

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7304863号
(P7304863)

(45)発行日 令和5年7月7日(2023.7.7)

(24)登録日 令和5年6月29日(2023.6.29)

(51)国際特許分類

C 0 7 H	19/056 (2006.01)	C 0 7 H	19/056	C S P
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	

請求項の数 58 (全187頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-535541(P2020-535541)
 (86)(22)出願日 平成30年12月28日(2018.12.28)
 (65)公表番号 特表2021-508697(P2021-508697
 A)
 (43)公表日 令和3年3月11日(2021.3.11)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/067961
 (87)国際公開番号 WO2019/133878
 (87)国際公開日 令和1年7月4日(2019.7.4)
 審査請求日 令和3年12月1日(2021.12.1)
 (31)優先権主張番号 62/611,620
 (32)優先日 平成29年12月29日(2017.12.29)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 506167421
 グリコミメティクス、インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 メリーランド 2085
 0, ロックビル, メディカル センター
 ドライブ 9708
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 マグナニ, ジョン エル.
 アメリカ合衆国 メリーランド 2087
 8, ゲーサーズバーグ, ドウ レーン
 12819
 (72)発明者 ピーターソン, ジョン エム.
 最終頁に続く

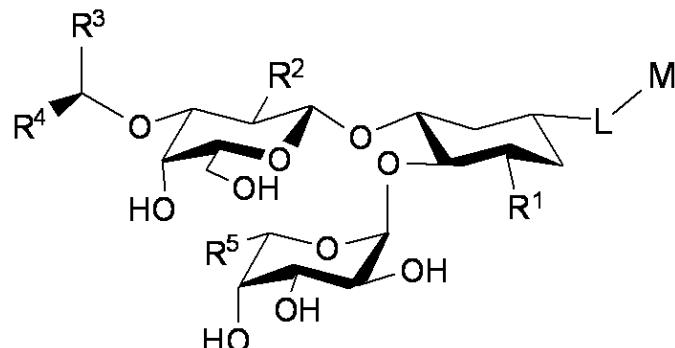
(54)【発明の名称】 E - セレクチンおよびガレクチン - 3 のヘテロ二機能性阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化178】

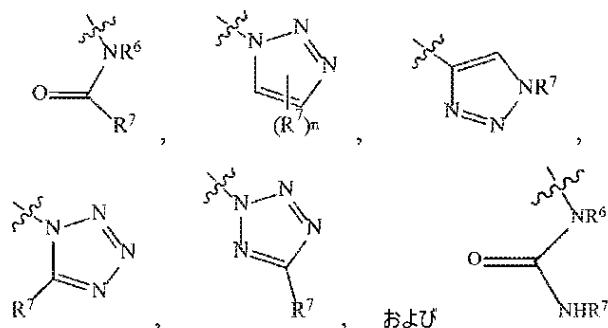


10

およびその薬学的に許容される塩から選択される、少なくとも1つの化合物であって、式中、

R¹は、H、C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₂～8アルキニル、C₁～8ハロアルキル、C₂～8ハロアルケニル、C₂～8ハロアルキニル、

【化179】



10

基から選択され、ここで n は、0 ~ 2 の範囲の整数から選択され、 R^6 は、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、および -C(=O)R⁷ 基から選択され、そして各 R^7 は独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、C_{6~18}アリール、および C_{1~13}ヘテロアリール基から選択され；

R^2 は、-OH、-OY¹、ハロ、-NH₂、-NY¹Y²、-OC(=O)Y¹、-NHC(=O)NH^Y¹基から選択され、ここで Y¹ および Y² は、同じであっても異なっていてもよく、独立して、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、C_{2~12}ヘテロシクリル、C_{6~18}アリール、および C_{1~13}ヘテロアリール基から選択され、ここで Y¹ および Y² は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成してもよく；

R^3 は、-CN、-CH₂CN、および -C(=O)Y³ 基から選択され、ここで Y³ は、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、-OZ¹、-NHOH、-NHOCH₃、-NH₂CN、および -NZ¹Z² 基から選択され、ここで Z¹ および Z² は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{2~8}ハロアルケニル、C_{2~8}ハロアルキニル、および C_{7~12}アリールアルキル基から選択され、ここで Z¹ および Z² は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成してもよく；

R^4 は、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{2~8}ハロアルケニル、C_{2~8}ハロアルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、および C_{6~18}アリール基から選択され；

R^5 は、-CN、C_{1~8}アルキル、および C_{1~4}ハロアルキル基から選択され；

M は、

【化180】



20

30

40

基から選択され、ここで X は、O および S から選択され、そして R⁸ および R⁹ は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C_{6~18}アリール、C_{1~13}ヘテロアリール、C_{7~19}アリールアルキル、C_{7~19}アリールアルコキシ、C_{2~14}ヘテロアリールアルキル、C_{2~14}ヘテロアリールアルコキシ、および -NHC(=O)Y⁴ 基から選択され、ここで Y⁴ は、C_{1~8}アルキル、C_{2~12}ヘテロシクリル、C_{6~18}アリール、および C_{1~13}ヘテロアリール基から選択され；そして

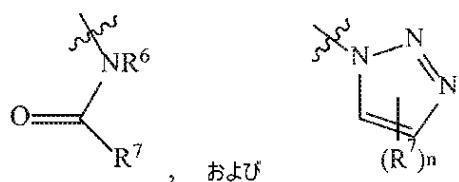
L は、リンカー基から選択される、

少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2】

50

R^1 が、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、
【化 181】

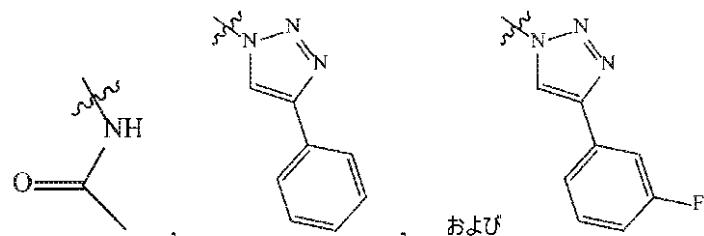


基から選択される、請求項1に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 3】

R^1 が、 メチル、 エチル、

【化 182】



10

から選択される、請求項2に記載の少なくとも 1 つの化合物。

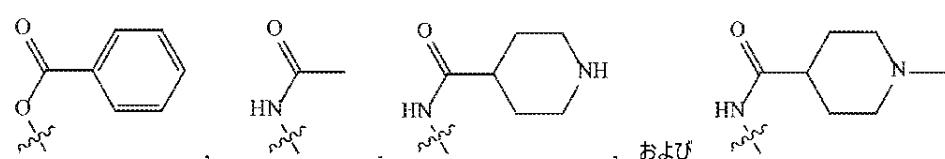
【請求項 4】

R^2 が、 $-OH$ 、 $-OY^1$ 、 $-OC(=O)Y^1$ 、 および $-NH C(=O)Y^1$ 基から選択され、 ここで Y^1 は、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{4 \sim 16}$ シクロアルキルアルキル、 $C_{2 \sim 12}$ ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 18}$ アリール、 および $C_{1 \sim 13}$ ヘテロアリール基から選択される、 請求項1から3のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 5】

R^2 が、

【化 183】



30

から選択される、請求項4に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 6】

R^2 が、

【化 184】



40

から選択される、請求項5に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 7】

R^3 が $-C(=O)Y^3$ 基から選択され、 ここで Y^3 は、 $-OZ^1$ および $-NZ^1Z^2$ 基から選択される、 請求項1から6のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 8】

Z^1 および Z^2 は、 同一であっても異なっていてもよく、 独立して、 H 、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ ハロアルキル、 および $C_{7 \sim 12}$ アリールアルキル基から選択される、 請求項

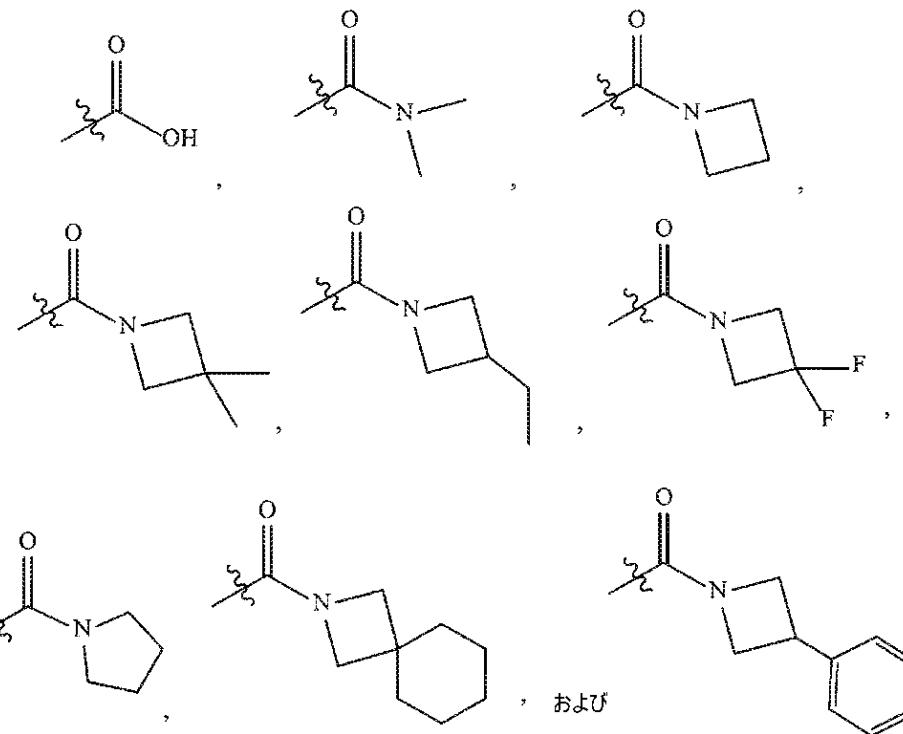
50

7に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項9】

R³が、

【化185】

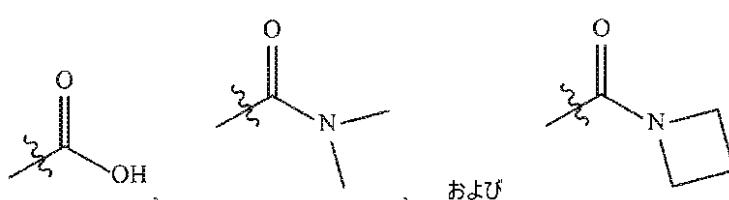


から選択される、請求項7に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項10】

R³が、

【化186】



から選択される、請求項7に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項11】

R⁴が、C₁～8アルキルおよびC₄～16シクロアルキルアルキル基から選択される、請求項1から10のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項12】

R⁴が、プロピルおよびシクロヘキシリルメチルから選択される、請求項11に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項13】

R⁵が、CN、CF₃、およびメチルから選択される、請求項1から12のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項14】

R⁵が、メチルである、請求項13に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項15】

Mが、

10

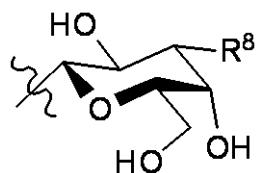
20

30

40

50

【化187】

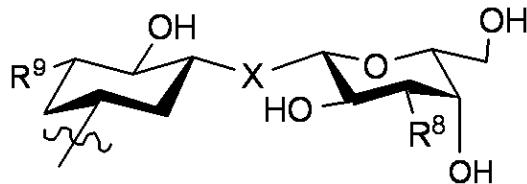


基から選択される、請求項1から14のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項16】

Mが、

【化188】



基から選択される、請求項1から14のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項17】

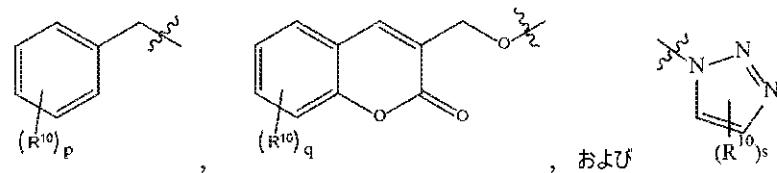
XがOである、請求項16に記載の少なくとも1つの化合物。

10

【請求項18】

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つが、

【化189】



基から選択され、

30

式中、pは、0～5の範囲の整数から選択され、qは、0～4の範囲の整数から選択され、sは、0～2の範囲の整数から選択され、そして各R¹⁰は独立して、H、ハロ、-OH、-OY⁵、-OC(=O)Y⁵、C_{1～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、C_{2～8}アルキニル、C_{4～16}シクロアルキルアルキル、C_{6～18}アリール、およびC_{1～13}ヘテロアリール基から選択され、ここでY⁵は、C_{1～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、C_{2～8}アルキニル、C_{1～8}ハロアルキル、C_{2～8}ハロアルケニル、C_{2～8}ハロアルキニル、C_{6～18}アリール、およびC_{1～13}ヘテロアリール基から選択される。

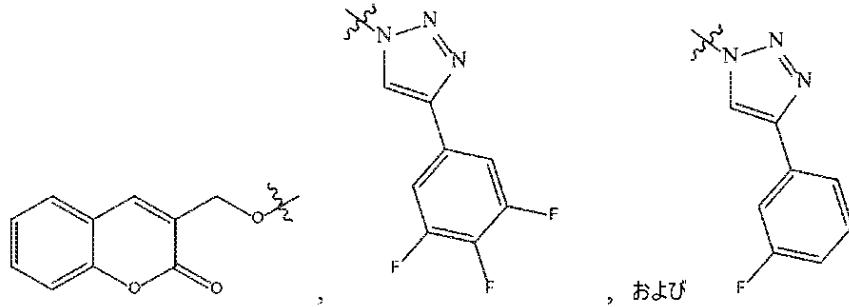
請求項1から17のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項19】

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つが、

40

【化190】



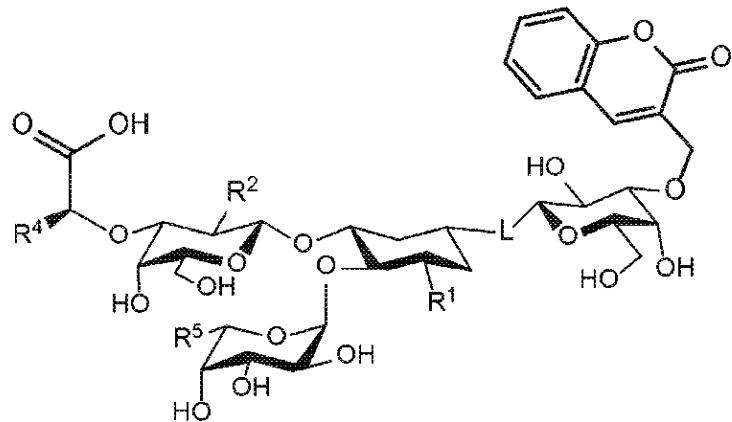
50

から選択される、請求項18に記載の少なくとも1つの化合物。

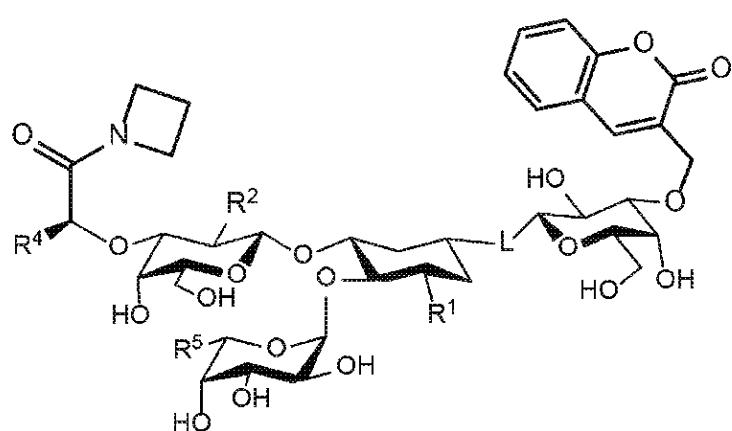
【請求項 20】

以下の式の化合物：

【化 1 9 1】



10



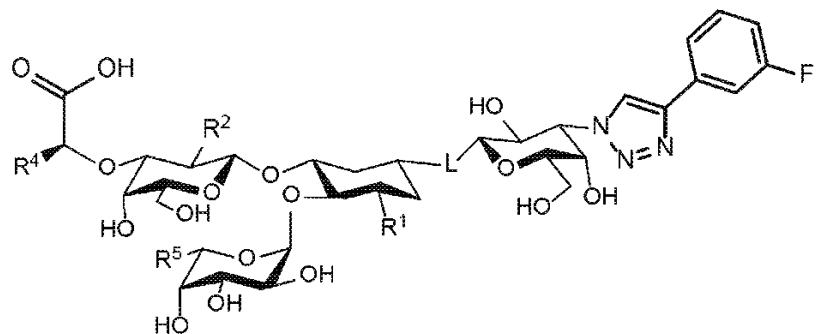
20

30

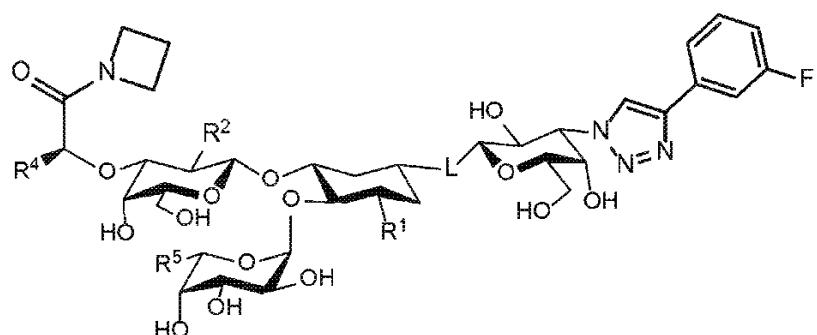
40

50

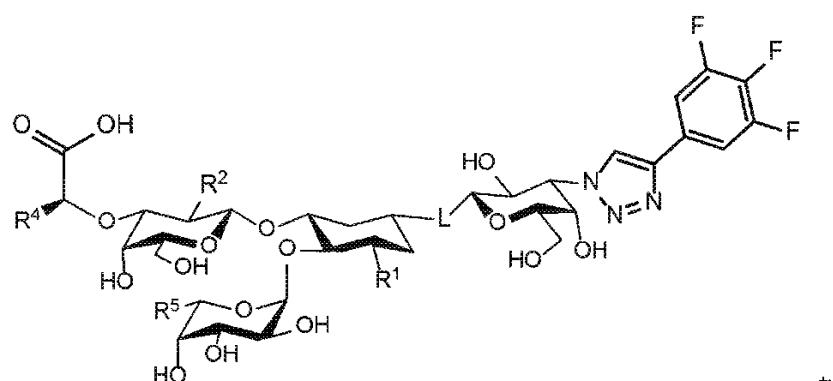
【化 1 9 2】



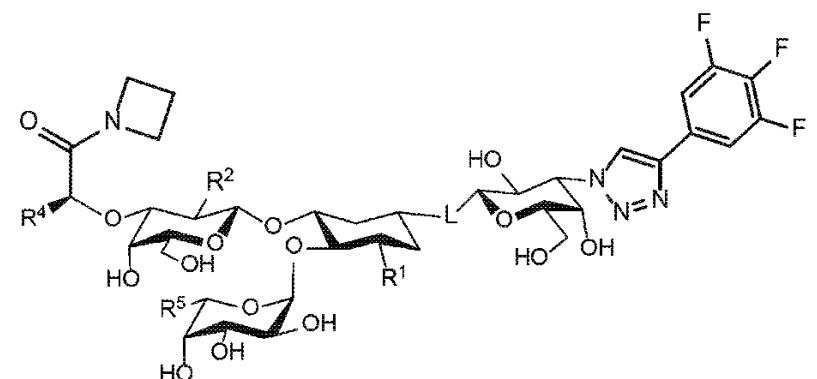
10



20



30



40

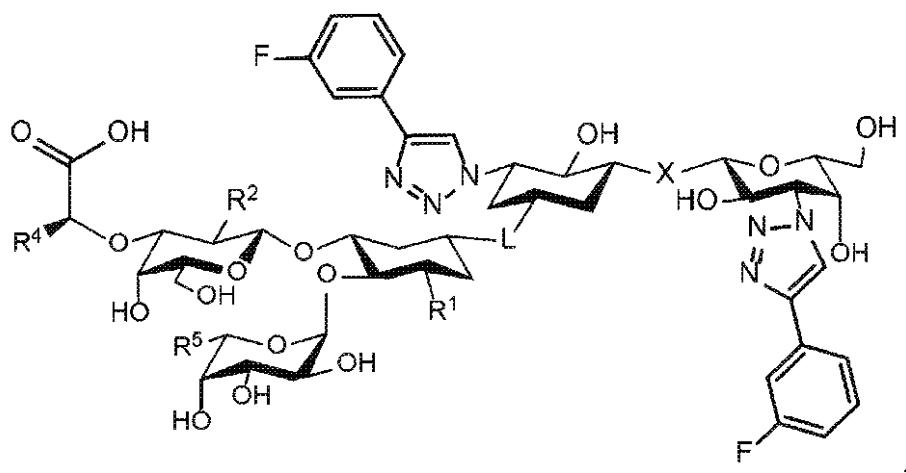
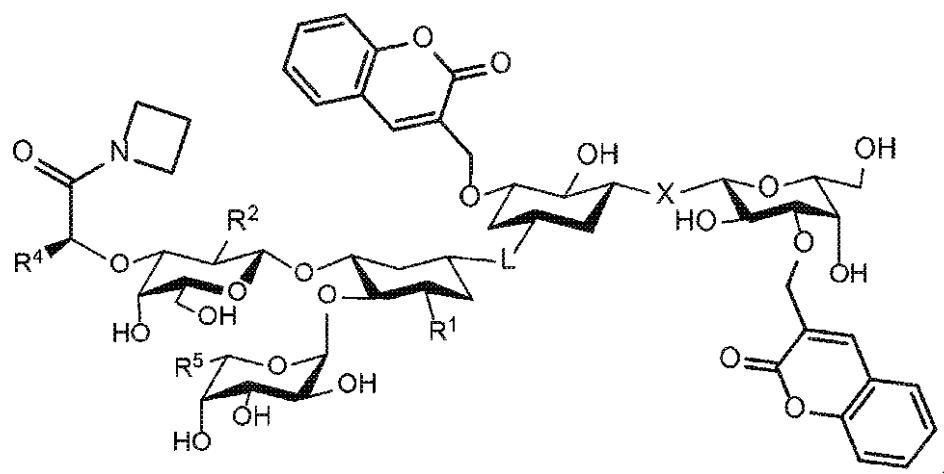
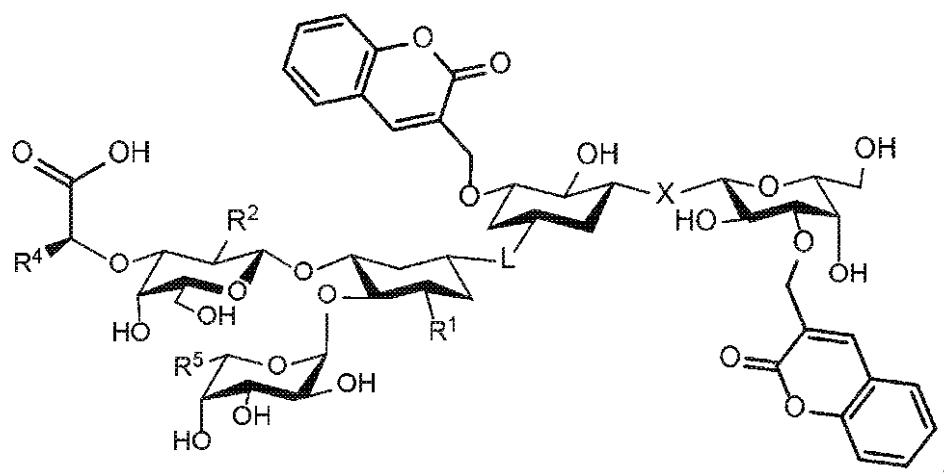
ならびに上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1から6のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項21】

以下の式の化合物：

50

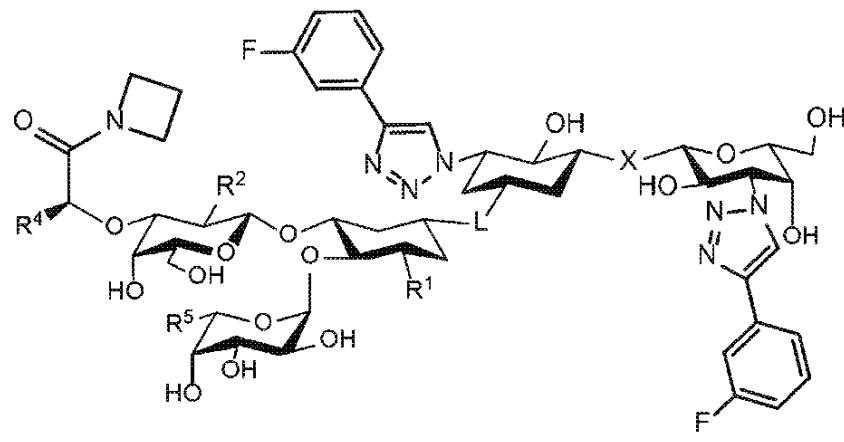
【化 1 9 3 】



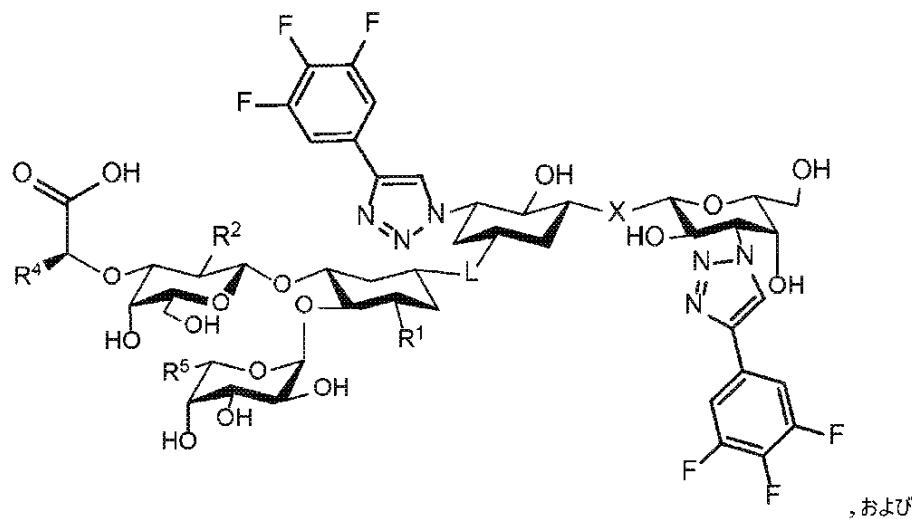
40

50

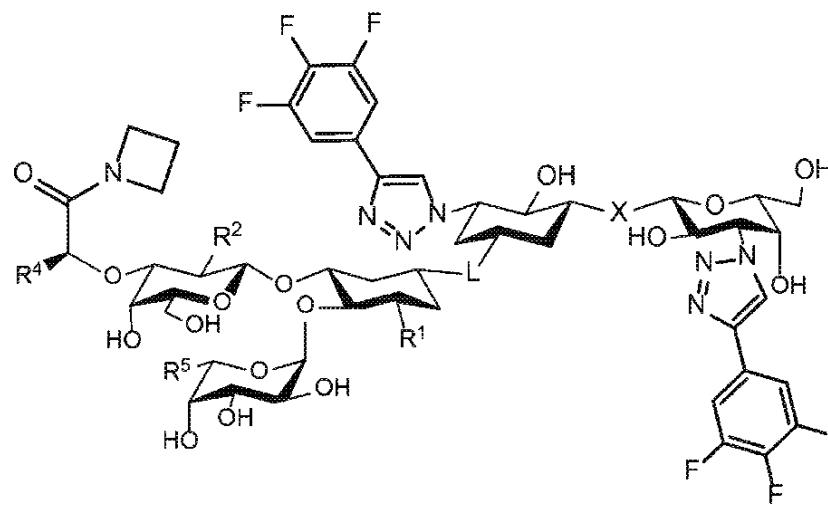
【化 1 9 4】



10



20



30

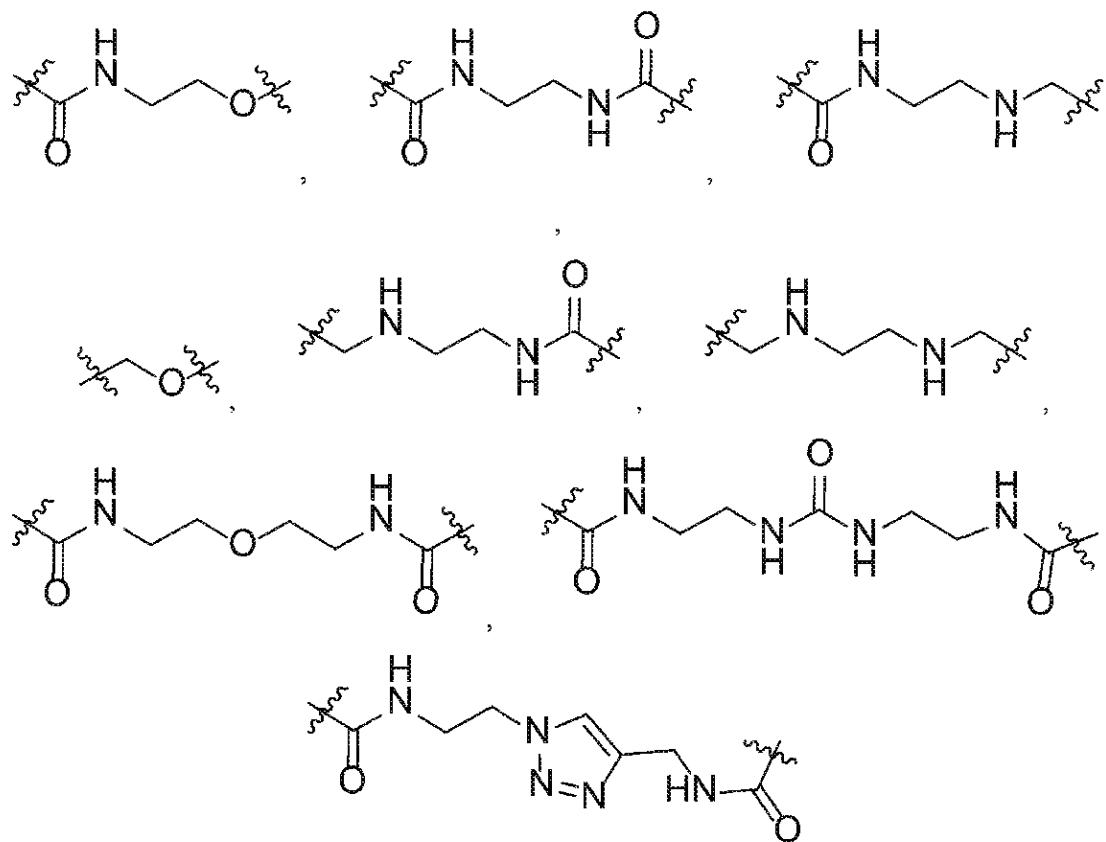
40

ならびに上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1から6のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項22】

前記リンカーカー基が、

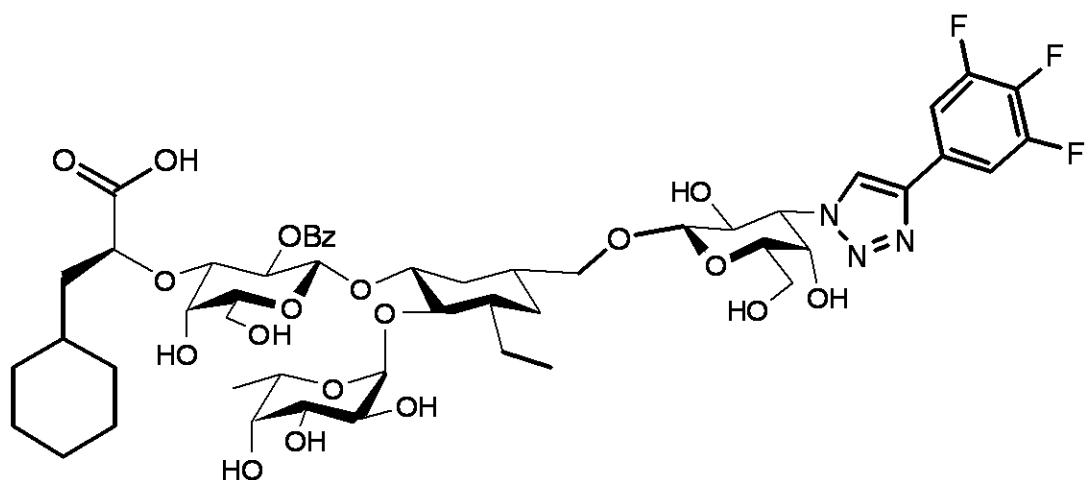
【化 1 9 5 】



から選択される、請求項 1 から 2 1 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物。

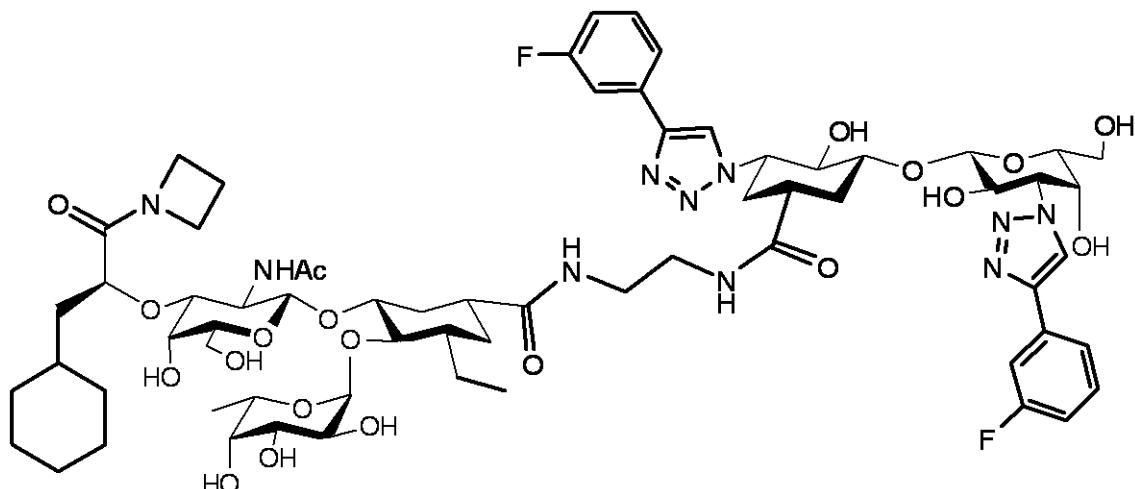
【請求項 2 3】

【化 196】



および

【化197】



10

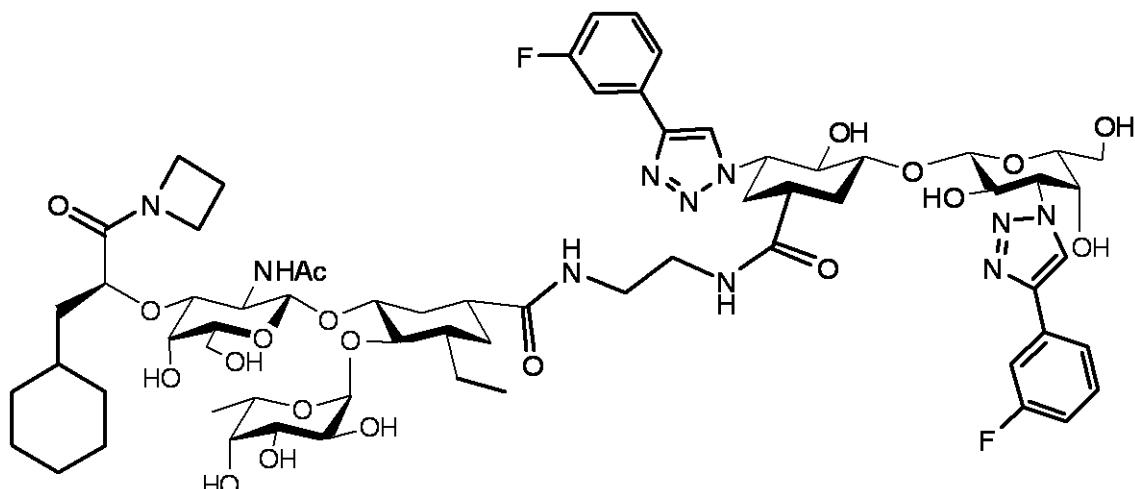
ならびに上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項24】

前記少なくとも1つの化合物が、

【化198】

20



30

である、請求項1に記載の少なくとも1つの化合物。

【請求項25】

請求項1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの追加の薬学的に許容される成分を含む組成物。

【請求項26】

E-セレクチン、ガレクチン-3、またはE-セレクチンおよびガレクチン-3によって媒介される機能の阻害が有用である、少なくとも1種の疾患、障害、および/または状態の処置および/または予防のための組成物であって、請求項1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物を含む、組成物。

40

【請求項27】

少なくとも1種の炎症性疾患、障害、および/または状態の処置および/または予防のための組成物であって、請求項1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物を含む、組成物。

【請求項28】

がんの処置および/または予防のための組成物であって、請求項1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物を含む、組成物。

50

【請求項 2 9】

前記がんが、 固形腫瘍がんから選択される、 請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記がんが、 骨がん、 直腸結腸がん、 および脾臓がんから選択される、 請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記がんが液体腫瘍がんから選択される、 請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記がんが、 急性骨髓性白血病、 急性リンパ芽球性白血病、 慢性骨髓性白血病、 および多発性骨髓腫から選択される、 請求項 2 8 に記載の組成物。

10

【請求項 3 3】

がんの処置および／または予防のための組成物であって、 前記組成物は、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含み、 前記組成物は、 (i) 化学療法および (i i) 放射線療法から選択される少なくとも 1 種の療法と組み合わせて投与されることを特徴とする、 組成物。

【請求項 3 4】

がん細胞の転移の処置および／または予防のための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

【請求項 3 5】

肝臓、 リンパ節、 肺、 骨、 および／または骨髄へのがん細胞の浸潤を阻害するための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

20

【請求項 3 6】

造血幹細胞の生存を増強させるための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

【請求項 3 7】

前記組成物を必要とする対象が、 がんを有しており、 かつ、 化学療法および／または放射線療法を受けたことがある、 または受ける予定である、 請求項 3 6 に記載の組成物。

30

【請求項 3 8】

骨髄から細胞を動員するための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

【請求項 3 9】

前記細胞が、 造血細胞および腫瘍細胞から選択される、 請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

粘膜炎の処置および／または予防のための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

【請求項 4 1】

前記粘膜炎が、 口粘膜炎、 食道粘膜炎、 および消化管粘膜炎から選択される、 請求項 4 0 に記載の組成物。

40

【請求項 4 2】

前記組成物を必要とする対象が、 頭頸部がん、 乳がん、 肺がん、 卵巣がん、 前立腺がん、 リンパ系がん、 白血病性がん、 および／または消化器がんに罹患している、 請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

血栓症の処置および／または予防のための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

【請求項 4 4】

少なくとも 1 種の心血管疾患またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための組成物であって、 請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、 組成物。

50

【請求項 4 5】

前記少なくとも 1 種の心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症および心筋梗塞から選択される、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

対象において移植された組織の拒否を阻害するための組成物であって、前記対象が、前記移植された組織のレシピエントであり、前記組成物が、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

【請求項 4 7】

移植片対宿主病またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

10

【請求項 4 8】

病的血管新生の処置および／または予防のための組成物であって、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

【請求項 4 9】

前記病的血管新生が、眼において起こる、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記病的血管新生が、がんを有する対象において起こる、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

てんかん症候群の処置および／または予防のための組成物であって、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

20

【請求項 5 2】

神経変性の処置および／または予防のための組成物であって、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

【請求項 5 3】

前記神経変性疾患が - シヌクレイノバチーである、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

線維症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

30

【請求項 5 5】

前記線維症が肺線維症である、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記線維症が心臓線維症である、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

肝障害またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、組成物。

【請求項 5 8】

前記肝障害が非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項 5 7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本願は、2017年12月29日に出願された米国仮出願第 6 2 / 6 1 1 , 6 2 0 号の、米国特許法第 119 条 (e) に基づく利益を主張し、この出願は、その全体が参考として本明細書に援用される。

40

【0 0 0 2】

例えば、炎症性疾患、線維症およびがんを含めた、E - セレクチン、ガレクチン - 3、または E - セレクチンおよびガレクチン - 3 の活性に伴う少なくとも 1 種の疾患、障害、および／または状態を処置および／または予防するための化合物、組成物、および方法が本明細書で開示される。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

50

組織が感染または損傷を受けた場合、炎症過程は白血球および他の免疫系構成成分を感染または損傷部位に向かわせる。このプロセス中において、白血球は微生物の貪食および消化において重要な役割を果たす。感染または損傷を受けた組織への白血球の動員は、有効な免疫防御を増大させるために重大である。

【0004】

セレクチンは、内皮細胞への白血球の結合を媒介するために重要な、構造的に類似した細胞表面受容体の群である。これらのタンパク質は1型膜タンパク質であり、アミノ末端レクチンドメイン、上皮成長因子（EGF）様ドメイン、様々な数の補体受容体関連リピート、疎水性ドメイン貫通領域および細胞質ドメインで構成される。結合相互作用は、セレクチンおよび様々な炭水化物リガンドのレクチンドメインの接触により媒介されているようである。

10

【0005】

3種の公知のセレクチン：E-セレクチン、P-セレクチン、およびL-セレクチンがある。E-セレクチンは、毛細血管の内壁を裏打ちする活性化内皮細胞の表面上に見出される。E-セレクチンは、ある特定の白血球（単球および好中球）の表面上の糖タンパク質または糖脂質として現れる炭水化物シアリル-Lewis^X（sLe^X）に結合し、周辺組織が感染または損傷を受けた領域内で、これらの細胞が毛細血管壁に接着するのを助け、E-セレクチンは、多くの腫瘍細胞上に発現するシアリル-Lewis^A（sLe^A）にも結合する。P-セレクチンは炎症性内皮および血小板上に発現し、やはりsLe^XおよびsLe^Aを認識するばかりでなく、硫酸化チロシンと相互作用する第2の部位も含有する。E-セレクチンおよびP-セレクチンの発現は、毛細血管に隣接する組織が感染または損傷を受けた場合一般的に増加する。L-セレクチンは白血球上に発現する。セレクチン媒介性の細胞間接着はセレクチン媒介性機能の一例である。

20

【0006】

感染症と闘い、外来性物質を破壊するためにはセレクチン媒介性細胞接着が必要とされるが、このような細胞接着が望ましくなく、または過剰であり、修復の代わりに組織損傷をもたらす状況が存在する。例えば、多くの病態（例えば、自己免疫性および炎症性疾患、ショックおよび再灌流傷害など）は、白血球の異常な接着を含む。このような異常な細胞接着はまた、移植および移植片拒絶においてある役割を果たし得る。加えて、一部の循環するがん細胞は、活性化した内皮と結合して、転移するために炎症性機序を活用しているようである。このような状況では、セレクチン媒介性細胞間接着のモジュレーションが望ましいこともある。

30

【0007】

セレクチンによって媒介される機能のモジュレーターとしては、PSGL-1タンパク質（およびより小さいペプチドフラグメント）、フコイダン、グリチルリチン（および誘導体）、硫酸化ラクトース誘導体、ヘパリンおよびヘパリンフラグメント、硫酸化ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、硫酸化デキストラン、スルファチド、ならびに特定の糖模倣性化合物が挙げられる（例えば、米国再発行特許発明第44,778号を参照されたい）。現在まで、糖模倣物質以外の全てが、不十分な活性、毒性、特性の欠如、乏しいADE特徴、および／または物質の利用可能性に起因して、薬物開発には適さないことが示されている。

40

【0008】

ガレクチンは、特徴的な炭水化物認識ドメイン（CRD）を有するタンパク質である（Barondes, S. H.、Cooper, D. N. W.、Gitt, M. A.、およびLeffler, H. (1994年). Galactins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem.* 269巻: 20807~20810頁; Leffler, H.、Carlsson, S.、Hedlund, M.、Qian, Y. およびPoirier, F. (2004年) Introduction to galactins. Glycoconj. J. 19巻: 433~440頁）。ガレクチンサブユニットは

50

、1つまたは2つのいずれかのC R Dを、単一のペプチド鎖内に含み得る。モノ - C R Dガレクチンは、脊椎動物において、单量体または二量体として存在し得る。ガレクチン - 3は、溶液中では单量体であるが、リガンドと遭遇すると、凝集して多量体になり得る。ガレクチンは、細胞質タンパク質として合成される。証拠は、炎症、線維症、がん、および他の障害におけるガレクチンの役割を示唆する（例えば、米国特許第7,638,623号を参照されたい）。

【0009】

ガレクチン - 3の炎症誘発の役割は、炎症部位の細胞へのその誘導、免疫細胞への影響、および動物モデルにおいて示される炎症反応の低下によって、示されている。炎症とは、侵入する生物および組織傷害に対する身体の保護反応である。しかし、釣り合いが崩れる場合、これは頻繁に破壊的でもあり、そして多くの疾患の病理の一部として起こる。このことに起因して、ガレクチン - 3によって媒介される炎症の病理学的調節に、大きな医学的興味が存在する。

免疫組織化学的研究は、がんにおける特定のガレクチンの変化した発現を示す。がんにおけるガレクチン - 3の役割についての直接の証拠は、マウスモデルから得られる。腫瘍細胞株の対（ガレクチン - 3の発現が減少または増加したもの）において、ガレクチン - 3の誘導は、より多くの腫瘍および転移を与え、そしてガレクチン - 3の抑制は、より少ない腫瘍および転移を与える。ガレクチン - 3は、抗アポトーシス性であることにより腫瘍成長を増強するか、血管新生を促進するか、または細胞接着に影響を与えることにより転移を促進すると提唱されている。

【0010】

ガレクチン - 3の天然モジュレーターと合成モジュレーターとの両方が同定されている。しかし、ガレクチン - 3リガンドとして同定されている天然化合物は、医薬組成物中の活性成分として使用するのに適切ではない。なぜなら、これらは、低い活性、ならびにガレクチンおよびガレクチン - 3への特性を有すると報告されているからである。天然産物であるので、これらは、十分に特徴付けられた薬物として生成することが困難であり、そして胃内での酸化水分解および酵素分解を受けやすい。さらに、以前に同定された天然ガレクチン - 3モジュレーターは、大きく、性質が親水性であり、そして経口投与後に胃腸管から容易に吸収されない。

従って、E - セレクチン、ガレクチン - 3、および / またはE - セレクチンとガレクチン - 3との両方によって媒介される機能の阻害剤が、当該分野において必要とされている。本開示は、これらの需要のうちの1つもしくはそれより多くを満たすことができ、そして / または他の利点を提供することができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】米国再発行特許発明第44,778号明細書

米国特許第7,638,623号明細書

【非特許文献】

【0012】

【文献】Barondes, S. H.、Cooper, D. N. W.、Gitt, M. A.、およびLeffler, H. (1994年). Galactins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J. Biol. Chem.* 269巻: 20807~20810頁
Leffler, H.、Carlsson, S.、Hedlund, M.、Qian, Y.、およびPoirier, F. (2004年) Introduction to galactins. *Glycoconj. J.* 19巻: 433~440頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

10

20

30

40

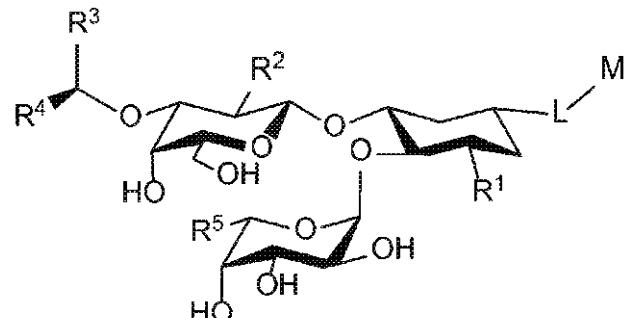
50

E - セレクチン、ガレクチン - 3、またはE - セレクチンおよびガレクチン - 3の、1つまたはそれより多くのリガンドへの結合の阻害が役割を果たし得る、少なくとも1種の疾患、障害、および/または状態を処置および/または予防する(すなわち、発生または再発の可能性を低下させる)ための化合物、組成物、および方法が開示される。本明細書中で開示される化合物は、E - セレクチン阻害剤がガレクチン - 3阻害剤に結合しており、ヘテロ二機能性である。

【0014】

式(I)のヘテロ二機能性阻害剤：

【化1】



(I)

10

、式(I)のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩が開示され、

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L、およびMは、本明細書中で定義されている。

【0015】

本明細書中で使用される場合、「式(I)の化合物」は、式(I)のヘテロ二機能性阻害剤、式(I)の薬学的に許容される塩、式(I)のプロドラッグ、および式(I)のプロドラッグの薬学的に許容される塩を包含する。

【0016】

一部の実施形態では、式(I)の少なくとも1つの化合物、および必要に応じて、少なくとも1種の追加の薬学的に許容される成分を含む医薬組成物が提示される。

30

【0017】

一部の実施形態では、E - セレクチン、ガレクチン - 3、またはE - セレクチンおよびガレクチン - 3の両方により媒介される機能の阻害が有用である少なくとも1種の疾患、障害、および/または状態の処置および/または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物、および/または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【0018】

