より詳細には、本明細書で有効成分とも称される本発明の薬剤は、経口、直腸、鼻腔内、局所（経皮、エアゾール、頬側、及び舌下を含むがこれらに限定されない）、腔内、親の（parental）（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含むがこれらに限定されない）、及び肺を含むがこれらに限定されないあらゆる好適な経路により、療法のために投与できる。好ましい経路は、受容者の病態及び年齢、並びに治療される疾患により変わることも認識される。

20

## 【0138】

理想的には、薬剤は、疾患部位で活性化合物のピーク濃度を達成するように投与されなければならない。これは、例えば、任意選択で食塩水中にある薬剤の静脈注射によっても、例えば、有効成分を含む錠剤、カプセル、又はシロップ剤として経口投与によっても達成できる。

30

## 【0139】

薬剤の望ましい血液レベルは、疾患組織内に治療量の有効成分を与える連続注入により維持できる。各個別の治療用化合物又は薬物が単独で使用される場合に必要とされ得るよりも低い各成分の全体用量を要する治療的な組み合わせを与え、それにより有害作用を減少させる、効力のある組み合わせの使用が企図される。

## 【0140】

D. 典型的な共投与経路及び投薬上考慮すべき事項

本発明は、本明細書に記載される化合物と1種以上の追加の活性薬剤との共投与を含む方法も含む。実際に、本発明の化合物を共投与することにより従来技術の療法及び/又は医薬組成物を強化させる方法を提供することは、本発明のさらなる態様である。共投与手順において、薬剤は、同時に、連続的にも投与できる。一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、他の活性薬剤の前に投与される。医薬製剤及び投与の様式は、上述のもののいずれでもよい。さらに、2種以上の共投与される化学薬剤、生物学的薬剤、又は放射線は、それぞれ、異なる様式又は異なる製剤を利用して投与してよい。

40

## 【0141】

共投与すべき薬剤又は複数の薬剤は、治療されている病態の種類による。例えば、治療される病態が癌である場合、追加の薬剤は、化学療法剤又は放射線であり得る。治療される病態が免疫疾患である場合、追加の薬剤は免疫抑制剤又は抗炎症剤であり得る。治療される病態が慢性炎症である場合、追加の薬剤は、抗炎症剤であり得る。抗癌剤、免疫抑制

50

剤、抗炎症剤などの共投与すべき追加の薬剤は、現在臨床使用されているものを含むがそれ限定されない当技術分野の周知の薬剤のいずれでもよい。放射線治療の適切な種類及び線量の決定も、当技術分野の技量内にあるか、比較的容易に決定できる。

#### 【0142】

異常なアポトーシスと関連する種々の病態の治療は、一般的に以下の2つの主な因子により制限されている：(1)薬剤耐性の発生及び(2)公知の治療剤の毒性。特定の癌において、例えば、化学剤及び放射線療法への耐性が、アポトーシスの阻害と関連することが示されている。いくつかの治療剤は、非特異的リンパ球毒性、腎及び骨髄毒性を含む有害な副作用を有する。

#### 【0143】

本明細書に記載される方法は、これらの問題の両方に対処する。薬剤耐性は、治療効果を得るのに要する用量が増加する場合であるが、本明細書に記載される化合物を公知の薬剤と共投与することにより克服される。本明細書に記載される化合物は、標的細胞を公知の薬剤に感作する(逆も同様)ので、治療効果を得るのに必要なこれらの薬剤は少なくなる。

#### 【0144】

請求項記載の化合物の感作機能は、公知の治療剤の毒性作用に関連する問題にも対処する。公知の薬剤に毒性がある場合、全ての場合で投与される用量を制限することが望ましく、薬剤耐性により必要な用量が増えた場合特に望ましい。請求項記載の化合物が公知の薬剤と共投与される場合、それらは必要とされる用量を減少させ、それは、また、有害作用を減少させる。

#### 【実施例】

#### 【0145】

全般的に説明されている本発明は、以下の実施例を参照してより容易に理解されるだろうが、実施例は、本発明の特定の態様及び実施形態の説明の目的のみに含められており、本発明を限定しないものとする。種々の化合物を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により特性化した。利用したHPLC方法は、以下の通りである：方法A1条件は、Agilent Zorbax C-18カラム、4.6×50mm、1.8ミクロン、28、2.0mL/分、H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)中5%から95%MeCN(0.05%TFA)への5分勾配、次いで、H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)中95%MeCN(0.05%TFA)で1.5分間であった；方法A2条件は、Waters Symmetry C-18カラム、4.6×150mm、3.5ミクロン、26、2.0mL/分、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中50%MeCN(0.05%TFA)で5分、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中50%から95%MeCN(0.05%TFA)への5分勾配、次いで、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中95%MeCN(0.05%TFA)で5分間であった；方法A4条件は、Shim-pack XR-ODSカラム、3.0×50mm、2.2ミクロン、40、1.0mL/分、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中5%から100%MeCN(0.05%TFA)への4.2分勾配、次いで100%MeCN(0.05%TFA)で1分間であった；方法A5条件は、Shim-pack XR-ODSカラム、3.0×50mm、2.2ミクロン、40、1.0mL/分、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中5%から100%MeCN(0.05%TFA)への2.2分勾配、次いで100%MeCN(0.05%TFA)で1分間であった；方法A6条件は、Shim-pack XR-ODSカラム、3.0×50mm、2.2ミクロン、40、1.0mL/分、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中5%から80%MeCN(0.05%TFA)への5.3分勾配、次いで、H<sub>2</sub>O(0.05%TFA)中80%MeCN(0.05%TFA)で1.7分間であった；方法A7条件は、Phenomenex Kinetextカラム、3.0×50mm、2.6ミクロン、40、1.5mL/分、H<sub>2</sub>O(0.1%TFA)中50%から100%MeCN(0.1%TFA)への2.8分勾配、次いで100%MeCN(0.1%TFA)で1分間であった；方法A8条件は、Phenomenex Kinetextカラム、3.0×50mm、2.6ミクロン、40、1.

10

20

30

40

50

5 mL / 分、 $H_2O$  (0.1% TFA) 中の 10% から 100% MeCN (0.1% TFA) への 2 分勾配、次いで 100% MeCN (0.1% TFA) で 0.6 分間であった；及び方法 A 9 条件は、Phenomenex Kinetext カラム、 $3.0 \times 50$  mm、2.6 ミクロン、40、1.5 mL / 分、 $H_2O$  (0.1% TFA) 中 30% から 100% MeCN (0.1% TFA) への 2.5 分勾配、次いで 100% MeCN (0.1% TFA) で 1 分間であった。句「MeCN (0.05% TFA)」は当技術分野で認識されており、0.05% v/v トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルを指す。句「MeCN (0.1% TFA)」は当技術分野で認識されており、0.1% v/v トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルを指す。句「 $H_2O$  (0.1% TFA)」は当技術分野で認識されており、0.1% v/v トリフルオロ酢酸を含む水を指す。句「 $H_2O$  (0.05% TFA)」は当技術分野で認識されており、0.05% v/v トリフルオロ酢酸を含む水を指す。

10

## 【0146】

## 実施例 1 - ピラゾリルグアニジン化合物の調製

ピラゾリルグアニジン化合物を製造する典型的で一般的な合成手順を、具体的なピラゾリルグアニジン化合物、N - ( ( (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) アミノ ) ( (4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ ) メチレン ) - 3, 4 - ジフルオロベンズアミドを製造する典型的な合成手順と共に、以下に説明する。

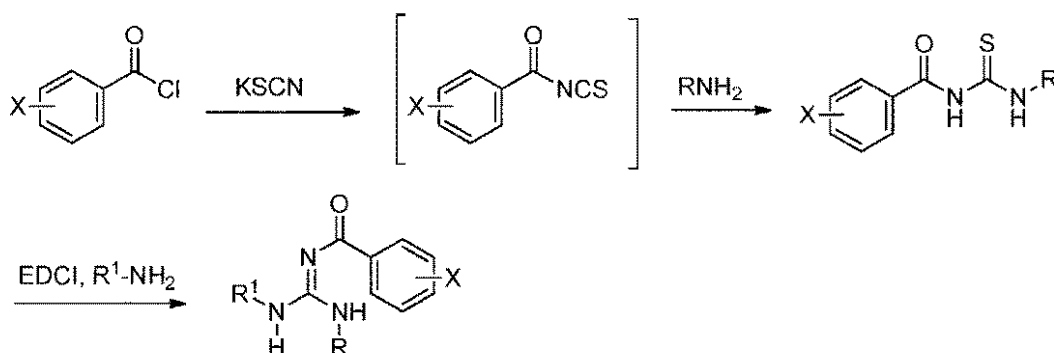
20

## 【0147】

## パート I : ピラゾリルグアニジン (Guandine) 化合物を製造する一般的な方法

## 【化 13】

スキーム 2



30

第一の工程で、必要な酸クロリドを、有機溶媒中でチオシアン酸カリウムと合わせ、この混合物を周囲温度で約 30 から 240 分間攪拌する。第一のアミンを加え（ニート又は有機溶媒溶液のいずれかで）、反応が完了又はほぼ完了するまで攪拌を続ける（典型的には 30 分から 18 時間）。生じたチオウレアは、有機層の濃縮により得ることができるが、より一般的には、水を反応混合物に加えて沈殿させ、濾過により回収する。

40

## 【0148】

チオウレア及び適切な第二のアミン ( $R^1 - NH_2$ ) を、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、又はジメチルホルムアミドなどの極性有機溶媒に周囲温度で溶解させて、混合物を形成する。この混合物に、1 - エチル - 2', 2' - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩を加え、反応混合物のアリコートで HPLC 分析により反応が完了したようになるまで、生じた混合物を攪拌する。典型的な反応時間は、30 分から 12 時間の範囲であり、反応混合物を加熱して（例えば、およそ 50 ~ 60 に）反応を加速できる。HPLC 分析により反応が完了しているようであれば、反応混合物を有機溶媒（酢酸エチルなど）で希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、有機層を適切な乾燥剤で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。必要な場合、所望の生成物をクロマトグラフィーにより精製できる。いくつかの場合で、抽出の後処理を省略して、粗製の反応混合物を直接シ

50

リカゲル上で濃縮し、生成物をクロマトグラフィーにより単離できる。

【0149】

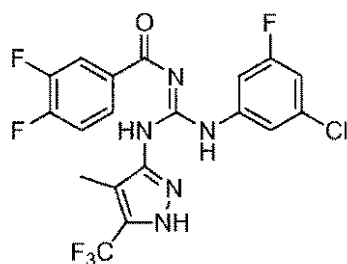
アニリンを含む多くのアミンは、商業的供給源から容易に入手可能か、文献に記載される合成手順を利用して調製できる。N - 置換ピラゾリル - アミンの調製のための必要なヒドラジンは、例えば、国際公開第 2011/146594 号及び国際公開第 2011/124930 号各パンフレットに記載されているものなどの文献方法に従って調製できる。アシルグアニジン化合物を調製する追加の手順は、例えば、国際公開第 2009/036175 号、国際公開第 2010/030891 号、国際公開第 2012/078867 号、国際公開第 2012/078869 号、及び国際公開第 2012/078874 号各パンフレットに記載されている。

10

【0150】

パート I I : ピラゾリルグアニジン化合物、N - ( ( ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) アミノ ) ( ( 4 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) アミノ ) メチレン ) - 3 , 4 - ジフルオロベンズアミド ( 化合物 1 ) を調製する典型的な合成手順

【化 1 4】

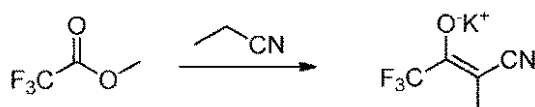


(1)

20

工程 A : エノラート塩を調製する代表的な手順

【化 1 5】



30

カリウム ( Z ) - 3 - シアノ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 2 - エン - 2 - オラート

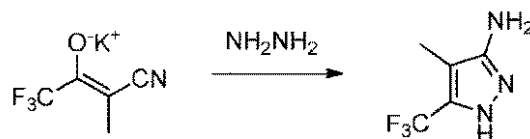
1 M のカリウム *tert* - ブトキシドの THF 溶液 ( 164 mL 、 164 mmol ) に、エチル 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセタート ( 15.7 mL 、 156 mmol ) を 0 で加えた。プロピオニトリルを、反応混合物に、0 で滴加した。生じた溶液を室温で一晩攪拌し、次いで真空下で濃縮した。生じた生成物をさらに精製せず使用した。

【0151】

40

工程 B : ピラゾール形成の代表的な手順

【化 1 6】



4 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

エタノール ( 240 mL ) 中のカリウム ( Z ) - 3 - シアノ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - ブタ - 2 - エン - 2 - オラート ( 29.5 g 、 156 mmol ) に、酢酸 ( 11.2

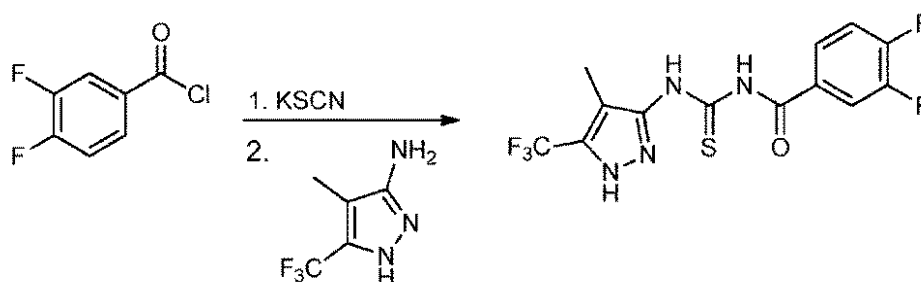
50

g、187 mmol)を加え、それに続いてヒドラジン(1.0 g、31.4 mmol)を室温で加えた。この溶液を1日70℃に加熱し、次いで薄茶色スラッジに濃縮した。この残渣を酢酸エチルに再溶解させ、活性炭水素ナトリウム水溶液で洗浄し、それに続いてブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、再濃縮し、最低量のジエチルエーテル(約70 mL)に溶解させ、ヘキサン(約250 mL)でゆっくりと希釈した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過すると、標記化合物を茶色の固体として与えた。HPLC: 保持時間2.42分; (254 nm) (25~95% MeCN/水; 2 mL/分; 0.1% TFA; Symmetry C18 2.5 μm; 4.6 × 150 mm)。