以下の説明では、ある特定の具体的な詳述が、様々な実施形態の十分な理解を提供するためになされている。しかし、当業者であれば、開示された実施形態は、これらの詳述なしに実施し得ることを理解している。他の事例では、実施形態の説明を不必要に不明瞭にすることを回避するために、周知の構造は詳細に示されても、記載されてもいいない。これらおよび他の実施形態は、以下の詳細な説明および付随する図面を参照して明らかとなる。

40

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

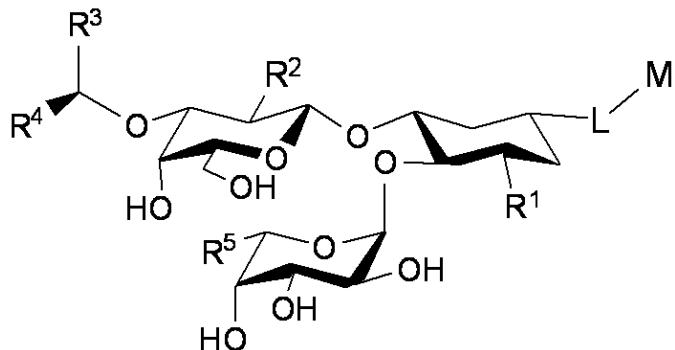
E - セレクチン阻害剤 - リンカー - ガレクチン - 3阻害剤を含む化合物、そのプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物。

(項目2)

式(I)の化合物：

50

【化 1 7 8 】

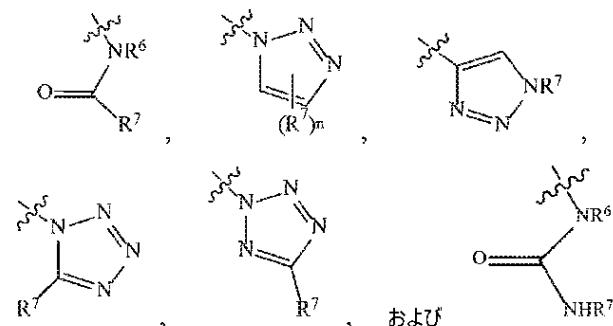


10

、式(Ⅰ)のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、項目1に記載の少なくとも1つの化合物であって、式中、

R¹は、H、C_{1～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、C_{2～8}アルキニル、C_{1～8}ハロアルキル、C_{2～8}ハロアルケニル、C_{2～8}ハロアルキニル、

【化 1 7 9】



20

基から選択され、ここで n は、0 ~ 2 の範囲の整数から選択され、R⁶ は、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₂ ~ 8 アルキニル、C₄ ~ 16 シクロアルキルアルキル、および -C(=O)R⁷ 基から選択され、そして各 R⁷ は独立して、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₂ ~ 8 アルキニル、C₄ ~ 16 シクロアルキルアルキル、C₆ ~ 18 アリール、および C₁ ~ 13 ヘテロアリール基から選択され；

30

R^2 は、 $-OH$ 、 $-OY^1$ 、八口、 $-NH_2$ 、 $-NY^1Y^2$ 、 $-OC(=O)Y^1$ 、 $-NHC(=O)Y^1$ 、および $-NHC(=O)NHY^1$ 基から選択され、ここで Y^1 および Y^2 は、同じであっても異なっていてもよく、独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{4-16} シクロアルキルアルキル、 C_{2-12} ヘテロシクリル、 C_{6-18} アリール、および C_{1-13} ヘテロアリール基から選択され、ここで Y^1 および Y^2 は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成してもよく：

R³は、-CN、-CH₂CN、および-C(=O)Y³基から選択され、ここでY³は、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、-OZ¹、-NHOH、-NHOCH₃、-NH₂CN、および-NZ¹Z²基から選択され、ここでZ¹およびZ²は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{2~8}ハロアルケニル、C_{2~8}ハロアルキニル、およびC_{7~12}アリールアルキル基から選択され、ここで

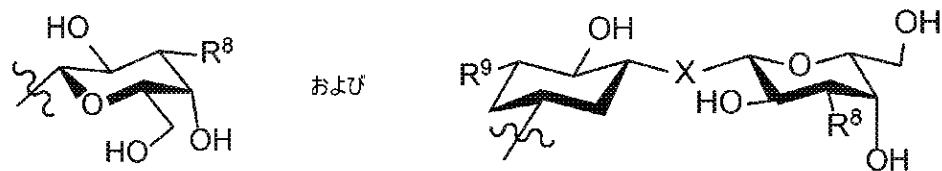
Z₁およびZ₂は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成してもよく；
R⁴は、H、C_{1～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、C_{2～8}アルキニル、C_{1～8}ハロアルキル、C_{2～8}ハロアルケニル、C_{2～8}ハロアルキニル、C_{4～16}シクロアルキルアルキル、およびC_{6～18}アリール基から選択され；

R₅は -CN-C₁-。アリキル、およびC₁-八口アリキル基から選択され、

R は、
Mは

50

【化180】

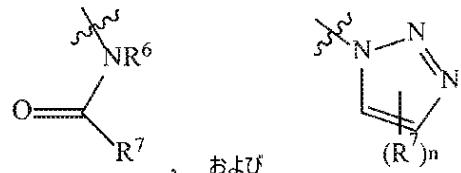


基から選択され、ここでXは、OおよびSから選択され、そしてR⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₆~18アリール、C₁~13ヘテロアリール、C₇~19アリールアルキル、C₇~19アリールアルコキシ、C₂~14ヘテロアリールアルキル、C₂~14ヘテロアリールアルコキシ、および-NHC(=O)Y⁴基から選択され、ここでY⁴は、C₁~8アルキル、C₂~12ヘテロシクリル、C₆~18アリール、およびC₁~13ヘテロアリール基から選択され；そしてLは、リンカー基から選択される。
少なくとも1つの化合物。

(項目3)

R¹が、C₁~4アルキル、

【化181】

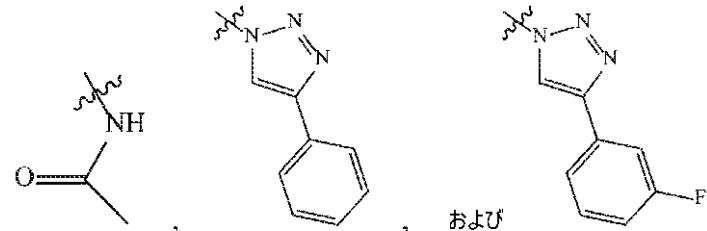


基から選択される、項目2に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目4)

R¹が、メチル、エチル、

【化182】



から選択される、項目3に記載の少なくとも1つの化合物。

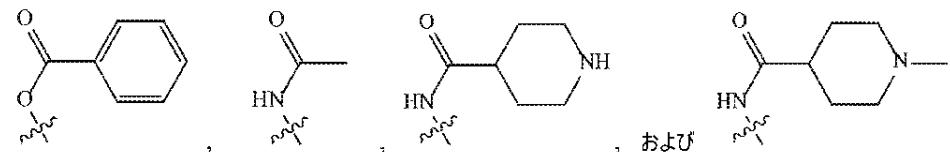
(項目5)

R²が、-OH、-OY¹、-OC(=O)Y¹、および-NHC(=O)Y¹基から選択され、ここでY¹は、C₁~8アルキル、C₄~16シクロアルキルアルキル、C₂~12ヘテロシクリル、C₆~18アリール、およびC₁~13ヘテロアリール基から選択される
項目2から4のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

(項目6)

R²が、

【化183】

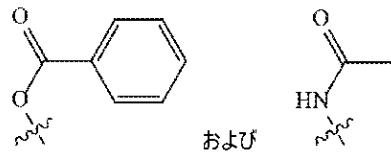


から選択される、項目 5 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

(項目 7)

R²が、

【化 184】



から選択される、項目 6 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

10

(項目 8)

R³が - C (= O) Y³ 基から選択され、ここで Y³ は、 - O Z¹ および - N Z¹ Z² 基から選択される、項目 2 から 7 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物。

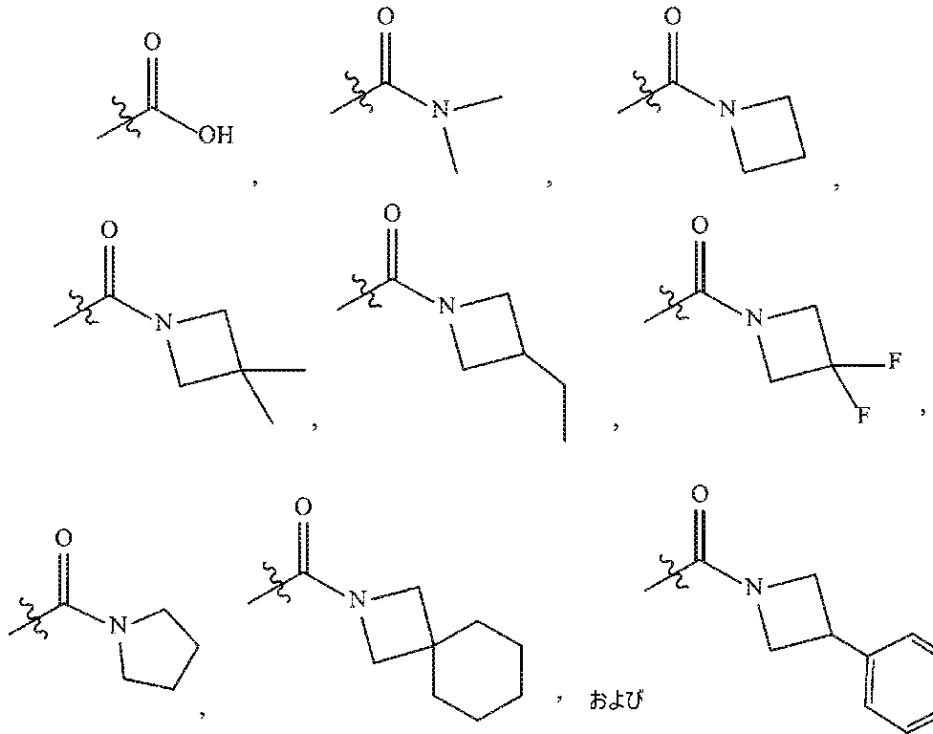
(項目 9)

Z¹ および Z² は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 8 ハロアルキル、および C₇ ~ 12 アリールアルキル基から選択される、項目 8 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

(項目 10)

R³が、

【化 185】



20

30

40

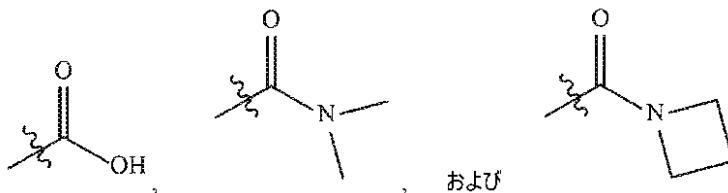
から選択される、項目 8 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

(項目 11)

R³が、

50

【化186】



から選択される、項目8に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目12)

R⁴が、C₁~8アルキルおよびC₄~16シクロアルキルアルキル基から選択される、項目2から11のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

(項目13)

R⁴が、プロピルおよびシクロヘキシルメチルから選択される、項目12に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目14)

R⁵が、CN、CF₃、およびメチルから選択される、項目2から13のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

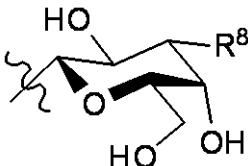
(項目15)

R⁵が、メチルである、項目14に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目16)

Mが、

【化187】

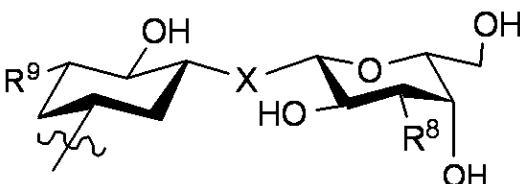


基から選択される、項目2から15のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

(項目17)

Mが、

【化188】



基から選択される、項目2から15のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

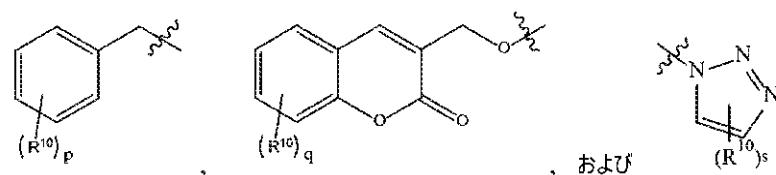
(項目18)

XがOである、項目17に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目19)

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つが、

【化189】



10

20

30

40

50

基から選択され、

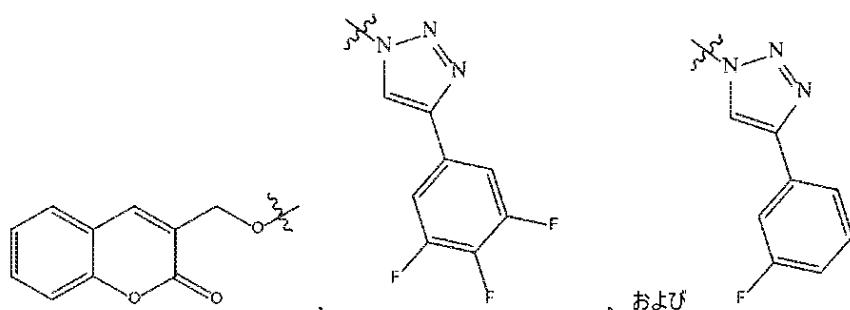
式中、pは、0～5の範囲の整数から選択され、qは、0～4の範囲の整数から選択され、sは、0～2の範囲の整数から選択され、そして各R₁₀は独立して、H、ハロ、-O₂Y⁵、-OC(=O)Y⁵、C_{1～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、C_{2～8}アルキニル、C_{4～16}シクロアルキルアルキル、C_{6～18}アリール、およびC_{1～13}ヘテロアリール基から選択され、ここでY⁵は、C_{1～8}アルキル、C_{2～8}アルケニル、C_{2～8}アルキニル、C_{1～8}ハロアルキル、C_{2～8}ハロアルケニル、C_{2～8}ハロアルキニル、C_{6～18}アリール、およびC_{1～13}ヘテロアリール基から選択される。

項目2から18のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物。

(項目20)

R⁸およびR⁹のうちの少なくとも1つが、

【化190】



10

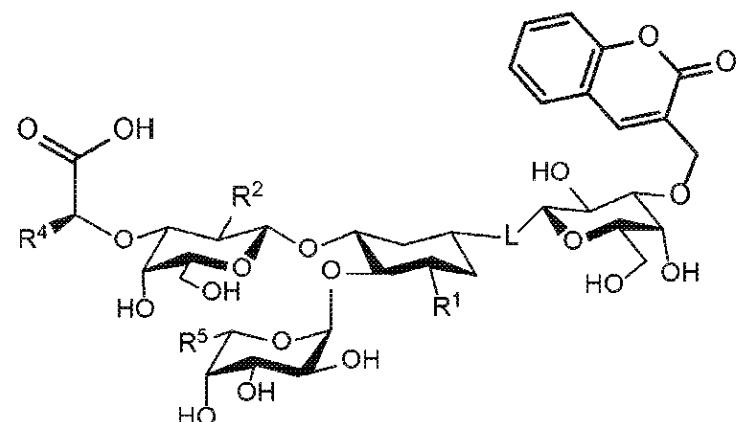
20

から選択される、項目19に記載の少なくとも1つの化合物。

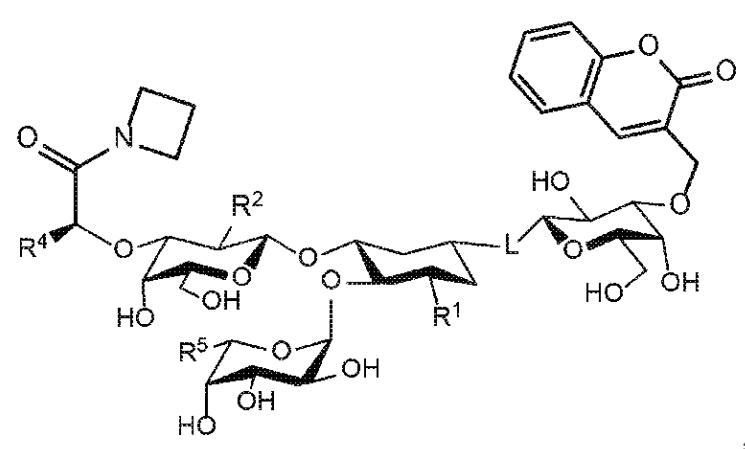
(項目21)

以下の式の化合物：

【化191】



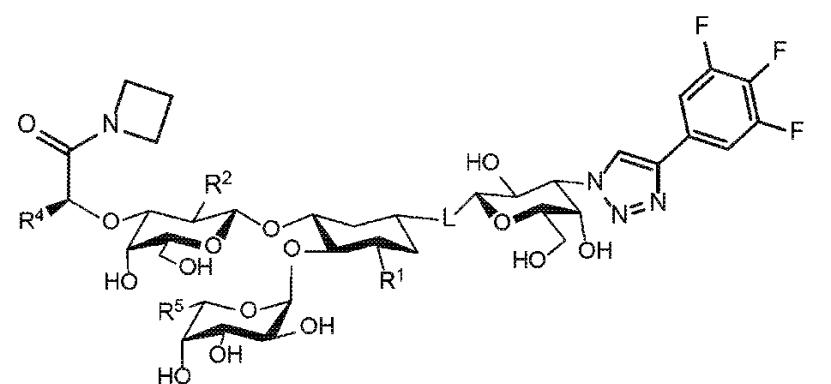
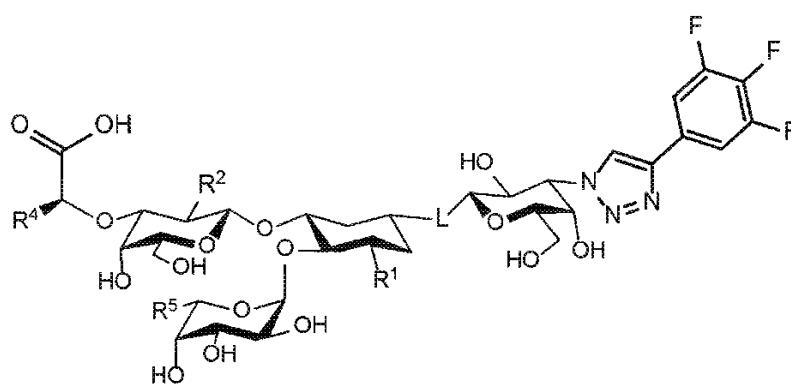
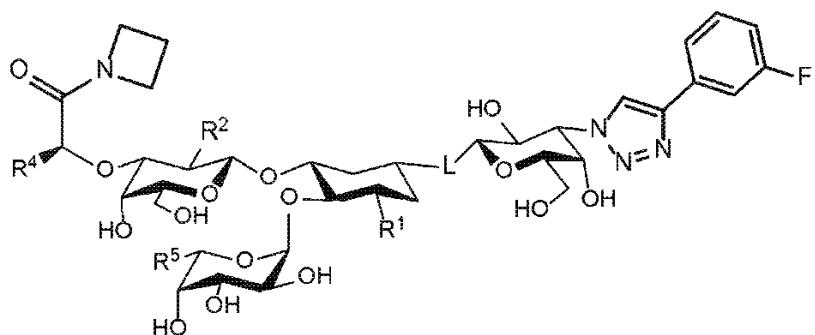
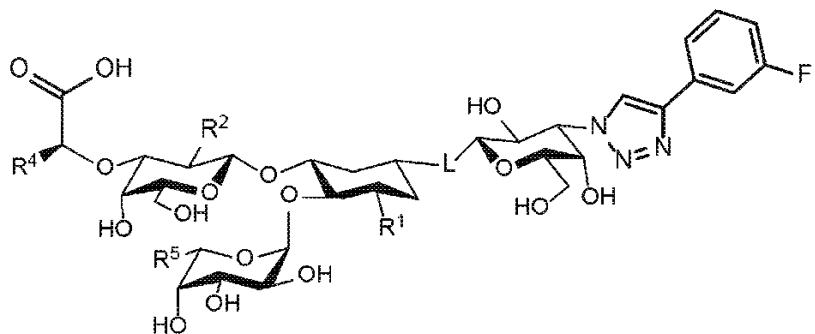
30



40

50

【化 1 9 2】

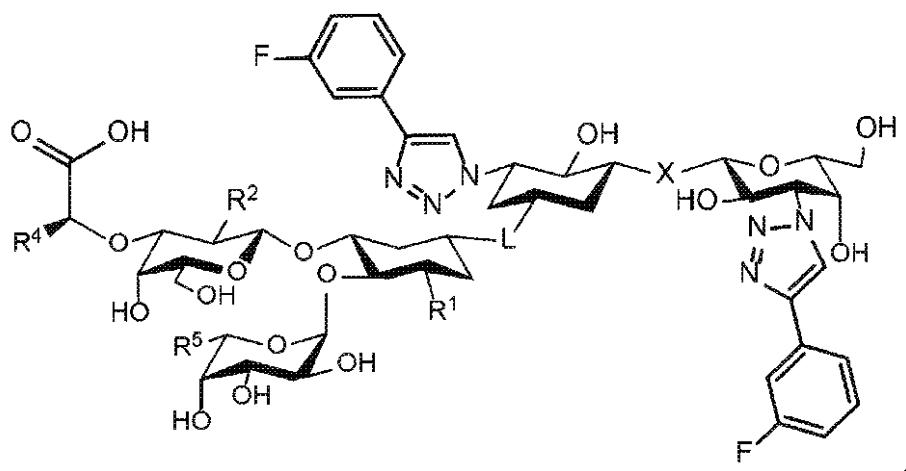
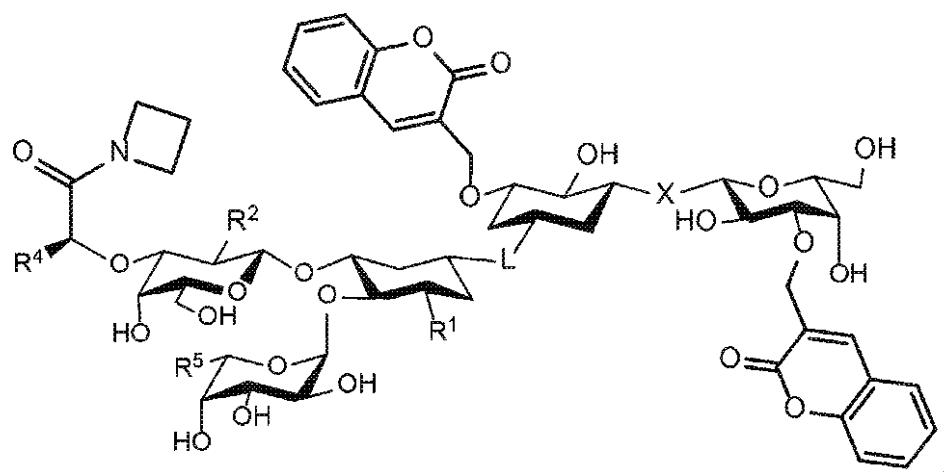
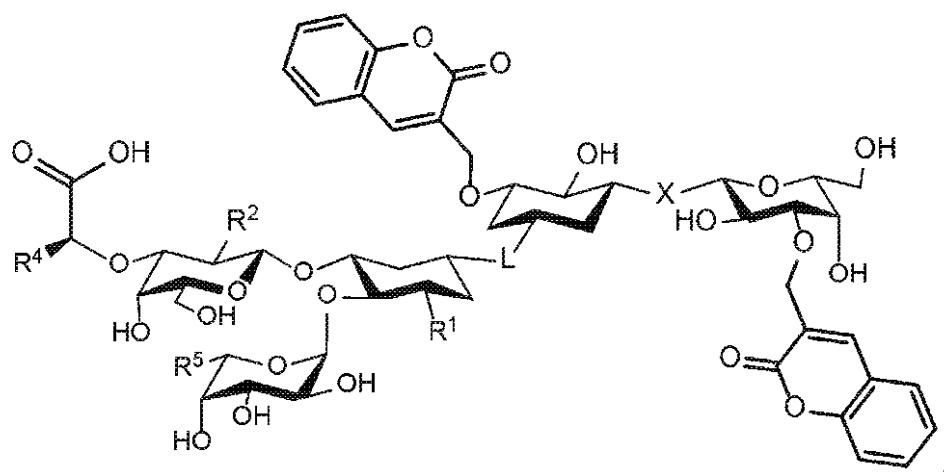


から選択される、項目 2 から 7 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物。

(項目 2 2)

以下の式の化合物：

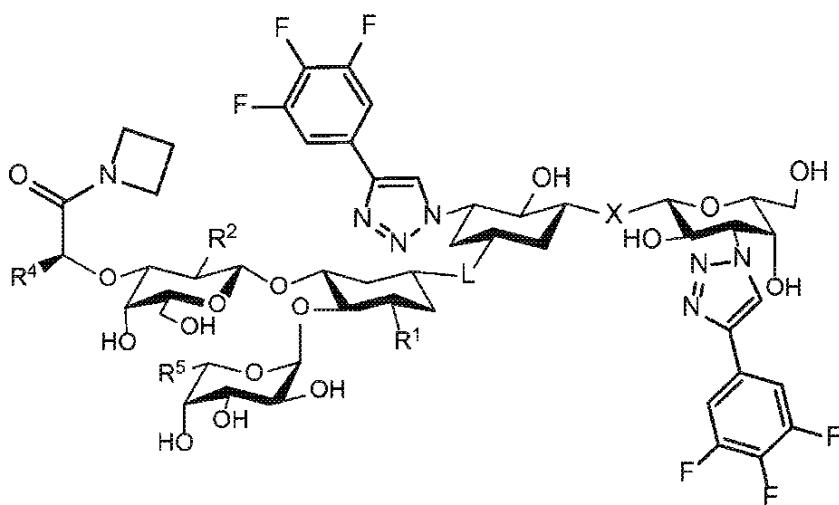
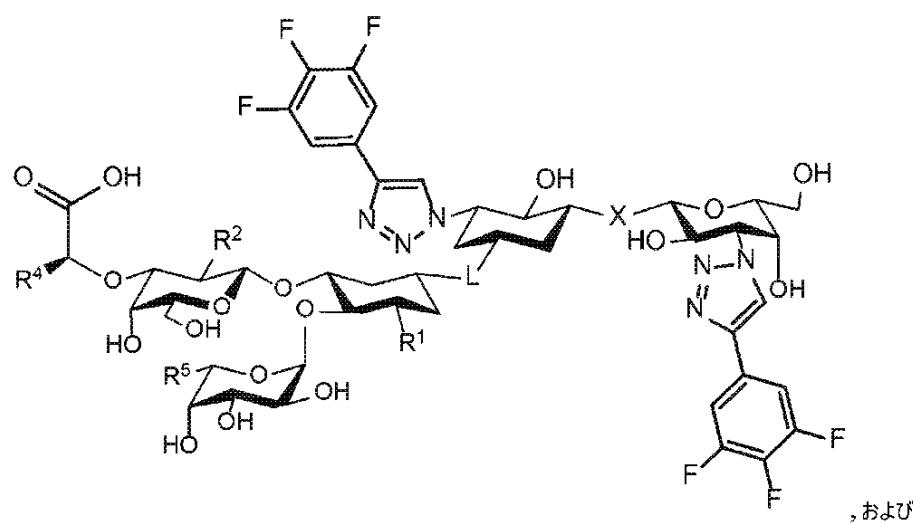
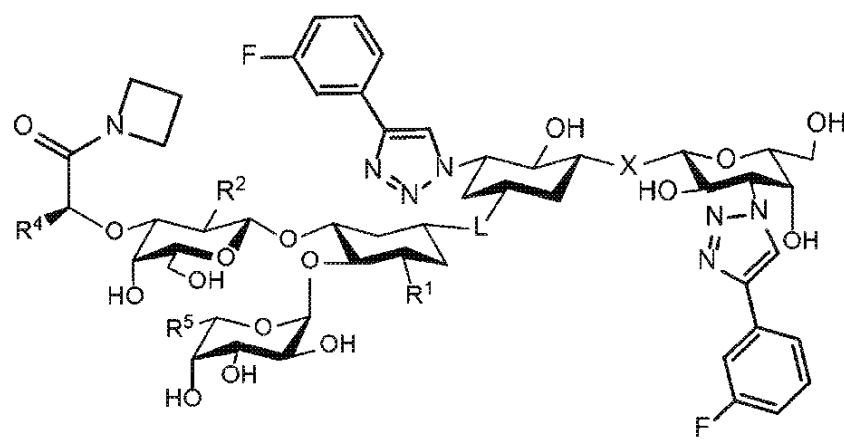
【化 1 9 3 】



40

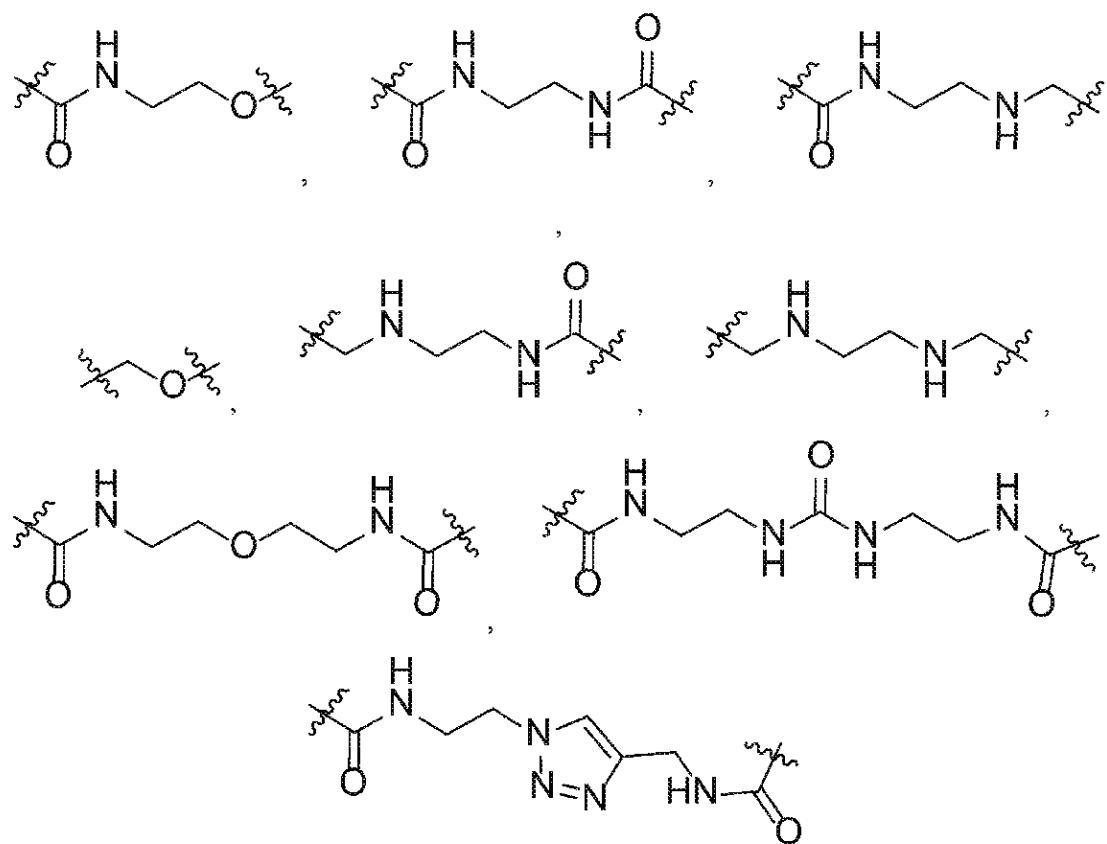
50

【化 1 9 4】



から選択される、項目 2 から 7 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物。
 (項目 2 3)
 前記リンカー基が、

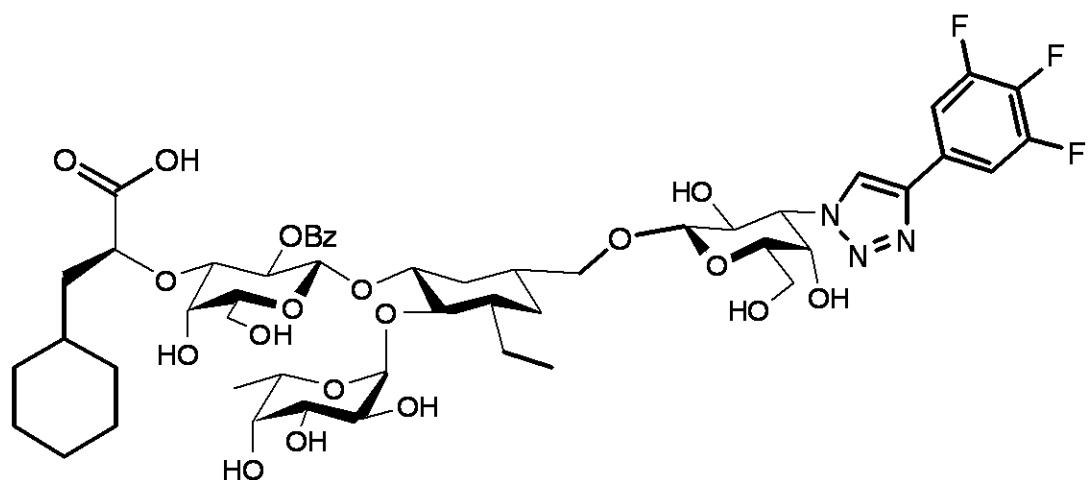
【化195】



から選択される、いずれかの先行する項目に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目24)

【化196】



および

10

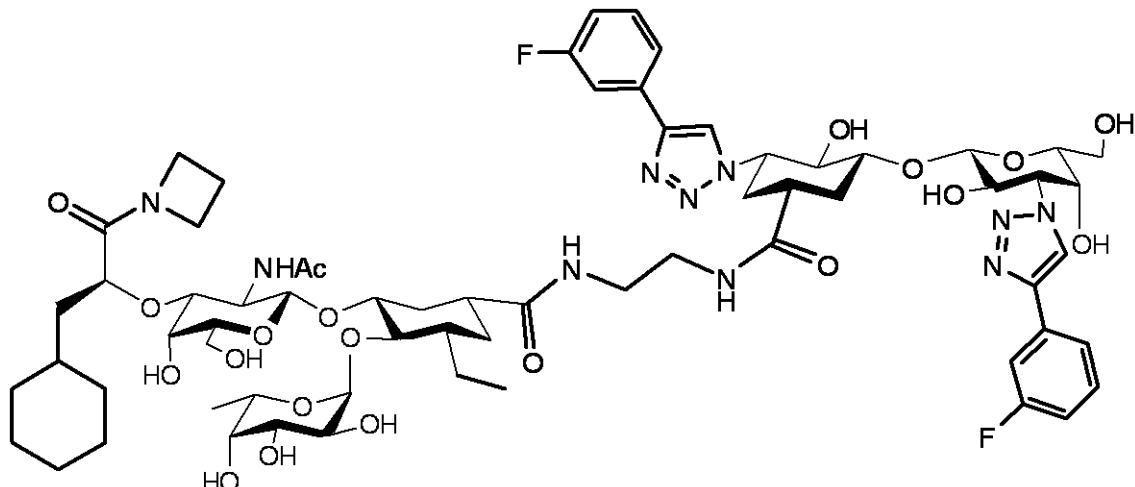
20

30

40

50

【化197】



10

から選択される、項目2に記載の少なくとも1つの化合物。

(項目25)

項目1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つの追加の薬学的に許容される成分を含む組成物。

(項目26)

E-セレクチン、ガレクチン-3、またはE-セレクチンおよびガレクチン-3によって媒介される機能の阻害が有用である、少なくとも1種の疾患、障害、および/または状態の処置および/または予防のための方法であって、前記方法が、項目1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

(項目27)

少なくとも1種の炎症性疾患、障害、および/または状態の処置および/または予防のための方法であって、前記方法が、項目1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目28)

30

がんの処置および/または予防のための方法であって、前記方法が、項目1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目29)

前記がんが、固体腫瘍がんから選択される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記がんが、骨がん、直腸結腸がん、および膵臓がんから選択される、項目28に記載の方法。

(項目31)

前記がんが液体腫瘍がんから選択される、項目28に記載の方法。

(項目32)

40

前記がんが、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髓性白血病、および多発性骨髓腫から選択される、項目28に記載の方法。

(項目33)

がんの処置および/または予防のための方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に(a)項目1から24のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物の有効量を投与することと、(b)(i)化学療法および(ii)放射線療法から選択される少なくとも1種の療法を投与することとを含む、方法。

(項目34)

がん細胞の転移の処置および/または予防のための方法であって、前記方法が、項目1

50

から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 35)

肝臓、リンパ節、肺、骨、および / または骨髄へのがん細胞の浸潤を阻害するための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 36)

造血幹細胞の生存を増強させるための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

10

(項目 37)

前記対象が、がんを有しており、かつ、化学療法および / または放射線療法を受けたことがある、または受ける予定である、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

骨髄から細胞を動員するための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 39)

前記細胞が、造血細胞および腫瘍細胞から選択される、項目 38 に記載の方法。

(項目 40)

粘膜炎の処置および / または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

(項目 41)

前記粘膜炎が、口粘膜炎、食道粘膜炎、および消化管粘膜炎から選択される、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記対象が、頭頸部がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、リンパ系がん、白血病性がん、および / または消化器がんに罹患している、項目 40 に記載の方法。

(項目 43)

血栓症の処置および / または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

30

(項目 44)

少なくとも 1 種の心血管疾患またはそれに伴う合併症の処置および / または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 45)

前記少なくとも 1 種の心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症および心筋梗塞から選択される、項目 44 に記載の方法。

40

(項目 46)

対象において移植された組織の拒否を阻害する方法であって、前記対象が、前記移植された組織のレシピエントであり、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 47)

移植片対宿主病またはそれに伴う合併症の処置および / または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 24 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 48)

病的血管新生の処置および / または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 か

50

ら 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 4 9)

前記病的血管新生が、眼において起こる、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記病的血管新生が、がんを有する対象において起こる、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 1)

てんかん症候群の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

10

(項目 5 2)

神経変性の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 5 3)

前記神経変性疾患が - シヌクレイノパシーである、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

線維症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

20

(項目 5 5)

前記線維症が肺線維症である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記線維症が心臓線維症である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 7)

肝障害またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目 1 から 2 4 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

(項目 5 8)

前記肝障害が非アルコール性脂肪性肝炎である、項目 5 7 に記載の方法。

30

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 9】

【図 1】図 1 は、構成ブロック 6 の合成を例示する図である。

【0 0 2 0】

【図 2】図 2 は、構成ブロック 9 の合成を例示する図である。

【0 0 2 1】

【図 3】図 3 は、中間体 1 3 の合成を例示する図である。

【0 0 2 2】

【図 4】図 4 は、化合物 1 8 の合成を例示する図である。

【0 0 2 3】

【図 5】図 5 は、構成ブロック 2 1 の合成を例示する図である。

40

【0 0 2 4】

【図 6】図 6 は、構成ブロック 2 3 の合成を例示する図である。

【0 0 2 5】

【図 7】図 7 は、中間体 2 6 の合成を例示する図である。

【0 0 2 6】

【図 8】図 8 は、化合物 3 0 の合成を例示する図である。

【0 0 2 7】

【図 9】図 9 は、化合物 3 6 の仮想合成 (prophetic synthesis) を例示する図である。

50

【0028】

【図10】図10は、化合物44の仮想合成を例示する図である。

【0029】

【図11】図11は、化合物52、53および54の仮想合成を例示する図である。

【0030】

【図12】図12は、化合物65の仮想合成を例示する図である。

【0031】

【図13】図13は、化合物68および69の仮想合成を例示する図である。

【0032】

【図14】図14は、化合物71の仮想合成を例示する図である。

10

【0033】

【図15】図15は、化合物74の仮想合成を例示する図である。

【0034】

【図16】図16は、化合物77および78の仮想合成を例示する図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0035】

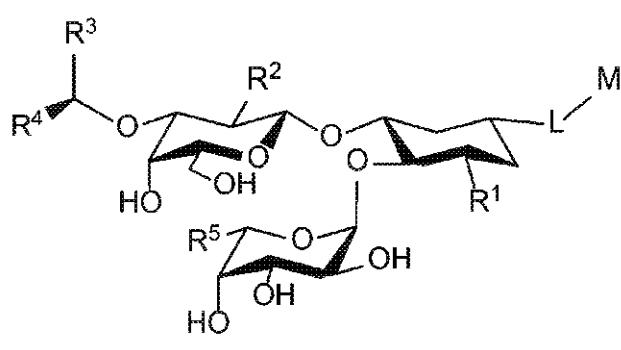
E-セレクチンおよびガレクチン-3のヘテロ二機能性阻害剤 (heterobifunctional inhibitor)、それを含む医薬組成物、およびそれを使用してE-セレクチンおよび/またはガレクチン-3によって媒介される機能を阻害するための方法が本明細書で開示される。本開示の化合物および組成物は、1つまたはそれより多くのリガンドへのE-セレクチン、ガレクチン-3、またはE-セレクチンおよびガレクチン-3の両方の結合を阻害することにより処置可能である少なくとも1種の疾患、障害、および/または状態を処置および/または予防するのに有用であり得る。

30

【0036】

一部の実施形態では、式(I)のヘテロ二機能性阻害剤：

【化2】



、式(I)のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩が提供され、

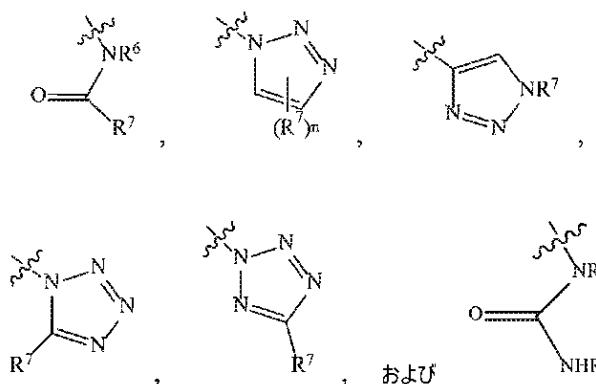
式中、

40

R¹は、H、C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、C₁~8ハロアルキル、C₂~8ハロアルケニル、C₂~8ハロアルキニル、

50

【化3】



10

基から選択され、ここで n は、0 ~ 2 の範囲の整数から選択され、 R^6 は、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、および -C(=O)R⁷ 基から選択され、そして各 R^7 は独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、C_{6~18}アリール、および C_{1~13}ヘテロアリール基から選択され；

R^2 は、-OH、-OY¹、ハロ、-NH₂、-NY¹Y²、-OC(=O)Y¹、-NH(=O)Y¹、および -NHCO(=O)NHY¹ 基から選択され、ここで Y¹ および Y² は、同じであっても異なっていてもよく、独立して、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、C_{2~12}ヘテロシクリル、C_{6~18}アリール、および C_{1~13}ヘテロアリール基から選択され、ここで Y¹ および Y² は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成してもよく；

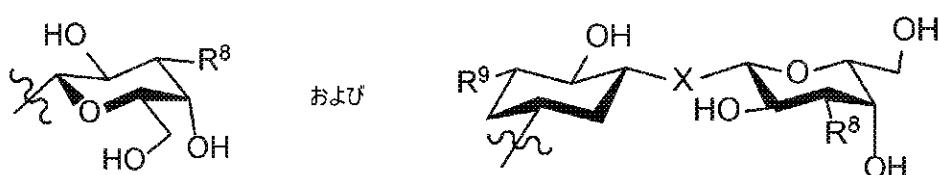
R^3 は、-CN、-CH₂CN、および -C(=O)Y³ 基から選択され、ここで Y³ は、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、-OZ¹、-NHOH、-NHOC₃、-NHCO₃、および -NZ¹Z² 基から選択され、ここで Z¹ および Z² は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{2~8}ハロアルケニル、C_{2~8}ハロアルキニル、および C_{7~12}アリールアルキル基から選択され、ここで Z¹ および Z² は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成してもよく；

R^4 は、H、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニル、C_{2~8}アルキニル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{2~8}ハロアルケニル、C_{2~8}ハロアルキニル、C_{4~16}シクロアルキルアルキル、および C_{6~18}アリール基から選択され；

R^5 は、-CN、C_{1~8}アルキル、および C_{1~4}ハロアルキル基から選択され；

M は、

【化4】



20

30

40

基から選択され、ここで X は、O および S から選択され、そして R⁸ および R⁹ は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C_{6~18}アリール、C_{1~13}ヘテロアリール、C_{7~19}アリールアルキル、C_{7~19}アリールアルコキシ、C_{2~14}ヘテロアリールアルキル、C_{2~14}ヘテロアリールアルコキシ、および -NHCO(=O)Y⁴ 基から選択され、ここで Y⁴ は、C_{1~8}アルキル、C_{2~12}ヘテロシクリル、C_{6~18}アリール、および C_{1~13}ヘテロアリール基から選択され；そして L は、リンカーベース基から選択される。

【0037】

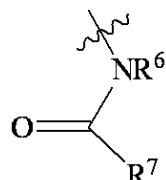
50

一部の実施形態では、R₁は、H、C_{1～4}アルキル、およびC_{1～4}ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R₁は、H、メチル、エチル、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、および-CH₂CF₃から選択される。一部の実施形態では、R₁はHである。一部の実施形態では、R₁は、メチルおよびエチルから選択される。一部の実施形態では、R₁はメチルである。一部の実施形態では、R₁はエチルである。

【0038】

一部の実施形態では、R¹は、

【化5】



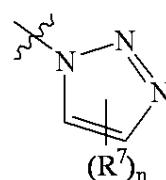
10

基から選択される。

【0039】

一部の実施形態では、R¹は、

【化6】



20

基から選択される。

【0040】

一部の実施形態では、R⁶は、H、C_{1～8}アルキル、および-C(=O)R⁷基から選択される。一部の実施形態では、R⁶はHおよびC_{1～8}アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁶はC_{1～4}アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁶はHである。

30

【0041】

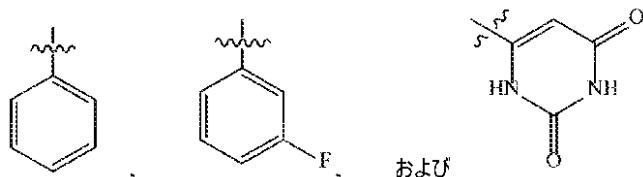
一部の実施形態では、各R⁷は、独立して、H、C_{1～8}アルキル、C_{6～18}アリール基、およびC_{1～13}ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷はC_{1～8}アルキル基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷はC_{1～4}アルキル基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷はメチルおよびエチルから選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷はHである。一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷はメチルである。一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷はエチルである。

40

【0042】

一部の実施形態では、少なくとも1つのR⁷は、

【化7】



40

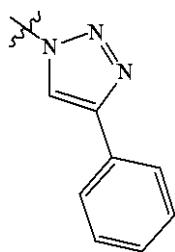
から選択される。

【0043】

50

一部の実施形態では、R¹は、

【化8】

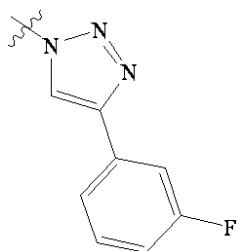


である。

【0044】

一部の実施形態では、R¹は、

【化9】



10

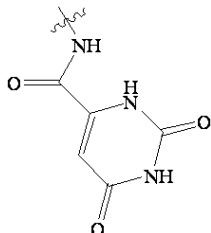
20

である。

【0045】

一部の実施形態では、R¹は、

【化10】



30

である。

【0046】

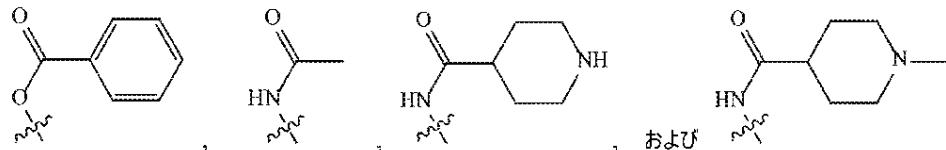
一部の実施形態では、R²は、-OH、-OY¹、-OC(=O)Y¹、および-NHC(=O)Y¹基から選択され、ここでY¹は、C₁~₈アルキル、C₄~₁₆シクロアルキルアルキル、C₂~₁₂ヘテロシクリル、C₆~₁₈アリール、およびC₁~₁₃ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R²は、-OY¹基から選択される。一部の実施形態では、R²は、-OC(=O)Y¹基から選択される。一部の実施形態では、R²は、-NHC(=O)Y¹基から選択される。一部の実施形態では、R₂は-OHである。

40

【0047】

一部の実施形態では、R²は、

【化11】



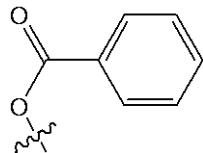
50

から選択される。

【0048】

一部の実施形態では、R²は、

【化12】



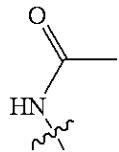
である。

10

【0049】

一部の実施形態では、R²は、

【化13】



である。

20

【0050】

一部の実施形態では、R³は-C(=O)Y³基から選択され、Y³は-OZ¹、-NH-OH、-NHOCH₃、および-NZ¹Z²基から選択される。一部の実施形態では、R³は-C(=O)OZ¹基から選択される。一部の実施形態では、R³は-C(=O)NZ¹Z²基から選択される。一部の実施形態では、Z¹およびZ²は、同じでも異なっていてもよく、独立して、H、C_{1~8}アルキル、C_{1~8}ハロアルキル、およびC_{7~12}アリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z¹およびZ²の少なくとも1つはHである。一部の実施形態では、Z¹およびZ²のそれがHである。一部の実施形態では、Z¹およびZ²の少なくとも1つはメチルである。一部の実施形態では、Z¹およびZ²のそれがメチルである。一部の実施形態では、Z¹およびZ²の少なくとも1つはエチルである。一部の実施形態では、Z¹およびZ²のそれがエチルである。一部の実施形態では、Z¹はHであり、Z²はメチルである。一部の実施形態では、Z¹およびZ²は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、環を形成する。

30

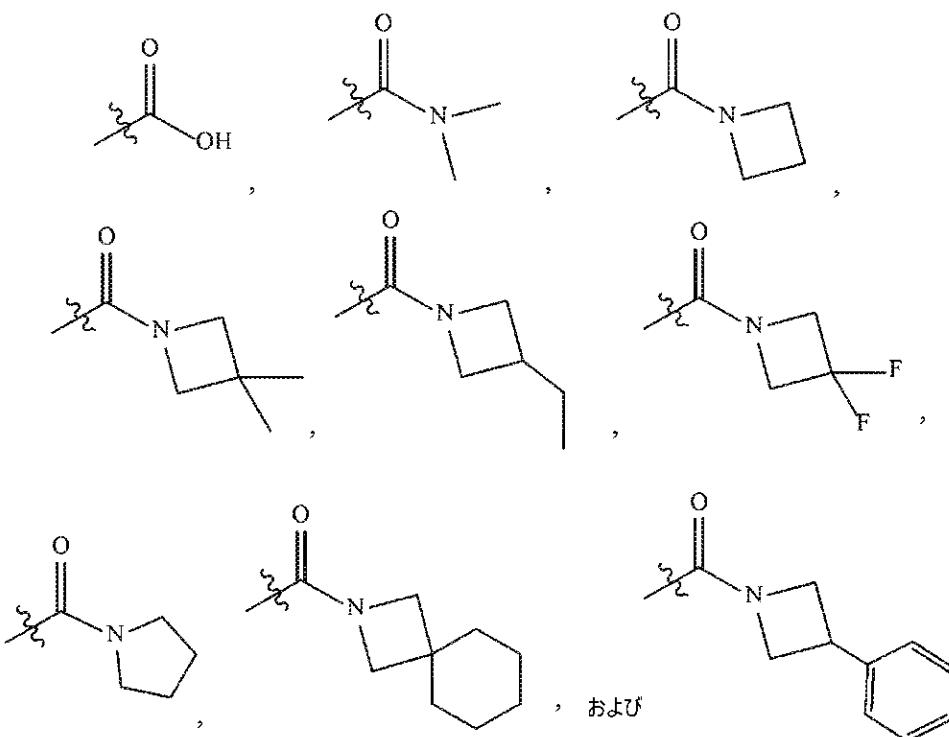
【0051】

一部の実施形態では、R³は、

40

50

【化14】

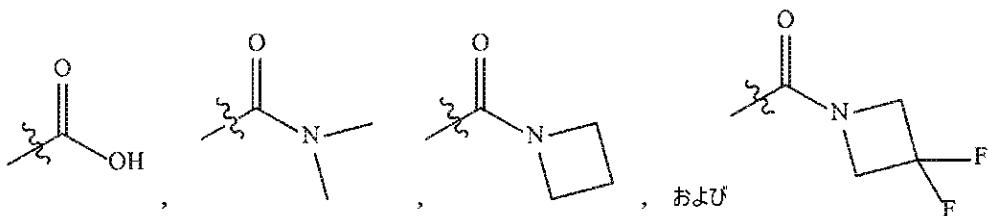


から選択される。

【0052】

一部の実施形態では、R³は、

【化15】

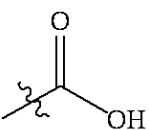


から選択される。

【0053】

一部の実施形態では、R³は、

【化16】



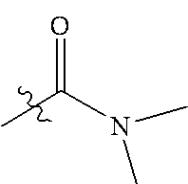
30

である。

【0054】

一部の実施形態では、R³は、

【化17】



40

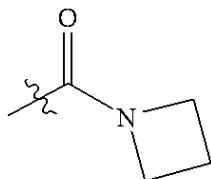
50

である。

【0055】

一部の実施形態では、R³は、

【化18】



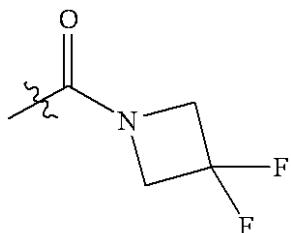
10

である。

【0056】

一部の実施形態では、R³は、

【化19】



20

である。

【0057】

一部の実施形態では、R⁴は、C₁～₈アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁴は、C₁～₈ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁴は、C₄～₁₆シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁴は、C₄～₈シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁴は、プロピル、シクロプロピルメチル、およびシクロヘキシリルメチルから選択される。一部の実施形態では、R⁴はプロピルである。一部の実施形態では、R⁴はシクロプロピルメチルである。一部の実施形態では、R⁴はシクロヘキシリルメチルである。

30

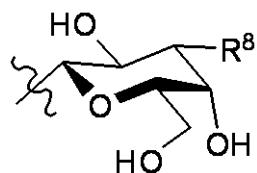
【0058】

一部の実施形態では、R⁵は、ハロメチル基から選択される。一部の実施形態では、R⁵はC₁F₃である。一部の実施形態では、R⁵はCH₃である。一部の実施形態では、R⁵はCNである。

【0059】

一部の実施形態では、Mは、

【化20】



40

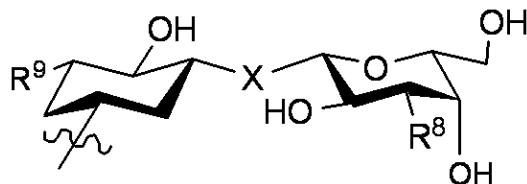
基から選択される。

【0060】

一部の実施形態では、Mは、

50

【化21】



基から選択される。

【0061】

一部の実施形態では、Xは、Oである。一部の実施形態では、Xは、Sである。

10

【0062】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₆～₁₈アリール、C₁～₁₃ヘテロアリール、C₇～₁₉アリールアルコキシ、C₂～₁₄ヘテロアリールアルキル、C₂～₁₄ヘテロアリールアルコキシ、および-NHC(=O)Y⁴基から選択され、ここでY⁴は、C₁～₈アルキルおよびC₆～₁₈アリール基から選択される。一部の実施形態では、Y⁴は、C₁～₈アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Y⁴は、C₆～₁₈アリール基から選択される。

【0063】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₆～₁₈アリール基から選択される。一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₁～₁₃ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₇～₁₉アリールアルコキシ基から選択される。一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₂～₁₄ヘテロアリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、C₂～₁₄ヘテロアリールアルコキシ基から選択される。一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、-NHC(=O)Y⁴基から選択され、ここでY⁴は、C₁～₈アルキルおよびC₆～₁₈アリール基から選択される。

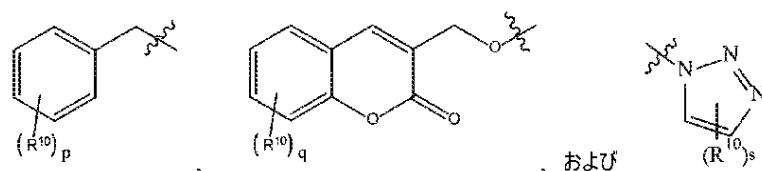
20

【0064】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹の少なくとも1つは、

30

【化22】



基から選択され、

式中、pは、0～5の範囲の整数から選択され、qは、0～4の範囲の整数から選択され、sは、0～2の範囲の整数から選択され、そして各R¹⁰は独立して、H、ハロ、-OH、-OY⁵、-OC(=O)Y⁵、C₁～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、C₂～₈アルキニル、C₄～₁₆シクロアルキルアルキル、C₆～₁₈アリール、およびC₁～₁₃ヘテロアリール基から選択され、ここでY⁵は、C₁～₈アルキル、C₂～₈アルケニル、C₂～₈アルキニル、C₁～₈ハロアルキル、C₂～₈ハロアルケニル、C₂～₈ハロアルキニル、C₆～₁₈アリール、およびC₁～₁₃ヘテロアリール基から選択される。

40

【0065】

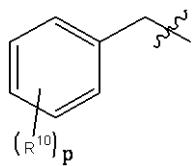
一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は同一である。一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は異なる。

【0066】

50

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹の少なくとも1つは、

【化23】



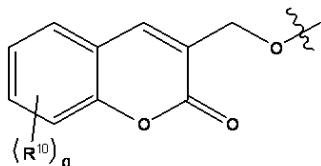
基から選択される。

【0067】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹の少なくとも1つは、

10

【化24】



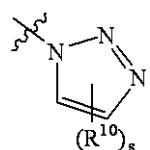
基から選択される。

【0068】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹の少なくとも1つは、

20

【化25】



基から選択される。

【0069】

一部の実施形態では、pは、0～4の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、pは、0～3の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、pは、0～2の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、pは、0～1の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、pは0である。一部の実施形態では、pは1である。一部の実施形態では、pは2である。一部の実施形態では、pは3である。一部の実施形態では、pは4である。一部の実施形態では、pは5である。

30

【0070】

一部の実施形態では、qは、0～3の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、qは、0～2の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、qは、0～1の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、qは0である。一部の実施形態では、qは1である。一部の実施形態では、qは2である。一部の実施形態では、qは3である。一部の実施形態では、qは4である。

40

【0071】

一部の実施形態では、sは、0～1の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、sは0である。一部の実施形態では、sは1である。

【0072】

一部の実施形態では、各R¹⁰は独立して、H、ハロ、-OH、-OY⁵、-OC(=O)Y⁵、C_{1～8}アルキル、およびC_{6～18}アリール基から選択され、ここでY⁵は、C_{1～8}アルキル、C_{6～18}アリール、およびC_{1～13}ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR¹⁰は、ハロ基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR¹⁰は、-OY⁵基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR¹⁰-OC(=O)Y⁵基から選択される。一部の実施形態では、少なく

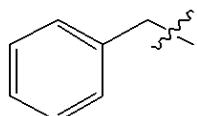
50

とも1つのR¹⁰は、C₁～₈アルキル基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのR¹⁰は、C₆～₁₈アリール基から選択される。

【0073】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、

【化26】



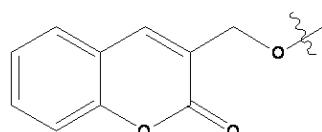
である。

10

【0074】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、

【化27】



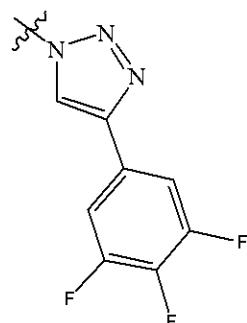
である。

【0075】

20

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、

【化28】



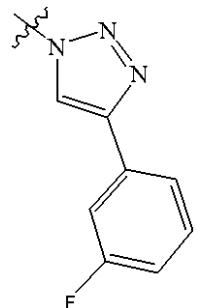
30

である。

【0076】

一部の実施形態では、R⁸およびR⁹は、

【化29】



40

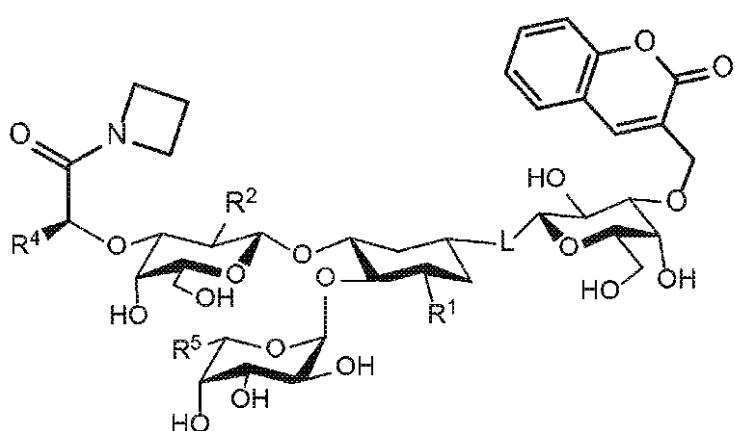
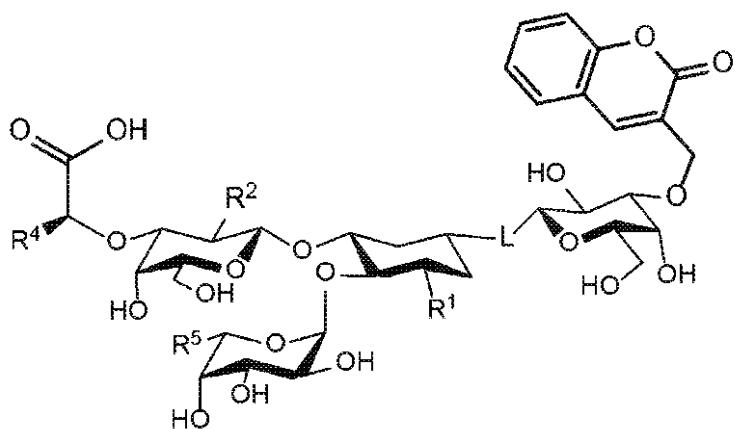
である。

【0077】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

【化 3 0】

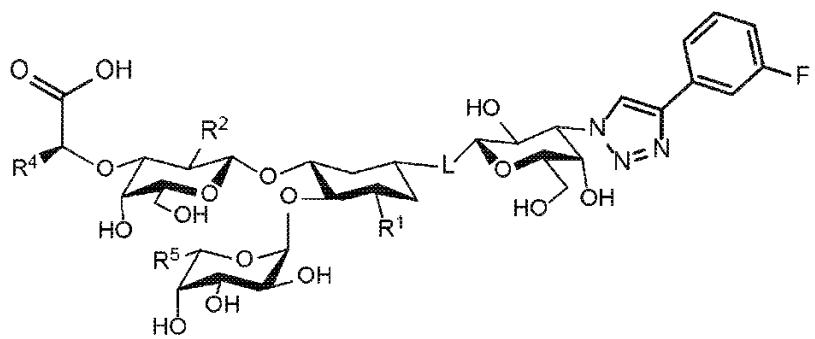


30

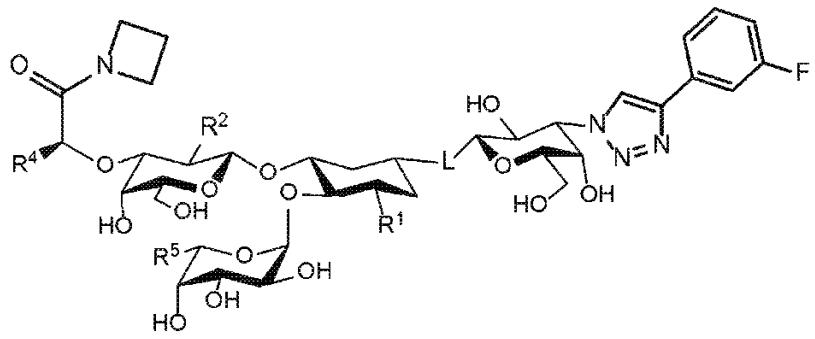
40

50

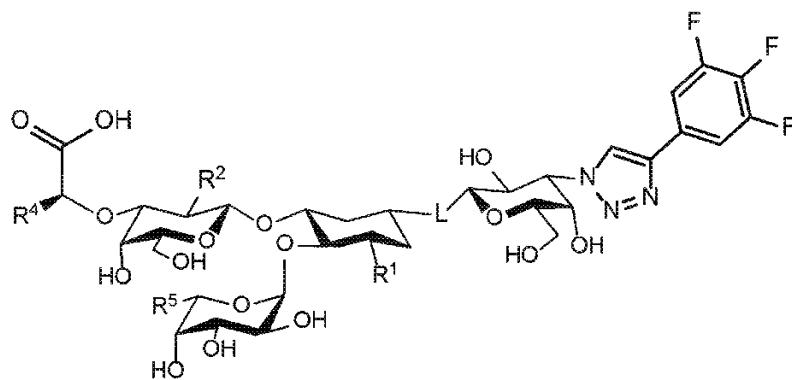
【化 3 1】



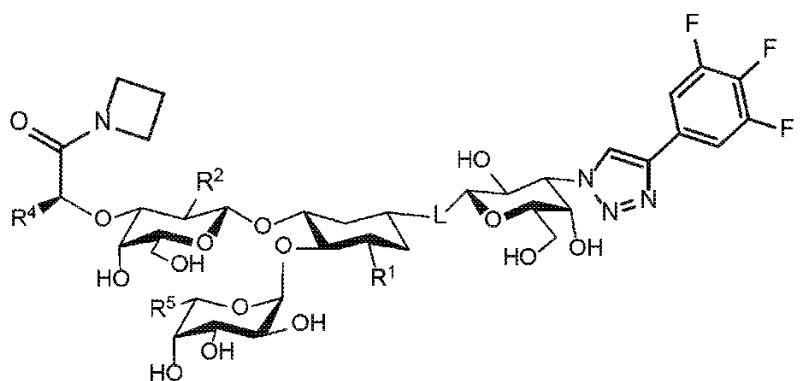
10



20



30



40

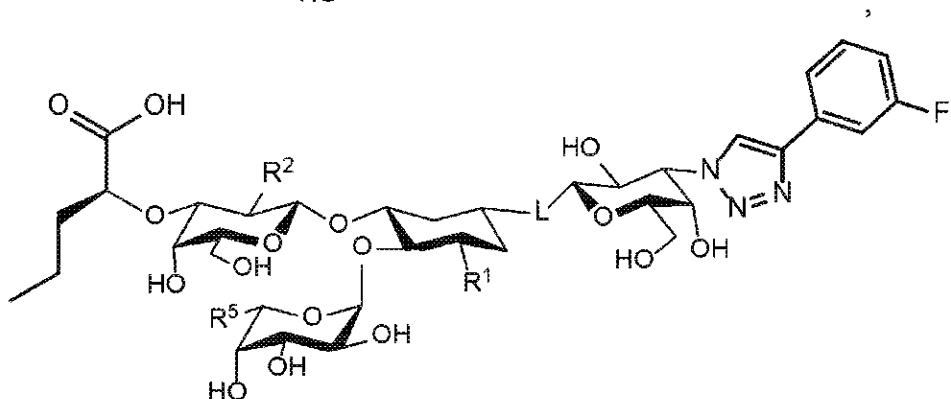
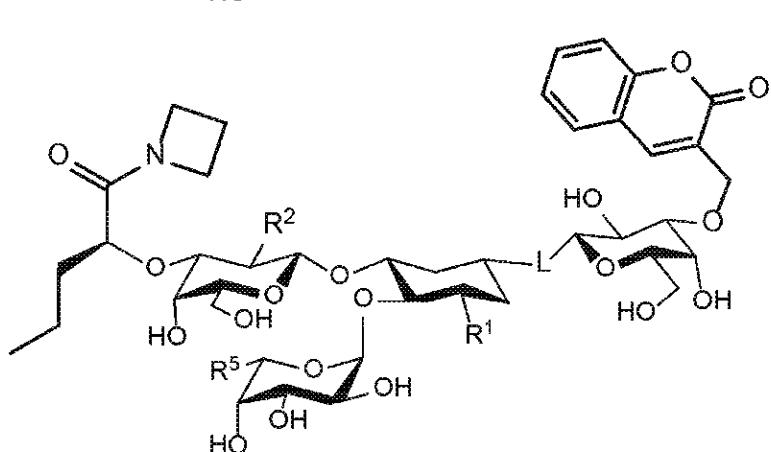
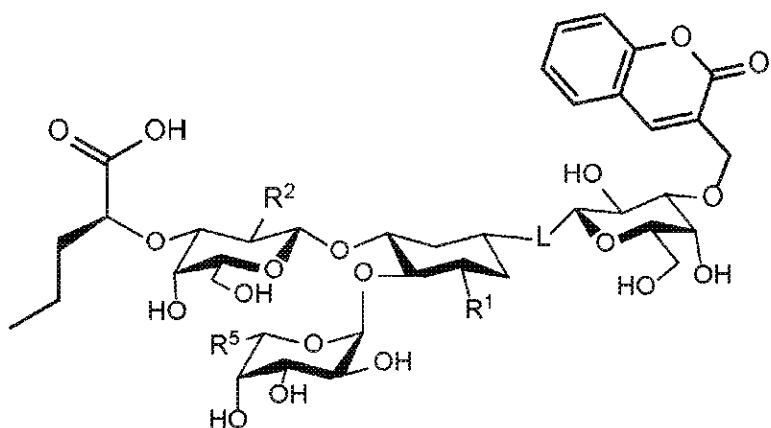
から選択される。

【0078】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

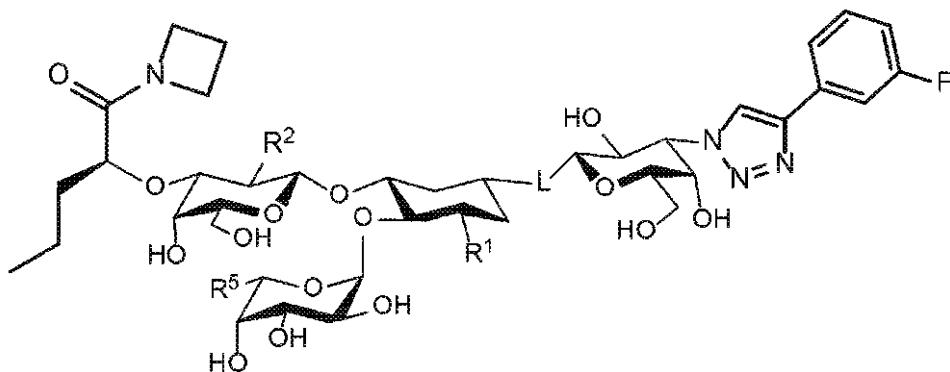
【化 3 2】



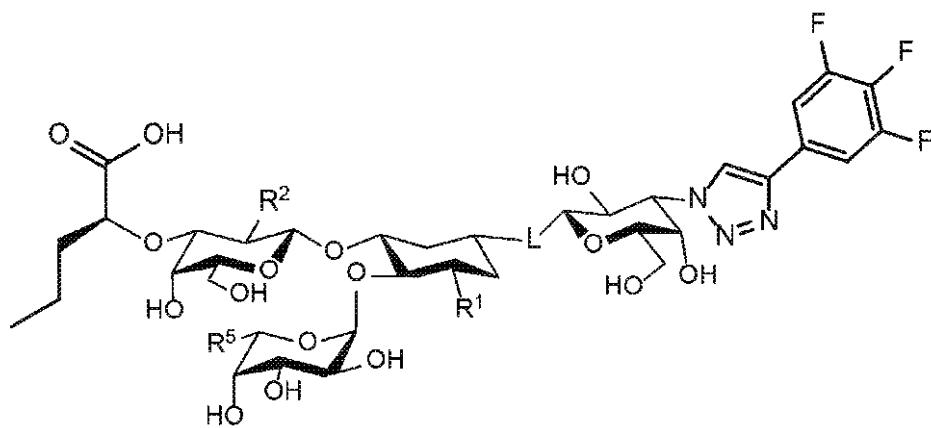
40

50

【化 3 3】

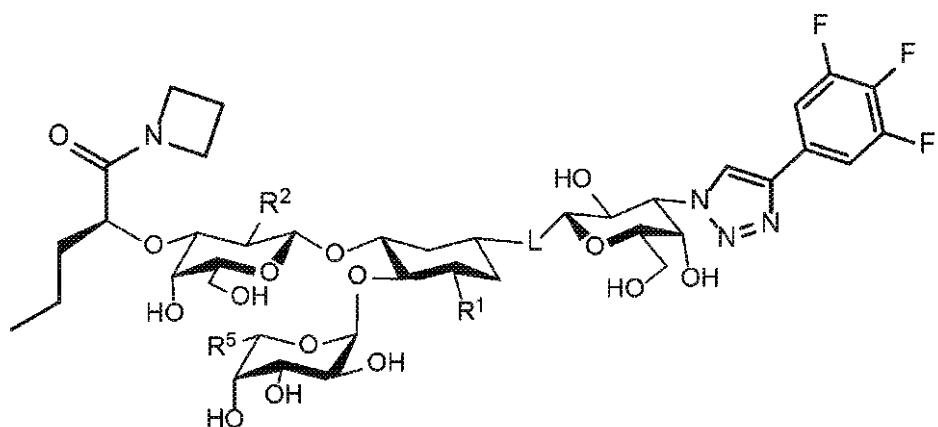


10



20

, および



30

から選択される。

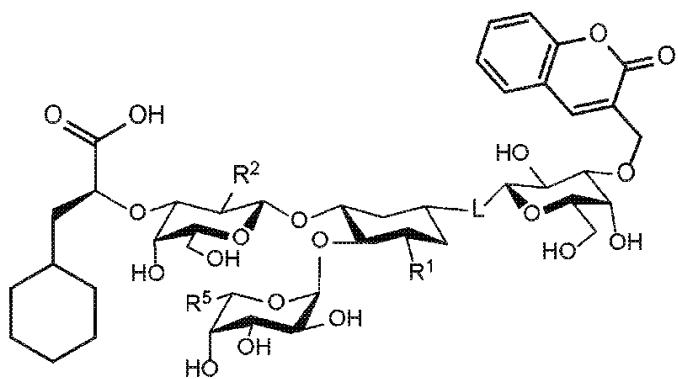
【 0 0 7 9 】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

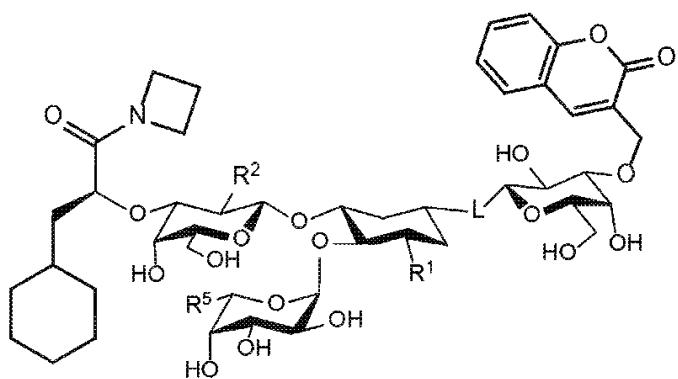
40

50

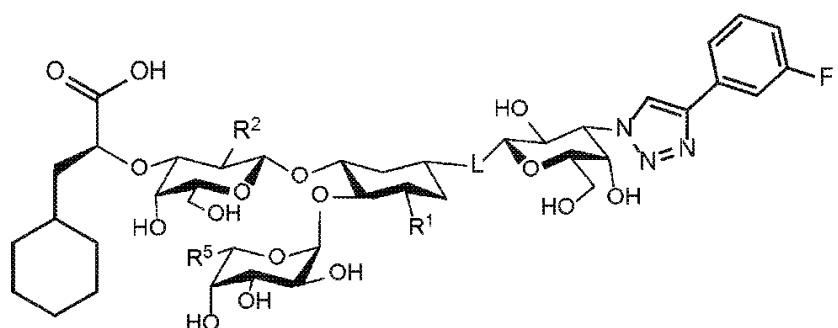
【化 3 4】



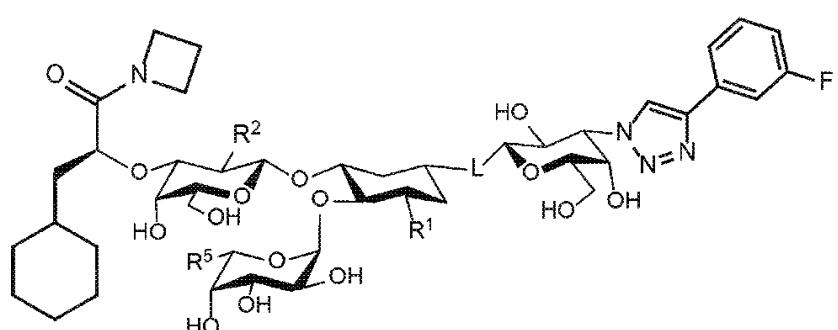
10



20



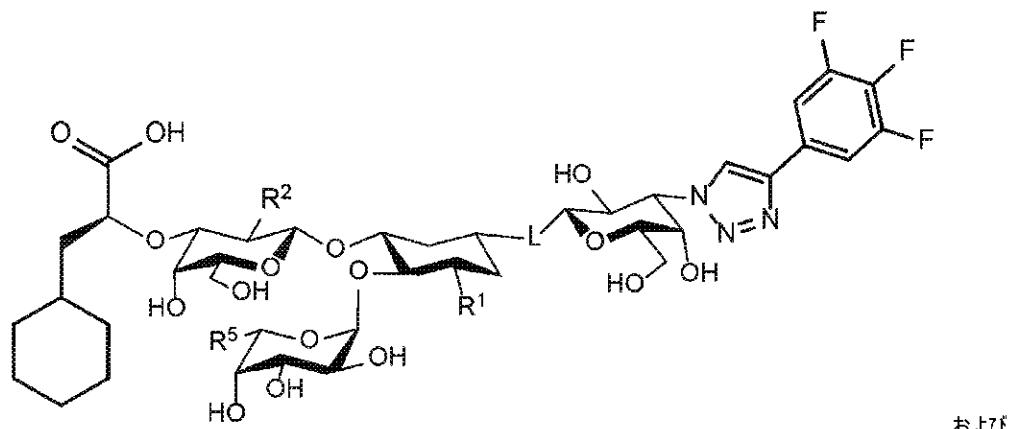
30



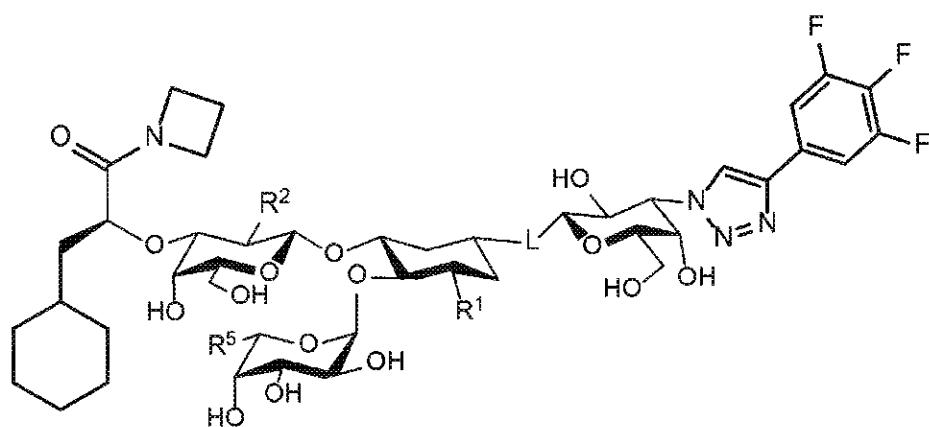
40

50

【化 3 5】



, および

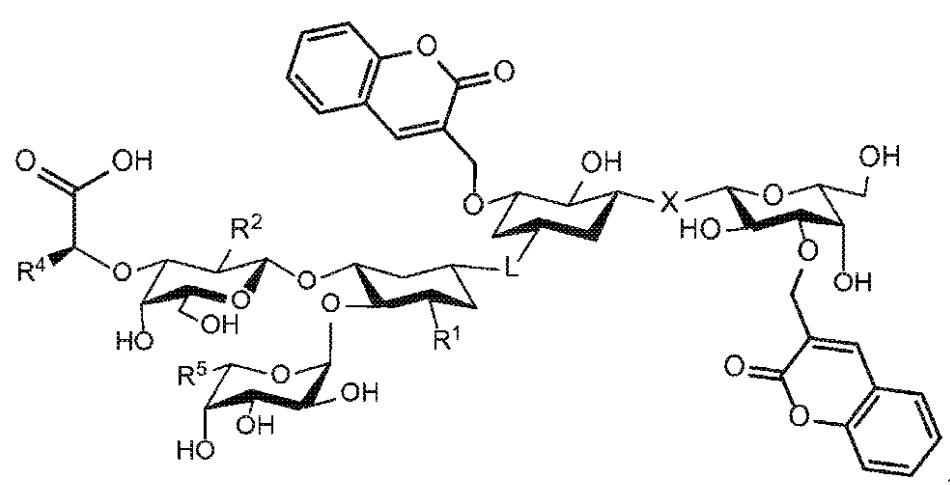


から選択される。

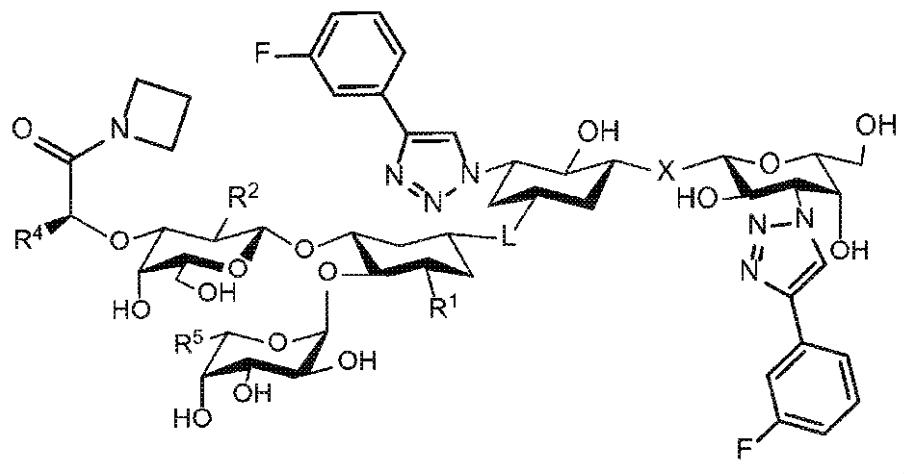
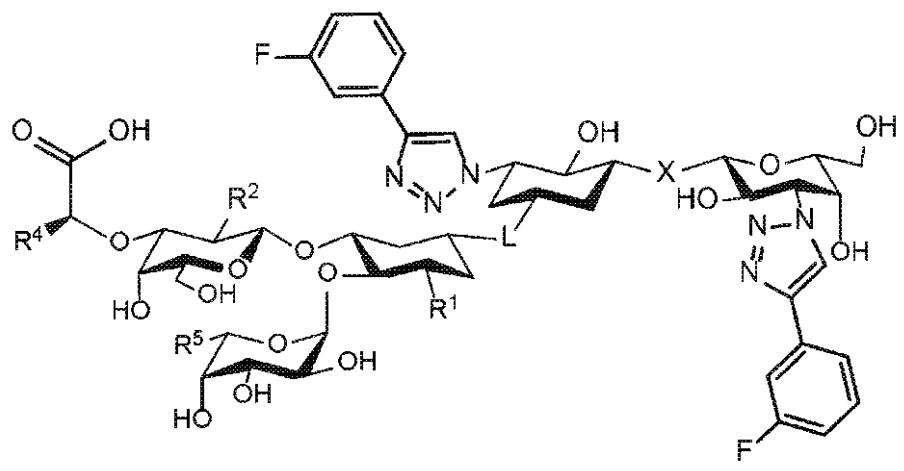
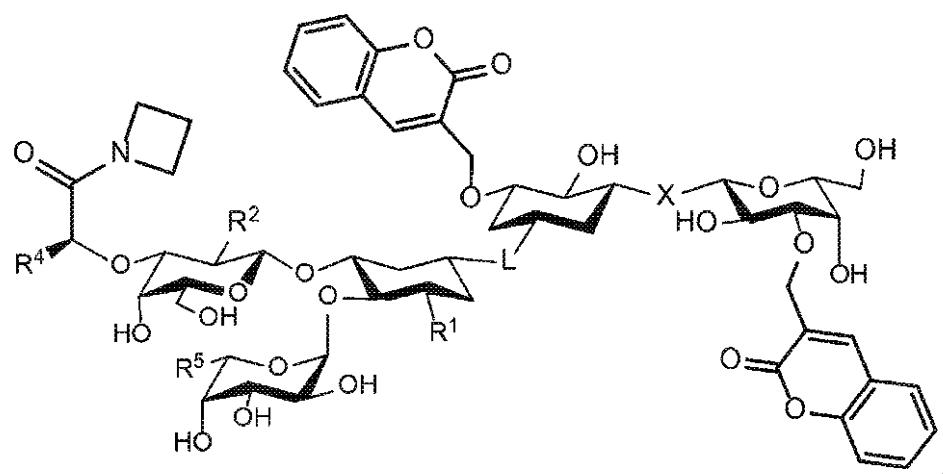
【0080】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 3 6】



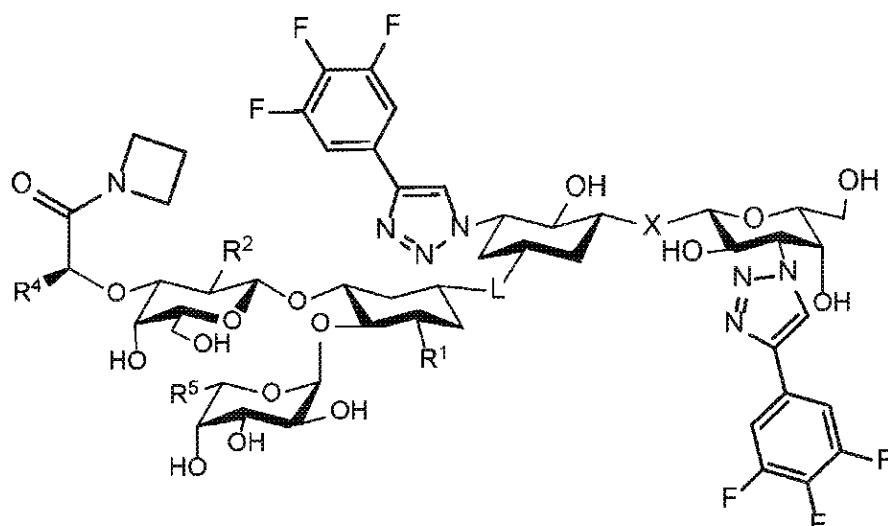
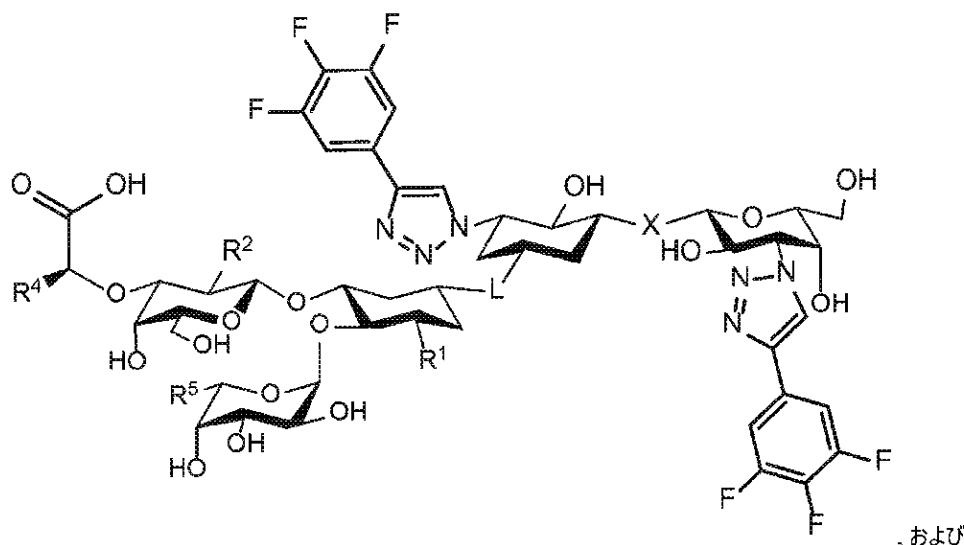
【化 3 7】



40

50

【化 3 8】



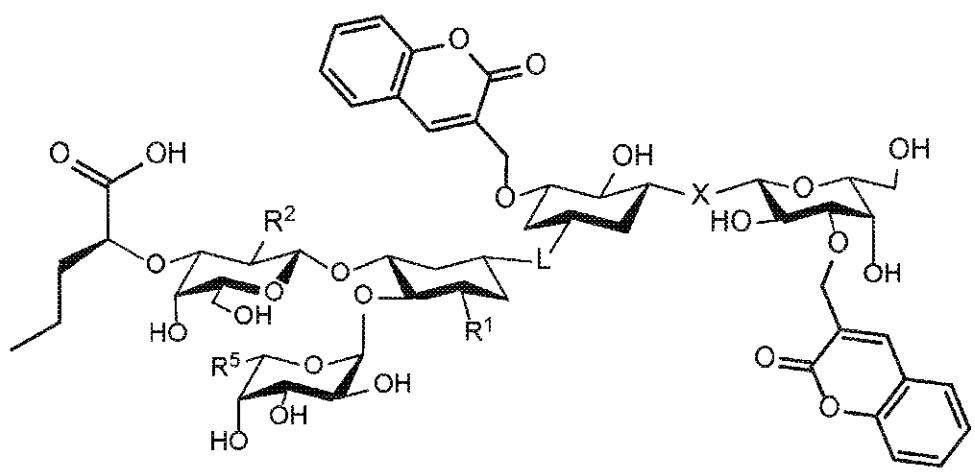
30

から選択される。

【0081】

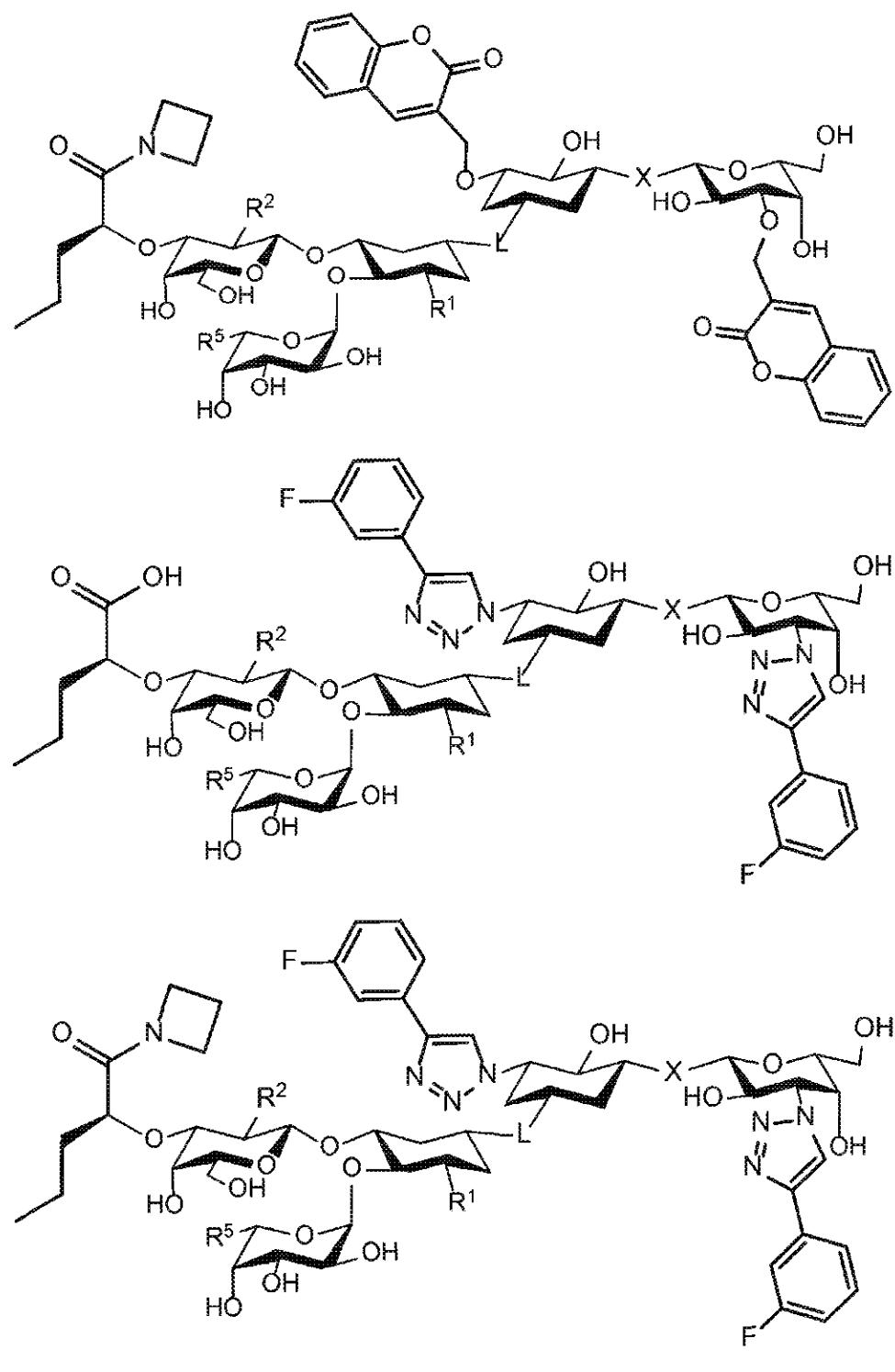
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 3 9】

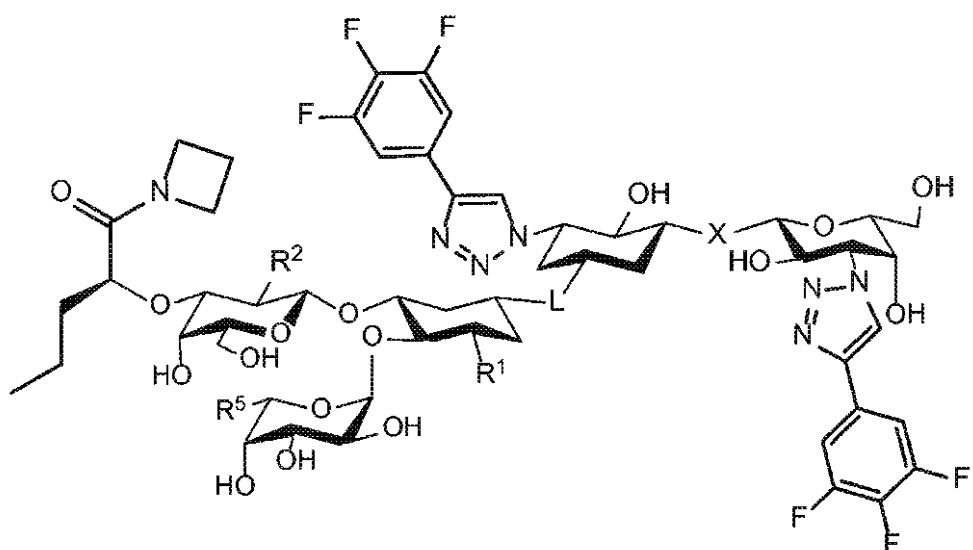
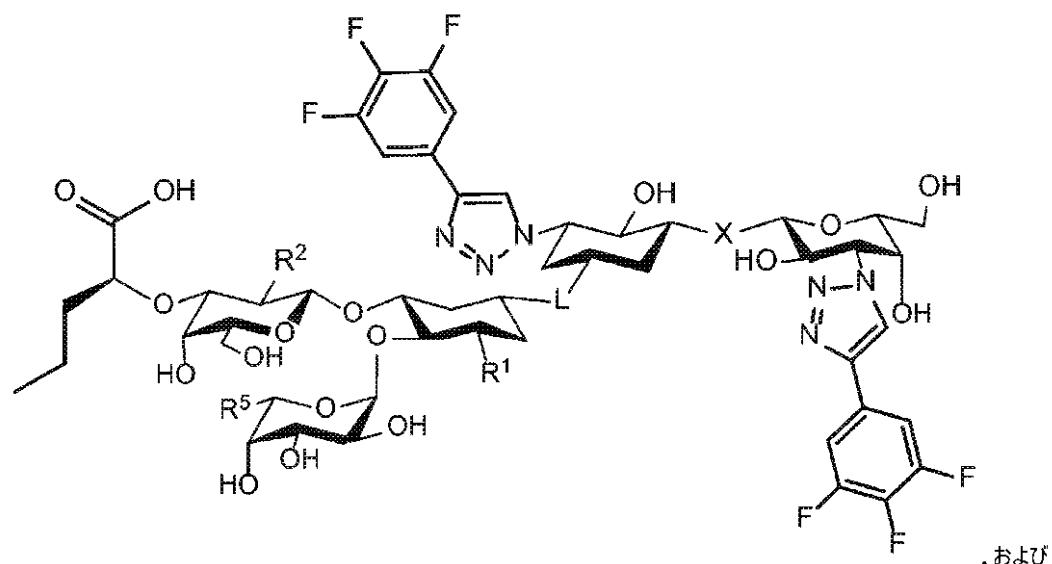