【0152】

工程C: チオウレア形成の代表的手順

【化17】



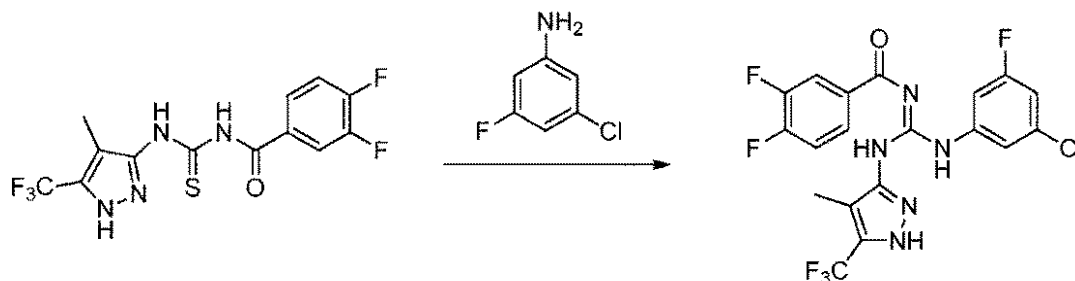
3,4-ジフルオロ-N-((4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモチオイル)ベンズアミド

3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド(2 g、11.33 mmol)をアセトニトリル(30 mL)に溶解させ、チオシアン酸カリウム(1.21 g、12.46 mmol)を一度に加えた。沈殿物が形成した。混合物を室温で50分間攪拌し、次いで、4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン(1.87 g、11.33 mmol)を加えた。この溶液を、さらに45分間室温で攪拌した。水(90 mL)を加え、混合物を5分間攪拌し、次いで濾過し、パッドを水ですすぐと、黄褐色の固体を与え、真空中で乾燥させた。生じた固体をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけると、標記化合物を薄い黄褐色の固体として与えた(3.84 g)。

【0153】

工程D: 置換アニリンをチオウレアにカップリングする代表的な手順

【化18】



N-((3-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)((4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチレン)-3,4-ジフルオロベンズアミド

3,4-ジフルオロ-N-((4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモチオイル)ベンズアミド(1.9 g、5.2 mmol)と3-クロロ-5-フルオロアニリン(0.84 g、5.73 mmol)をTHF(20 mL)中で合わせ、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.1 g、5.73 mmol)を加えた。この混合物を2時間50℃に温め、次いで放冷した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で2回、次いでブラインで1回

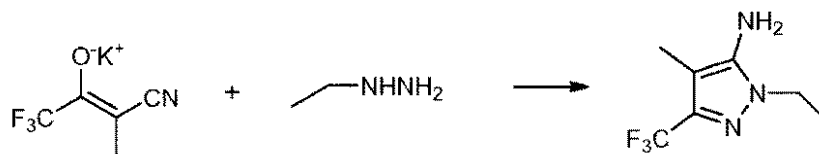
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサン中 5 ～ 15 % 酢酸エチルで溶離させるシリカゲルのクロマトグラフィーにより、黄色の油が与えられ、それを 50 の真空オーブン中で乾燥させると、黄色の固体を与えた。この固体を、室温のジエチルエーテル（約 20 mL）中で攪拌し、次いで濾過し、ヘキサン中 20 % エーテルですすぐと、生成物を白色の固体として与えた（1 g、2.1 mmol）。HPLC（方法 A1）：保持時間は 7.01 分であった；MS：計算値 = 475.78；観測値 474.21（ネガティブモード）。

【0154】

実施例 2 - 1 - エチル - 4 - メチル - 3 - （トリフルオロメチル） - 1H - ピラゾール - 5 - アミンの調製

10

【化 19】



カリウム（Z） - 3 - シアノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタ - 2 - エン - 2 - オラート（1 g、5.29 mmol）及びエチルヒドラジンシュウ酸塩（0.79 g、5.29 mmol）を、エタノール（18 mL）中で懸濁させ、室温で 7 日間攪拌した。生じた混合物を濾過し、濾液をシリカゲル上に濃縮し、クロマトグラフィーにかけると、標記化合物（0.38 g）を与えた。

20

【0155】

実施例 3 - 追加のピラゾリルグアニジン化合物及び特性化データ

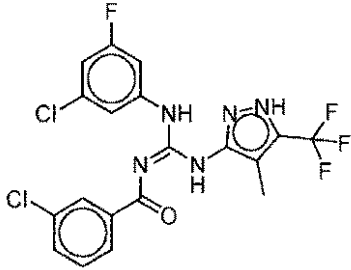
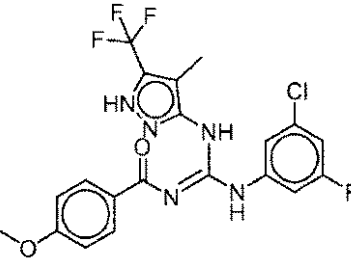
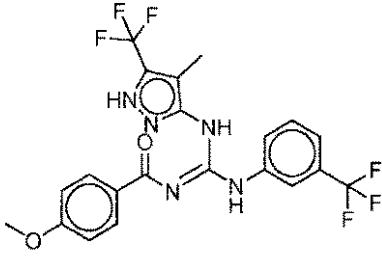
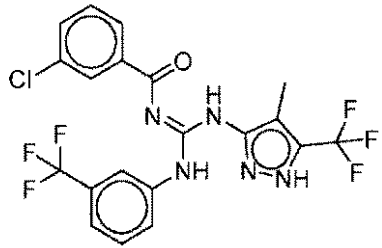
以下の表 2 の化合物を、上述の手順に基づいて調製した。出発物質は、商業的供給源から得ることも、市販の物質から容易に調製することもできる。さらに、典型的な化合物を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び / 又は質量分析法（MS）により特性化した。他に示されない限り、表 2 中の質量スペクトルデータは、ポジティブイオンモードでエレクトロスプレーイオン化を利用して集めた。HPLC 方法及び保持時間を、質量スペクトルデータと共に、以下の表 2 に与える。典型的な化合物の <sup>1</sup>H 核磁気共鳴データを以下の表 3 に与える。記号「NA」は、データが利用できなかったことを示す。

30

【0156】

【表 6】

表2

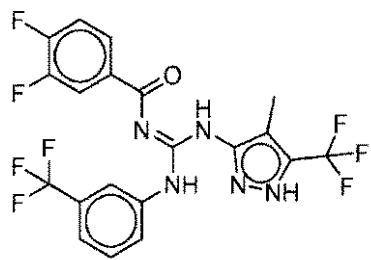
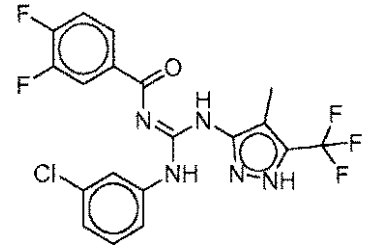
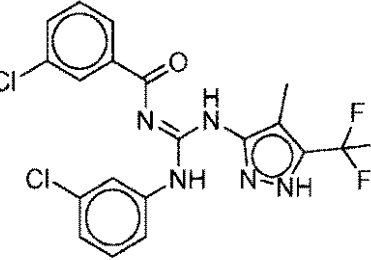
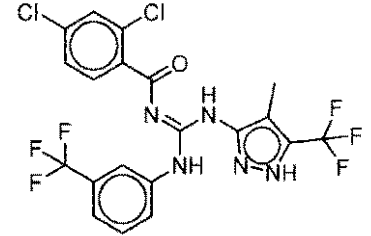
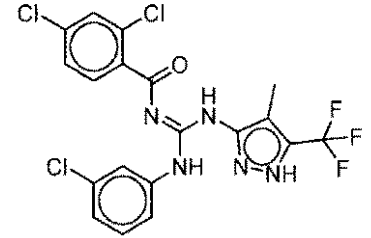
| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z) | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|------------|---------------------|
| A-1       |    | 474.24                 | 474, 476    | A2         | 7.84                |
| A-2       |   | 469.82                 | 470, 472    | A4         | 4.530               |
| A-3       |  | 485.38                 | 486         | A5         | 2.759               |
| A-4       |  | 489.8                  | 490, 492    | A4         | 4.480               |