50

【化 4 0】



【化 4 1】



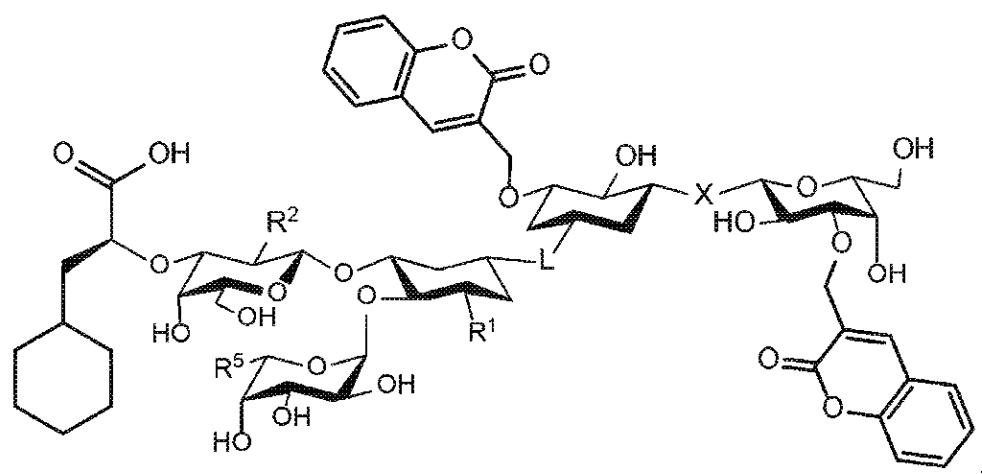
30

から選択される。

【0082】

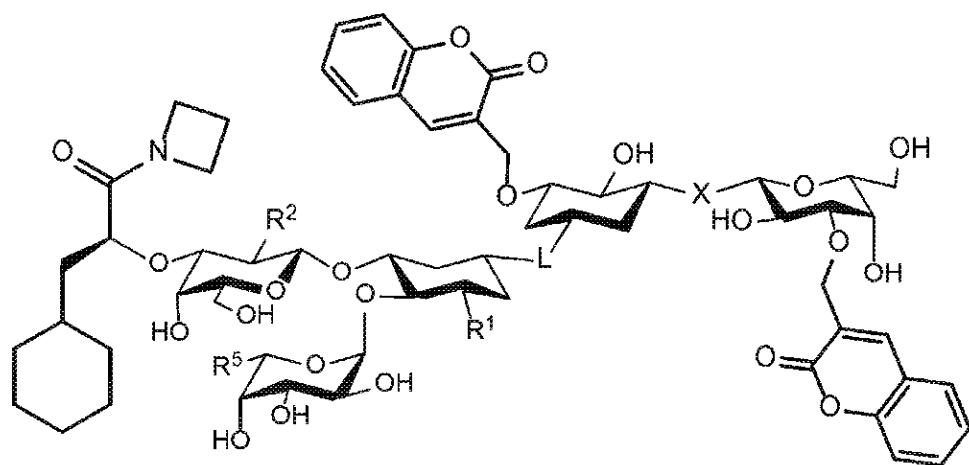
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 4 2】

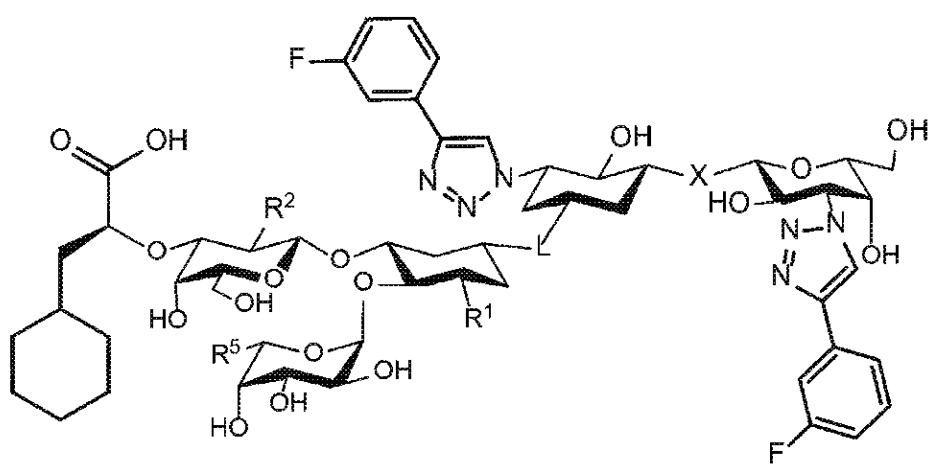


50

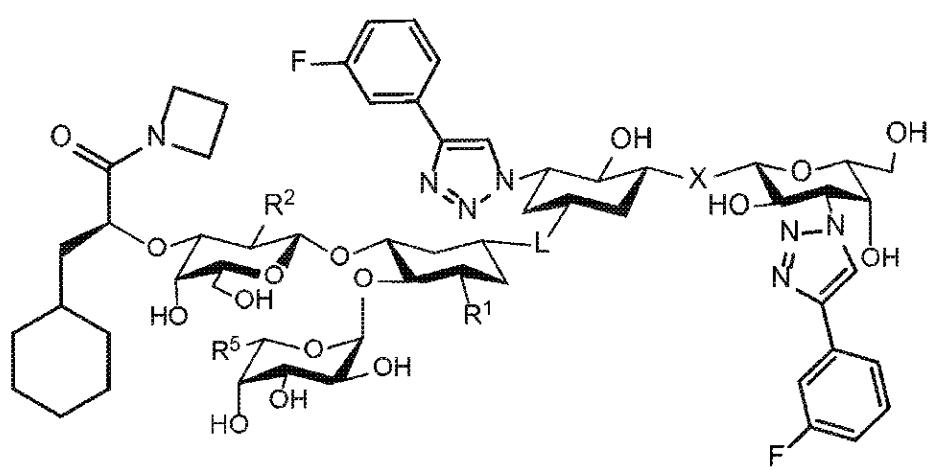
【化 4 3】



10



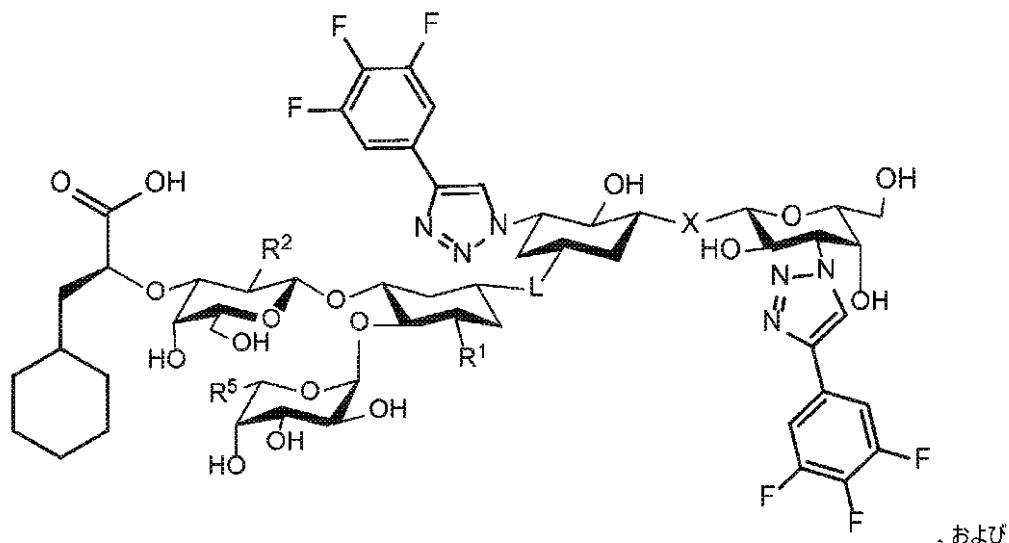
20



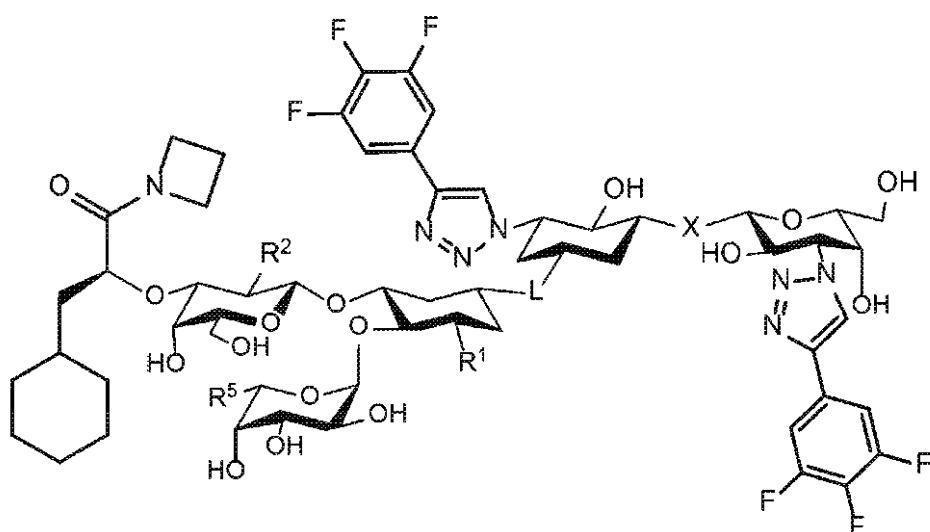
30

40

【化44】



, および



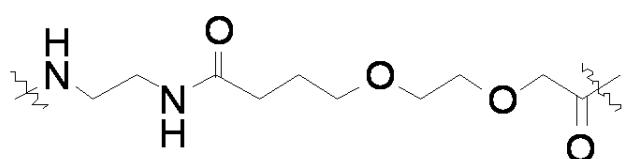
30

から選択される。

【0083】

一部の実施形態では、リンカー基は、スペーサー基（例えば、 $-(CH_2)_t-$ および $-O(CH_2)_t-$ などのスペーサー基であり、ここで t は 1 ~ 20 の範囲の整数から選択される）を含む基から選択され得る。スペーサー基の他の非限定的な例としては、カルボニル基およびカルボニル含有基（例えば、アミド基など）が挙げられる。スペーサー基の非限定的な例は、

【化45】



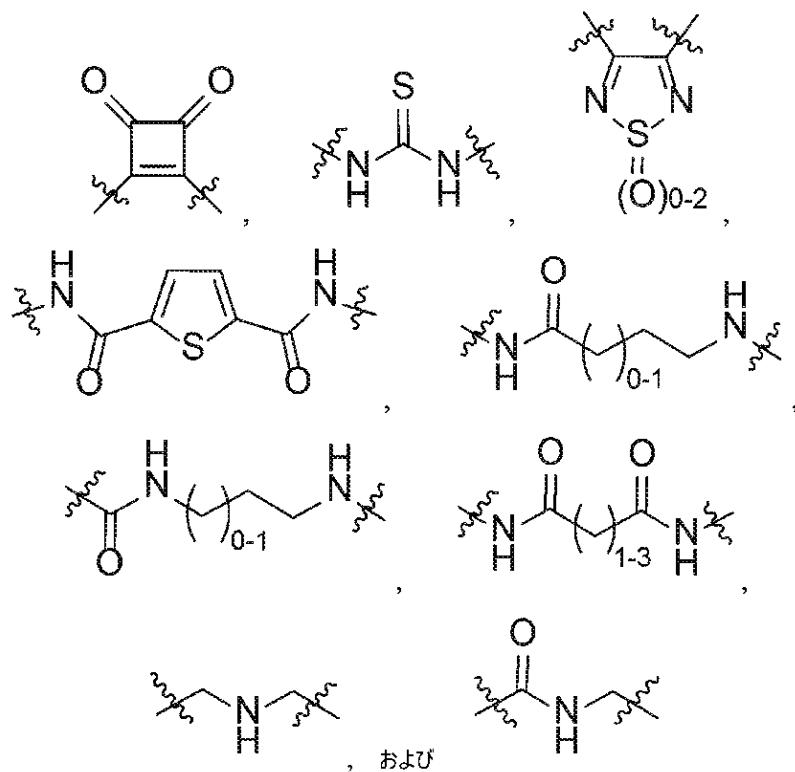
である。

【0084】

一部の実施形態では、リンカー基は、

50

【化46】



10

20

30

から選択される。

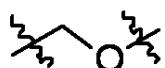
【0085】

一部の実施形態では、リンカー基は、ポリエチレングリコール (PEG)、-C(=O)-NH-(CH₂)_vO-、-C(=O)-NH-(CH₂)_vNHC(=O)、-C(=O)-NH-C(=O)-(CH₂)_vNH-および-C(=O)-NH-(CH₂)_vC(=O)-NH-基から選択され、ここで_vは、2～20の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、_vは、2～4の範囲の整数から選択される。一部の実施形態では、_vは2である。一部の実施形態では、_vは3である。一部の実施形態では、_vは4である。

【0086】

一部の実施形態では、リンカー基は、

【化47】

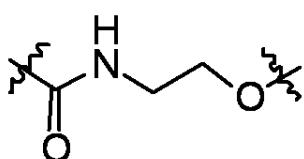


である。

【0087】

一部の実施形態では、リンカー基は、

【化48】



40

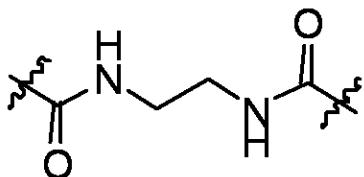
である。

【0088】

一部の実施形態では、リンカー基は、

50

【化49】



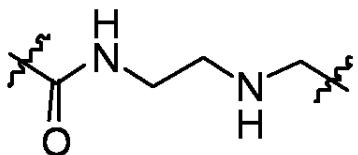
である。

【0089】

一部の実施形態では、リンカー基は、

10

【化50】



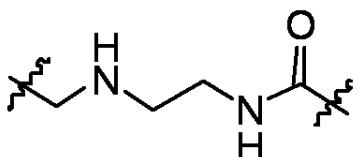
である。

【0090】

一部の実施形態では、リンカー基は、

20

【化51】



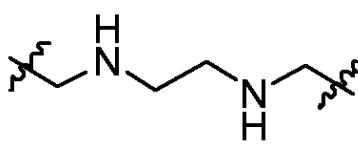
である。

【0091】

一部の実施形態では、リンカー基は、

30

【化52】



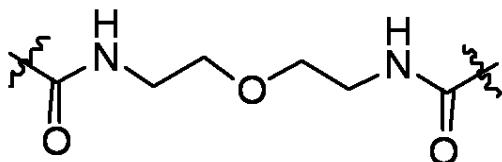
である。

【0092】

一部の実施形態では、リンカー基は、

40

【化53】



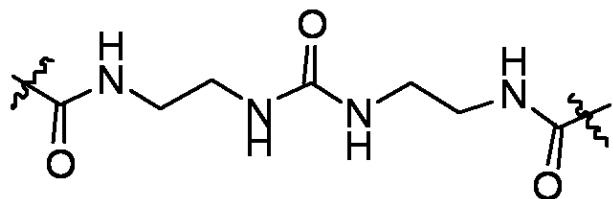
である。

【0093】

一部の実施形態では、リンカー基は、

50

【化 5 4】

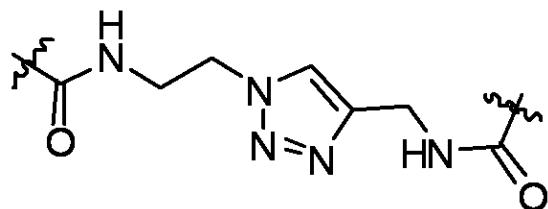


である。

【0094】

一部の実施形態では、リンカー基は、

【化 5 5】



である。

【0095】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

10

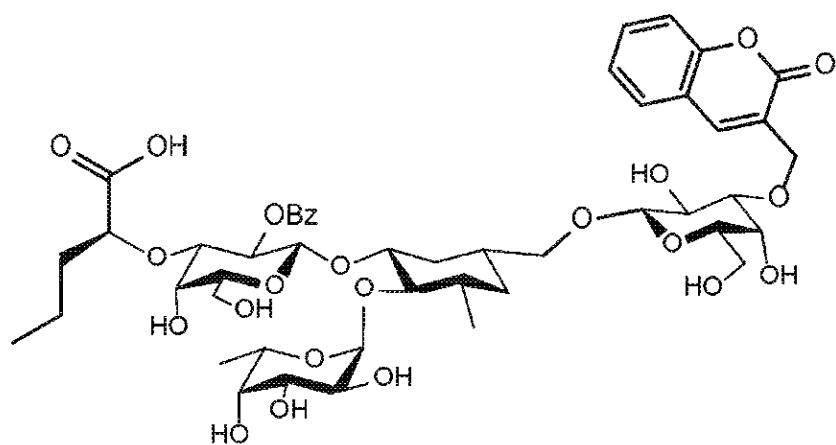
20

30

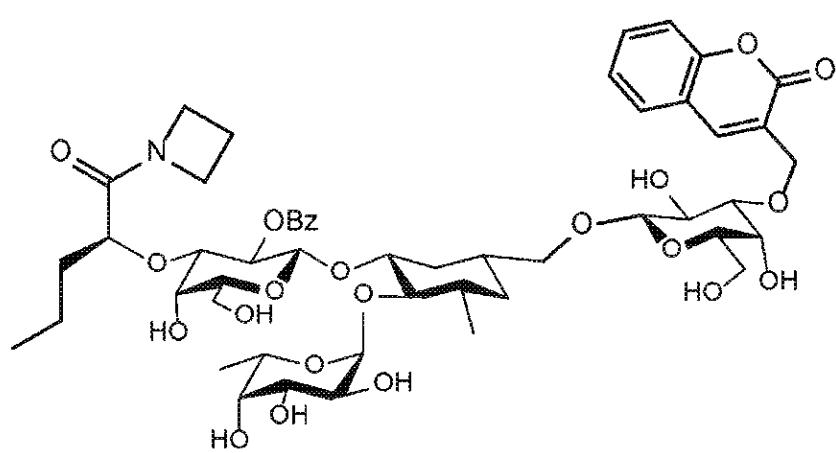
40

50

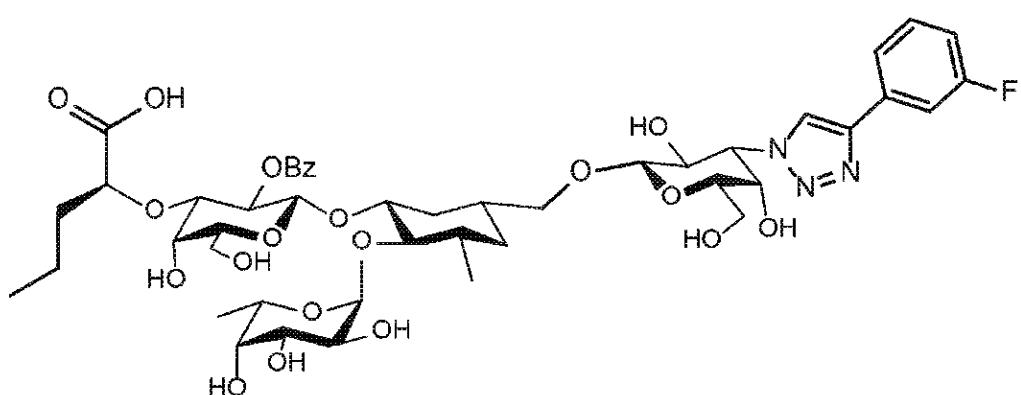
【化 5 6】



10



20

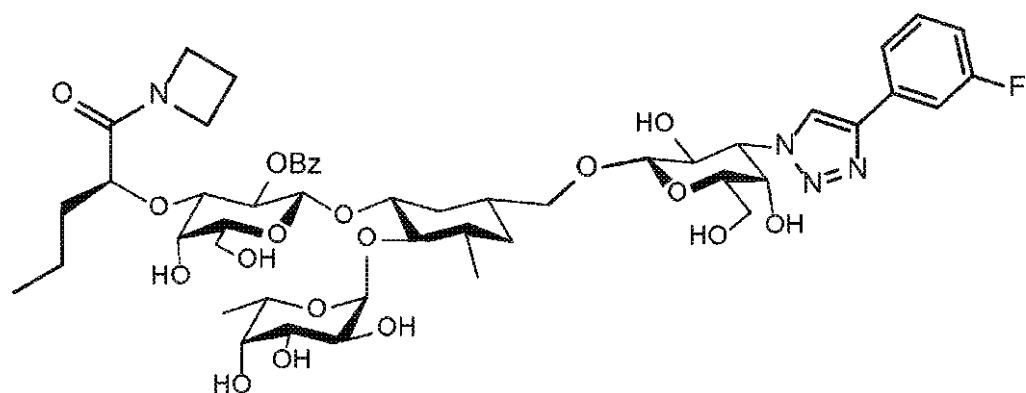


30

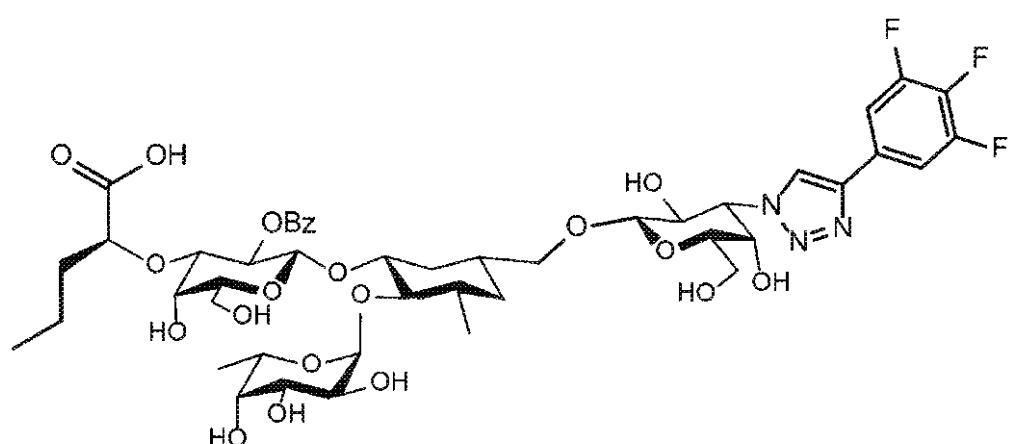
40

50

【化 5 7】

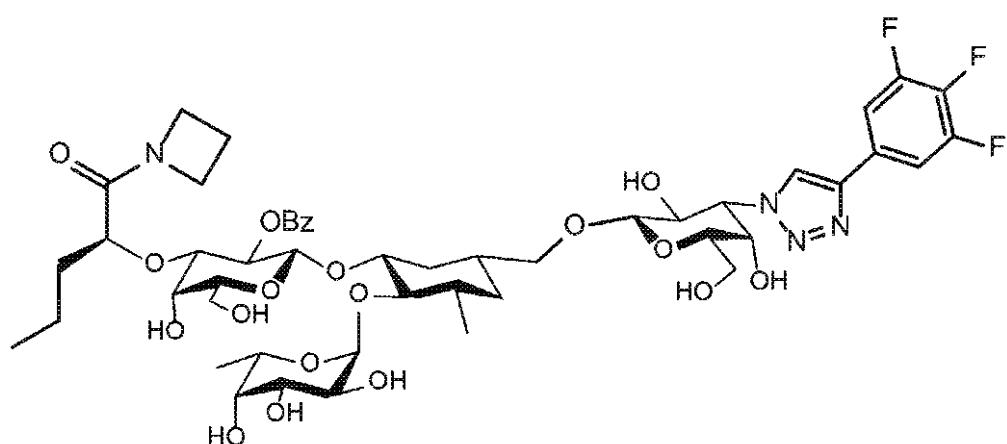


10



20

, および



30

から選択される。

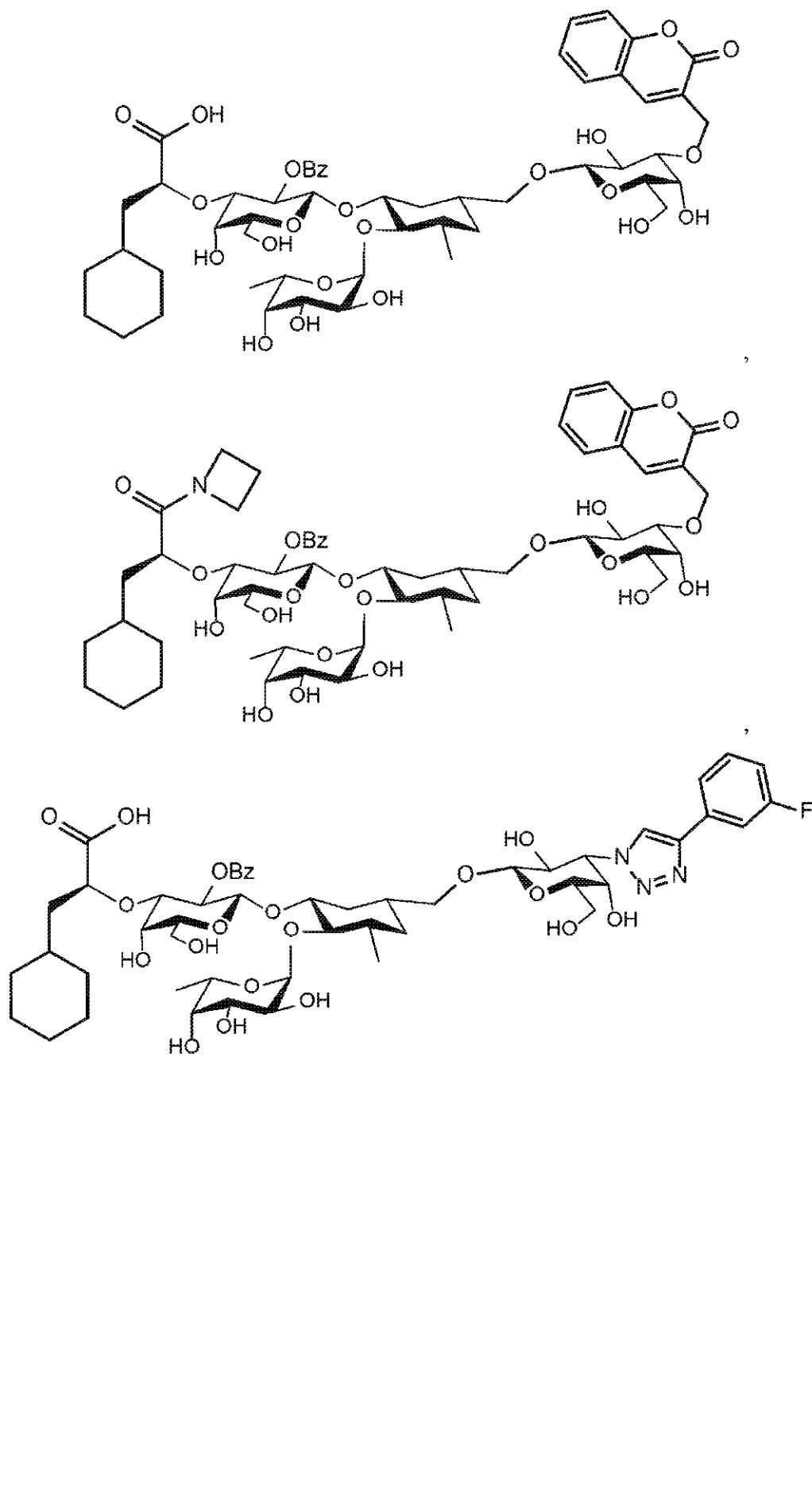
【 0 0 9 6 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの化合物は、以下の式を有する化合物：

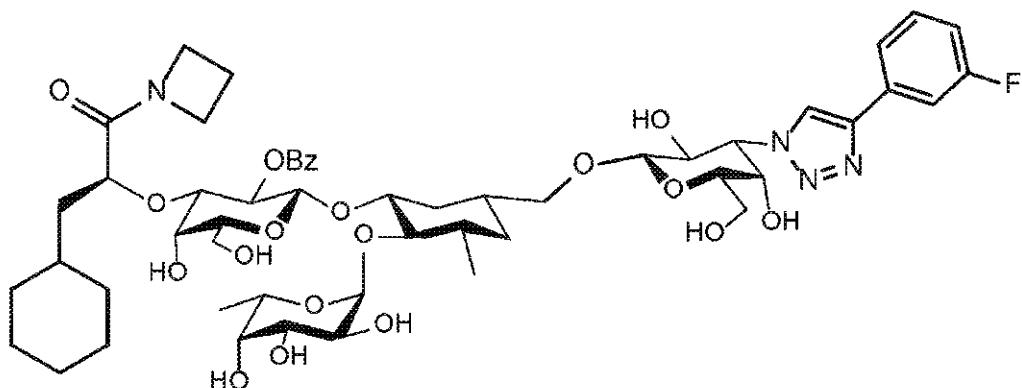
40

50

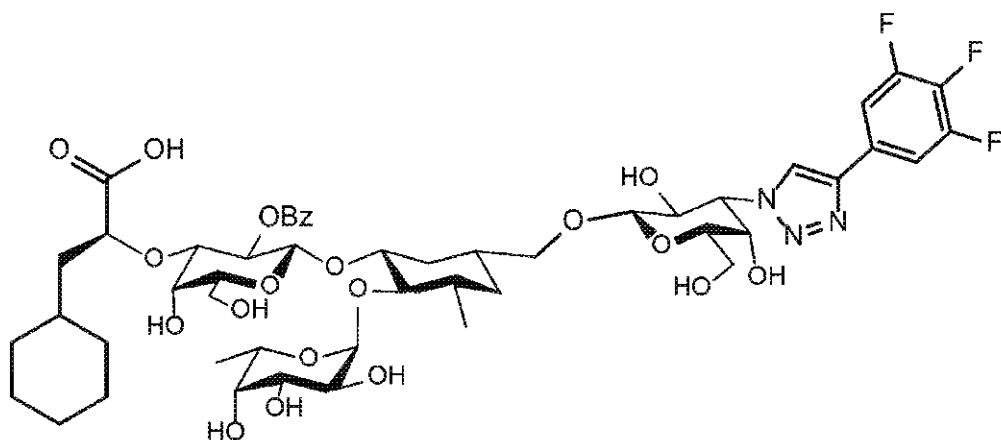
【化 5 8】



【化 5 9】

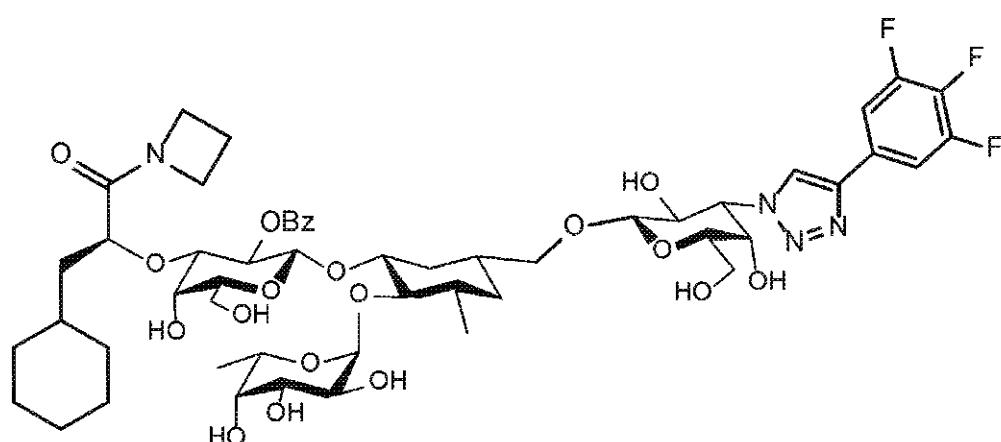


10



20

, および



30

から選択される。

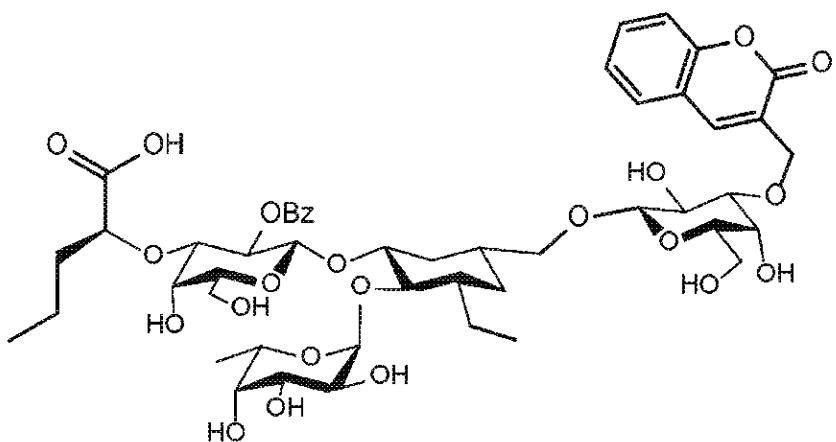
【0097】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

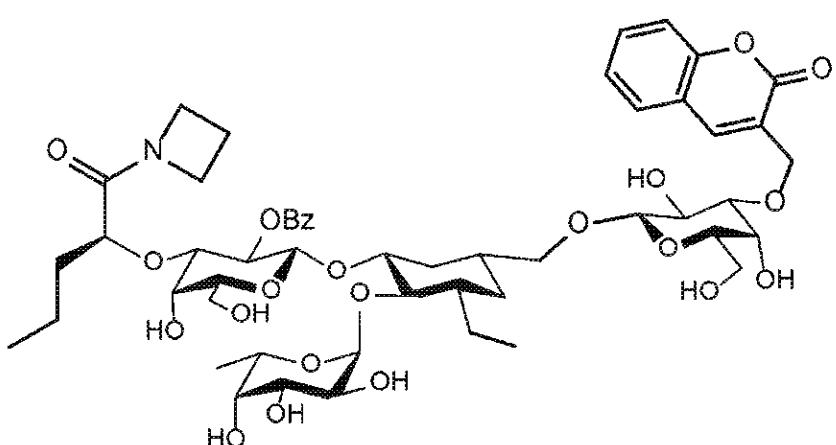
40

50

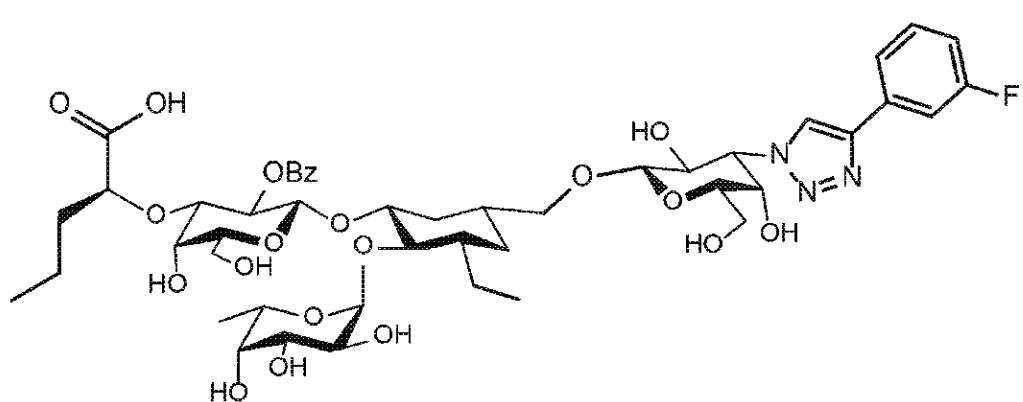
【化 6 0】



10



20

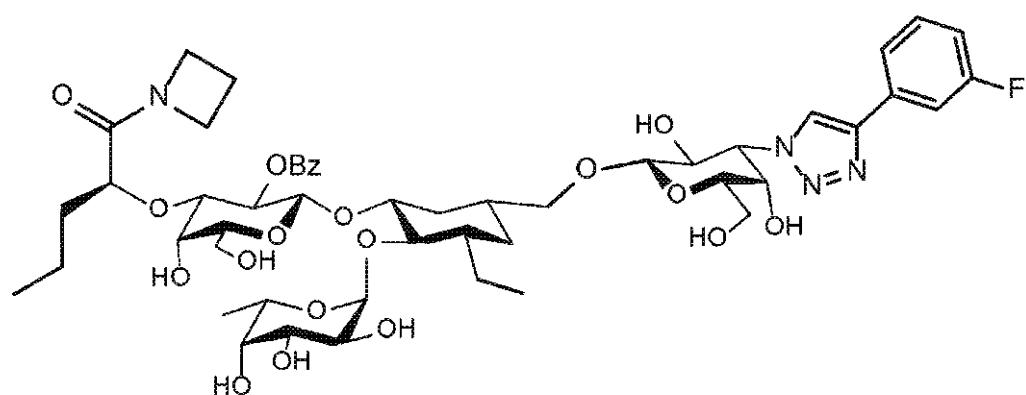


30

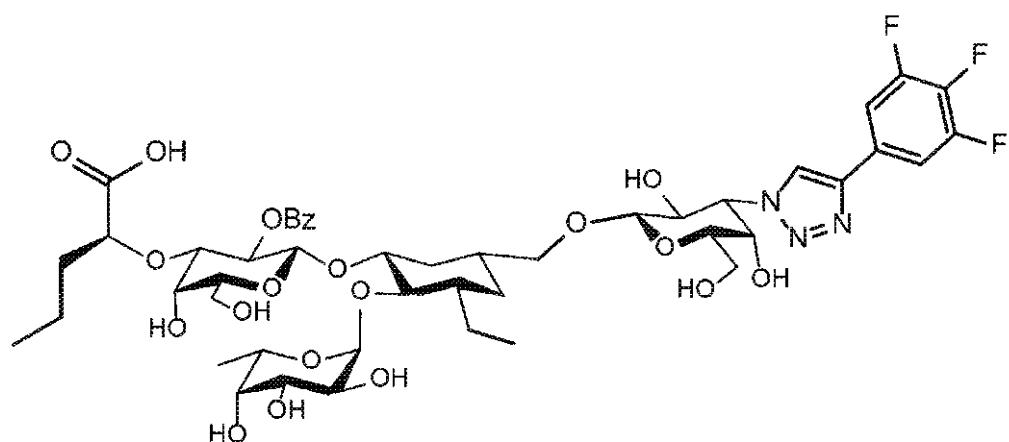
40

50

【化 6 1】

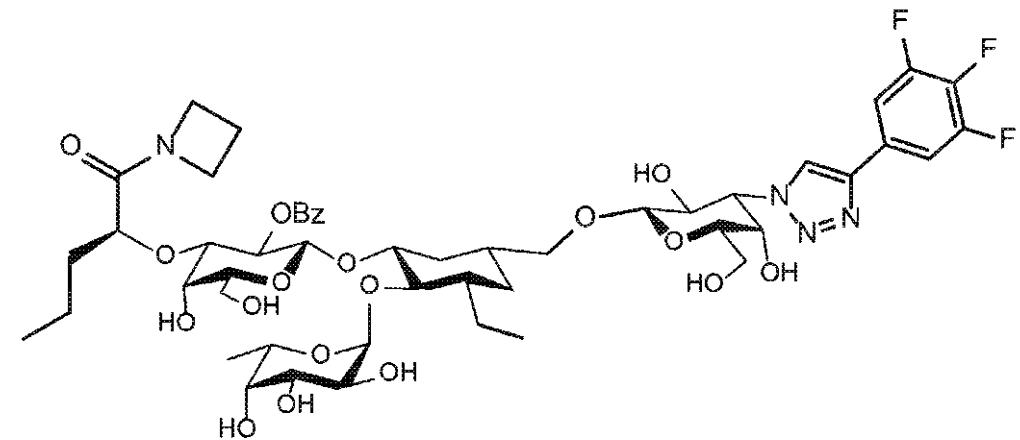


10



20

, および



30

から選択される。

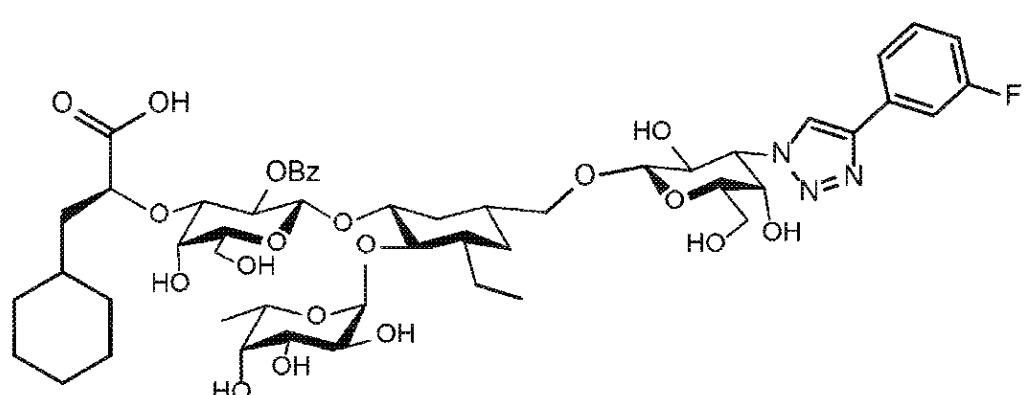
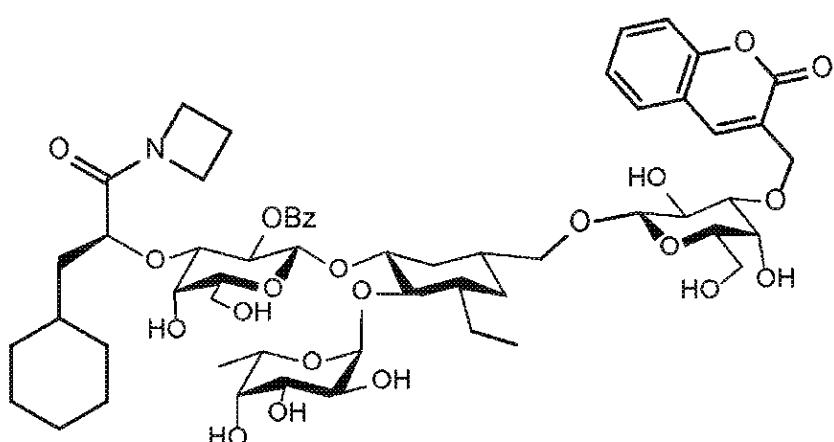
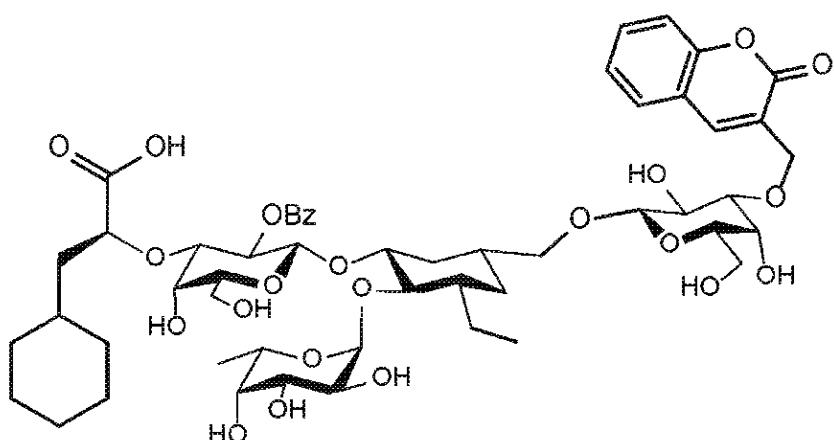
【 0 0 9 8 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの化合物は、以下の式を有する化合物：

40

50

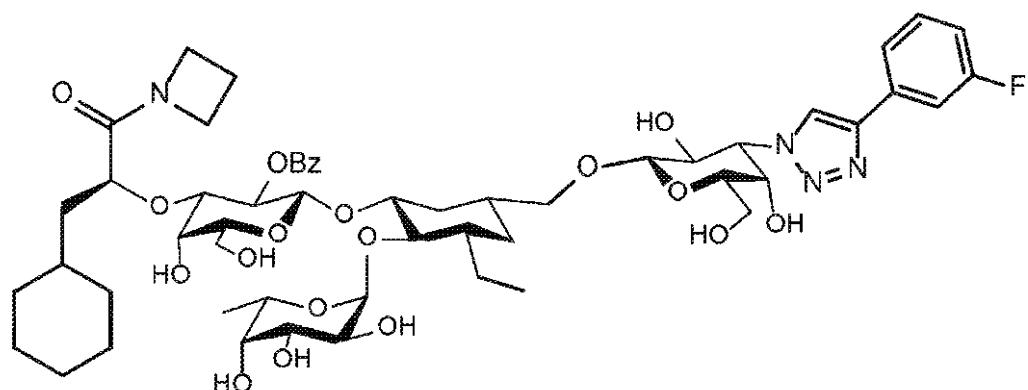
【化 6 2】



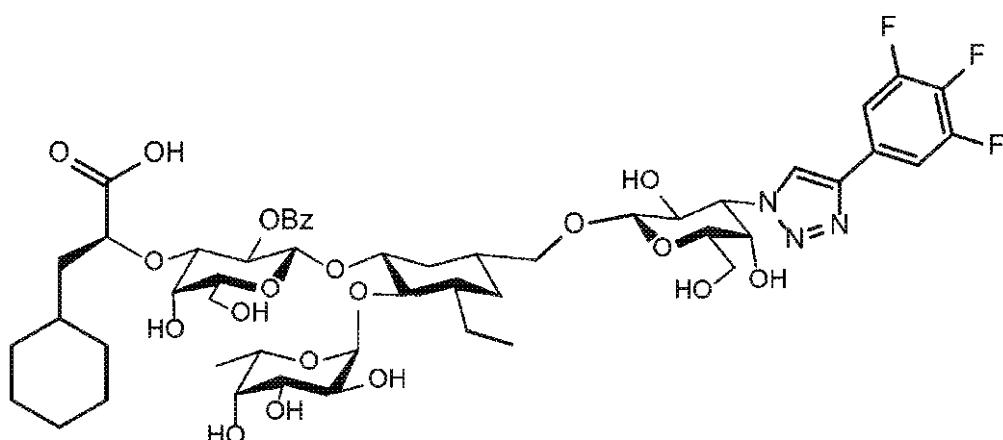
40

50

【化 6 3】

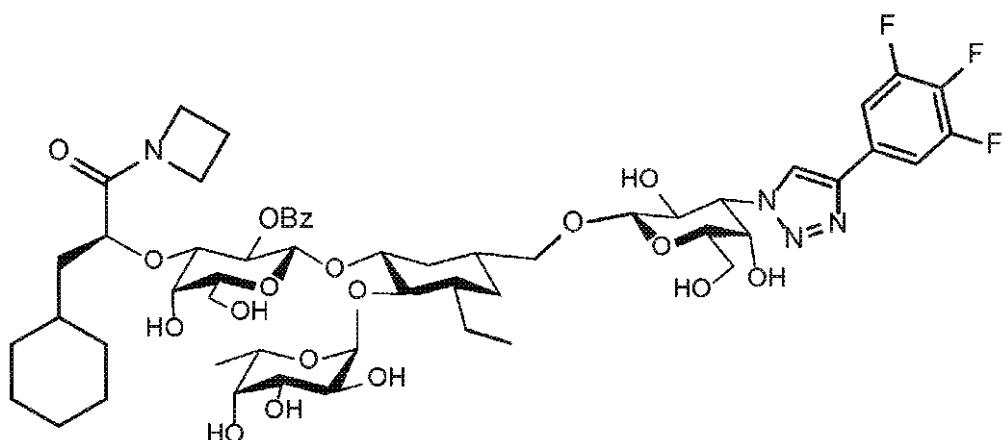


10



20

, および



30

から選択される。

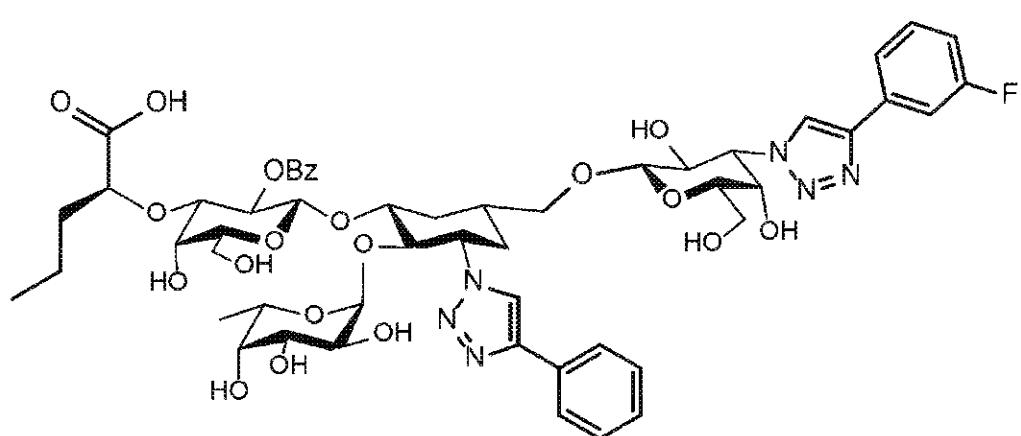
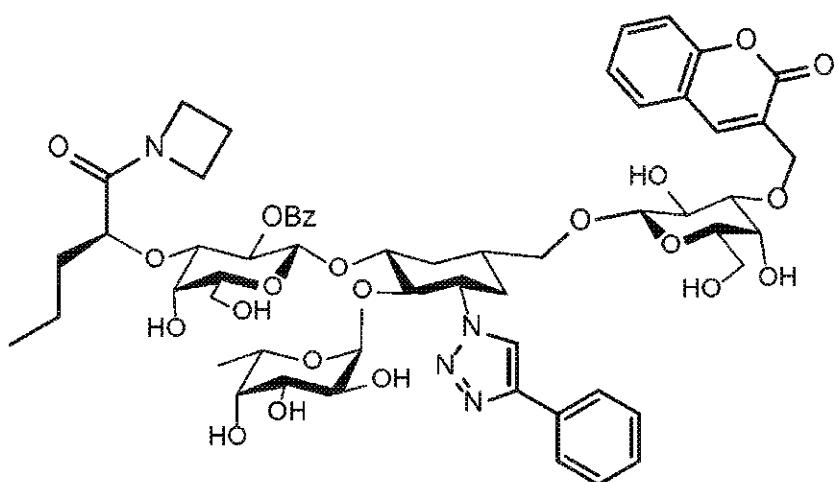
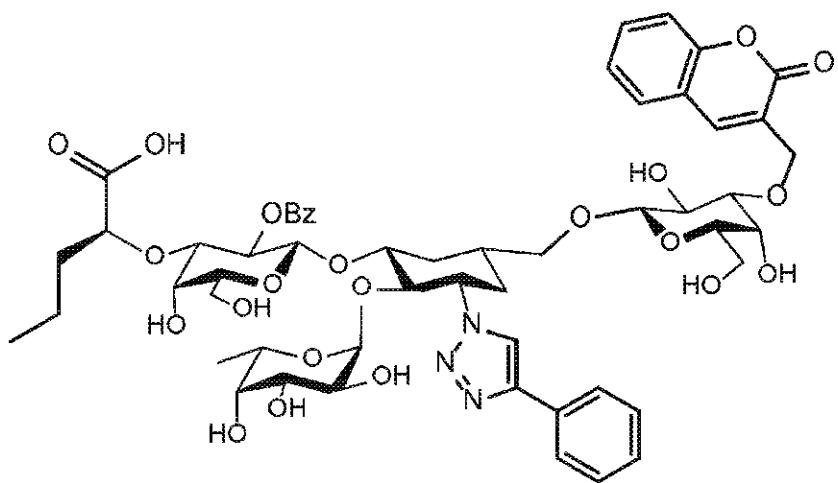
【0099】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

40

50

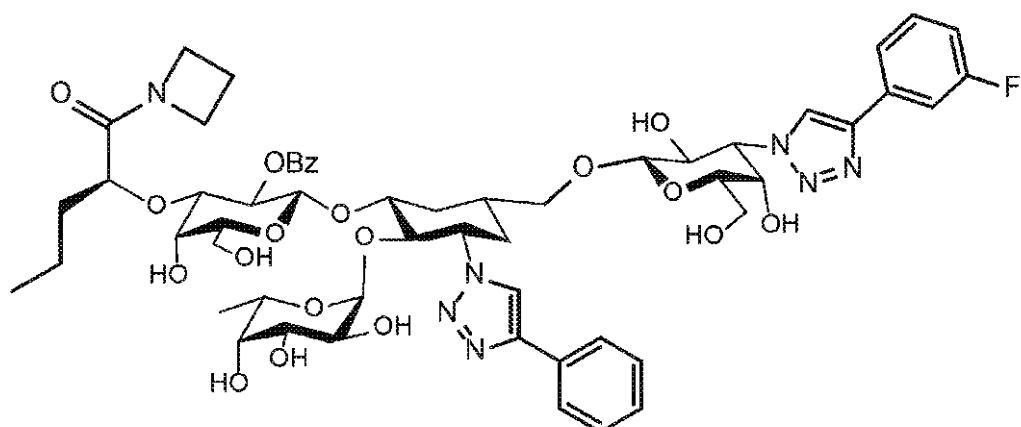
【化 6 4】



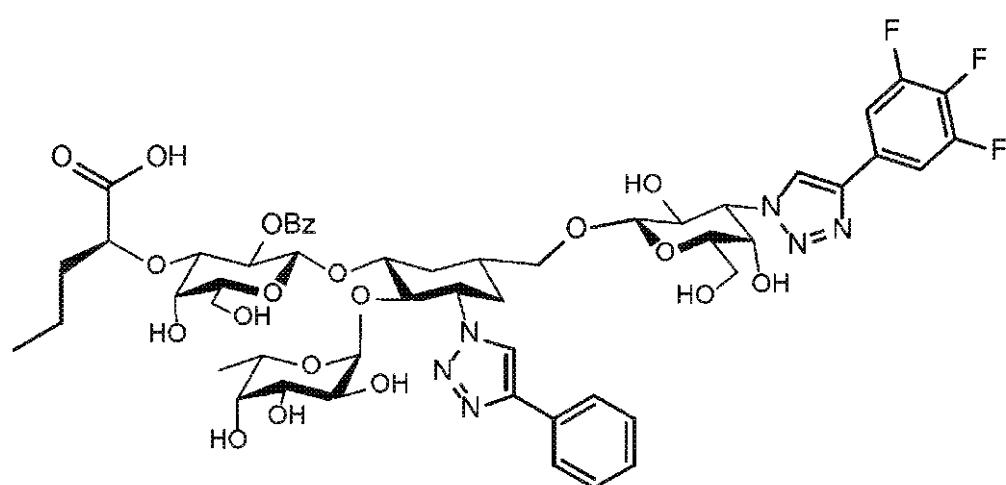
40

50

【化 6 5】

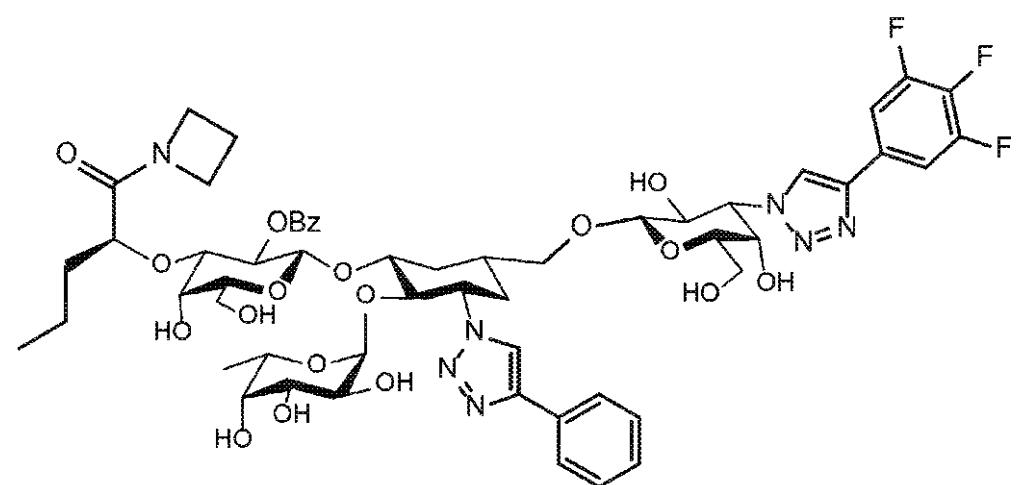


10



20

, および



30

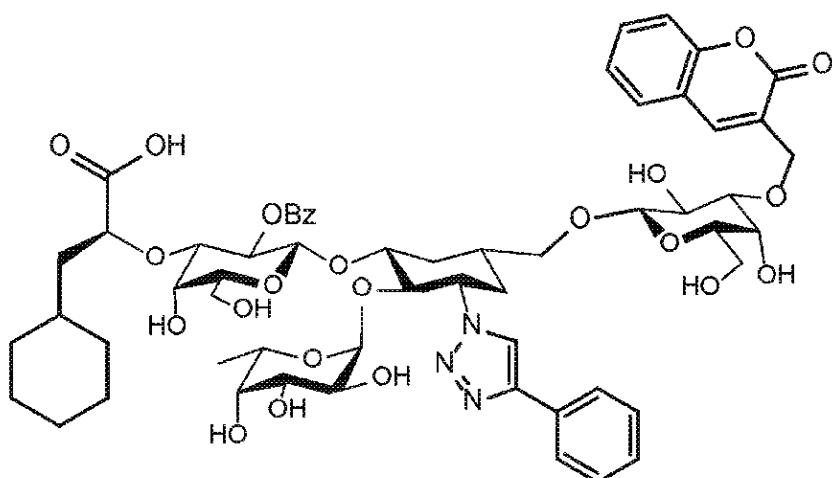
から選択される。

40

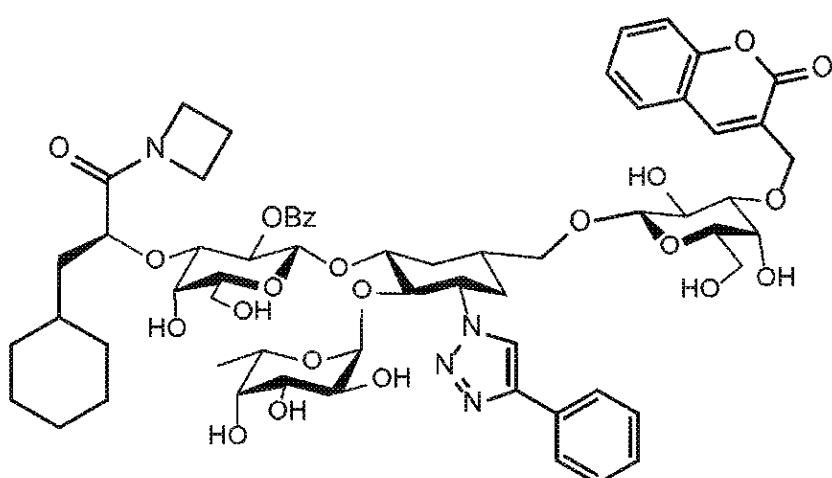
【0100】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

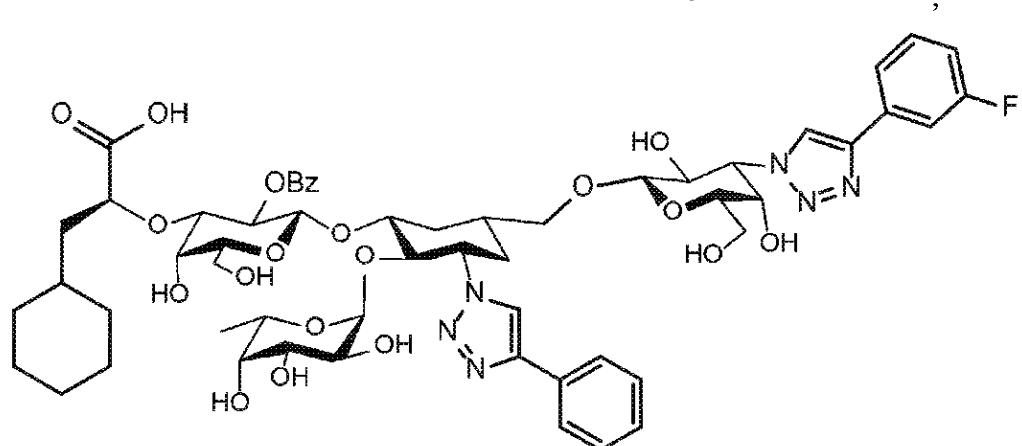
【化 6 6】



10



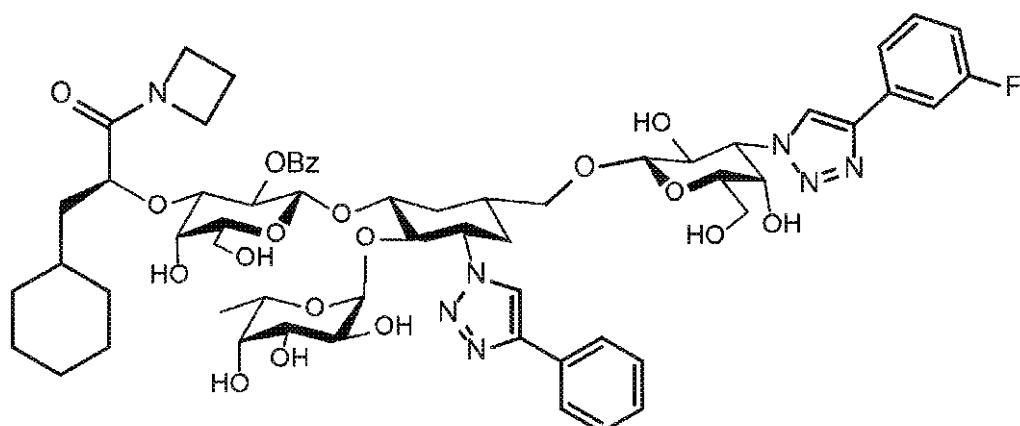
20



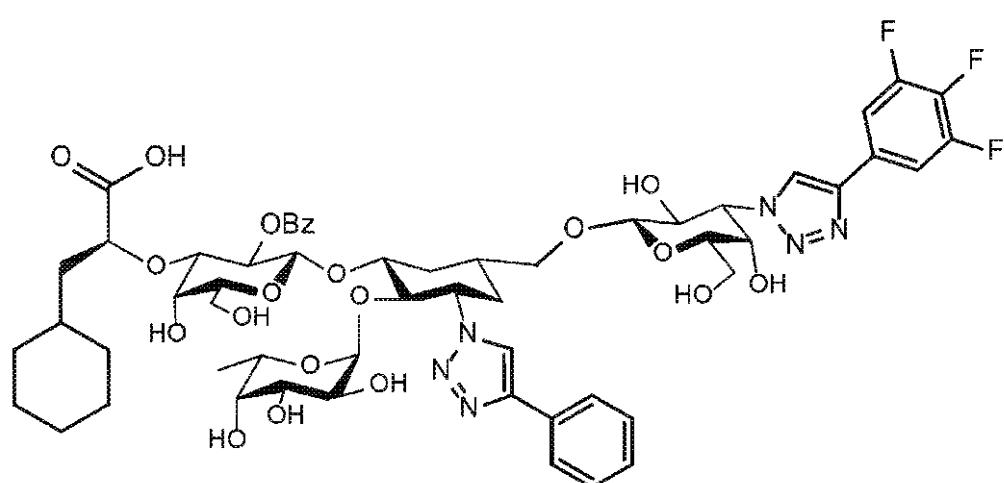
30

40

【化 6 7】

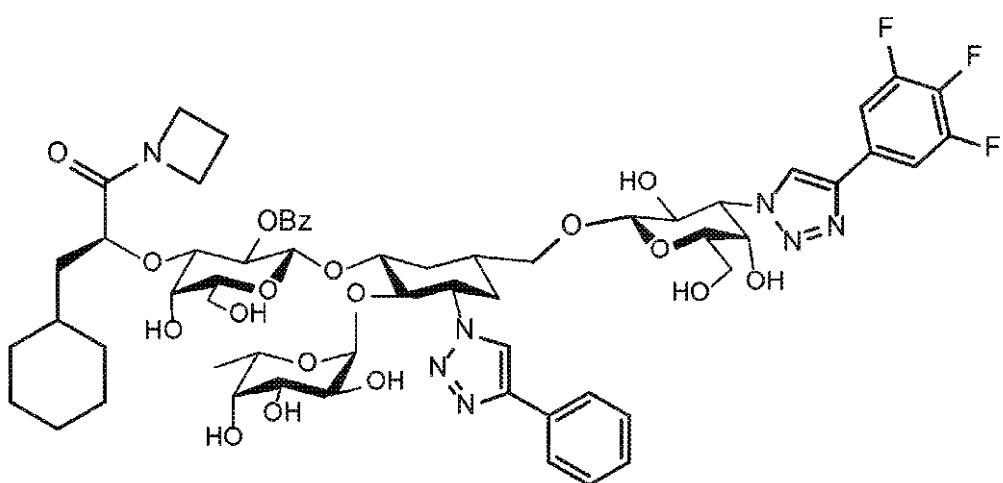


10



20

, および



30

から選択される。

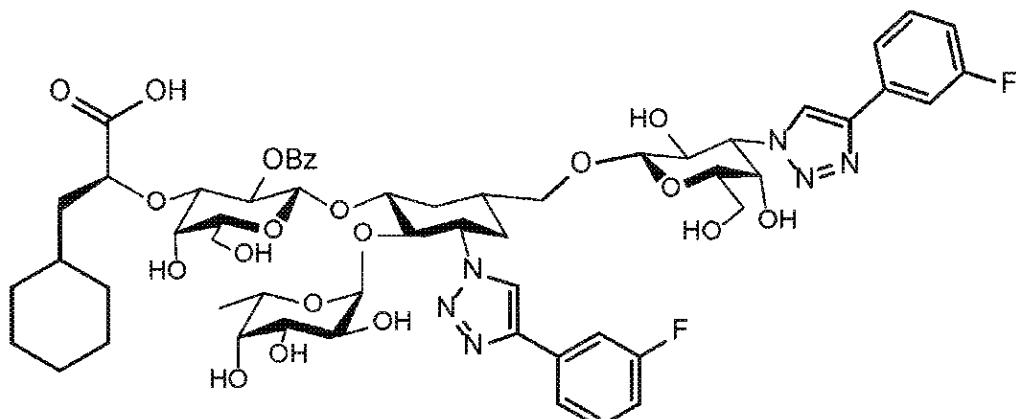
40

【 0 1 0 1 】

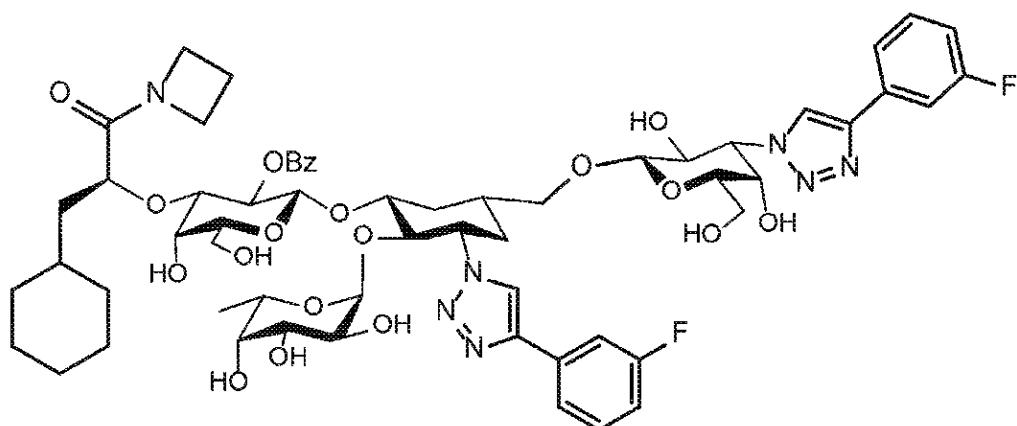
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

【化 6 8】



, および

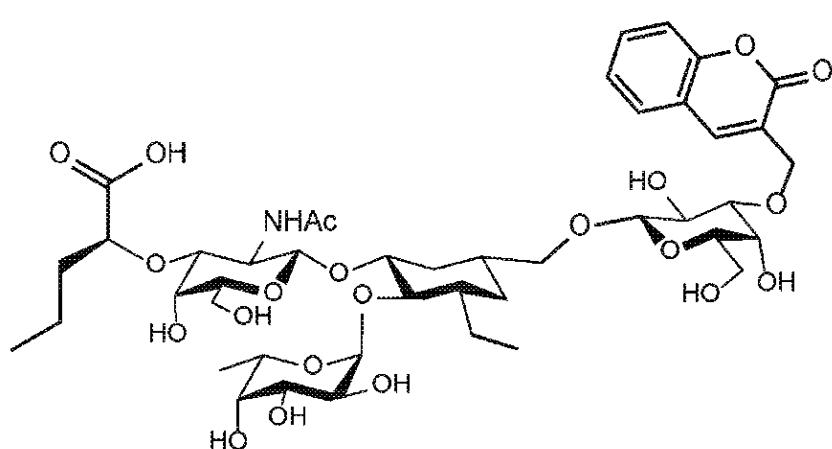


から選択される。

【0102】

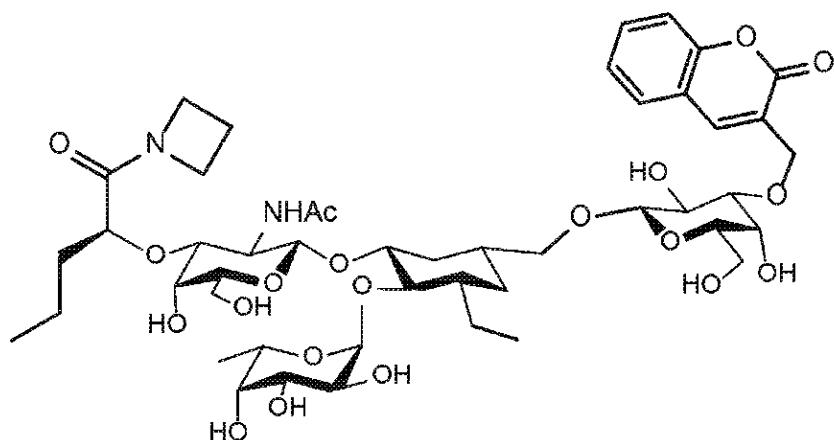
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 6 9】