10

20

30

【表 7】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z)      | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|------------|---------------------|
| A-5       |    | 491.34                 | 492              | A5         | 2.824               |
| A-6       |    | 457.78                 | 458, 460         | A5         | 2.827               |
| A-7       |   | 456.25                 | 456, 458,<br>460 | A4         | 4.465               |
| A-8       |  | 524.25                 | 524, 526         | A5         | 2.263               |
| A-9       |  | 490.69                 | 490, 492,<br>494 | A6         | 6.072               |

【 0 1 5 8 】

10

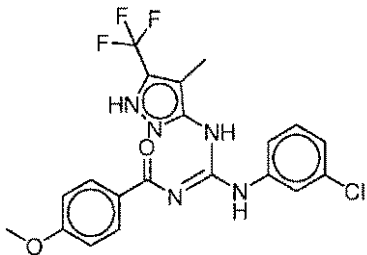
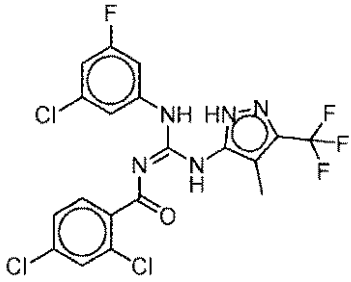
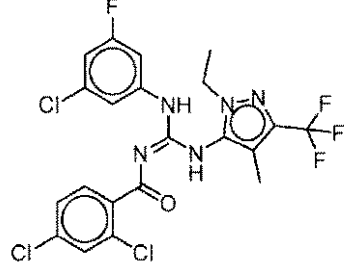
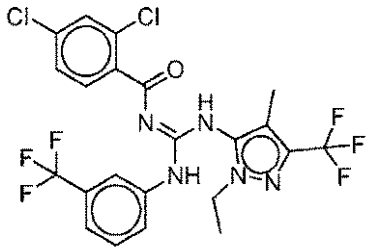
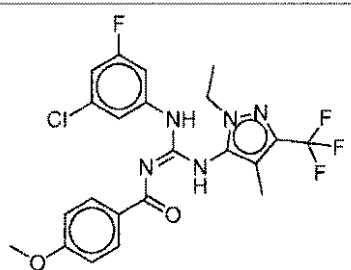
20

30

40



【表 8】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z)      | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|------------|---------------------|
| A-10      |    | 451.83                 | 452, 454         | A5         | 2.712               |
| A-11      |    | 508.68                 | 508, 510,<br>512 | A5         | 2.574               |
| A-12      |   | 536.74                 | 536, 538,<br>540 | A4         | 4.116               |
| A-13      |  | 552.3                  | 552, 554         | A5         | 2.380               |
| A-14      |  | 497.87                 | 498, 500         | A5         | 2.370               |

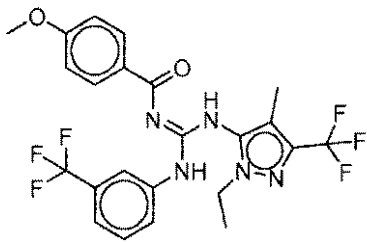
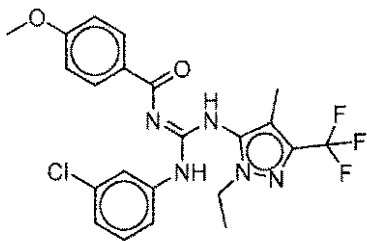
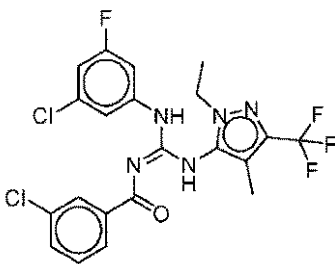
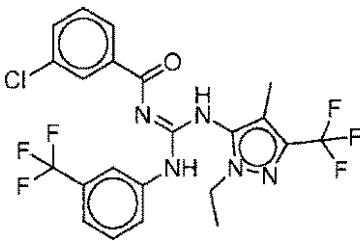
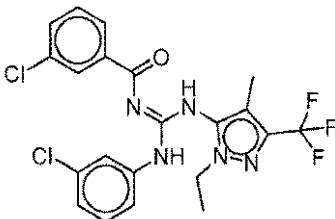
10

20

30

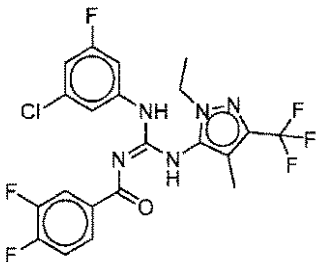
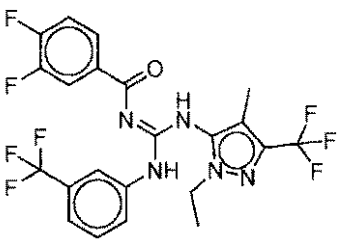
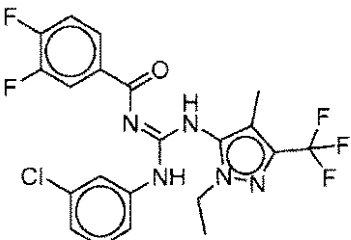
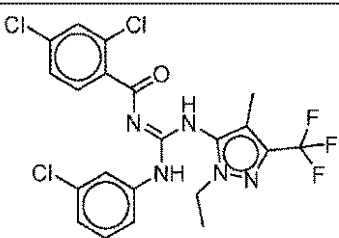
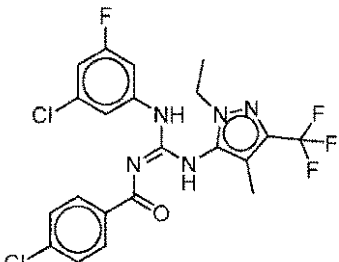
40

【表 9】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z) | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|------------|---------------------|
| A-15      |    | 513.44                 | 514         | A5         | 2.364               |
| A-16      |    | 479.88                 | 480, 482    | A5         | 2.352               |
| A-17      |   | 502.29                 | 502, 504    | A5         | 2.531               |
| A-18      |  | 517.85                 | 518, 520    | A5         | 2.475               |
| A-19      |  | 484.3                  | 484, 486    | A5         | 2.371               |