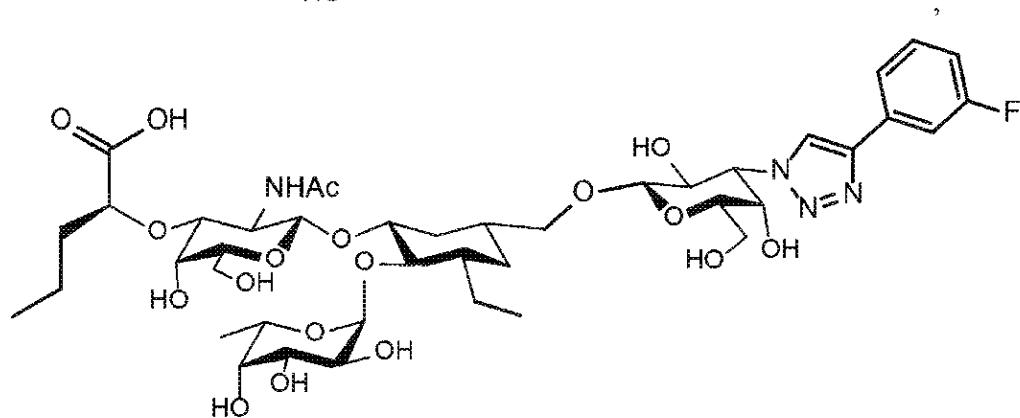


,

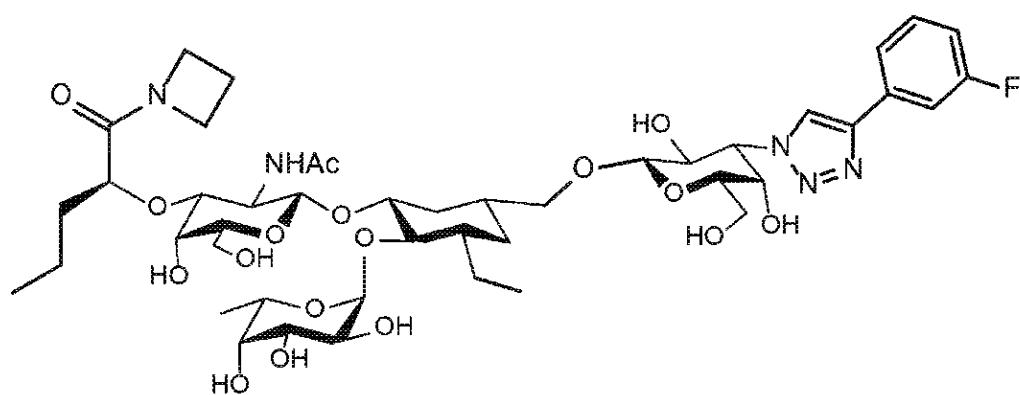
【化 7 0】



10



20

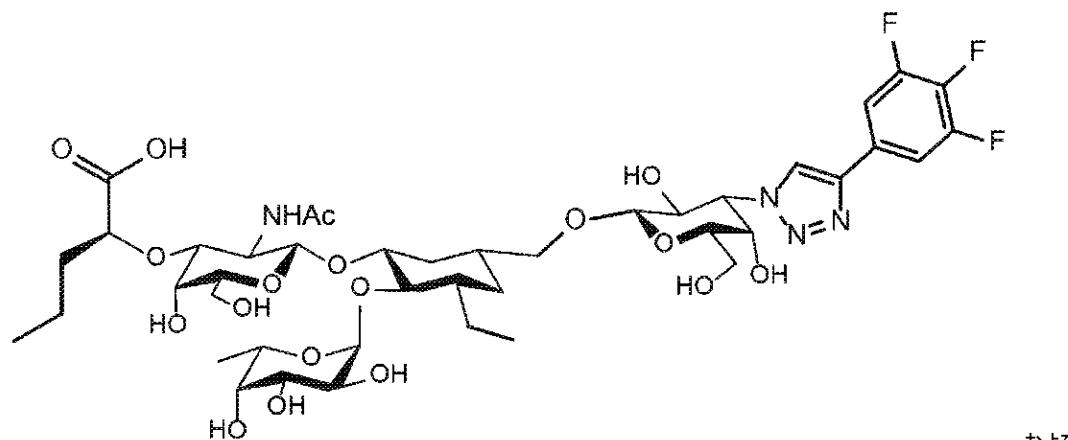


30

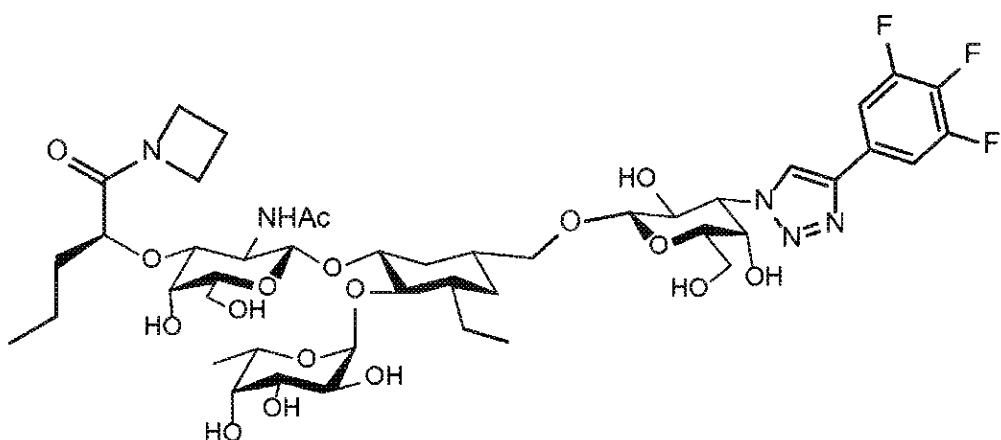
40

50

【化71】



, および

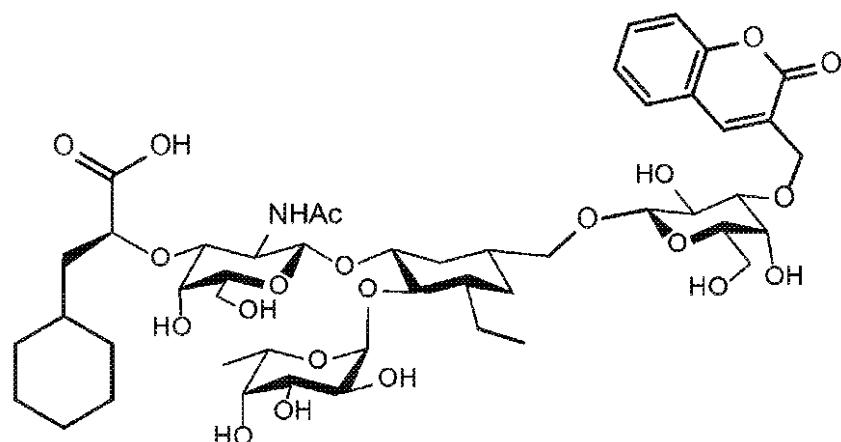


から選択される。

【0103】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化72】



10

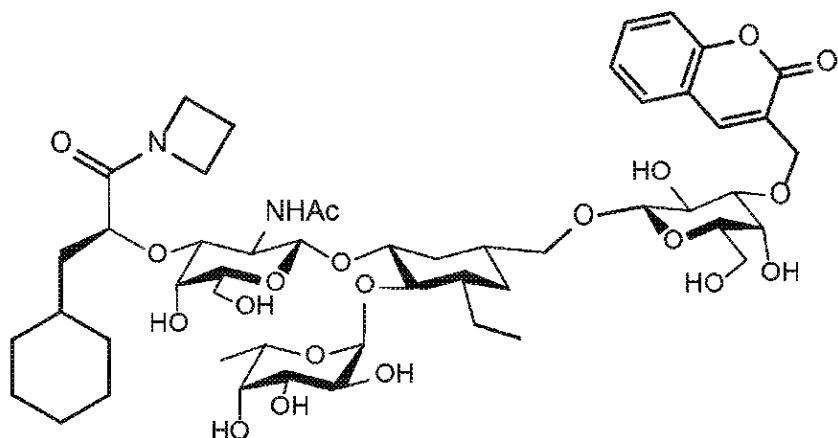
20

30

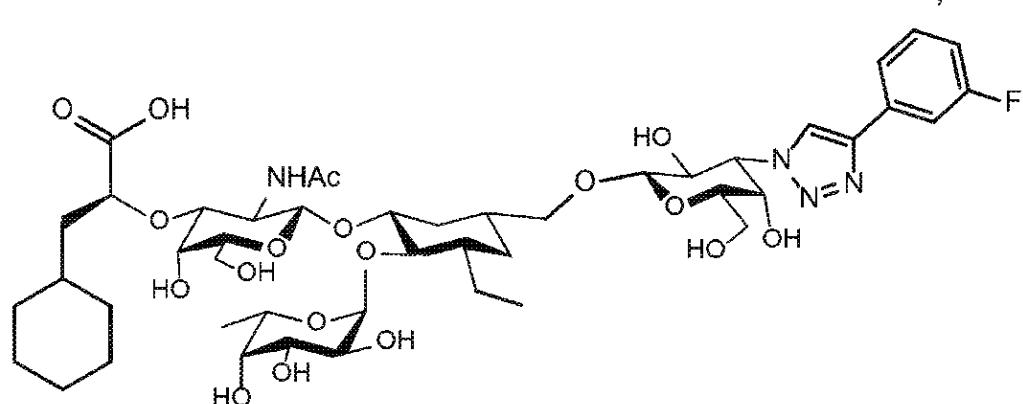
40

50

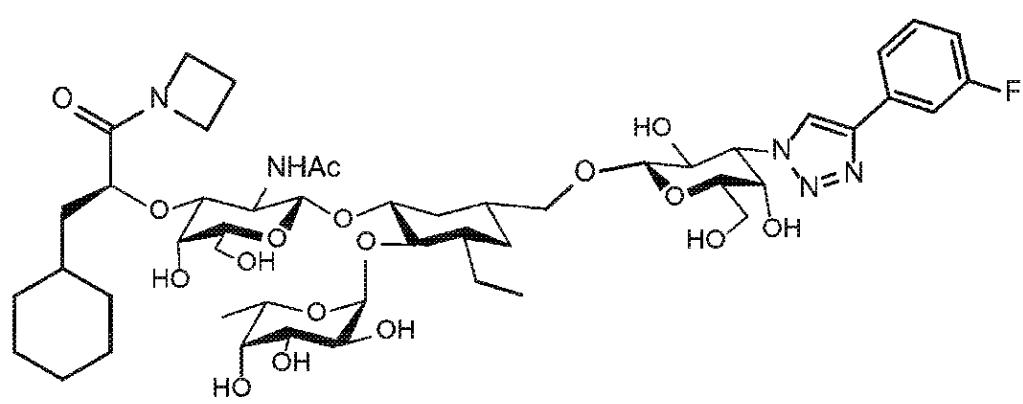
【化 7 3】



10



20

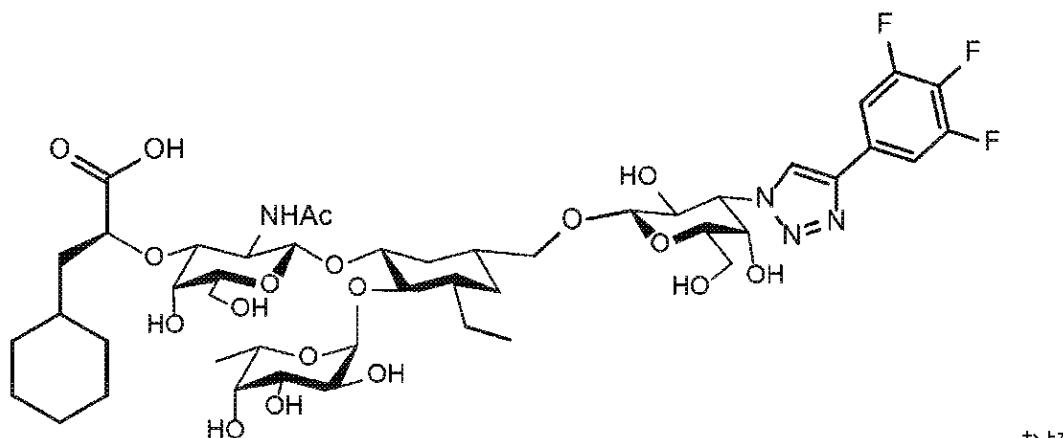


30

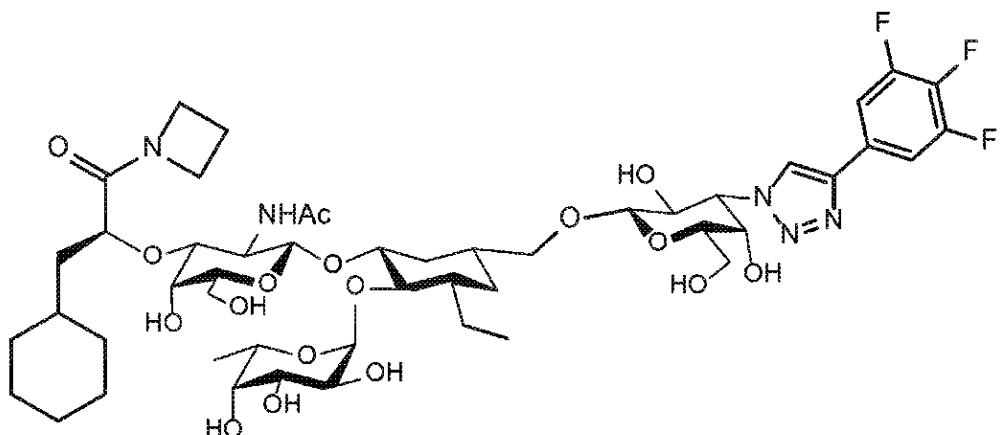
40

50

【化74】



, および



10

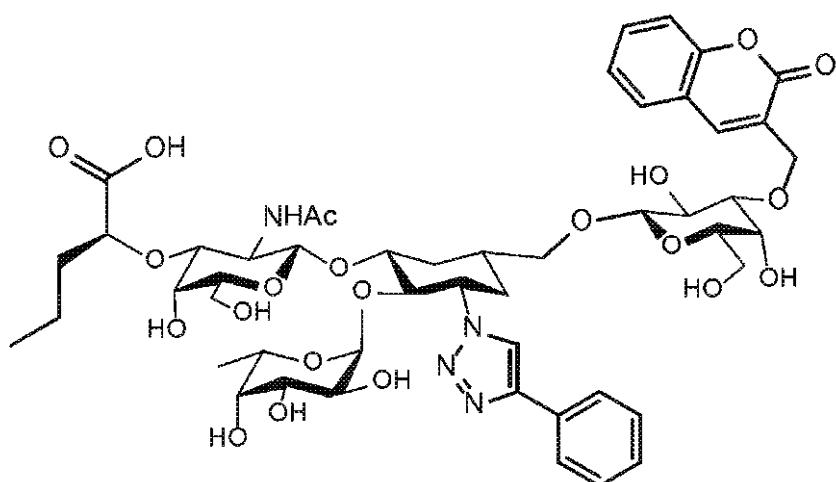
20

から選択される。

【0104】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化75】



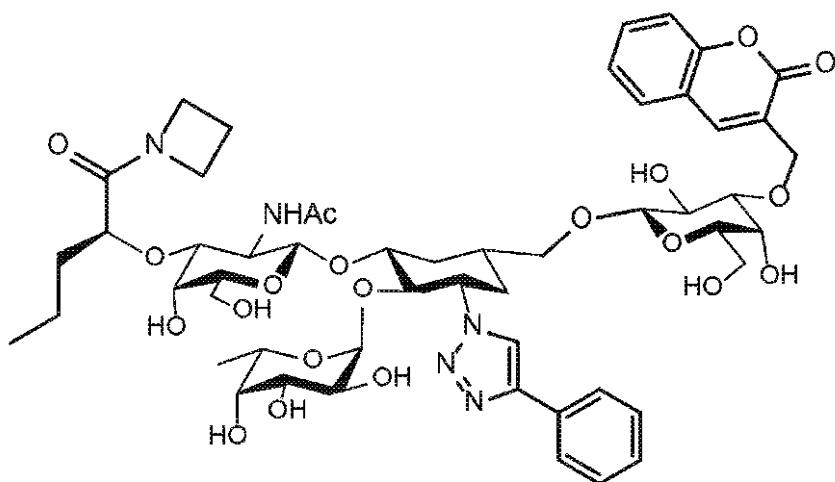
30

40

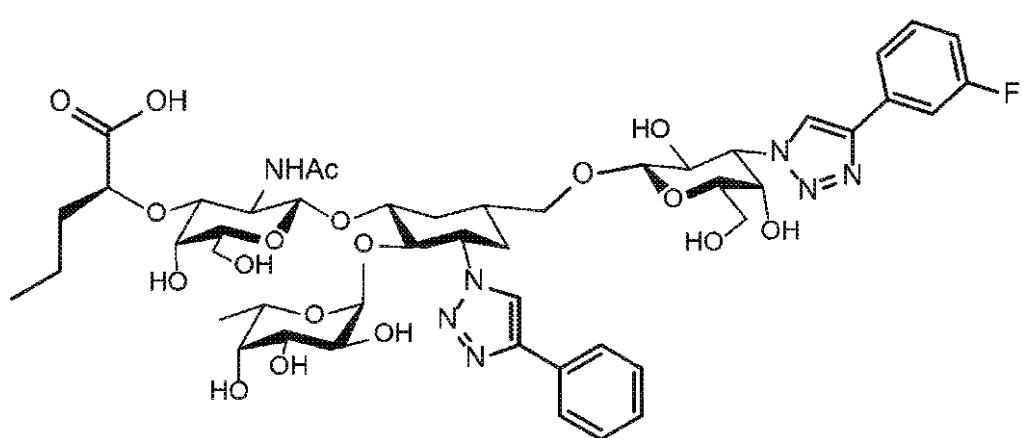
,

50

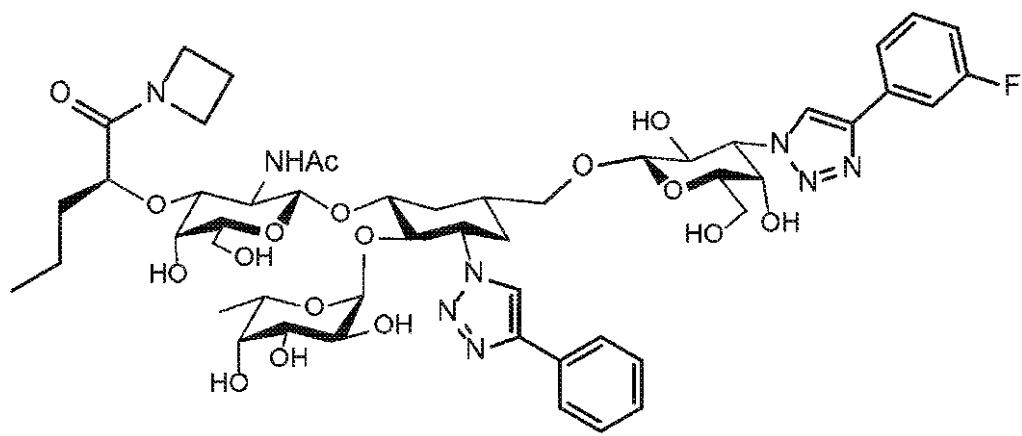
【化 7 6】



10



20

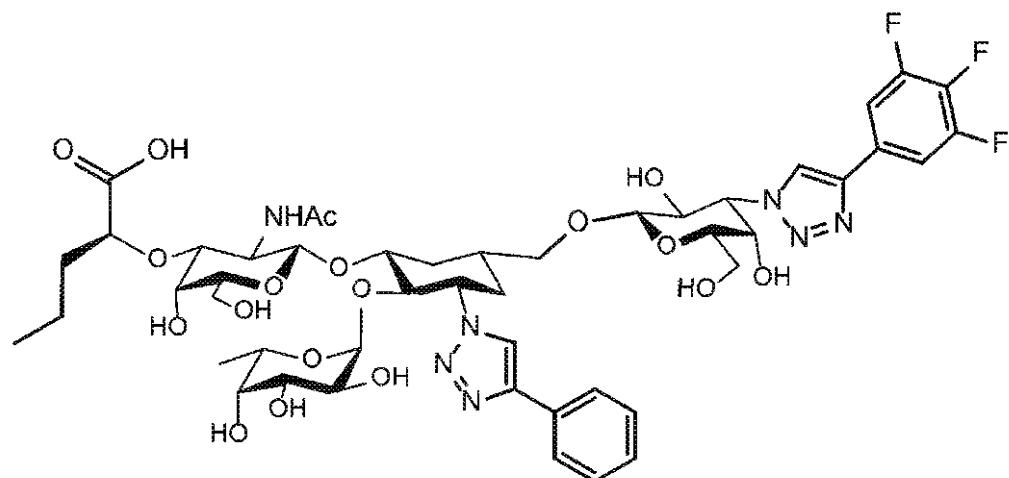


30

40

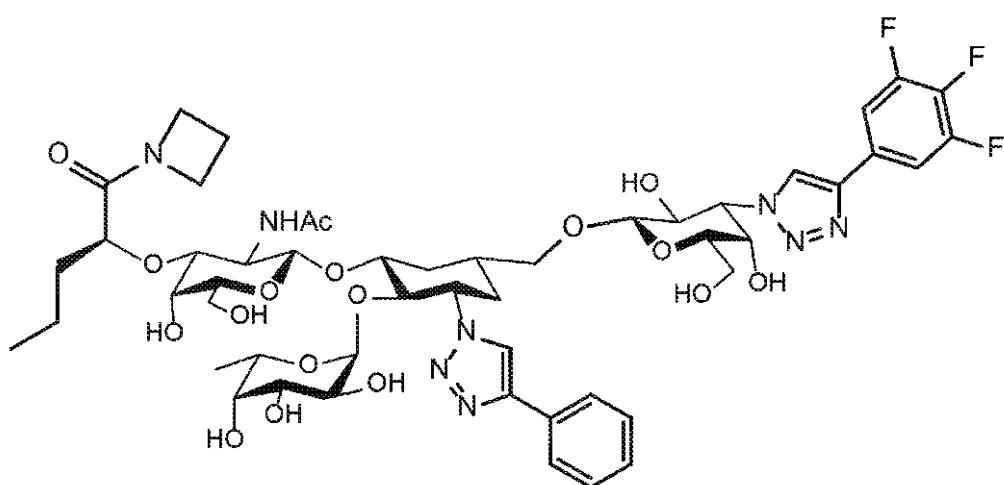
50

【化77】



10

, および



20

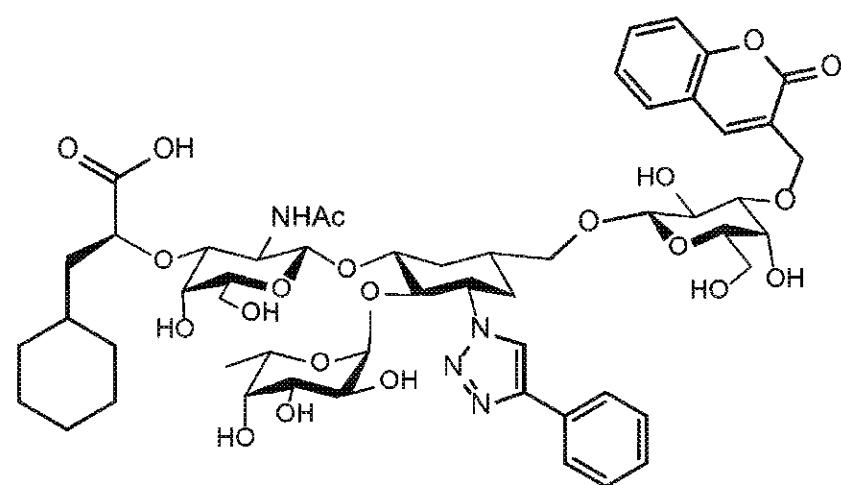
から選択される。

【0105】

30

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化78】

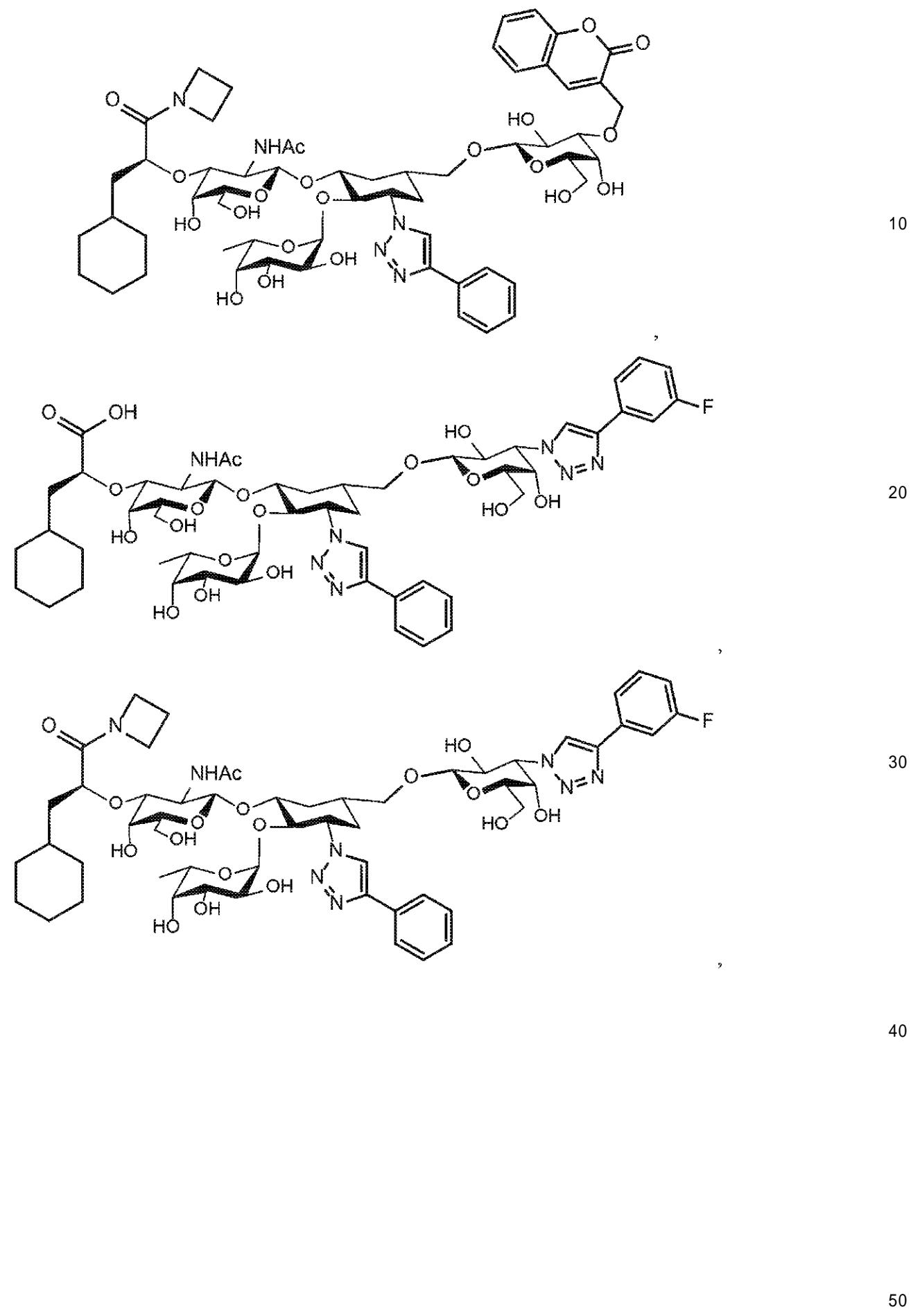


40

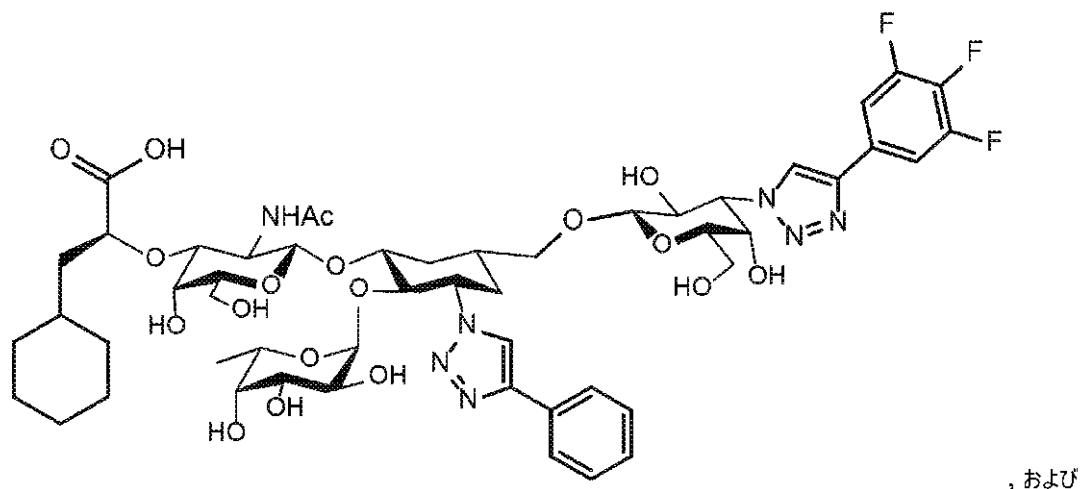
,

50

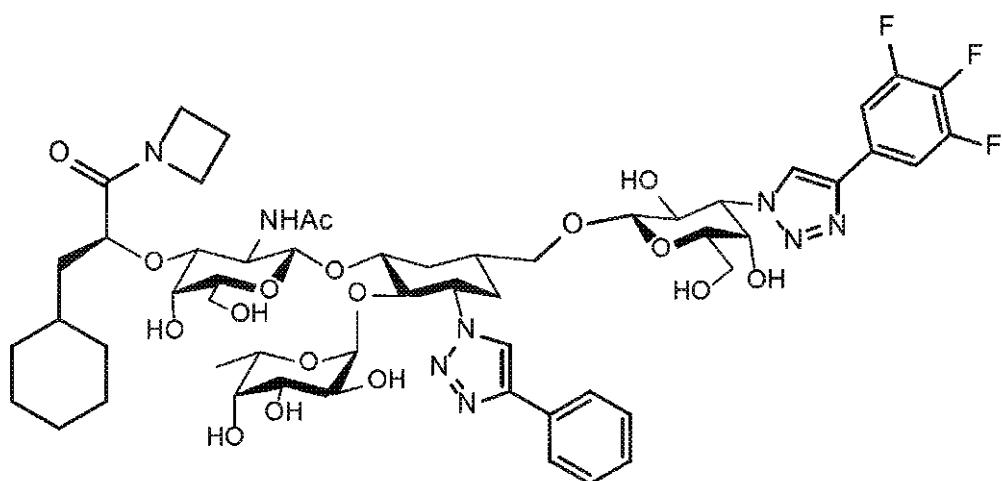
【化 7 9】



【化 8 0】



, および



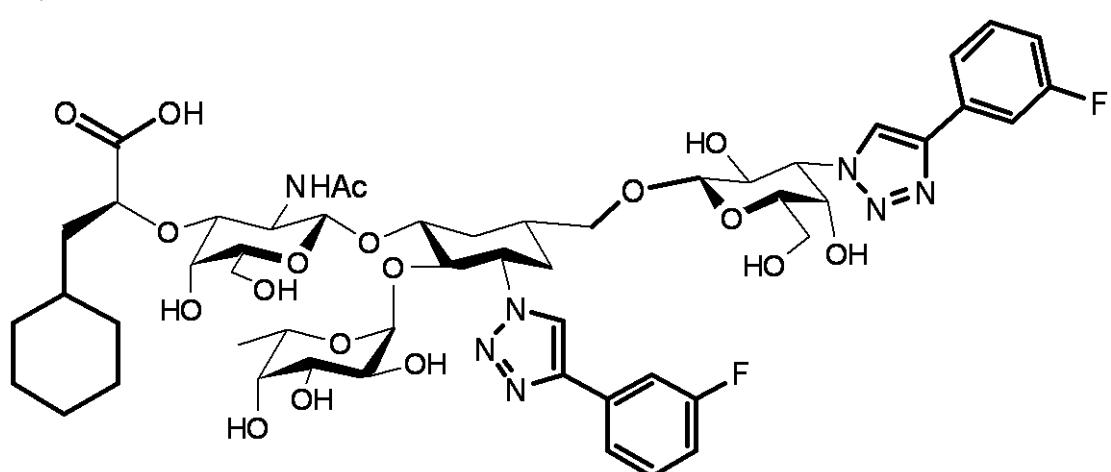
から選択される。

【0106】

30

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

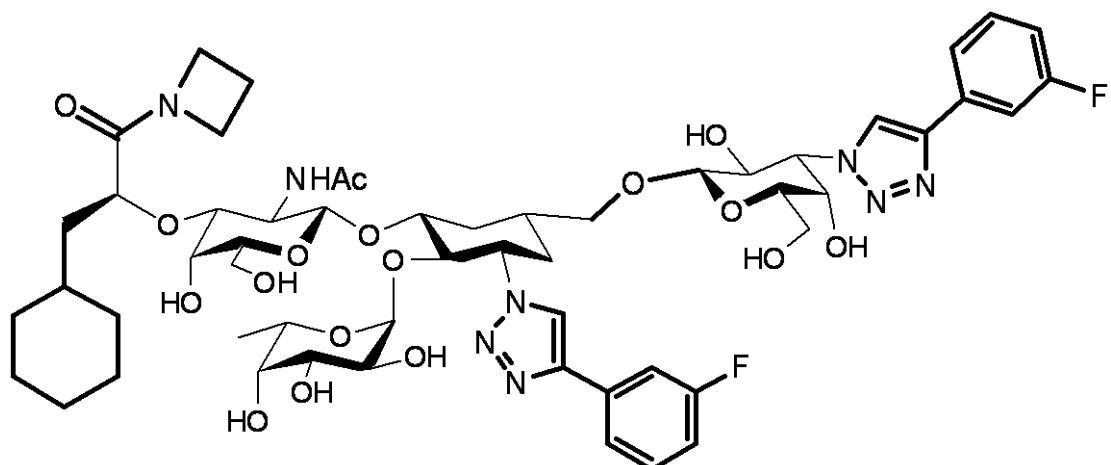
【化 8 1】



、 および

50

【化 8 2】



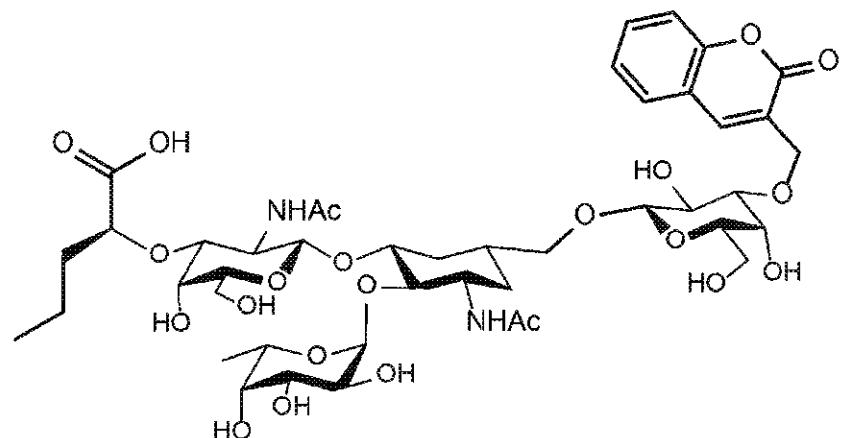
10

から選択される。

【0107】

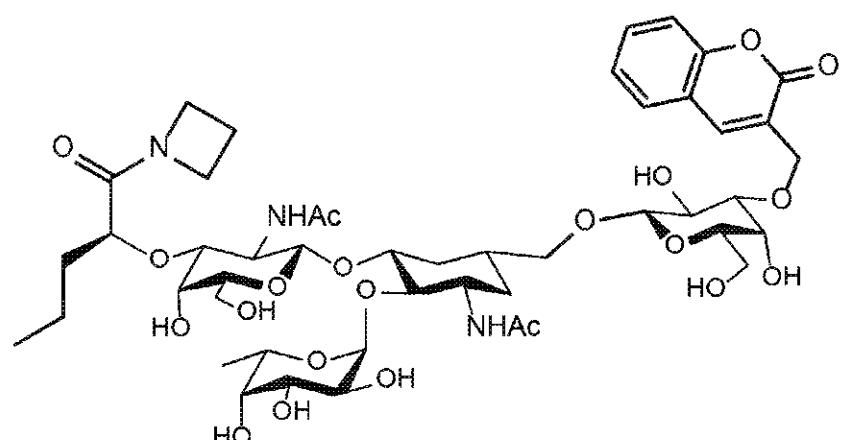
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 8 3】



20

,



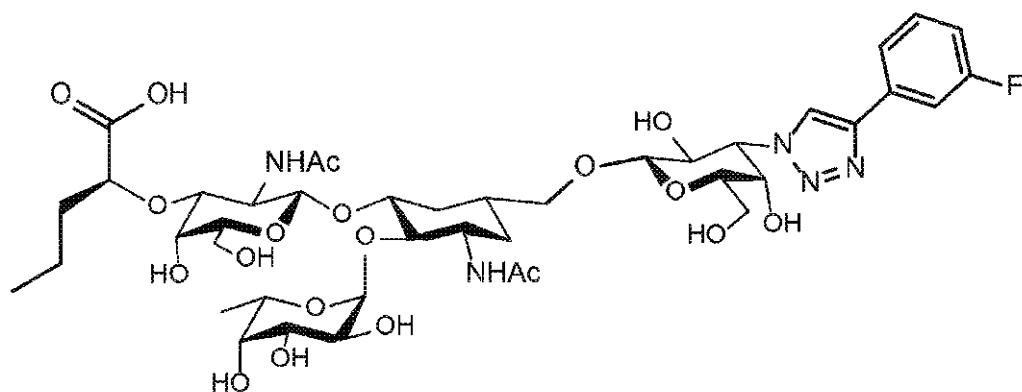
30

,

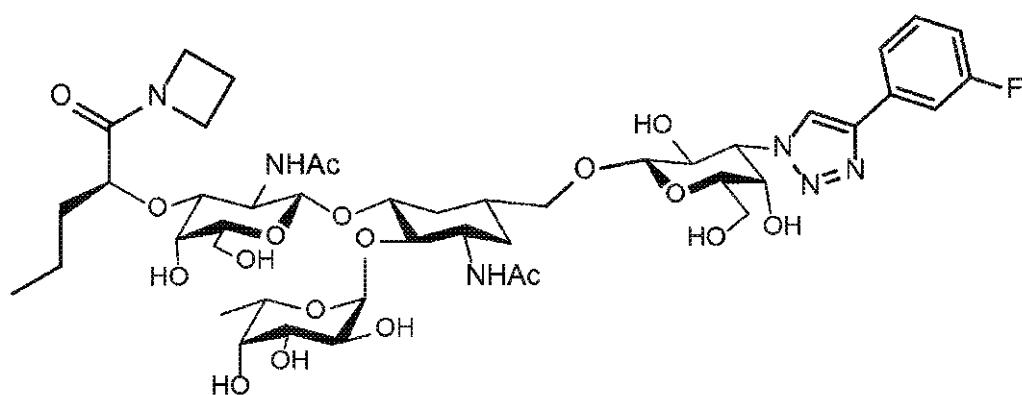
40

50

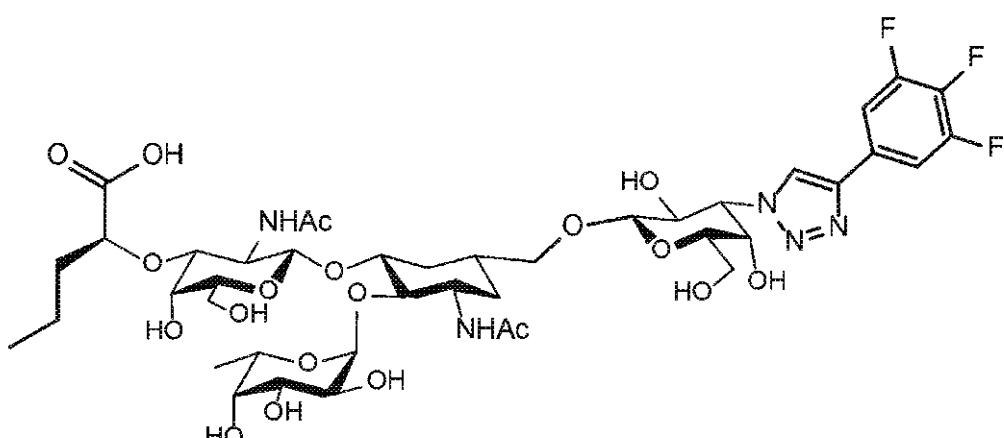
【化 8 4】



10



20



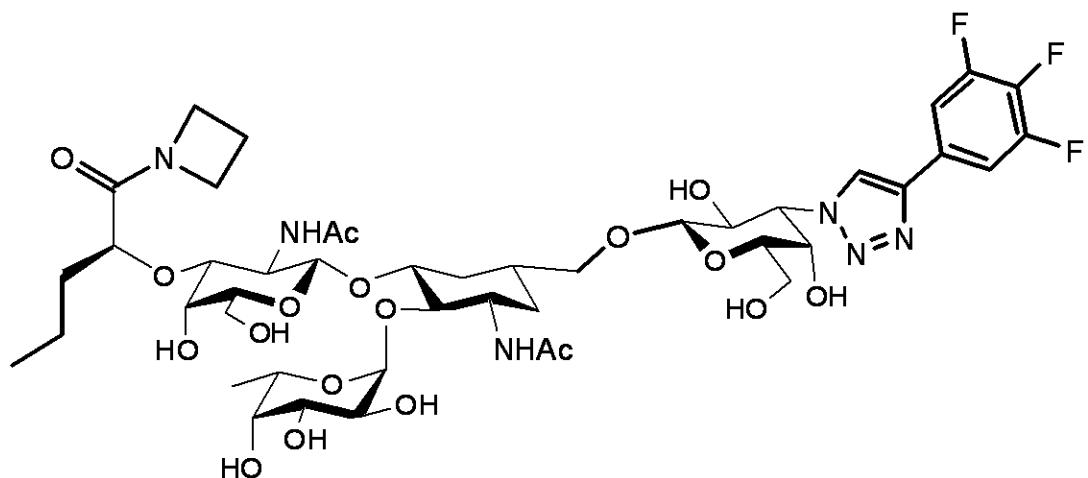
30

および

40

50

【化 8 5】

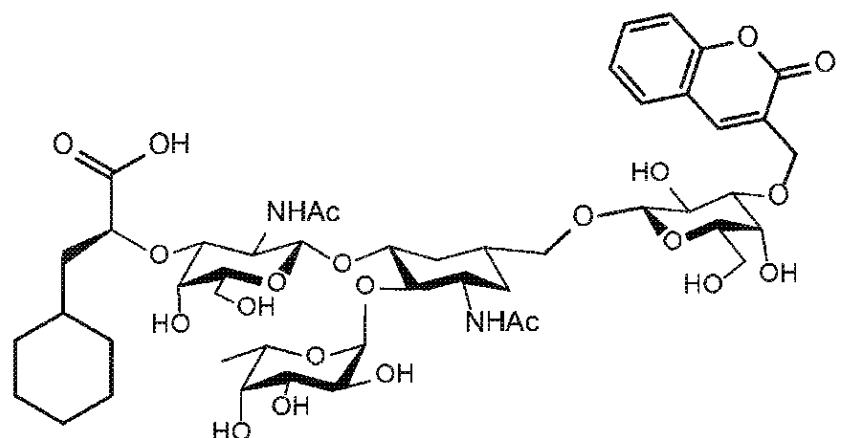


から選択される。

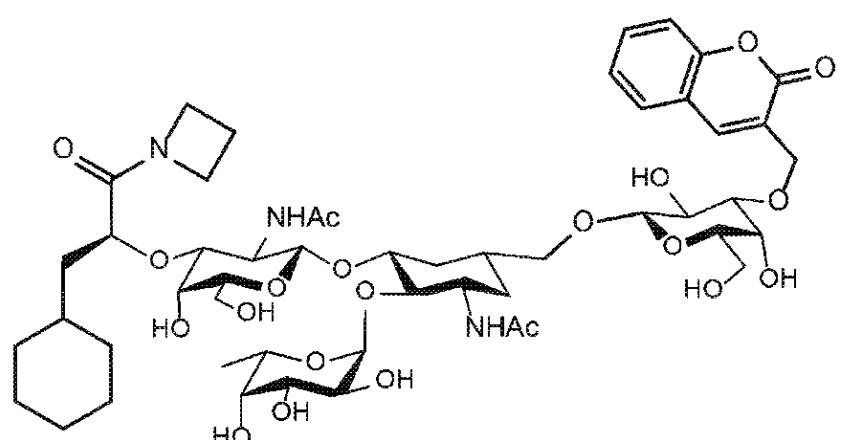
【0108】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 8 6】



,

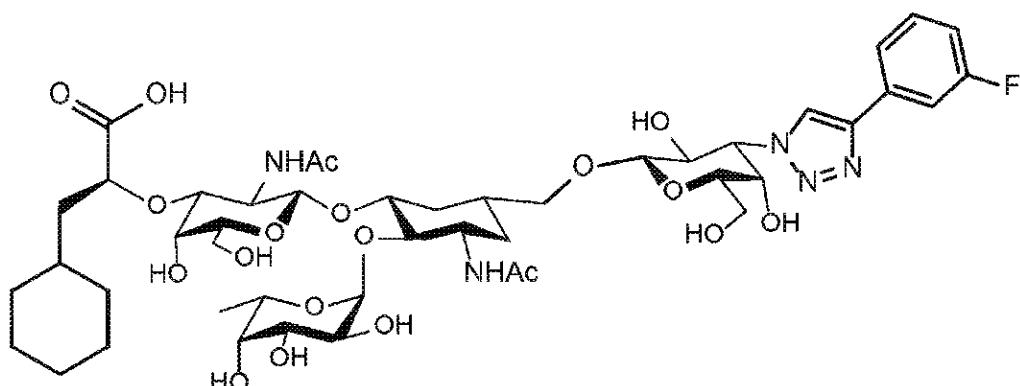


,

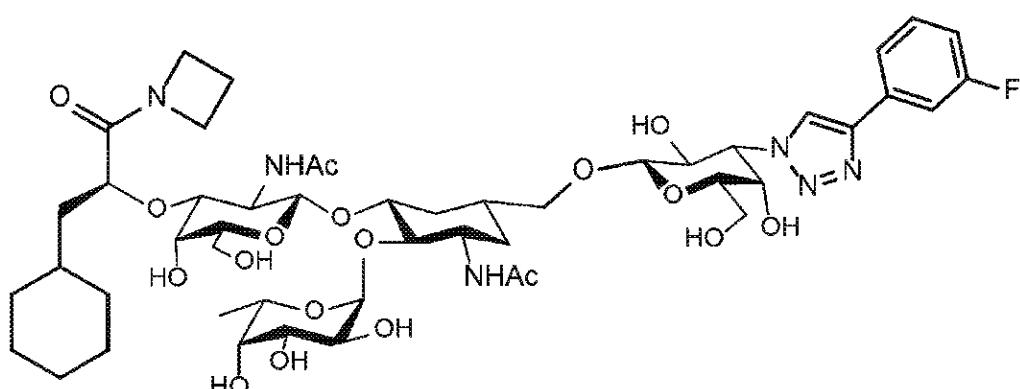
40

50

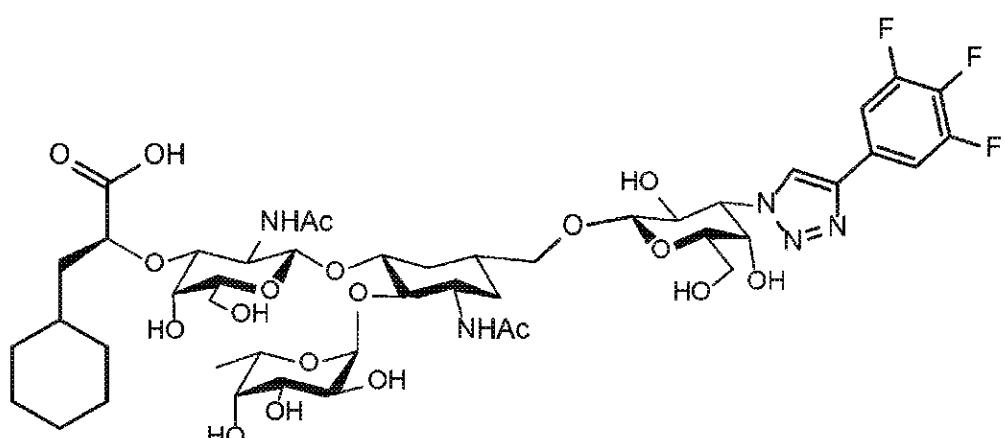
【化 8 7】



10



20



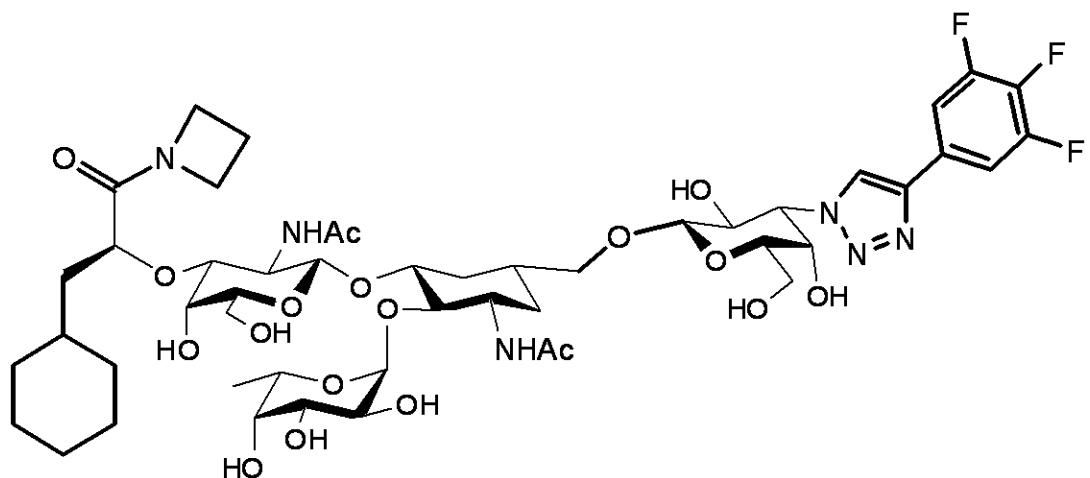
30

および

40

50

【化 8 8】

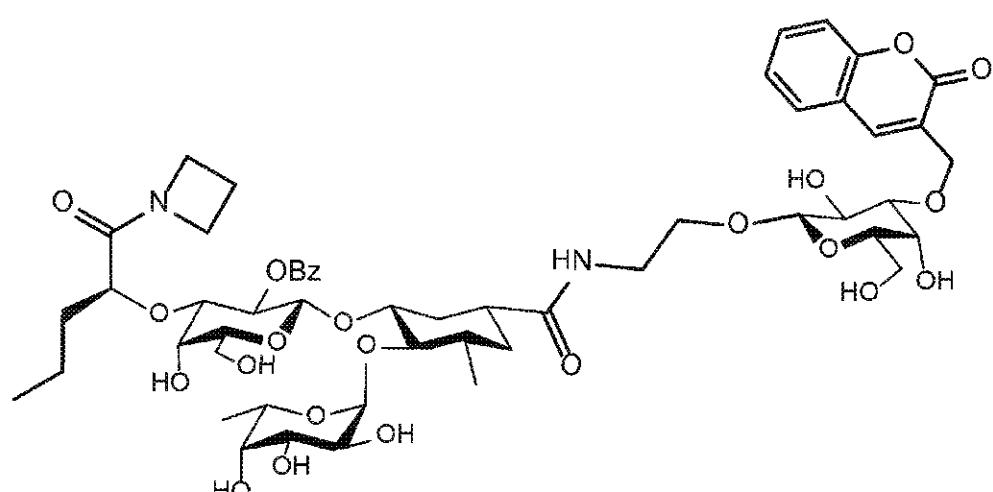
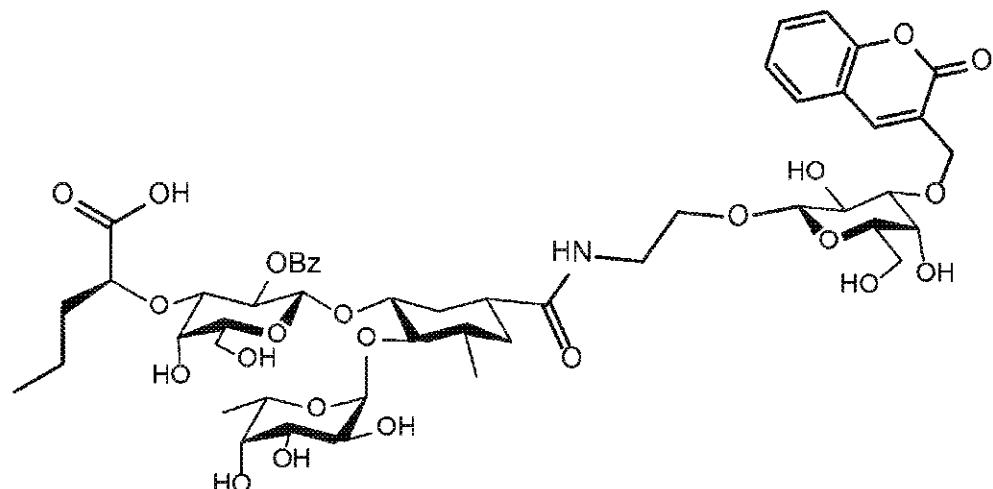


から選択される。

【0109】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

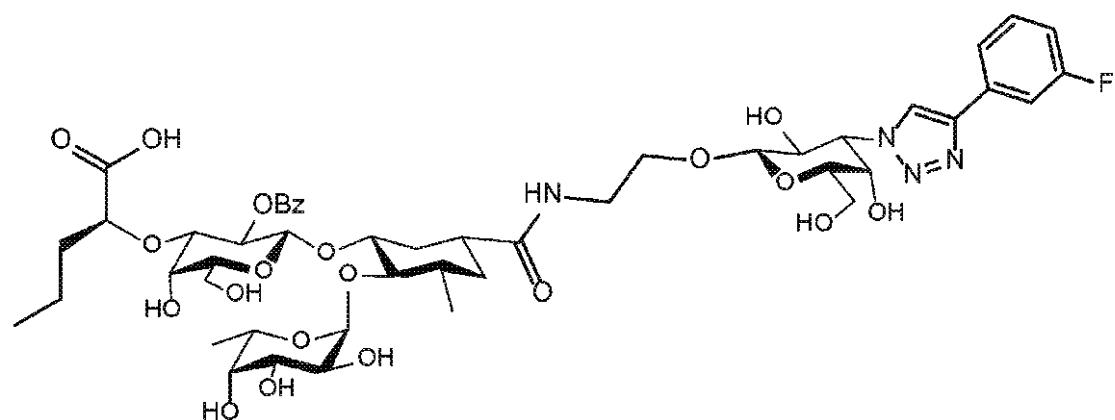
【化 8 9】



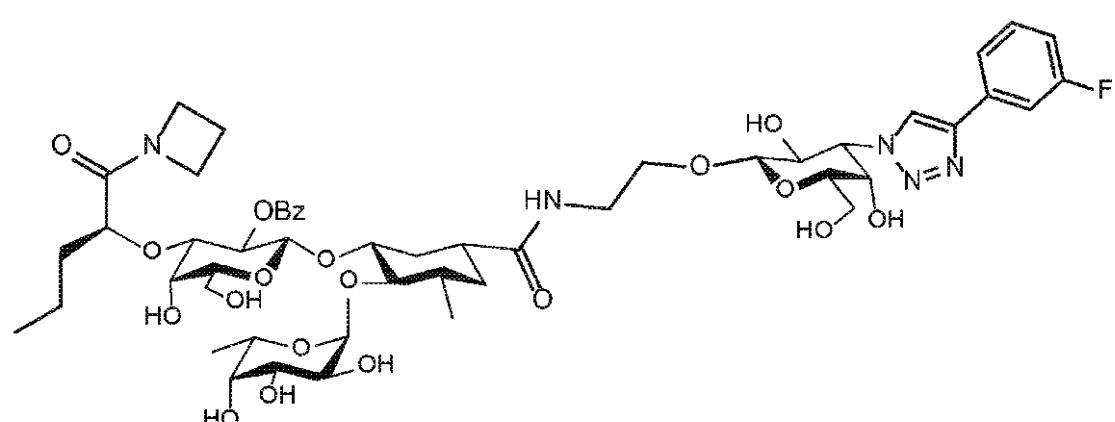
40

50

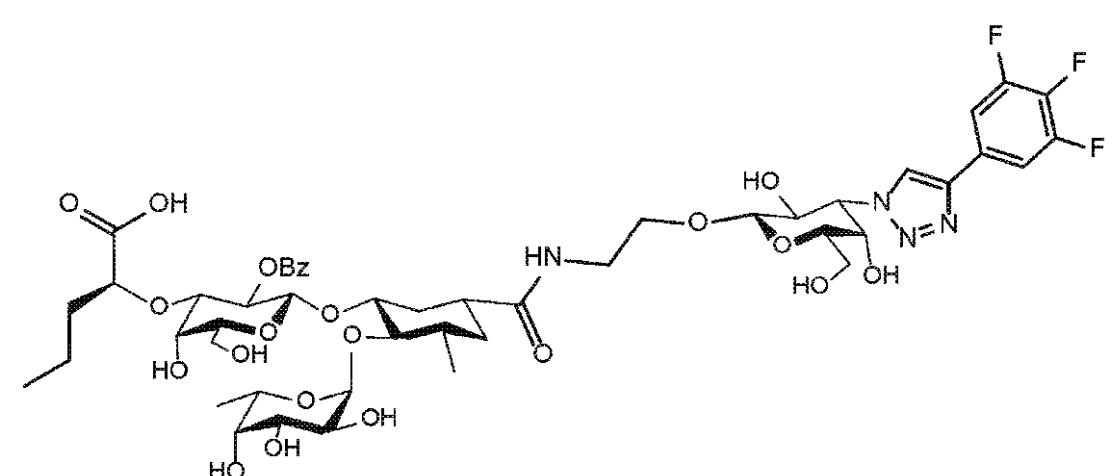
【化 9 0 】



10



20



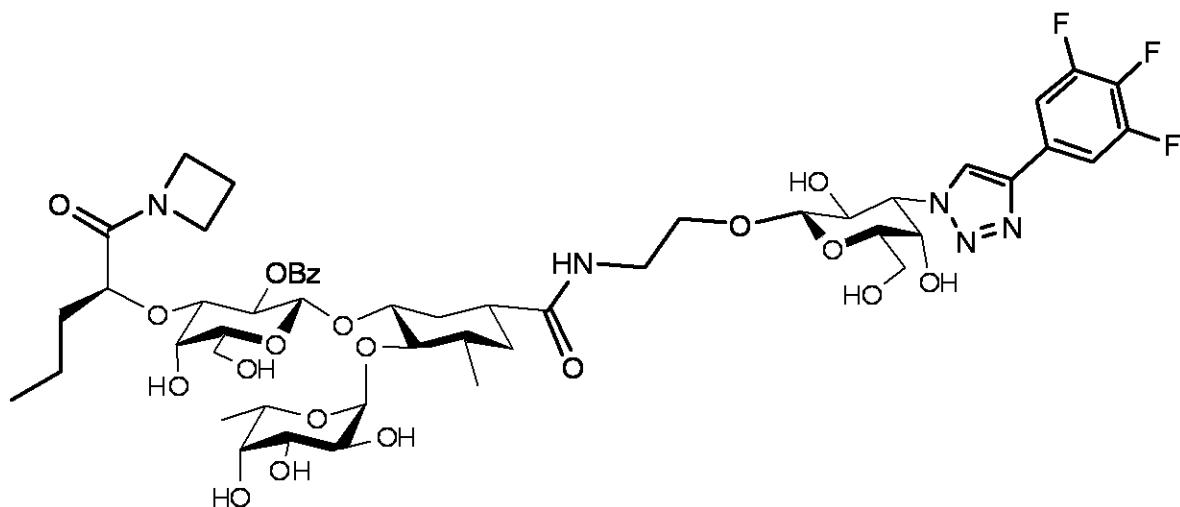
30

および

40

50

【化91】

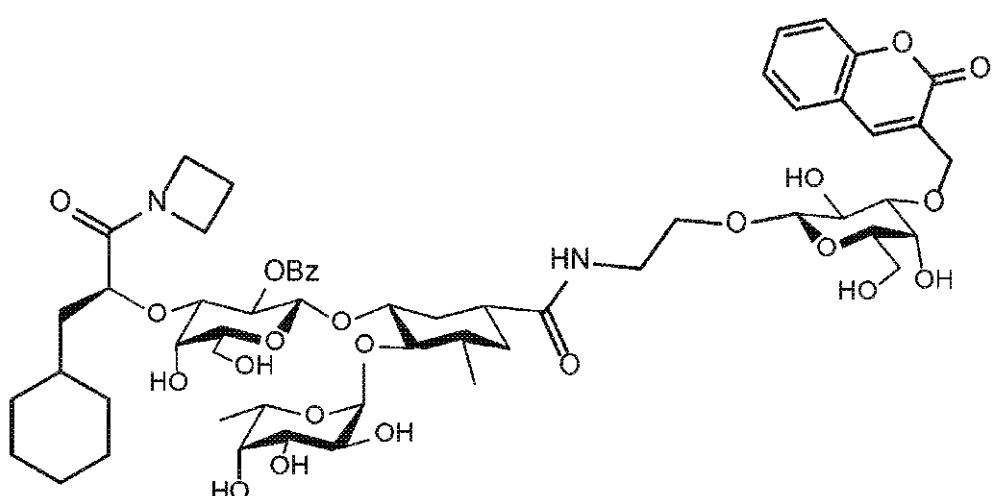
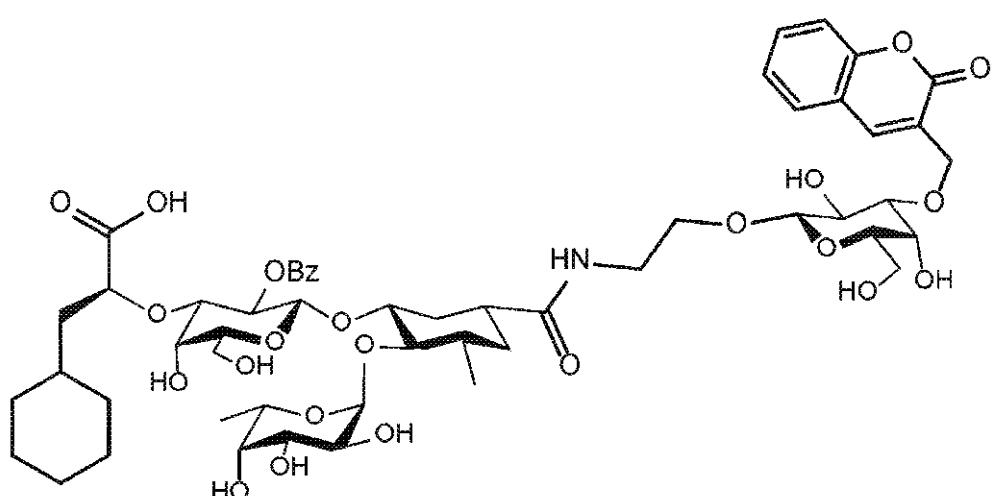


から選択される。

【0110】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化92】



10

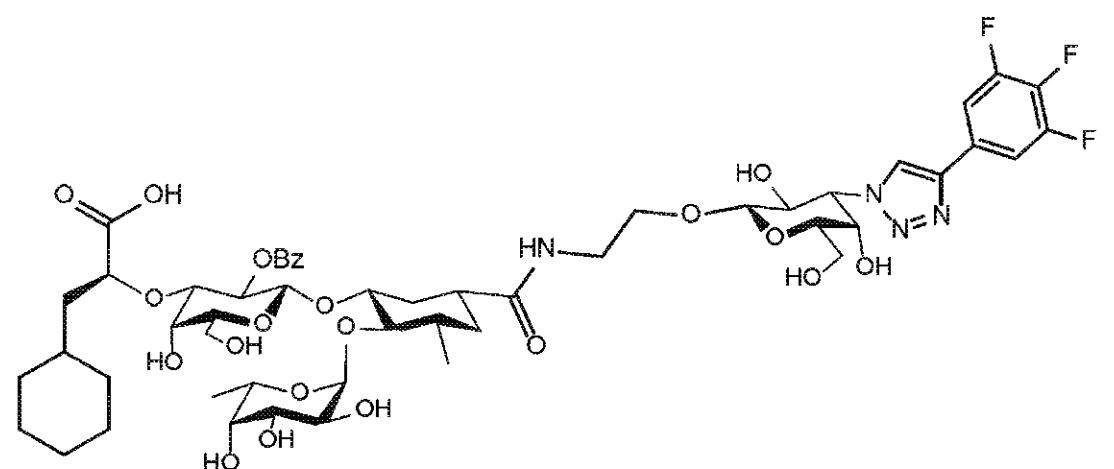
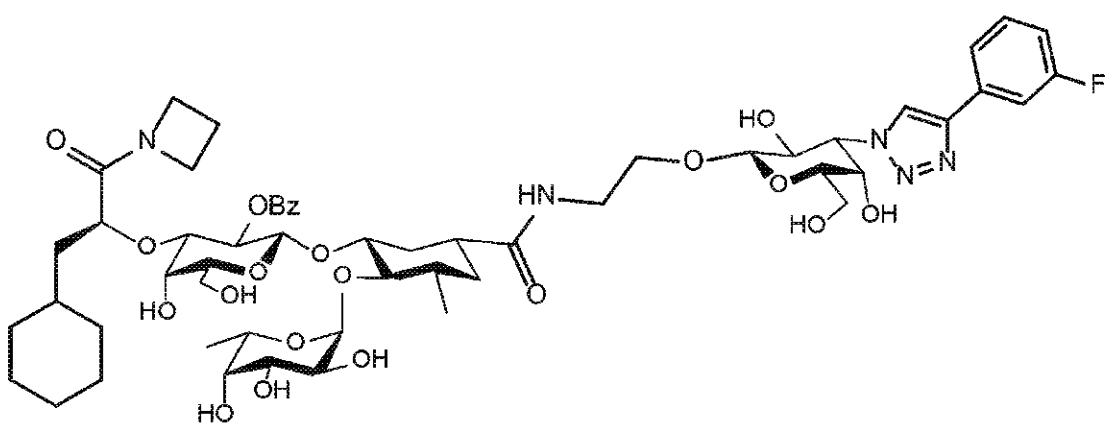
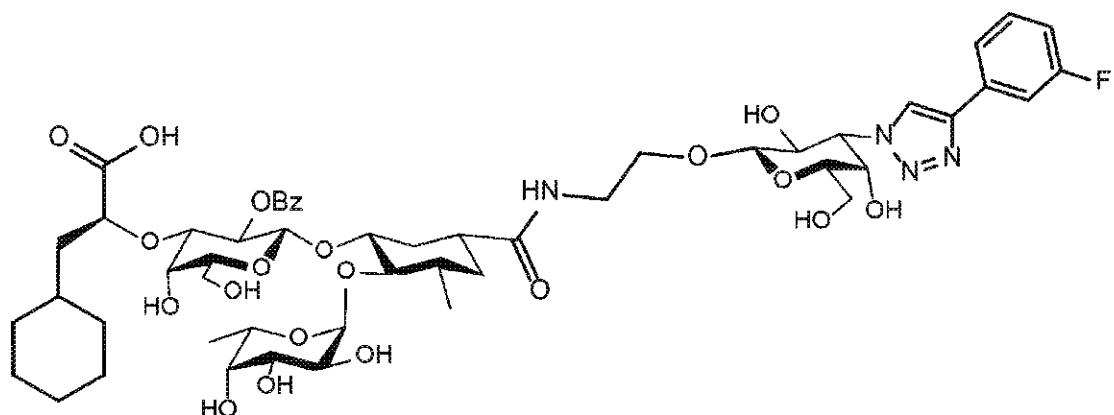
20

30

40

50

【化 9 3】

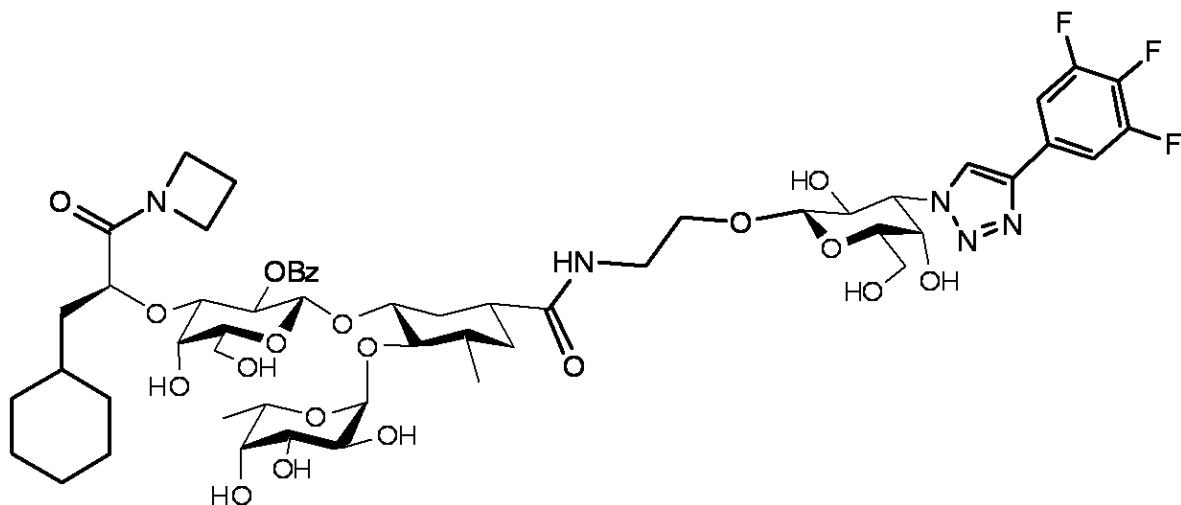


および

40

50

【化94】

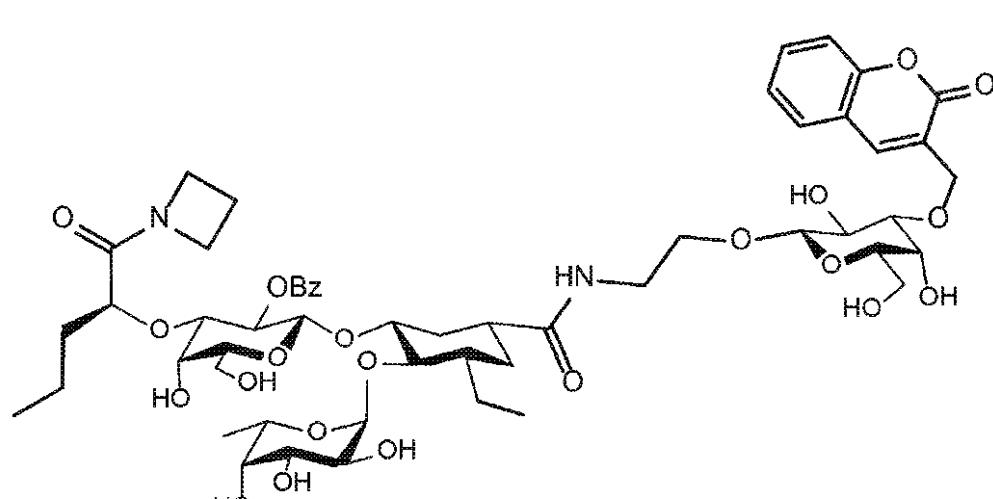
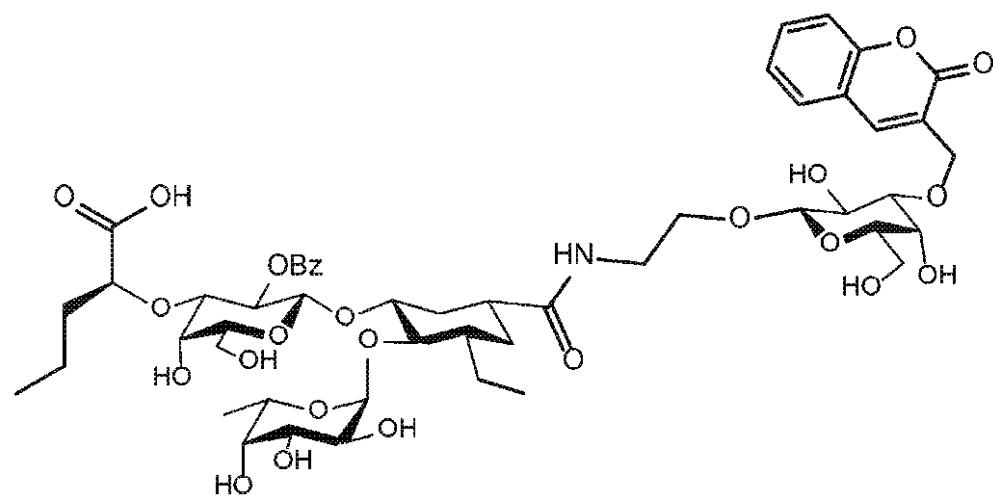


から選択される。

【0111】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化95】



10

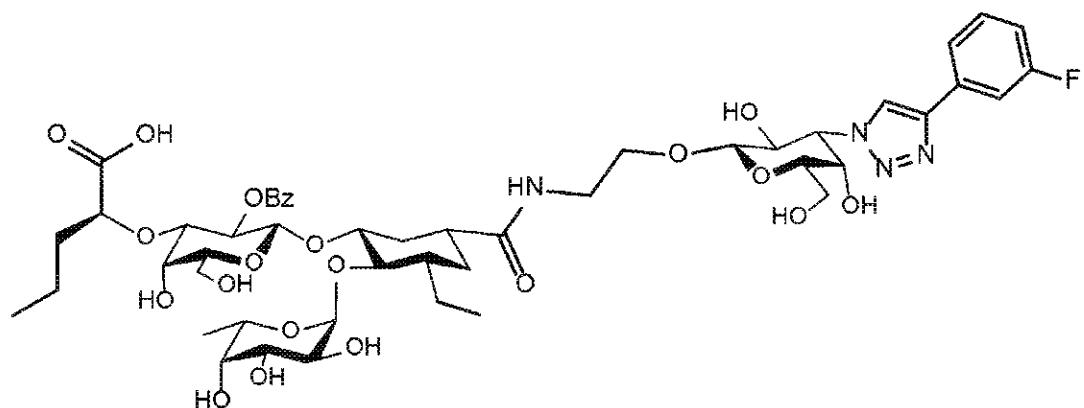
20

30

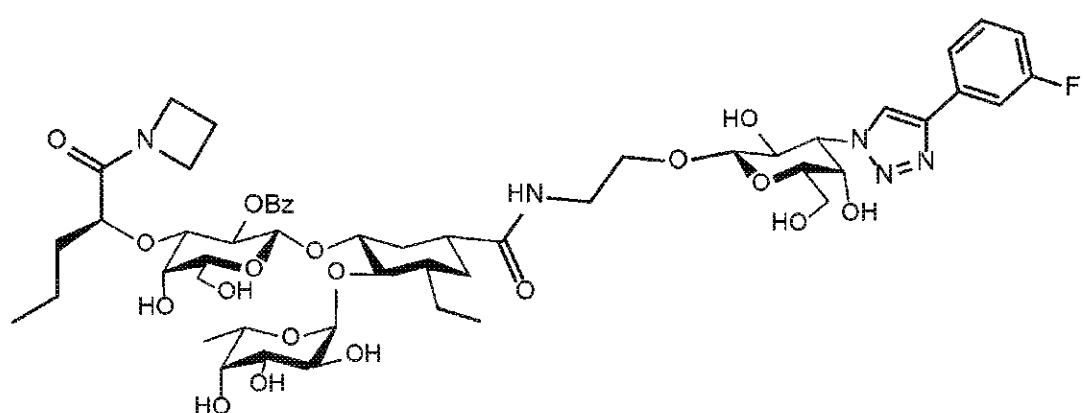
40

50

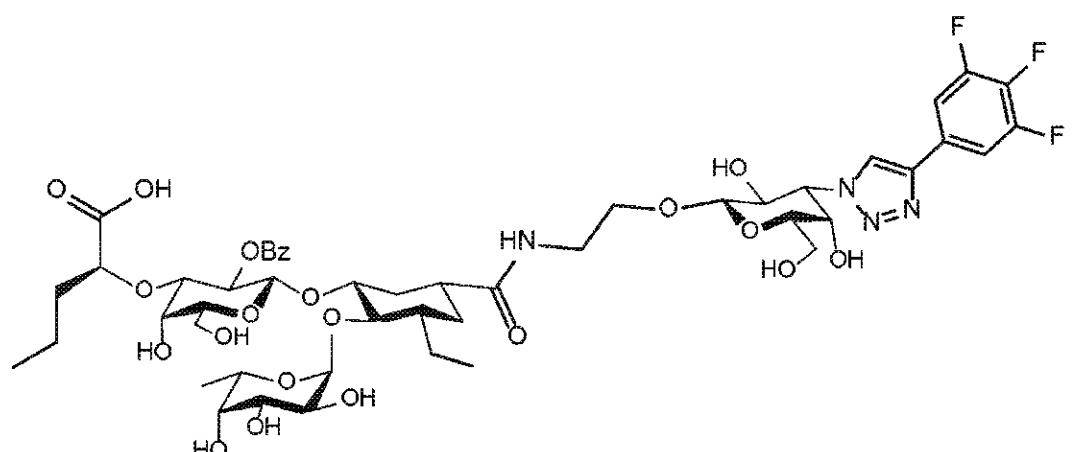
【化 9 6 】



10



20



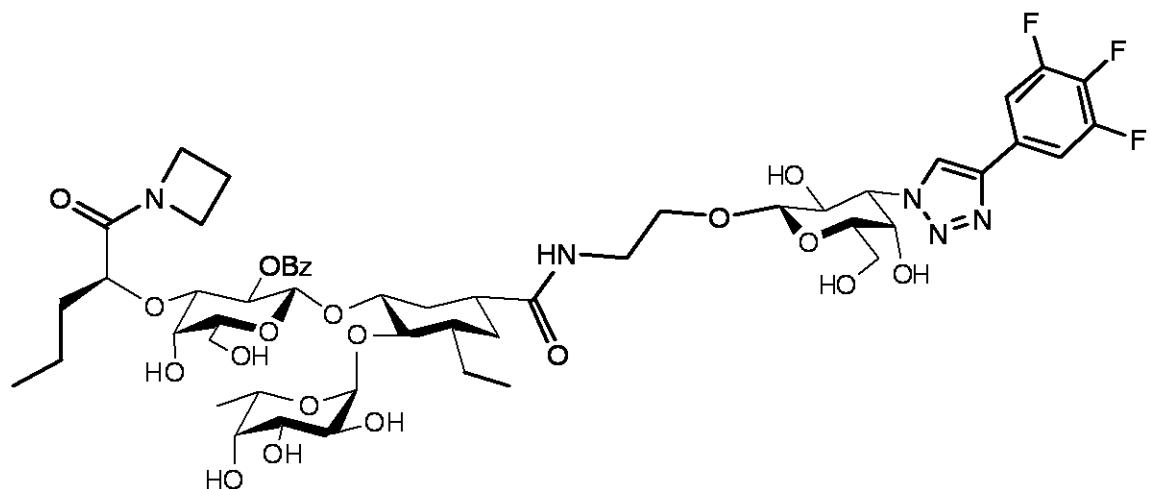
30

および

40

50

【化97】

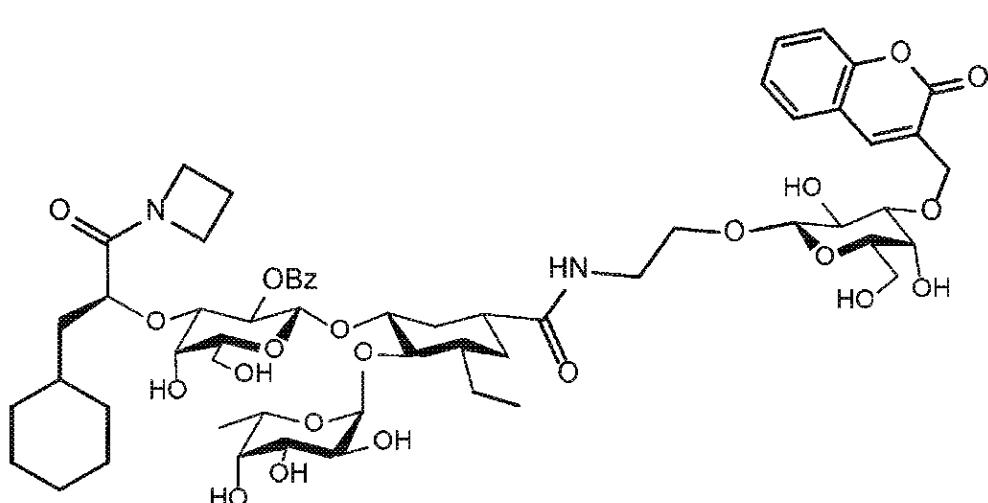
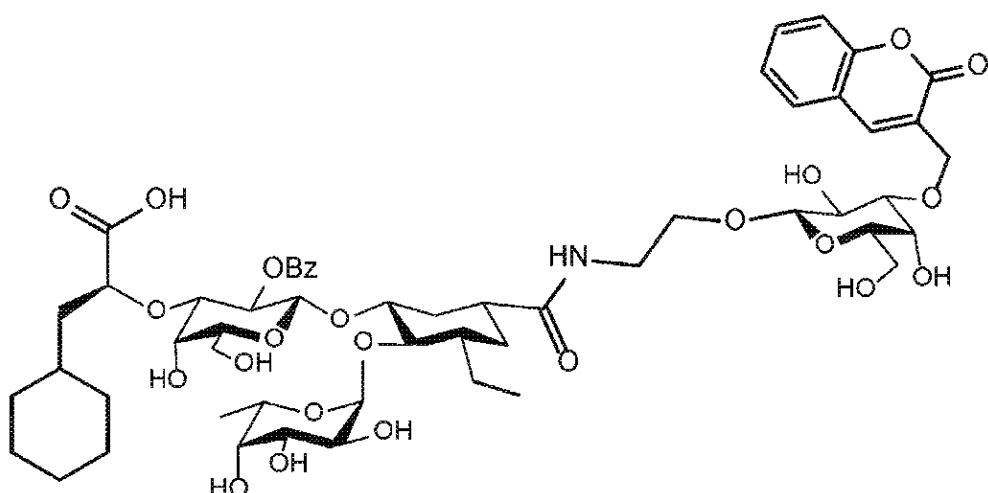