【 0 1 6 0 】

【表 10】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z)      | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|------------|---------------------|
| A-20      |    | 503.83                 | 504, 506         | A5         | 1.629               |
| A-21      |    | 519.39                 | 520              | A5         | 2.327               |
| A-22      |   | 485.84                 | 486, 488         | A5         | 2.310               |
| A-23      |  | 518.75                 | 518, 520,<br>522 | A5         | 2.480               |
| A-24      |  | 502.29                 | 502, 504         | A5         | 2.760               |

10

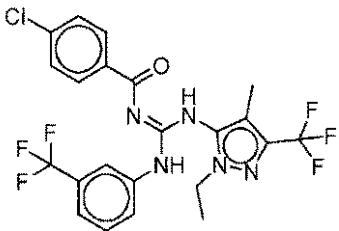
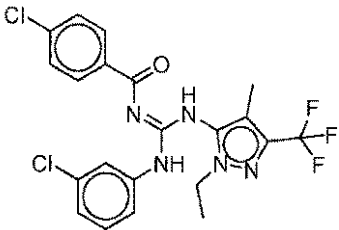
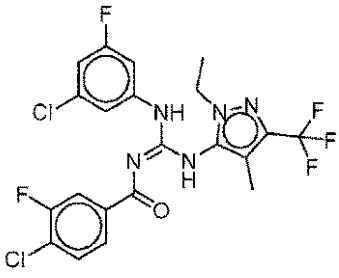
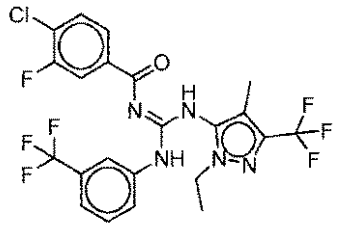
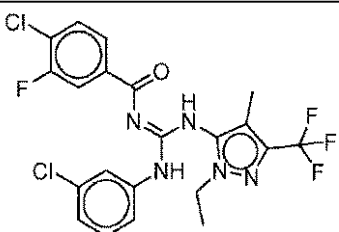
20

30

40

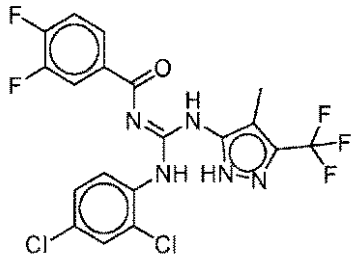
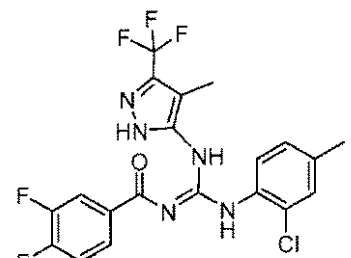
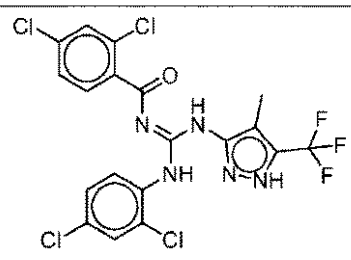
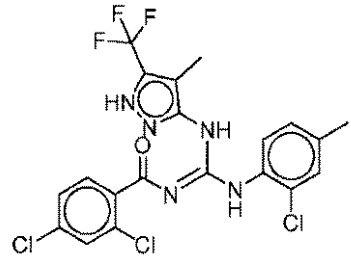
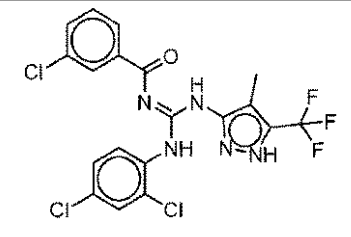
【0161】

【表 1 1】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z) | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|------------|---------------------|
| A-25      |    | 517.85                 | 518, 520    | A5         | 2.464               |
| A-26      |    | 484.3                  | 484, 486    | A5         | 2.718               |
| A-27      |   | 520.28                 | 520, 522    | A5         | 2.849               |
| A-28      |  | 535.85                 | 536, 538    | A5         | 2.504               |
| A-29      |  | 502.29                 | 502, 504    | A5         | 2.820               |

【 0 1 6 2 】

【表 1 2】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z)      | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|------------|---------------------|
| A-30      |    | 492.23                 | 492, 494         | A5         | 2.605               |
| A-31      |    | 471.81                 | 472, 474         | A7         | 1.970               |
| A-32      |   | 525.14                 | 524, 526,<br>528 | A7         | 2.744               |
| A-33      |  | 504.72                 | 504, 506         | A8         | 2.092               |
| A-34      |  | 490.69                 | 490, 492,<br>494 | A5         | 2.704               |

10

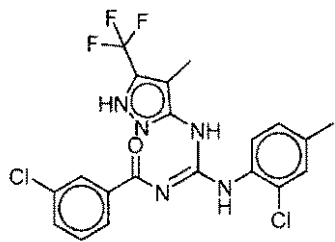
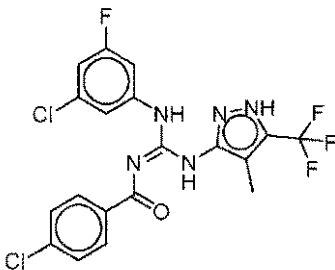
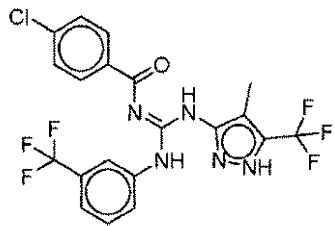
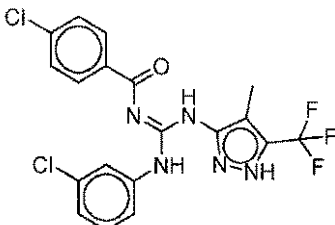
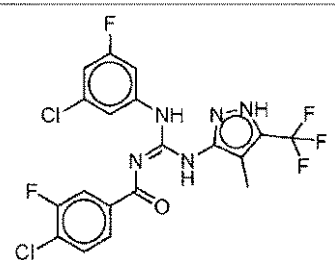
20

30

40

【 0 1 6 3 】

【表 13】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z) | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|------------|---------------------|
| A-35      |    | 470.28                 | 470, 472    | A9         | 2.341               |
| A-36      |    | 474.24                 | 474, 476    | A5         | 2.909               |
| A-37      |   | 489.8                  | 490, 492    | A5         | 2.408               |
| A-38      |  | 456.25                 | 456, 458    | A5         | 2.567               |
| A-39      |  | 492.23                 | 492, 494    | A5         | 2.912               |

10

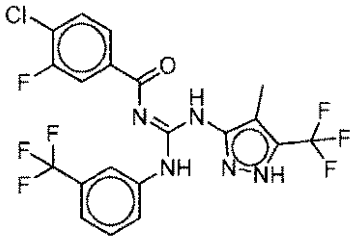
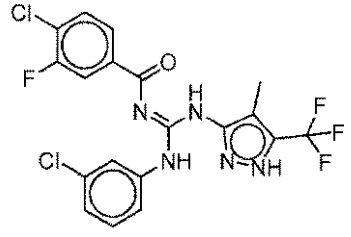
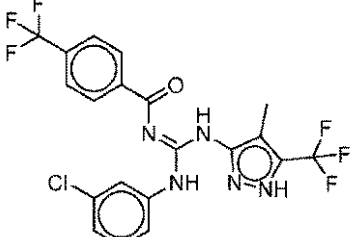
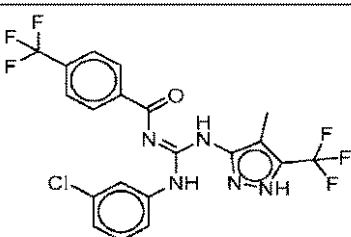
20