から選択される。

【0112】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化98】

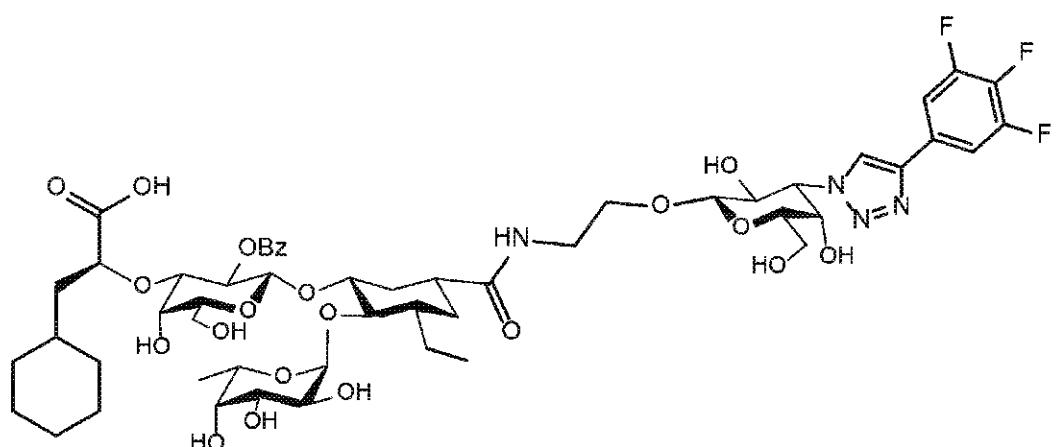
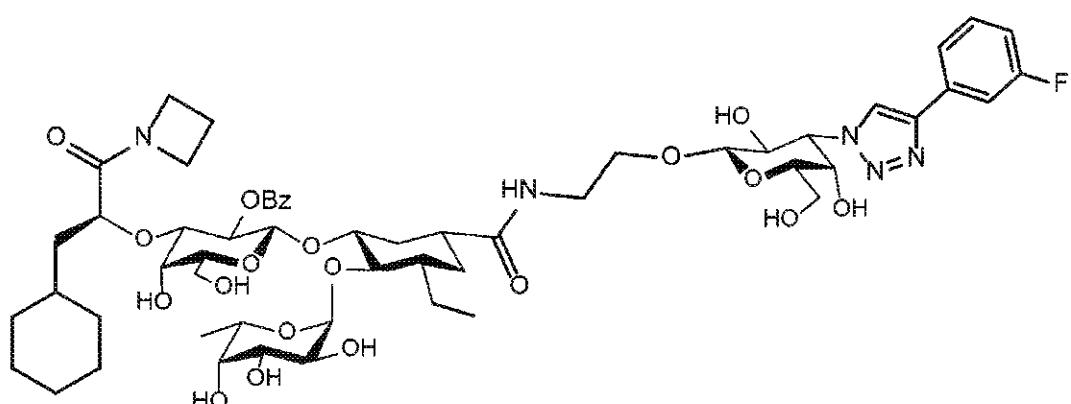
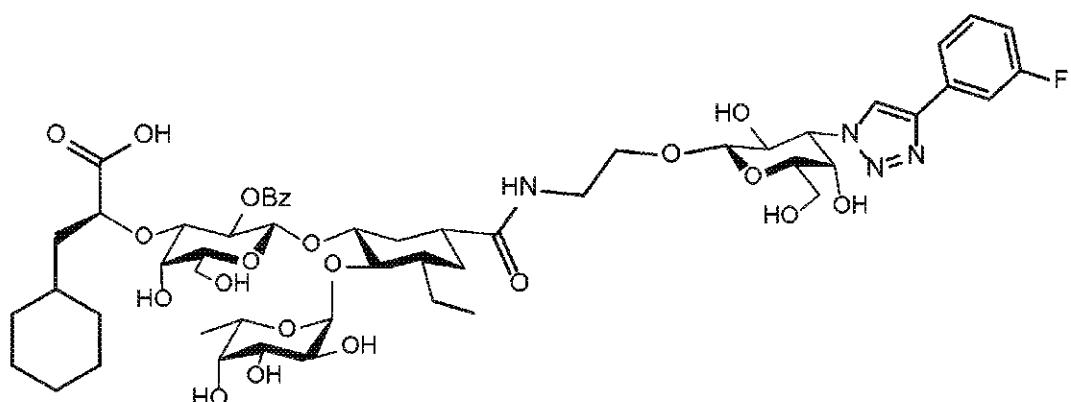


,

40

,

【化 9 9】

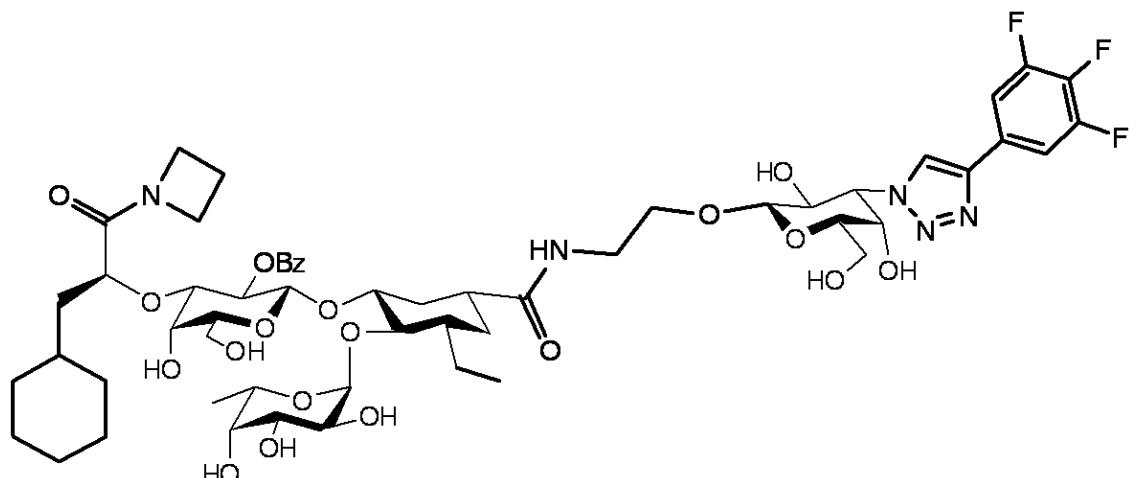


および

40

50

【化100】



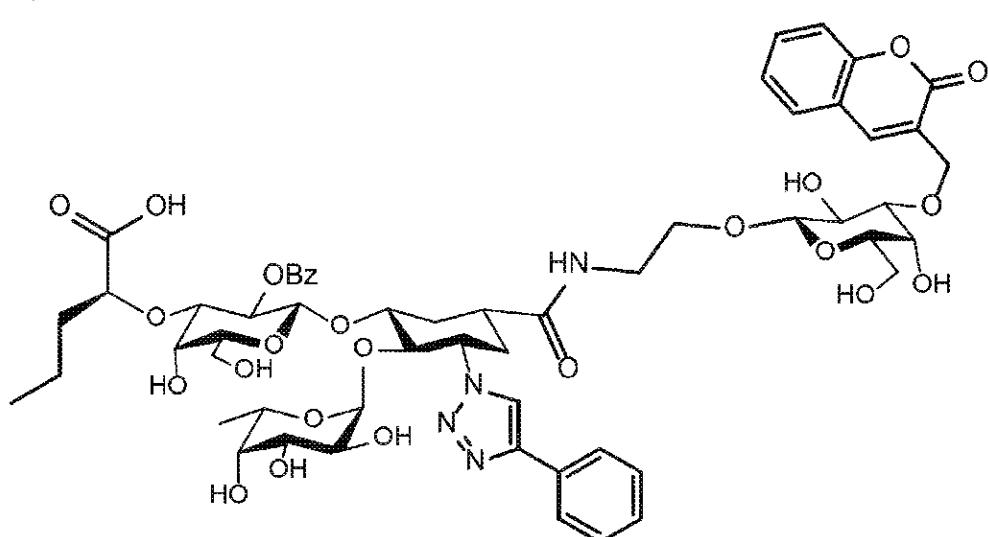
10

から選択される。

【0113】

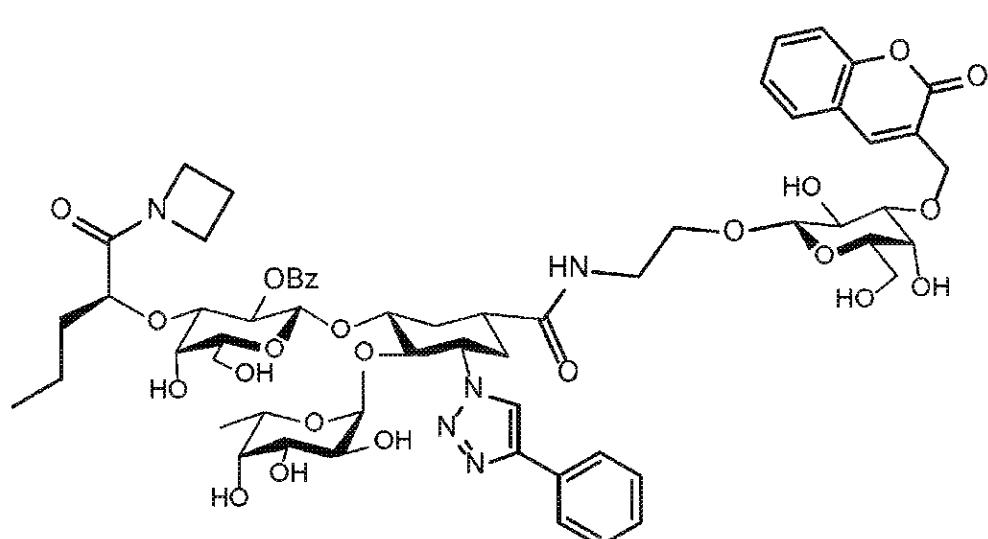
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化101】



20

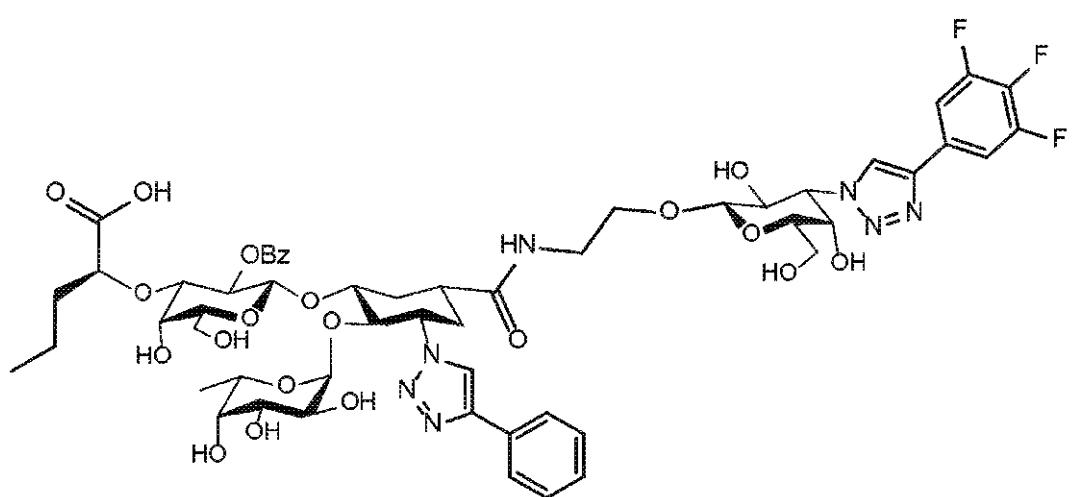
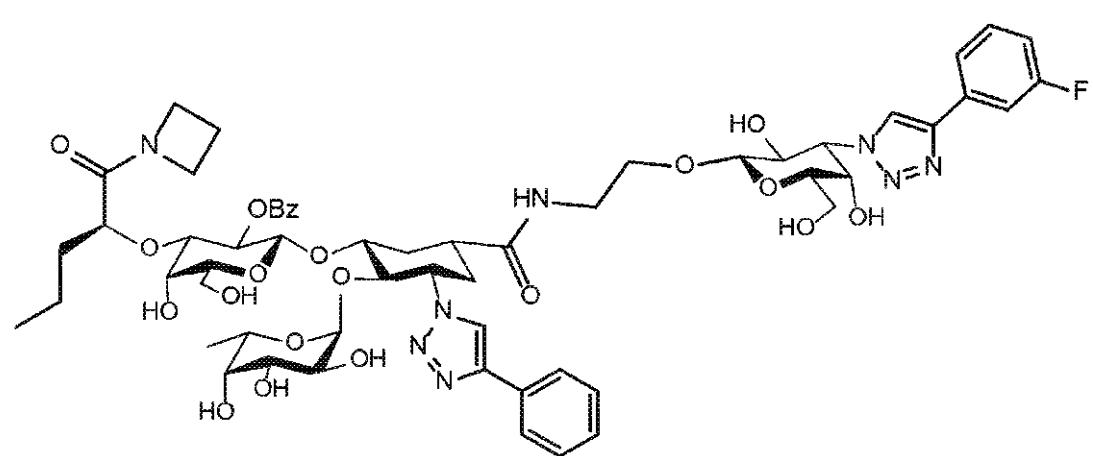
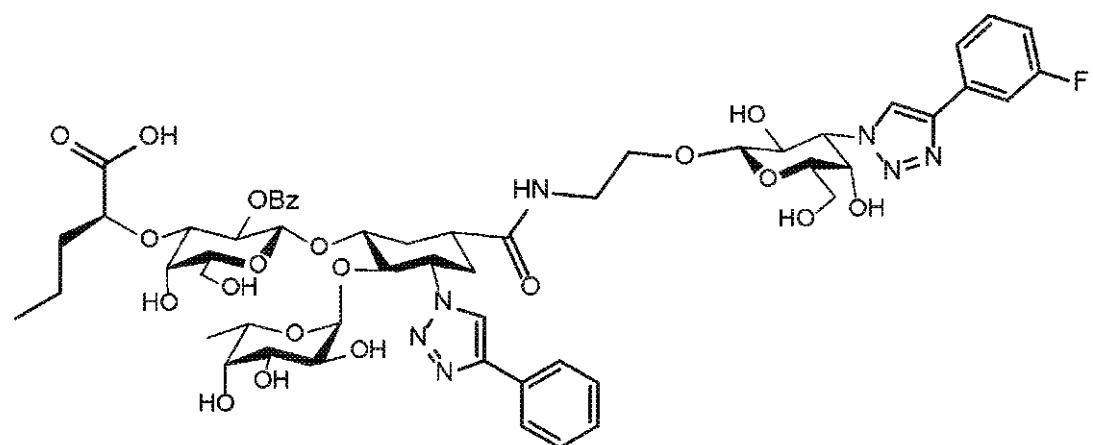
30



40

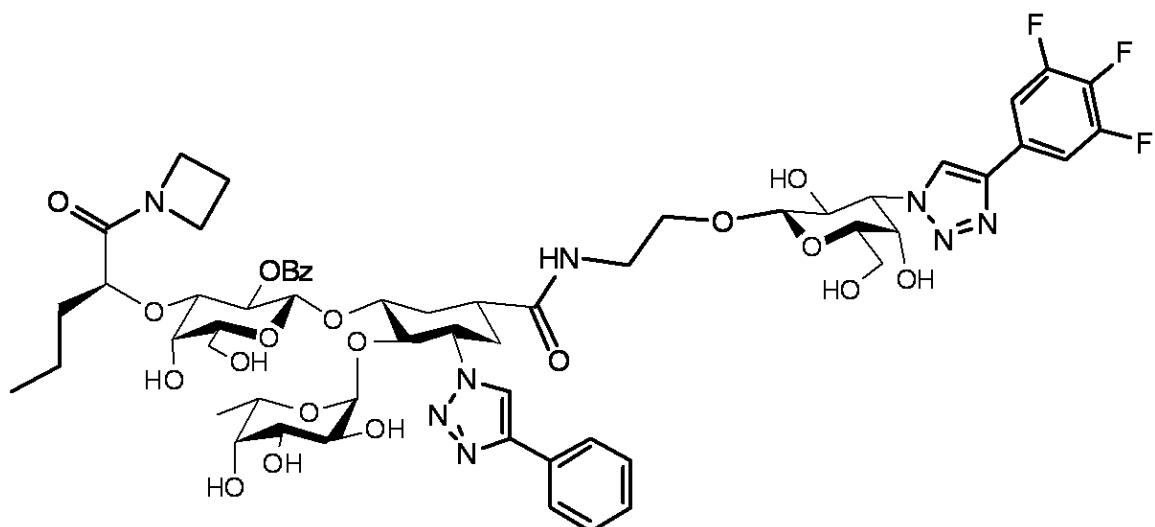
50

【化 1 0 2】



および

【化 1 0 3】

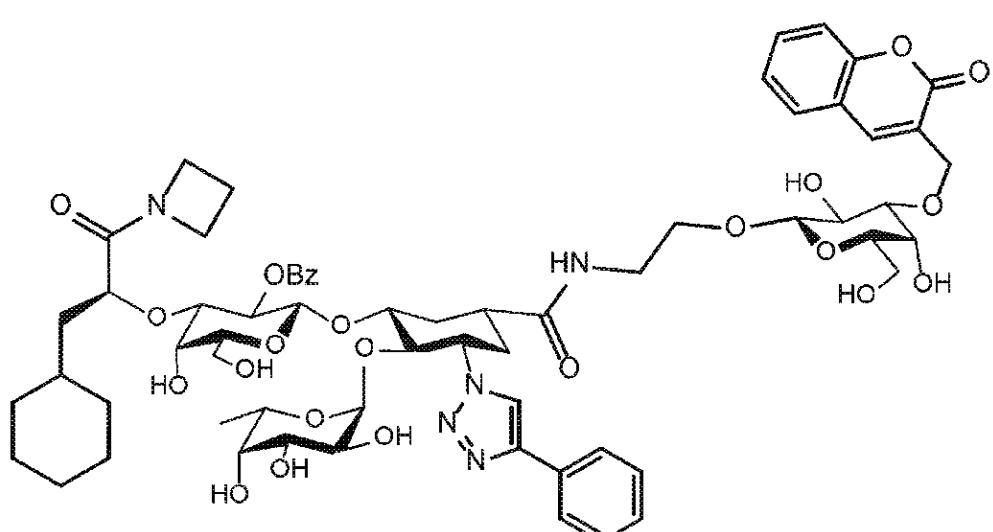
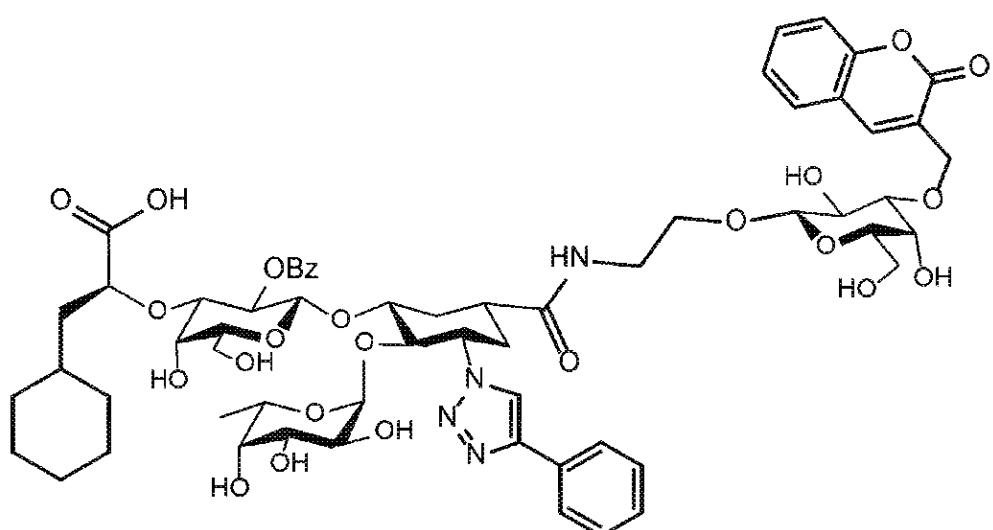


から選択される。

【0 1 1 4】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化 1 0 4】



10

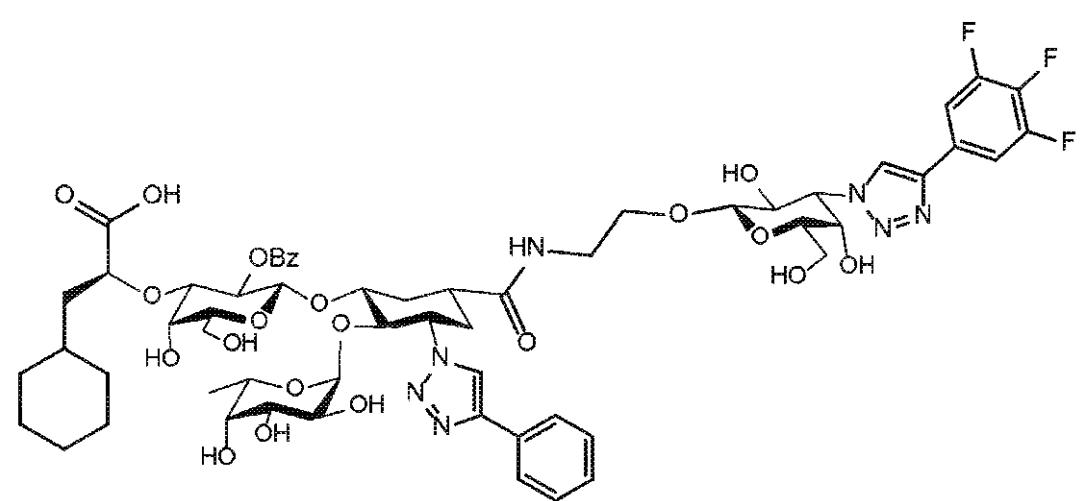
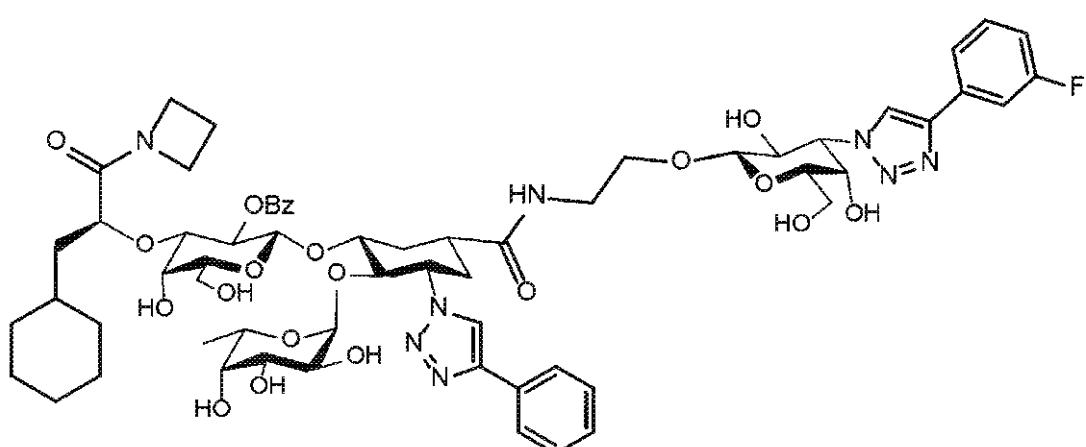
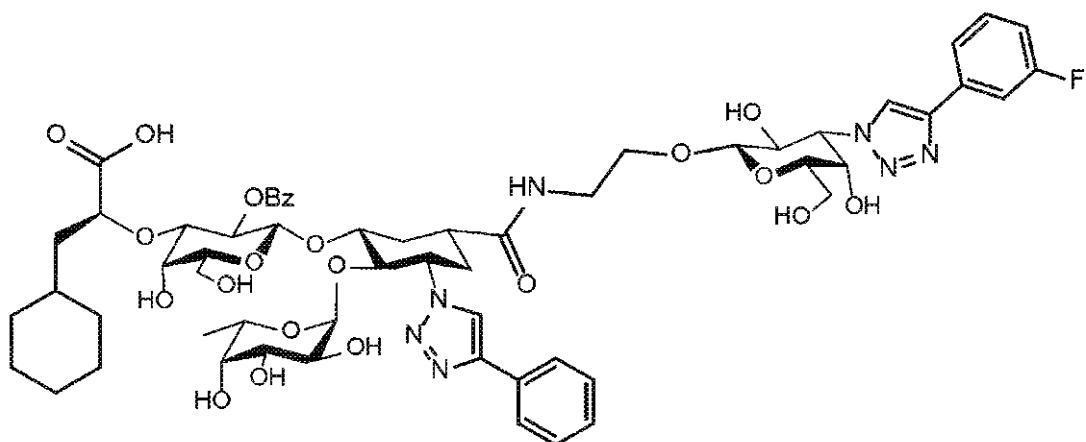
20

30

40

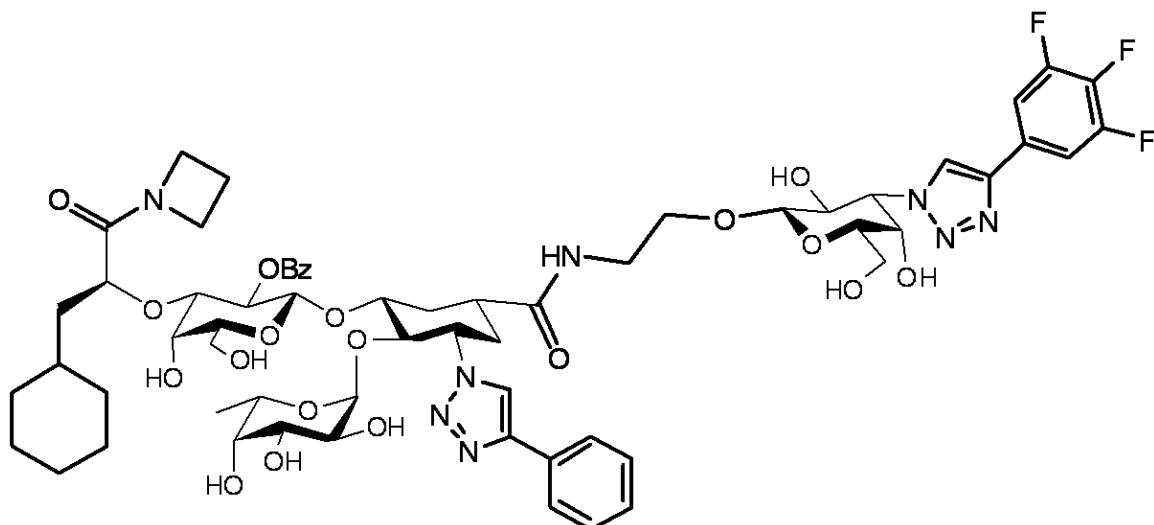
50

【化 1 0 5 】



および

【化106】



10

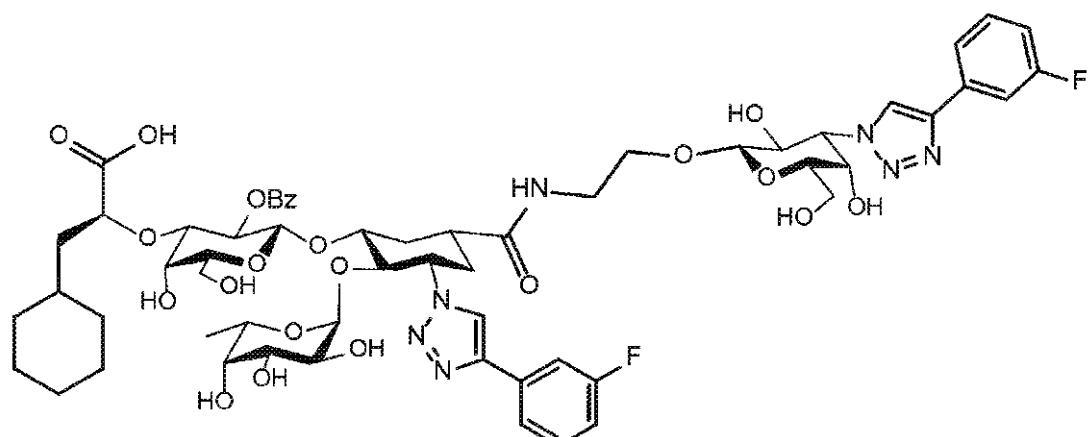
から選択される。

【0115】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

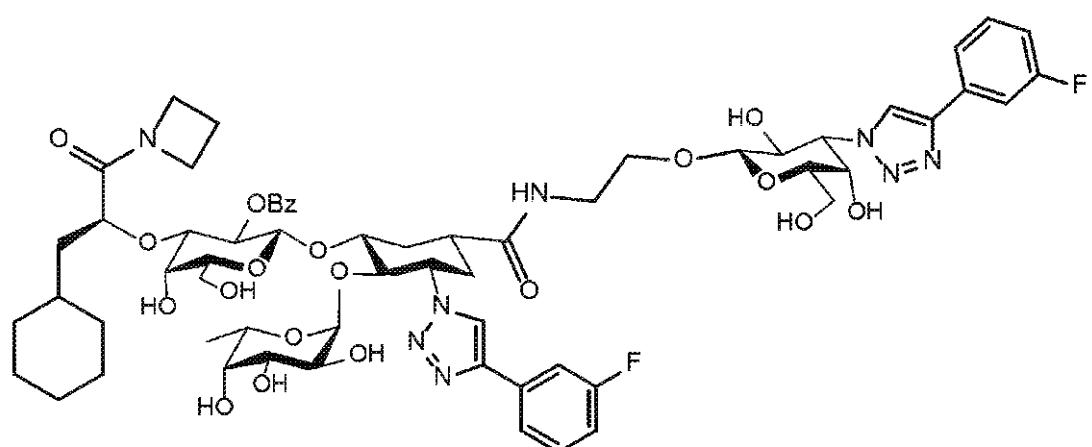
【化107】

20



30

および



40

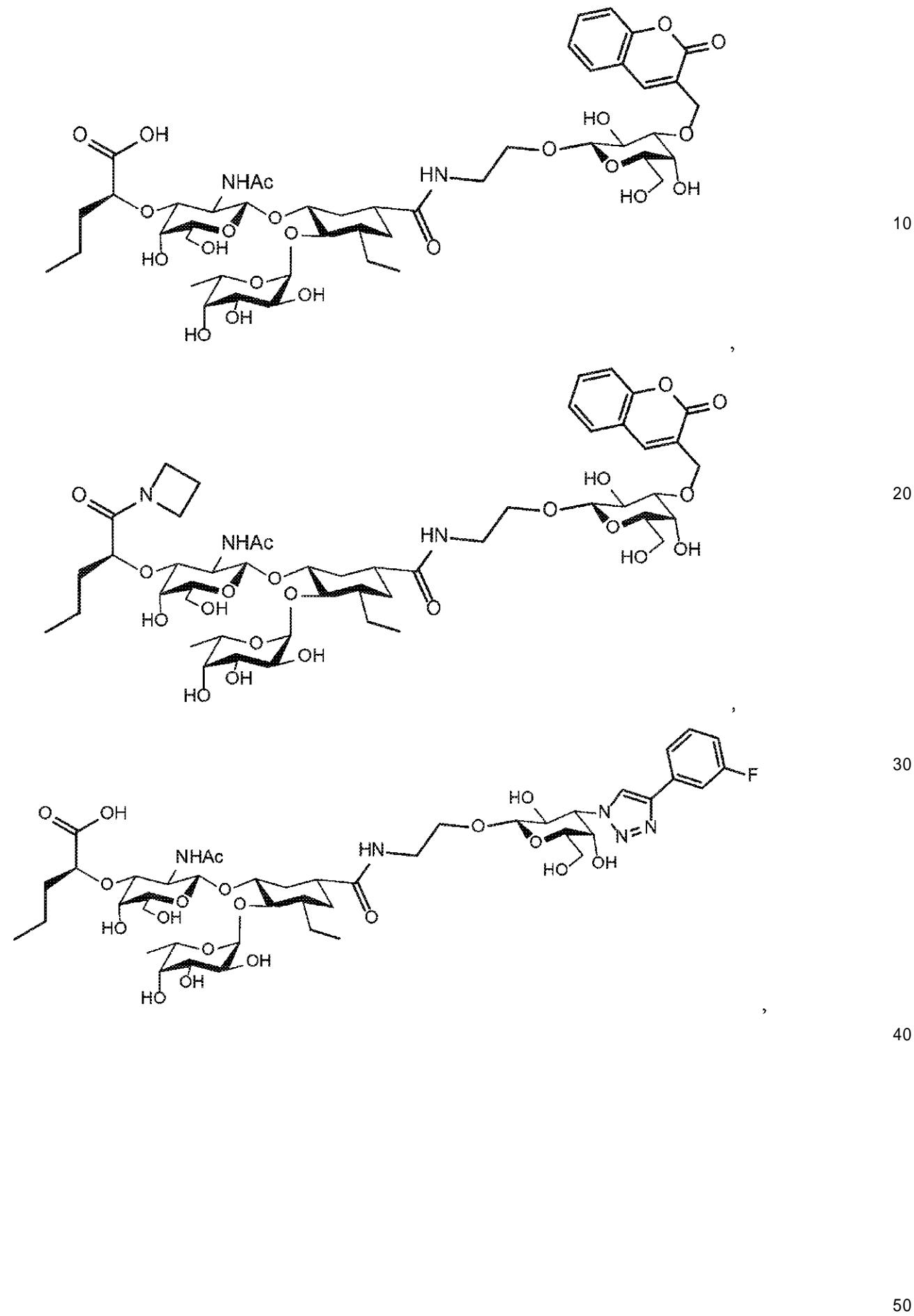
から選択される。

【0116】

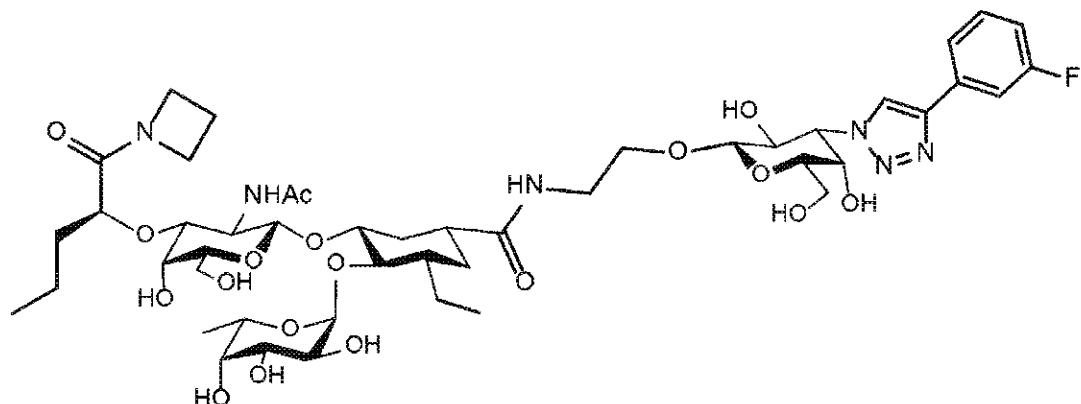
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

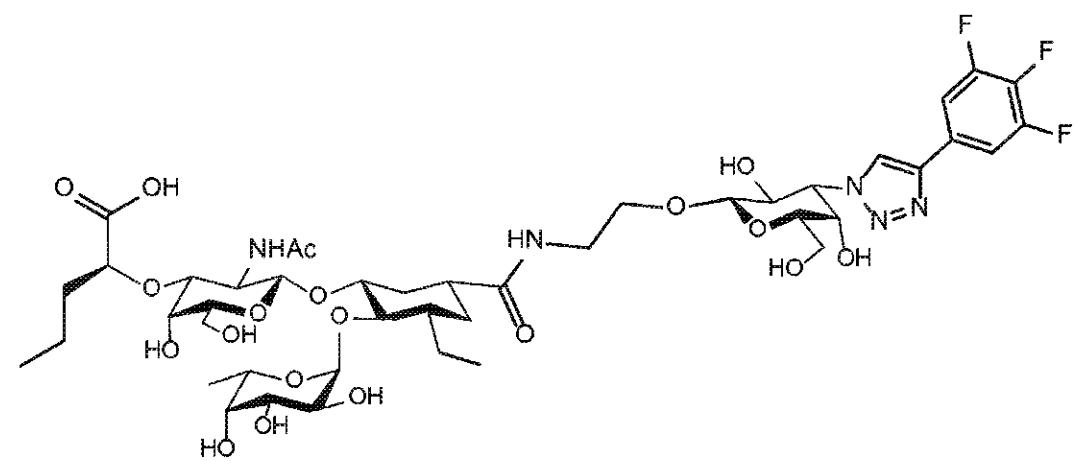
【化 108】



【化109】

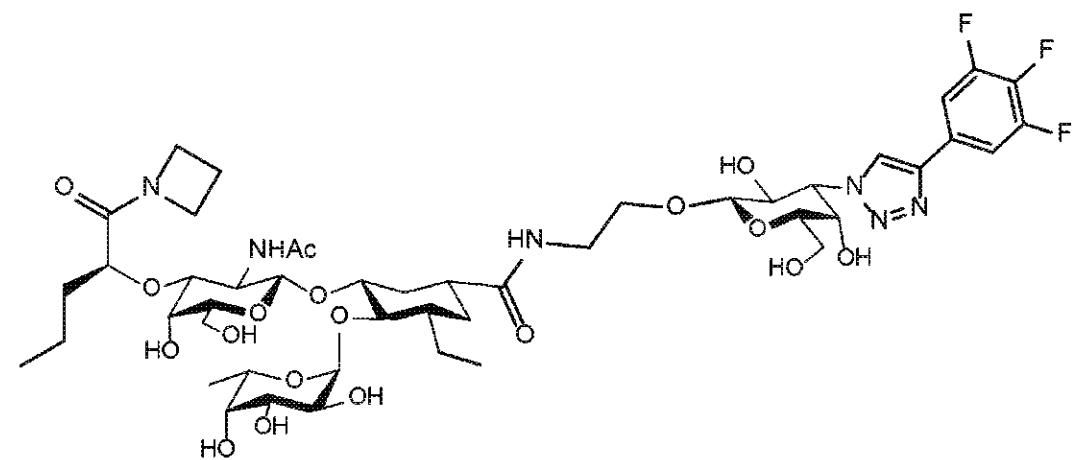


10



20

および



30

から選択される。

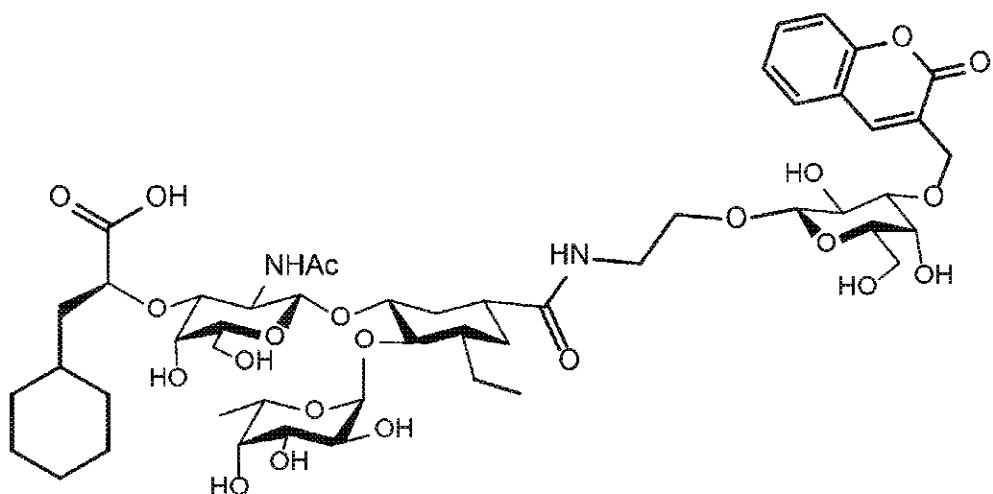
40

【0117】

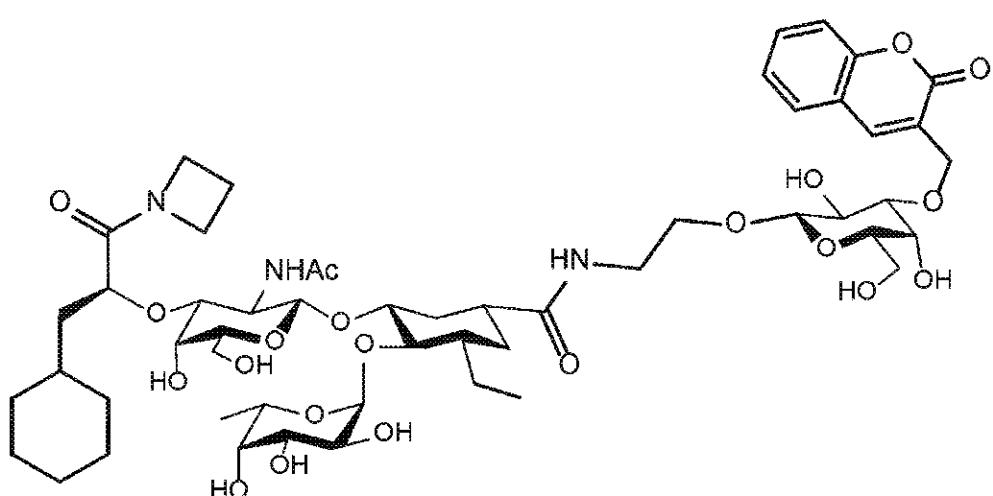
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

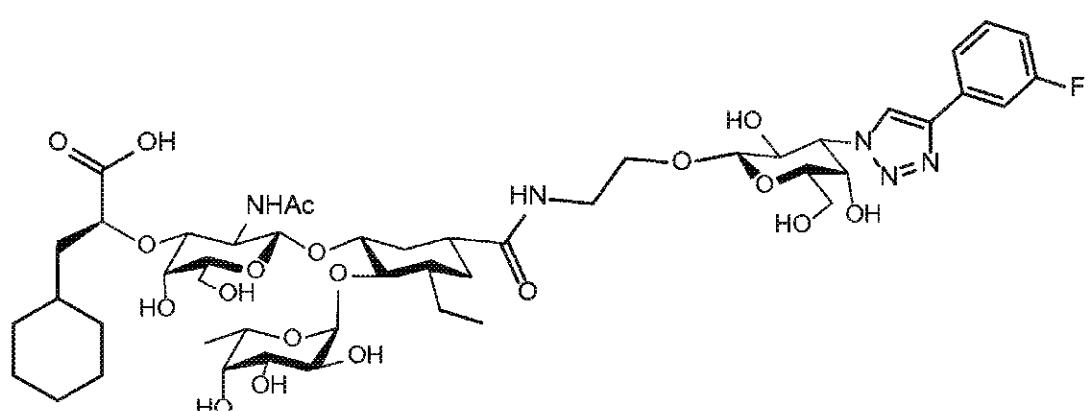
【化 1 1 0 】



10



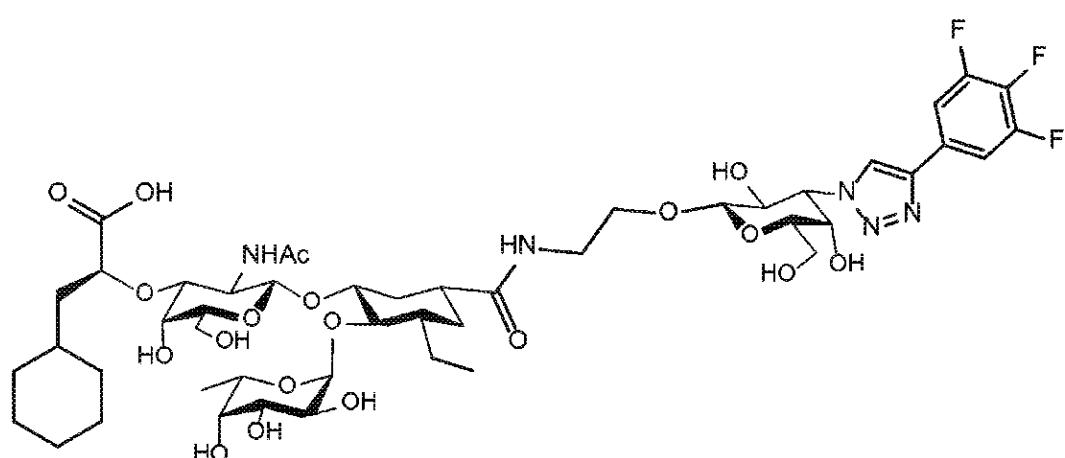
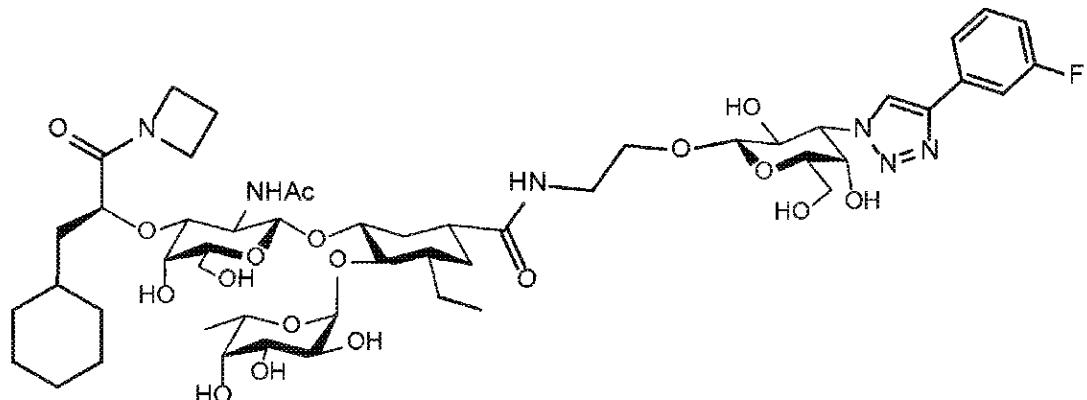
20