30

40

【 0 1 6 4 】

【表 1 4】

| 化合物<br>番号 | 化学構造                                                                                | 計算された<br>MW<br>(g/mol) | MS<br>(m/z)    | HPLC<br>方法 | HPLC<br>保持<br>時間(分) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|------------|---------------------|
| A-40      |    | 507.79                 | 508, 510       | A6         | 3.790               |
| A-41      |    | 474.24                 | 474, 476       | A8         | 2.124               |
| A-42      |   | 489.8                  | 488 (neg mode) | A2         | 6.75                |
| A-43      |  | 507.79                 | 506            | A2         | 7.4                 |

10

20

30

【 0 1 6 5 】

【表 1 5】

表 3

| 化合物<br>番号 | NMR 溶媒                      | <sup>1</sup> H NMR 共鳴データ (δ)                                                                                   |
|-----------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-1       | DMSO-d <sub>6</sub>         | 12.84 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.8-7.5 (m, 5H), 7.05 (m, 1H), 1.79 (s, 3H).         |
| A-2       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.47 (s, 3H), 7.85 (br s, 2H), 7.24-6.99 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H)                               |
| A-3       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.37 (br s, 3H), 8.00-7.49 (m, 6H), 7.40-7.01 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.14 (br s, 3H)                          |
| A-4       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.64 (br s, 3H), 8.15-7.37 (m, 8H), 2.00 (vbr s, 3H)                                                          |
| A-5       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.10 (br s, 3H), 8.13-7.29 (m, 7H), 2.03 (br s, 3H)                                                           |
| A-6       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.64 (br s, 3H), 8.06-7.05 (m, 7H), 2.04 (br s, 3H)                                                           |
| A-7       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 8.20-7.03 (m, 8H), 2.02 (br s, 3H)                                                                             |
| A-8       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.19 (br s, 1H), 10.11 (br s, 2H), 7.93-7.41 (m, 7H), 2.25 (br s, 3H)                                         |
| A-9       | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.37 (br s, 3H), 7.85-7.27 (m, 7H), 2.26 (br s, 3H)                                                           |
| A-10      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.88 (br s, 3H), 8.01-6.90 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 2.02 (br s, 3H)                                             |
| A-11      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.32 (br s, 3H), 7.80-7.01 (m, 6H), 2.22 (br s, 3H)                                                           |
| A-12      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.49 (br s, 2H), 7.70-6.75 (m, 6H), 4.20-4.09 (m, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.45 (t, 3H)                          |
| A-13      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.70 (br s, 2H), 7.68-7.25 (m, 6H), 4.15-4.07 (m, 2H), 1.94 (br s, 3H), 1.27 (t, 3H)                          |
| A-14      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.64 (br s, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.08-6.72 (m, 5H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.29 (t, 3H) |

10

20

30

40

【 0 1 6 6 】



【表 1 6】

| 化合物<br>番号 | NMR 溶媒                      | <sup>1</sup> H NMR 共鳴データ (δ)                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-15      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.76 (br s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.57-7.23 (m, 4H),<br>7.05 (d, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.91<br>(s, 3H), 1.41 (t, 3H) |
| A-16      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.95 (br s, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.26-6.90 (m, 6H),<br>4.10-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.44 (t,<br>3H)               |
| A-17      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.48 (br s, 2H), 8.04-7.52 (m, 4H), 7.07-6.75 (m,<br>3H), 4.16-4.09 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (t, 3H)                           |
| A-18      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.08 (br s, 2H), 8.03-7.25 (m, 8H), 4.13 (q, 2H),<br>1.93 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)                                                   |
| A-19      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.04 (br s, 2H), 8.03-6.94 (m, 8H), 4.10 (q, 2H),<br>1.95 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)                                                   |
| A-20      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.48 (br s, 2H), 7.98-6.73 (m, 6H), 4.10 (q, 2H),<br>1.97 (s, 3H), 1.46 (t, 3H)                                                   |
| A-21      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.33 (br s, 2H), 8.00-7.23 (m, 7H), 4.08 (q, 2H),<br>1.91 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)                                                   |
| A-22      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.88 (br s, 2H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.45-6.93 (m,<br>5H), 4.10 (q, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)                                |
| A-23      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.49 (br s, 2H), 7.69-6.92 (m, 7H), 4.12 (q, 2H),<br>1.97 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)                                                   |
| A-24      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.81 (br s, 2H), 8.01-6.73 (m, 7H), 4.09 (q, 2H),<br>1.97 (s, 3H), 1.46 (t, 3H)                                                   |
| A-25      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.39 (br s, 2H), 8.05-7.22 (m, 8H), 4.06 (q, 2H),<br>1.90 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)                                                   |
| A-26      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.89 (br s, 2H), 8.08-6.91 (m, 8H), 4.06 (q, 2H),<br>1.93 (s, 3H), 1.45 (t, 3H)                                                   |
| A-27      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 9.02 (br s, 2H), 7.90-6.76 (m, 6H), 4.10 (q, 2H), 1.98<br>(s, 3H), 1.47 (t, 3H)                                                    |

10

20

30

40

【 0 1 6 7 】

【表 17】

| 化合物<br>番号 | NMR 溶媒                      | <sup>1</sup> H NMR 共鳴データ (δ)                                                 |
|-----------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| A-28      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 9.88 (br s, 2H), 7.89-6.91 (m, 7H), 4.10 (q, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.27 (t, 3H) |
| A-29      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 9.60 (br s, 2H), 7.91-6.93 (m, 7H), 4.09 (q, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (t, 3H) |
| A-30      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.44 (br s, 1H), 10.10 (br s, 2H), 8.00-7.23 (m, 6H), 2.05 (br s, 3H)       |
| A-31      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.09 (br s, 3H), 7.88-6.88 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (br s, 3H)           |
| A-32      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 9.93 (br s, 3H), 7.81-6.90 (m, 6H), 2.28 (br s, 3H)                          |
| A-33      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.39 (br s, 3H), 7.75-6.90 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.28-1.96 (m, 3H)         |
| A-34      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.41 (br s, 3H), 8.12-7.26 (m, 7H), 2.05 (br s, 3H)                         |
| A-35      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.64 (br s, 3H), 8.05-7.16 (m, 7H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H)           |
| A-36      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.73 (br s, 3H), 7.91-6.93 (m, 7H), 2.15 (br s, 3H)                         |
| A-37      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.89 (br s, 3H), 7.90-7.37 (m, 7H), 2.01 (br s, 3H)                         |
| A-38      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.20 (br s, 3H), 7.90-7.07 (m, 8H), 2.02 (br s, 3H)                         |
| A-39      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 9.88 (br s, 3H), 7.89-6.91 (m, 6H), 2.11 (s, 3H)                             |
| A-40      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 10.15 (br s, 3H), 7.94-7.32 (m, 7H), 2.02 (br s, 3H)                         |
| A-41      | TFA-d を含む CDCl <sub>3</sub> | 11.03 (br s, 3H), 7.80-7.05 (m, 7H), 2.03 (br s, 3H)                         |

10

20

30

40

## 【0168】

実施例 4 - F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> - ATPアーゼの阻害の分析

上記実施例に記載の典型的な化合物を、化合物が ATP 合成を阻害する能力を測定することにより、F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> - ATPアーゼに対する活性に関して試験した。さらに、ラモス細胞中での細胞傷害性に関して化合物を試験した。生物学的活性試験の結果を以下の表 4 に示す。ATP 合成における F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> - ATPアーゼ活性の阻害及びラモス細胞中の細胞傷害性を、K. M. Johnson et al. Chemistry & Biology 2005, 12, 485 - 496 に記載の手順に従って測定した。

## 【0169】

【表 18】

表 4

| 化合物<br>番号 | ATP 合成<br>IC <sub>50</sub> (μM) | ラモス細胞<br>EC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|
| 1         | <10                             | <10                            |
| A-1       | <10                             | <10                            |
| A-2       | <10                             | <10                            |
| A-3       | <10                             | <10                            |
| A-4       | <10                             | <10                            |
| A-5       | <10                             | <10                            |
| A-6       | <10                             | <10                            |
| A-7       | <10                             | <10                            |
| A-8       | <10                             | <10                            |
| A-9       | <10                             | <10                            |
| A-10      | <10                             | <10                            |
| A-11      | <10                             | <10                            |
| A-12      | <10                             | <10                            |
| A-13      | <10                             | <10                            |
| A-14      | <10                             | <10                            |
| A-15      | <10                             | <10                            |
| A-16      | <10                             | <10                            |
| A-17      | <10                             | <10                            |
| A-18      | <10                             | <10                            |
| A-19      | <10                             | <10                            |
| A-20      | <10                             | <10                            |
| A-21      | <10                             | <10                            |
| A-22      | <10                             | <10                            |

10

20

30

40

【0170】

【表 19】

| 化合物<br>番号 | ATP 合成<br>IC <sub>50</sub> (μM) | ラモス細胞<br>EC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|
| A-23      | <10                             | <10                            |
| A-24      | <10                             | <10                            |
| A-25      | <10                             | <10                            |
| A-26      | <10                             | <10                            |
| A-27      | <10                             | <10                            |
| A-28      | <10                             | <10                            |
| A-29      | <10                             | <10                            |
| A-30      | <10                             | <10                            |
| A-31      | <10                             | <10                            |
| A-32      | <10                             | <10                            |
| A-33      | <10                             | <10                            |
| A-34      | <10                             | <10                            |
| A-35      | <10                             | <10                            |
| A-36      | <10                             | <10                            |
| A-37      | <10                             | <10                            |
| A-38      | <10                             | <10                            |
| A-39      | <10                             | <10                            |
| A-40      | <10                             | <10                            |
| A-41      | <10                             | <10                            |
| A-42      | <10                             | <10                            |
| A-43      | <10                             | <10                            |

10

20

30

## 【0171】

## 実施例 5 - 化合物の血液血漿レベルの分析

典型的な化合物を、動物（すなわちマウス又はラット）に経口投与し、次いで、設定された時点で血液試料を動物から採取し、血液試料中の試験化合物の量に関して分析した。実験手順及び結果を以下に説明する。

40

## 【0172】

## パート I - 実験手順

## 化合物調製

試験化合物を含む脂肪乳剤を、最初に、試験化合物を 1 : 4 の Labrafil M1944 : Soluto1 に溶解させ、次いで、水中 0.5 % カルボキシメチルセルロースを激しく攪拌しながら加えて調製し、5 : 20 : 75 の Labrafil : Soluto1 : 0.5 % CMC 水溶液の最終比率を得た。脂肪乳剤中の試験化合物の濃度は 2 mg / mL であった。このアッセイで分析する試験化合物を以下の表 5 A 及び 5 B に示す。

50

## 【0173】

## 投薬及び採血

動物（マウス又はラット）に、5 mL / Kg の投薬溶液を使用して、強制経口投与により投薬した。動物の背側中足静脈（マウス）又は頸静脈（ラット）から、投与後30分、1時間、2時間、4時間、8時間、及び24時間に採血した。試験化合物1及びB-1をマウスに投与した。試験化合物A-1及びB-2をラットに投与した。

## 【0174】

## 血液処理及び生体分析

分析物のストック溶液を60%アセトニトリルの水溶液で希釈することにより、所望の連続濃度の使用溶液を得た。10、20、50、100、500、1000、5000、及び10000 ng / mLの使用溶液の5 µLアリコート、50 µLのブランク血漿に加えて、総体積55 µLで1～1000 ng / mL（1、2、5、10、50、100、500、1000 ng / mL）の校正標準を得た。

10

## 【0175】

3 ng / mL（低1）、5 ng / mL（低2）、50 ng / mL（中）、及び800 ng / mL（高）の4つの品質管理試料を、校正曲線に使用したものは独立に調製した。これらのQC試料を、校正標準と同様に、分析の日に調製した。

## 【0176】

55 µLの標準、55 µLのQC試料、及び55 µLの未知試料を、タンパク質の沈澱のために、それぞれ200 µLのアセトニトリルに加えた。次いで、試料を、セ氏4度で30秒間ボルテックスにかけた。セ氏4度での遠心分離（すなわち、15000 rpmで5分間）の後、上清の20 µLアリコートをLC / MSにより分析した。未知試料を標準と比べて、各試料の試験化合物濃度を得た。

20

## 【0177】

## パートII - 結果

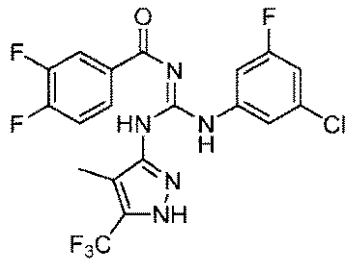
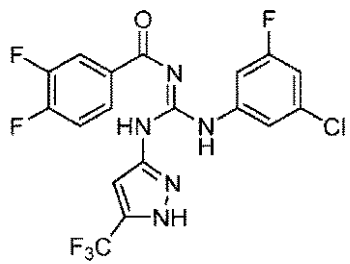
アッセイの結果を、以下の表5A及び5Bに与える。これらの結果は、試験動物において、C-メチル-ピラゾリル1が、1593 ng / mLのCmaxを有したのに対して、参照化合物B-1が609 ng / mLのCmaxを有したことを示す。また、結果は、試験動物において、C-メチル-ピラゾリルA-1が1435 ng / mLのCmaxを有したのに対して、参照化合物B-2が541 ng / mLのCmaxを有したことを示す。したがって、C-メチル-ピラゾリル化合物1及びA-1は、ピラゾリル基上の対応するC-メチルを欠く参照化合物B-1及びB-2よりも高いCmaxを有した。同様に、AUCは、ピラゾリル基上の対応するC-メチルを欠く参照化合物B-1及びB-2よりも、C-メチル-ピラゾリル化合物1及びA-1では高かった。

30

## 【0178】

【表 2 0】

表5A

| 試験化合物<br>(化合物番号)                                                                                 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub> (ng,h/mL) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <br>(1)         | 1,593                    | 8,755                         |
| <br>(参照化合物B-1) | 609                      | 4,534                         |

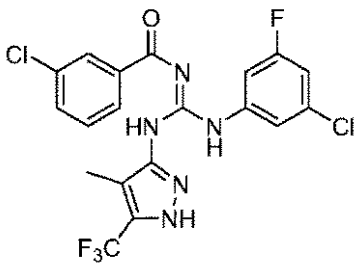
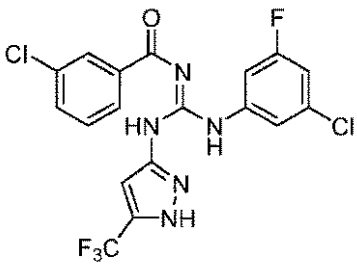
10

20

【 0 1 7 9 】

【表 2 1】

表5B

| 試験化合物<br>(化合物番号)                                                                                 | Cmax (ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|
| <br>(A-1)       | 1435         | 10,505                        |
| <br>(参照化合物B-2) | 541          | 5,480                         |

10

20

## 【0180】

引用による組み込み

本明細書に言及された特許文書及び科学記事のそれぞれの開示全体は、全ての目的のため引用により組み込まれる。

30

## 【0181】

等価物

本発明は、その趣旨又は基本的な特徴から逸脱せずに、他の具体的な形態で具体化できる。したがって、前記実施形態は、あらゆる点で、本明細書に記載される本発明を限定するのではなく説明的であるとみなすべきである。そのため、本発明の範囲は、前記説明よりも、添付される特許請求の範囲により示され、請求項の同等性の意味及び範囲内にある変化は全て、本発明に包含されるものとする。

## 【 国 際 調 査 報 告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  | International application No.<br>PCT/US2014/069453 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>C07D 231/38 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)</b><br><b>A61P 31/04 (2006.01)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| CAS Registry & C.Aplus: substructure search based on compounds of claim 1                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| C.Aplus: applicant search                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| Google: inventor search                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                     | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                               | Relevant to claim No.                              |
|                                                                                                                                                                                               | Documents are listed in the continuation of Box C                                                                                                                                                                                                |                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                      | "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                                              |                                                    |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                                     | "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                                                                     |                                                    |
| "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)                       | "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 |                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                  | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |                                                    |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| Date of the actual completion of the international search<br>23 March 2015                                                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>23 March 2015                                                                                                                                                                              |                                                    |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br><br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaustralia.gov.au                                      | Authorised officer<br><br>Marica Nikac<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. 0262832087                                                                                                           |                                                    |



| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                           |                                                                                                                                                          | International application No. |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                          | PCT/US2014/069453             |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                       | Relevant to claim No.         |
| X                                                     | WO 2012/078874 A1 (LYCERA CORPORATION) 14 June 2012<br>Abstract; Sections I, II, III, IV, pages 17-20, 42-44, 48-53; paragraphs [0014]-[0015],<br>page 4 | 1-18, 20-36, 38-46            |
| A                                                     | WO 2012/078867 A2 (LYCERA CORPORATION) 14 June 2012<br>Abstract; Sections II, III, IV, V, pages 16-20, 32-34, 38-43; paragraph [0078], page 19           | 1-36, 38-46                   |
| A                                                     | WO 2012/078869 A1 (LYCERA CORPORATION) 14 June 2012<br>Abstract; Sections I, II, III, IV, pages 16-19, 31-33, 37-41                                      | 1-36, 38-46                   |
| P,A                                                   | WO 2013/185048 A2 (LYCERA CORPORATION) 12 December 2013<br>Abstract; Formula I, pages 19-20                                                              | 1-36, 38-46                   |
| P,A                                                   | WO 2013/185045 A1 (LYCERA CORPORATION) 12 December 2013<br>Abstract; Formula I, pages 19-20                                                              | 1-36, 38-46                   |
|                                                       |                                                                                                                                                          |                               |

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/069453

**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:  
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☒ Claims Nos.: 37  
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:  
**See Supplemental Box**
3. ☐ Claims Nos.:  
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.

Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                  | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/US2014/069453             |                  |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                  |                               |                  |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                  | Patent Family Member/s        |                  |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date | Publication Number            | Publication Date |
| WO 2012/078874 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 June 2012     | AU 2011338309 A1              | 11 Jul 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2820065 A1                 | 14 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 103476252 A                | 25 Dec 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2648511 A1                 | 16 Oct 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2014505033 A               | 27 Feb 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2013006446 A               | 26 Sep 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2013324536 A1              | 05 Dec 2013      |
| WO 2012/078867 A2                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 June 2012     | AU 2011338302 A1              | 11 Jul 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2820035 A1                 | 14 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 102545303 A                | 04 Jul 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 102545303 B                | 24 Sep 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2463139 A2                 | 13 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2648736 A2                 | 16 Oct 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2012125142 A               | 28 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 5432233 B2                 | 05 Mar 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | TW 201223793 A                | 16 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | TW I453135 B                  | 21 Sep 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2012146582 A1              | 14 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2013331392 A1              | 12 Dec 2013      |
| WO 2012/078869 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 June 2012     | AU 2011338304 A1              | 11 Jul 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CA 2820044 A1                 | 14 Jun 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | CN 103458886 A                | 18 Dec 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 2648710 A1                 | 16 Oct 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2014505032 A               | 27 Feb 2014      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | MX 2013006398 A               | 02 Dec 2013      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2014051727 A1              | 20 Feb 2014      |
| WO 2013/185048 A2                                                                                                                                                                                                                                                     | 12 December 2013 |                               |                  |
| WO 2013/185045 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 12 December 2013 |                               |                  |
| End of Annex                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                               |                  |
| Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.<br>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)                                                                                               |                  |                               |                  |

## 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 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |       |               |
| A 6 1 P 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P 31/04 |       |               |
| A 6 1 P 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02 |       |               |
| A 6 1 P 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |               |
| A 6 1 P 1/04  | (2006.01) | A 6 1 P 17/06 |       |               |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04  |       |               |
| A 6 1 P 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |       |               |
| A 6 1 P 7/04  | (2006.01) | A 6 1 P 37/02 |       |               |
| A 6 1 P 21/04 | (2006.01) | A 6 1 P 7/04  |       |               |
| A 6 1 P 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P 21/04 |       |               |
| A 6 1 P 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 17/00 |       |               |
| A 6 1 P 19/08 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06 |       |               |
| A 6 1 P 1/16  | (2006.01) | A 6 1 P 19/08 |       |               |
| A 6 1 P 9/10  | (2006.01) | A 6 1 P 1/16  | 1 0 1 |               |
| A 6 1 P 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10  | 1 0 1 |               |
| A 6 1 P 3/10  | (2006.01) | A 6 1 P 11/00 |       |               |
| A 6 1 P 5/40  | (2006.01) | A 6 1 P 3/10  |       |               |
| A 6 1 P 9/08  | (2006.01) | A 6 1 P 5/40  |       |               |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/08  |       |               |
|               |           | A 6 1 P 1/16  |       |               |
|               |           | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |               |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, KM, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ドナルド・ジェイ・スカリツキー

アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン州アナーバー、ブライアー・パークウェイ 3 6 3 9 番

(72)発明者 チャド・エイ・バン・ヒュイス

アメリカ合衆国 4 8 3 5 3 ミシガン州ハートランド、ブローバー・ドライブ 1 3 8 5 0 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA39

ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA75 ZA76 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05

ZB11 ZB15 ZB26 ZB35 ZC08 ZC20 ZC35