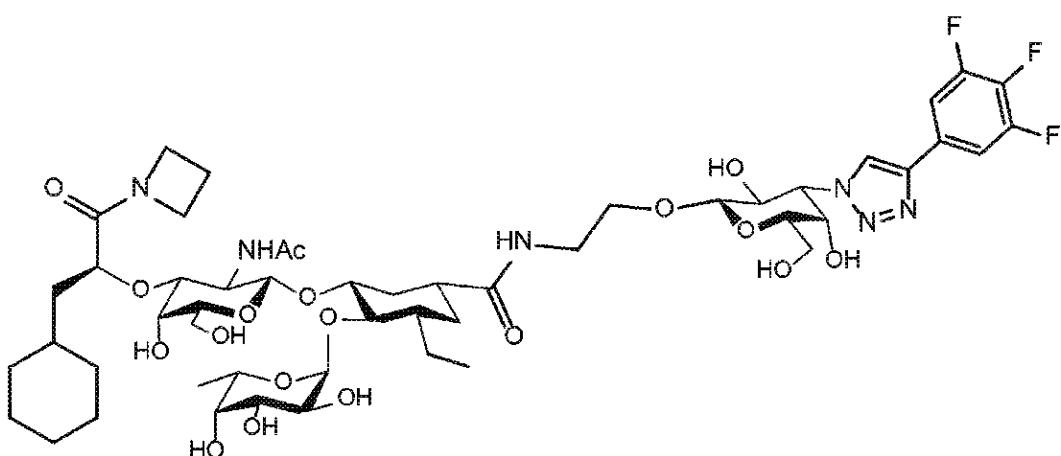
30

40

【化111】



および



から選択される。

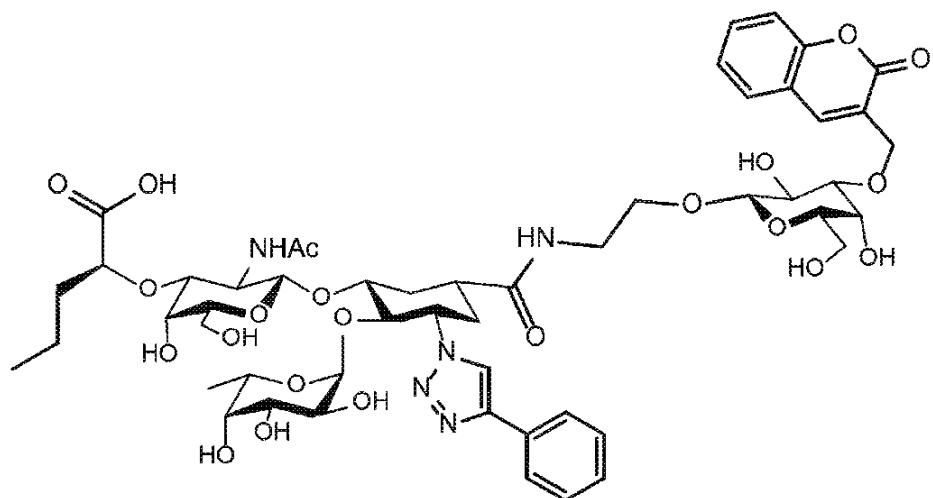
40

【0118】

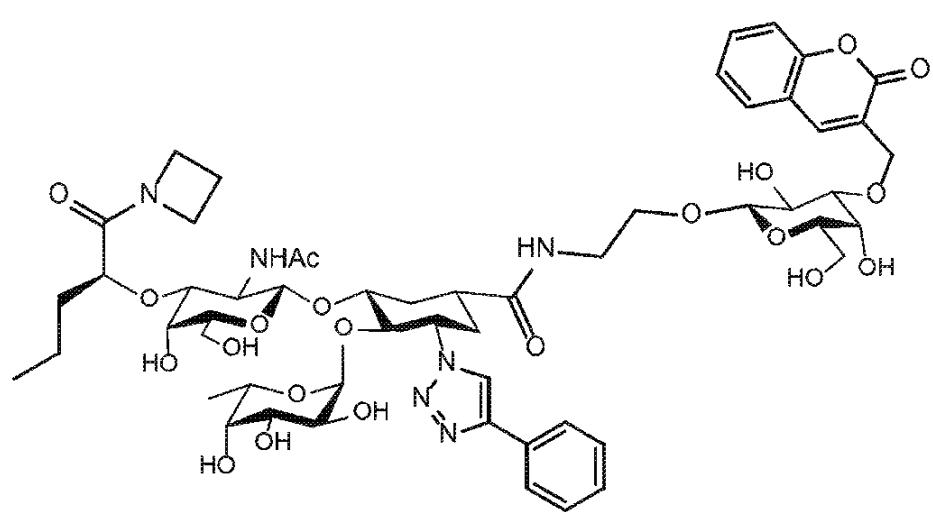
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

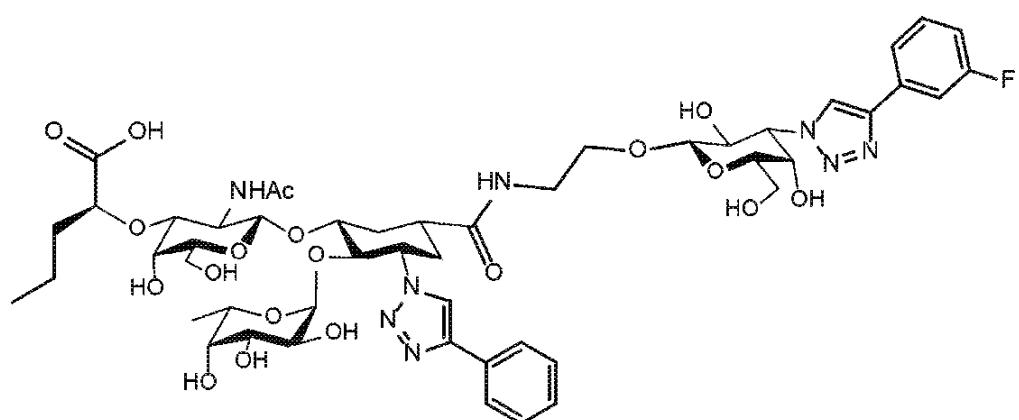
【化 1 1 2 】



10



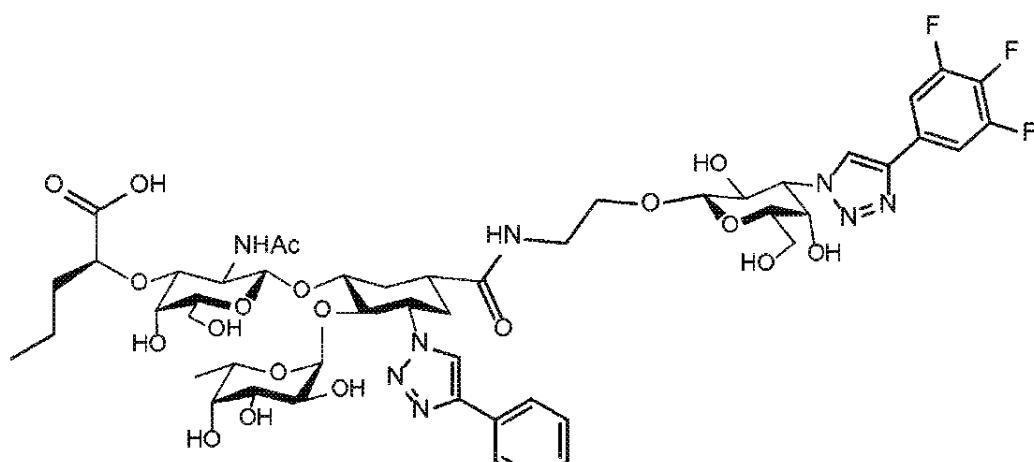
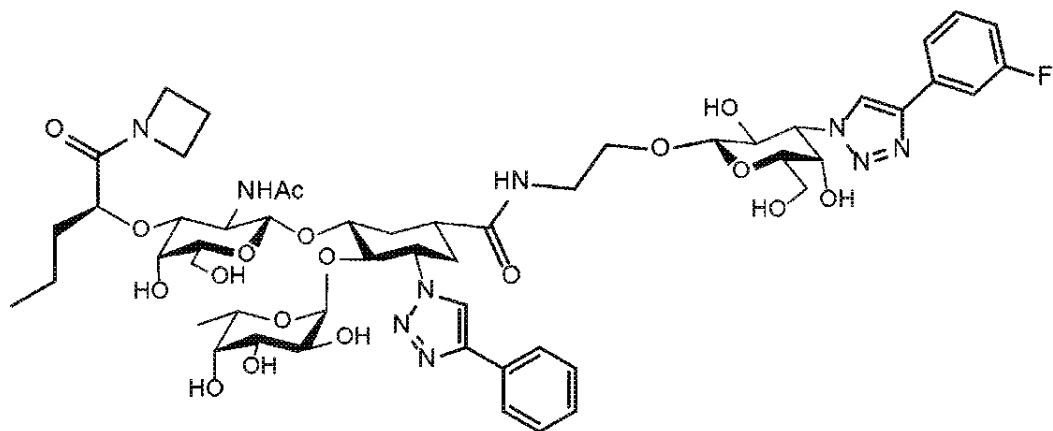
20



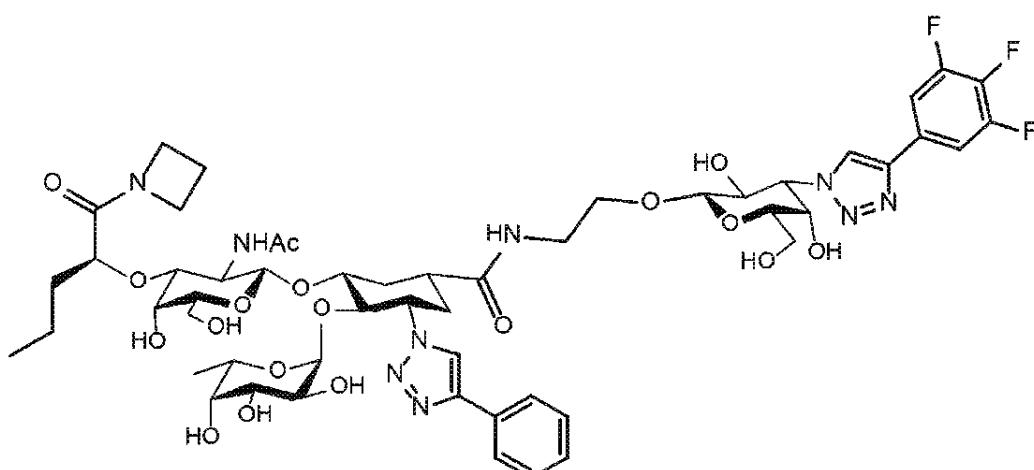
30

40

【化 1 1 3】



および



10

20

30

40

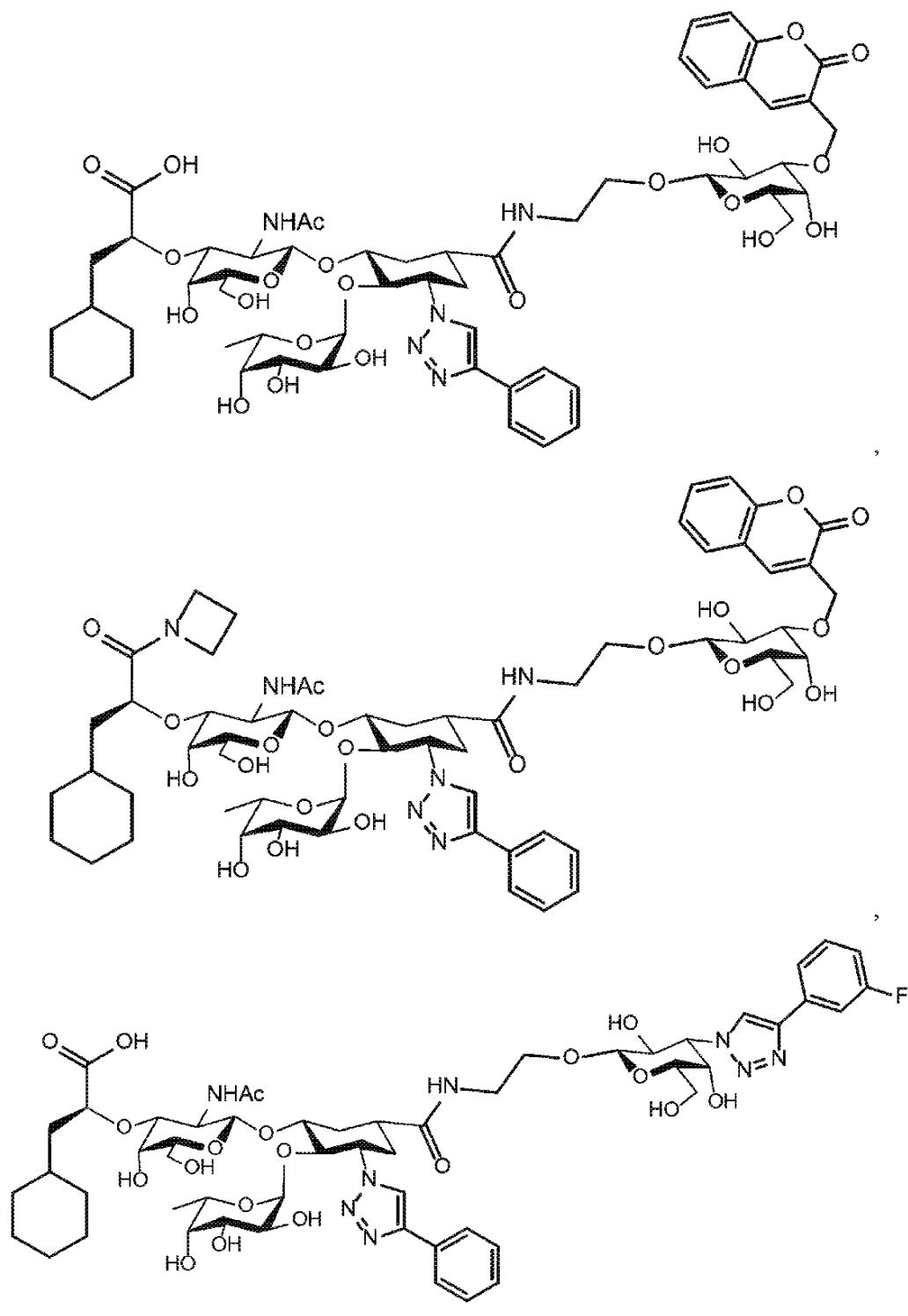
から選択される。

【0 1 1 9】

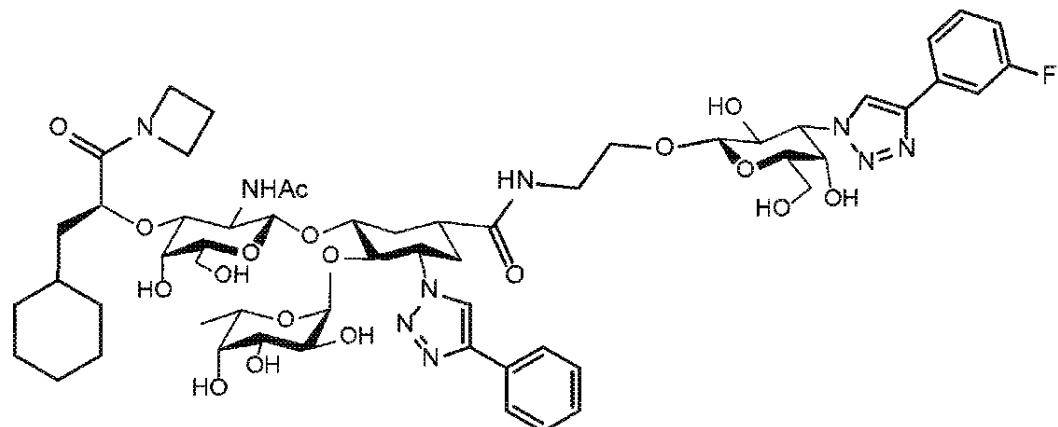
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

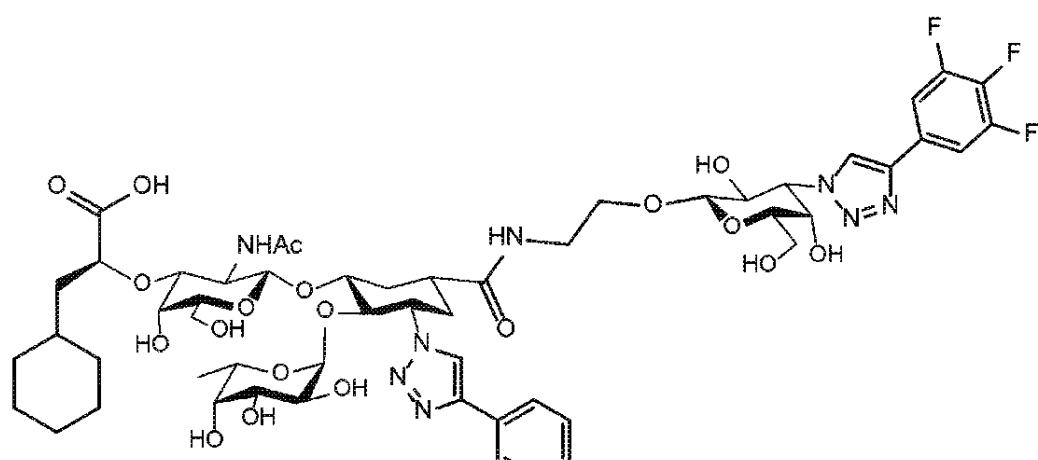
【化 114】



【化 115】

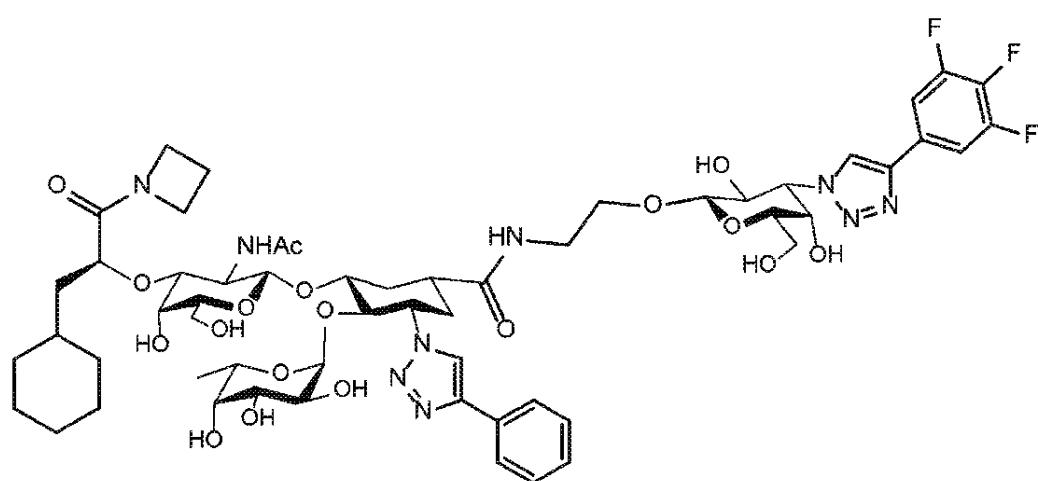


10



20

および



30

40

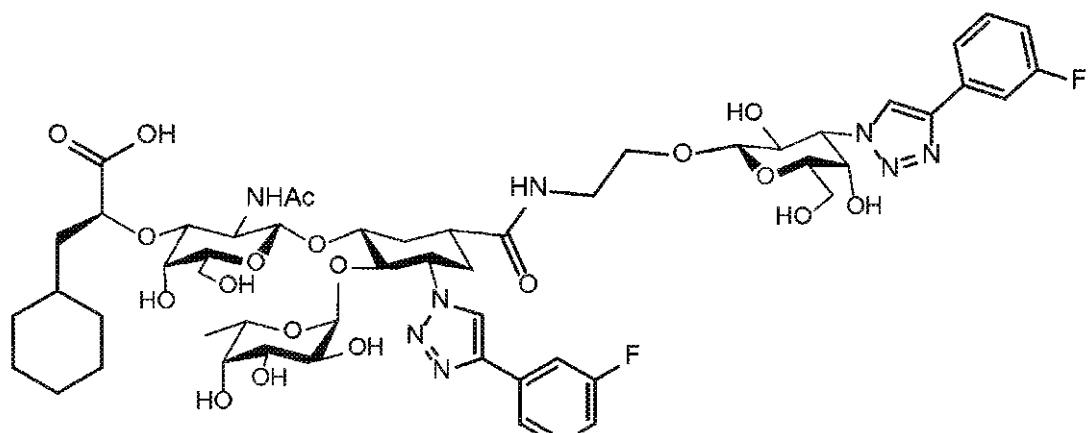
から選択される。

【0120】

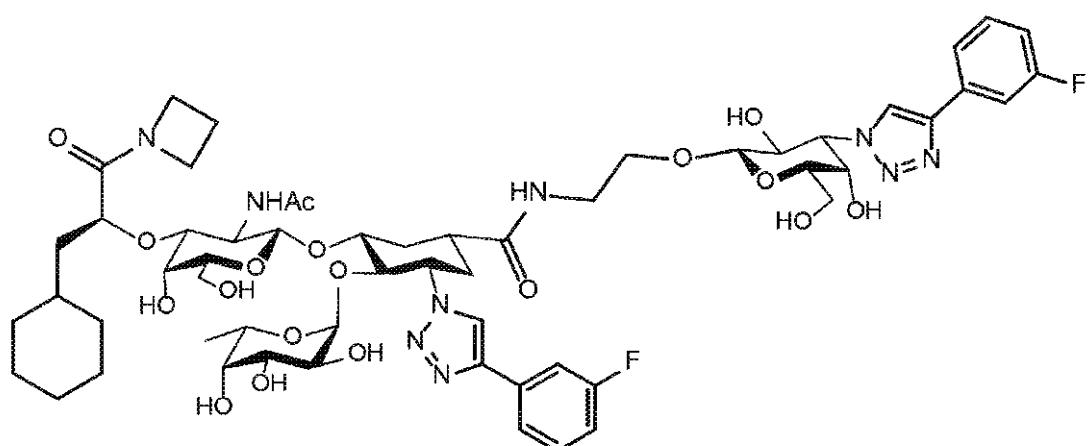
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

50

【化116】



および

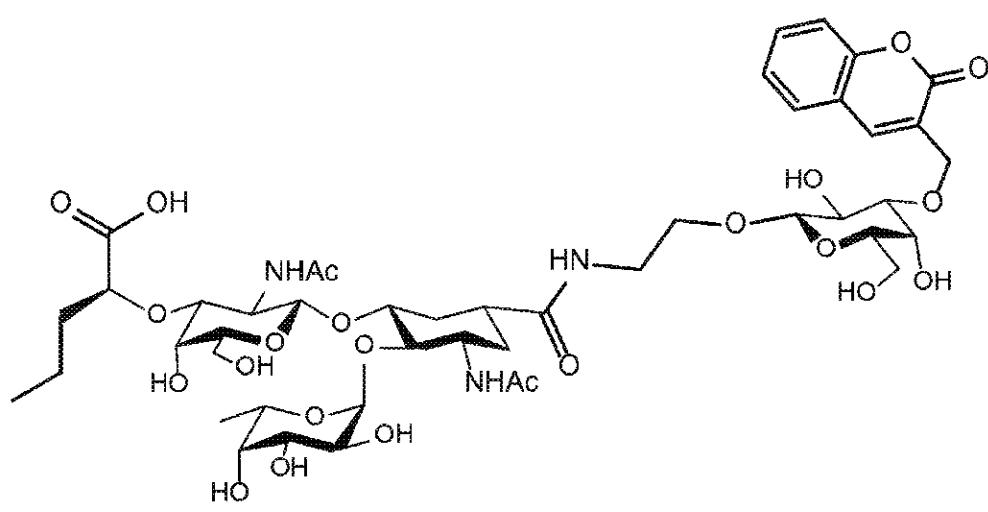


から選択される。

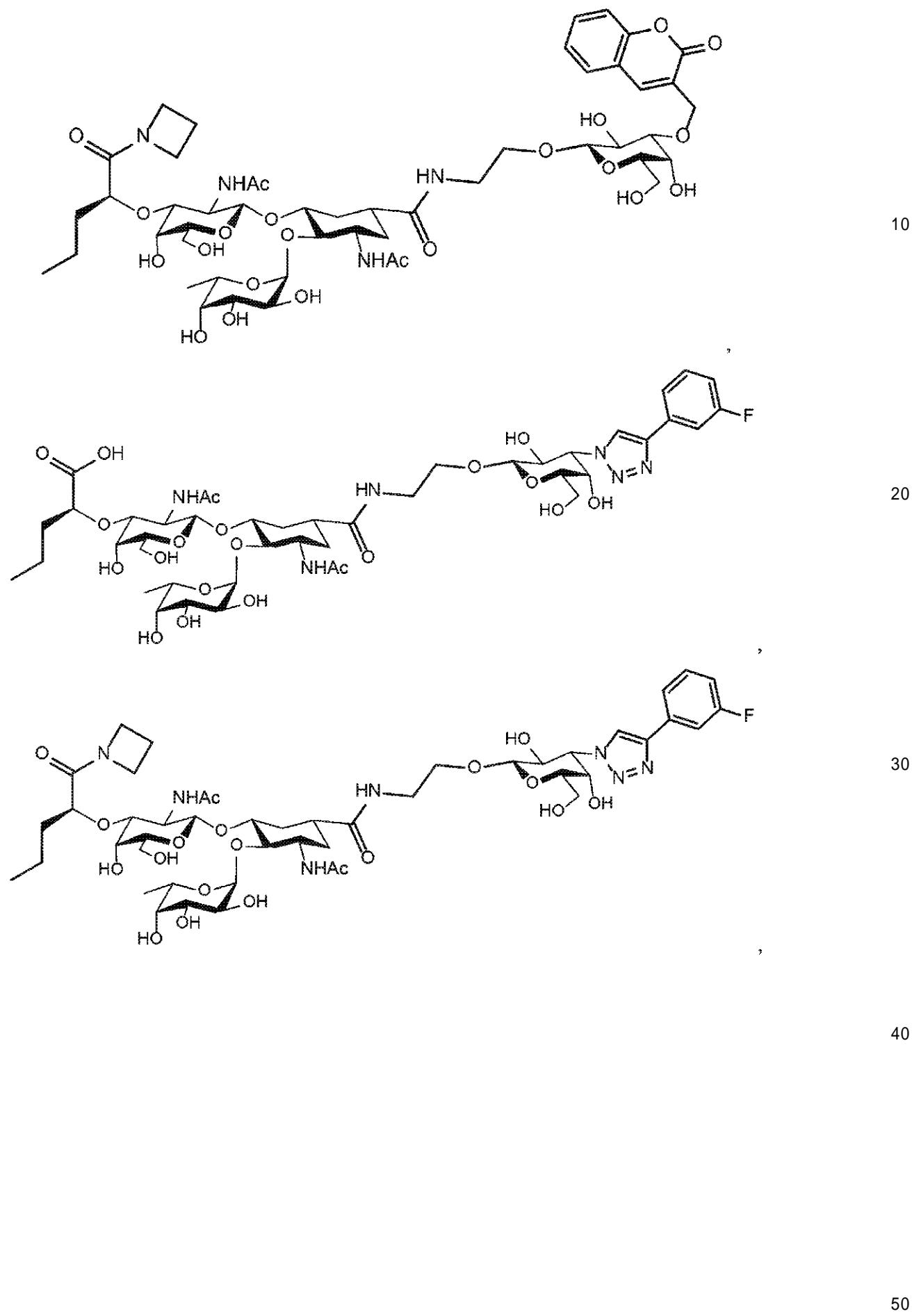
【0121】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

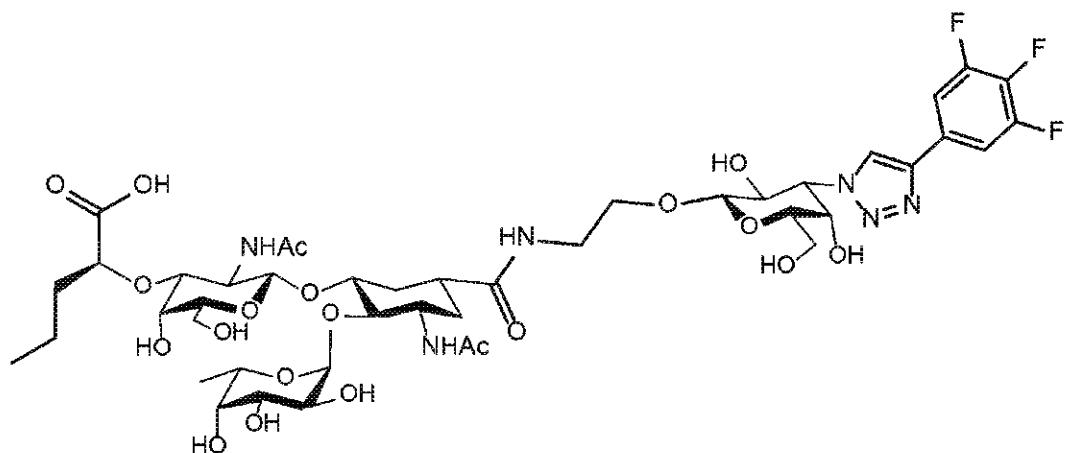
【化117】



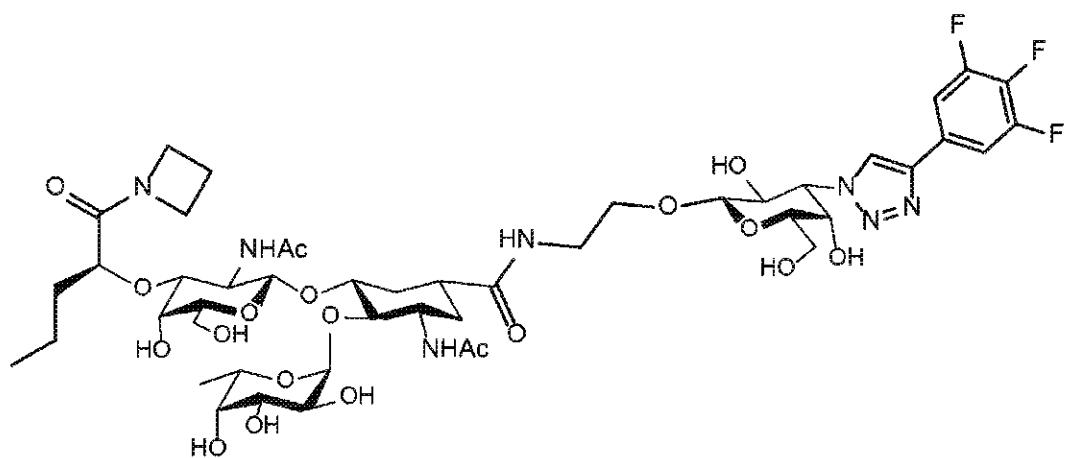
【化 118】



【化119】



および



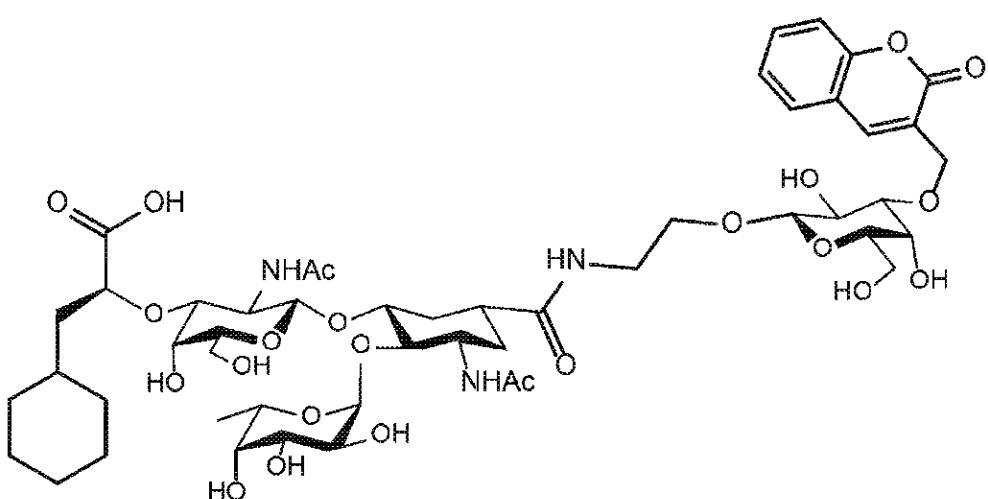
から選択される。

【0122】

30

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

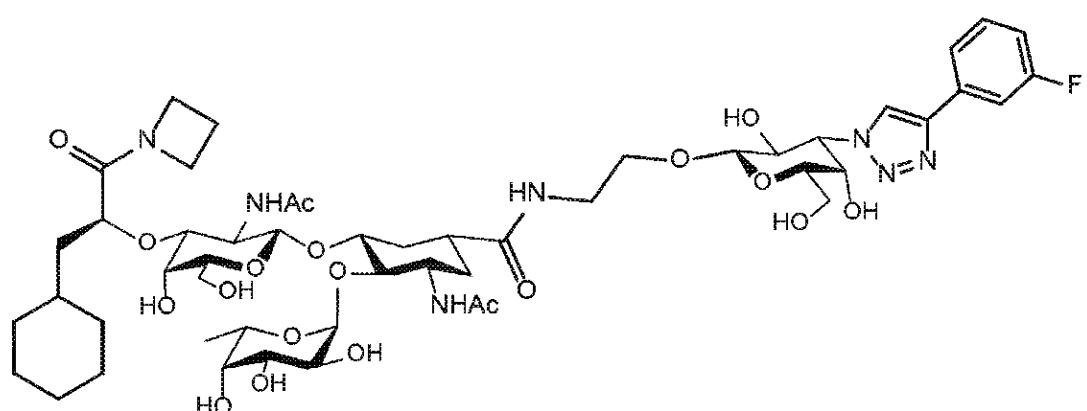
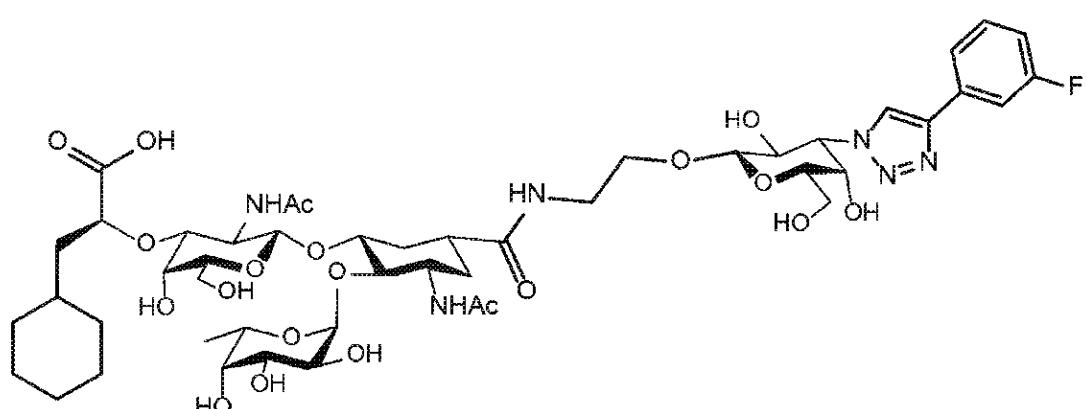
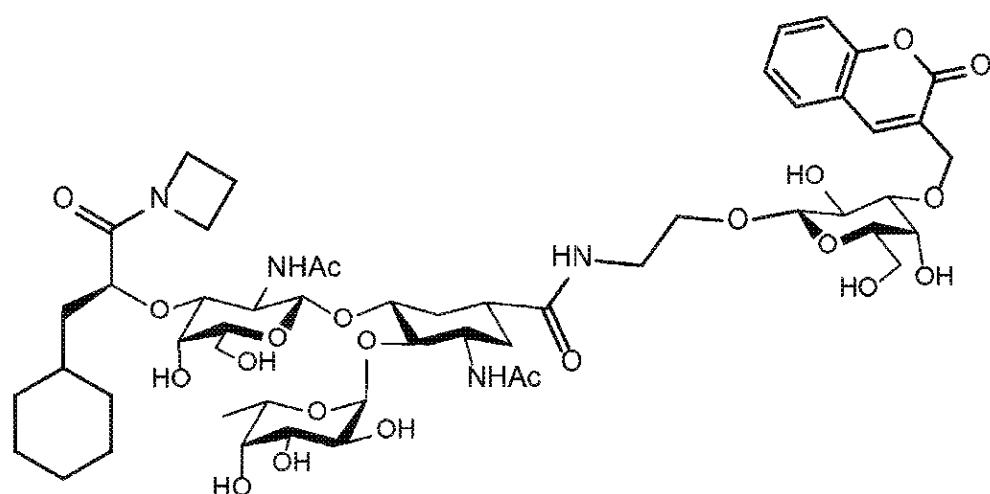
【化120】



40

50

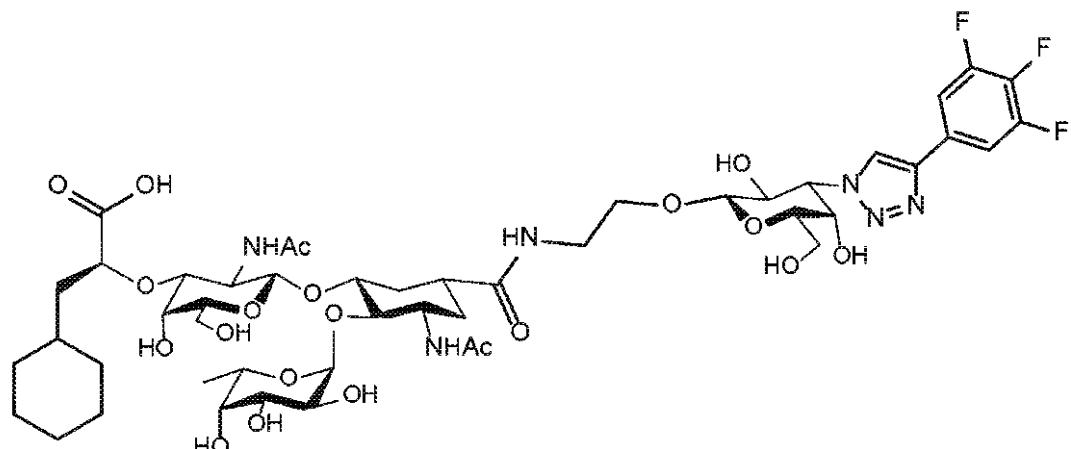
【化 1 2 1】



40

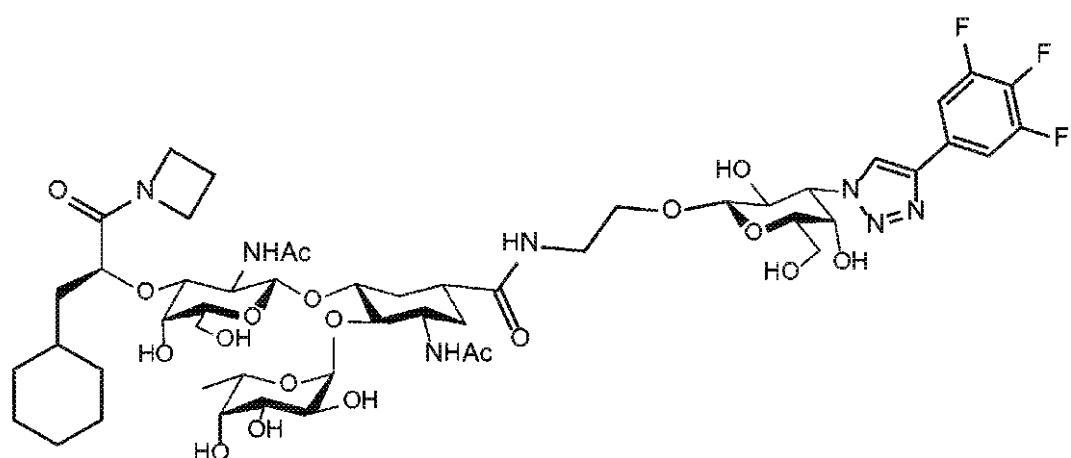
50

【化122】



10

および



20

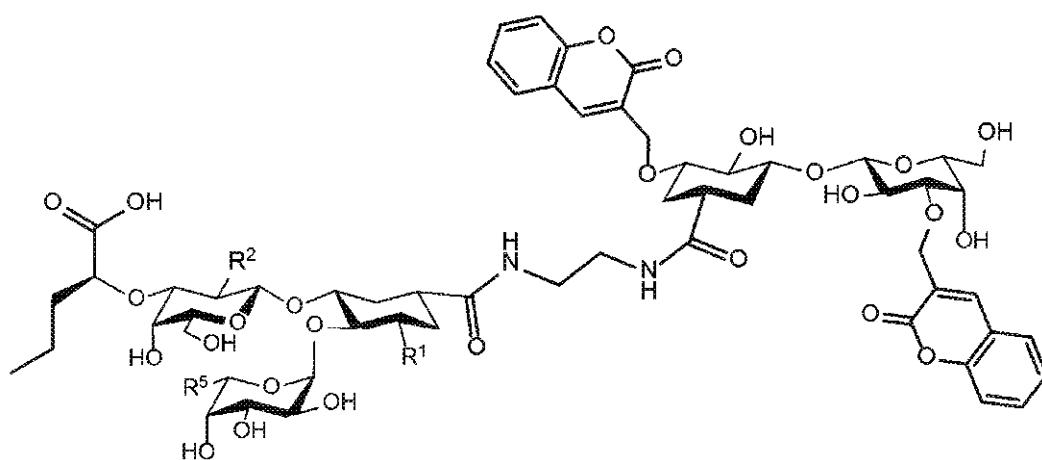
から選択される。

【0123】

30

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

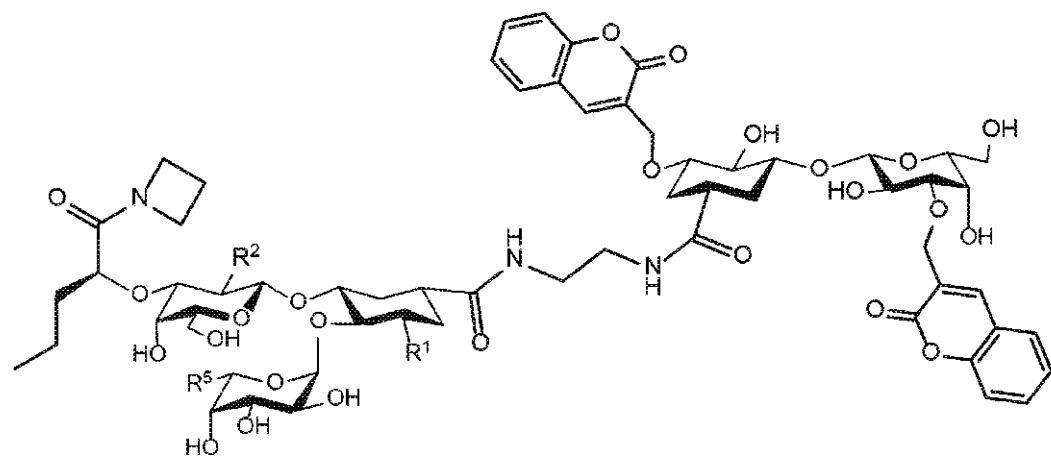
【化123】



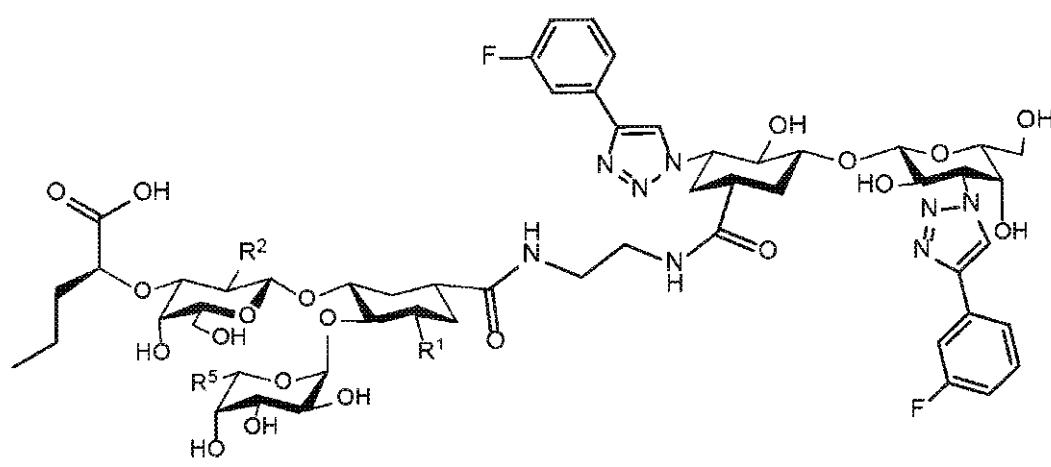
40

50

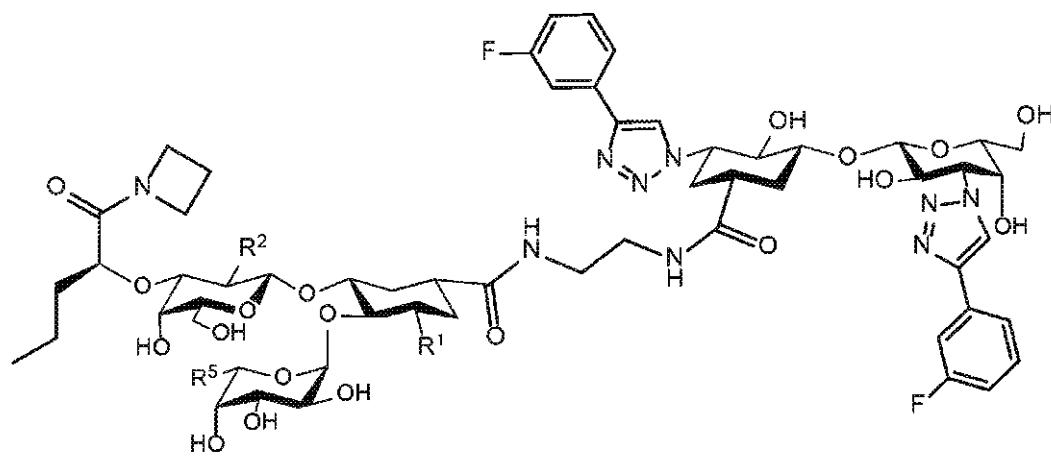
【化 124】



10



20

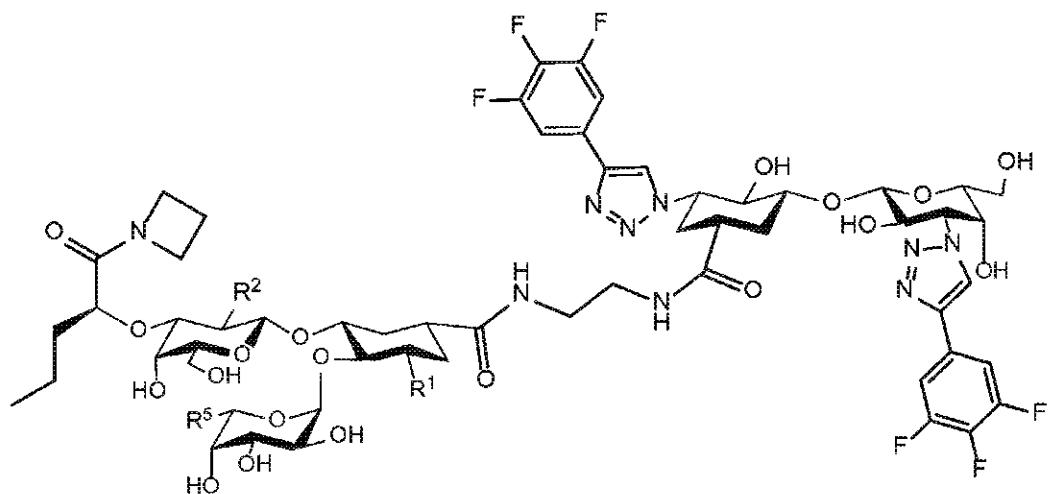
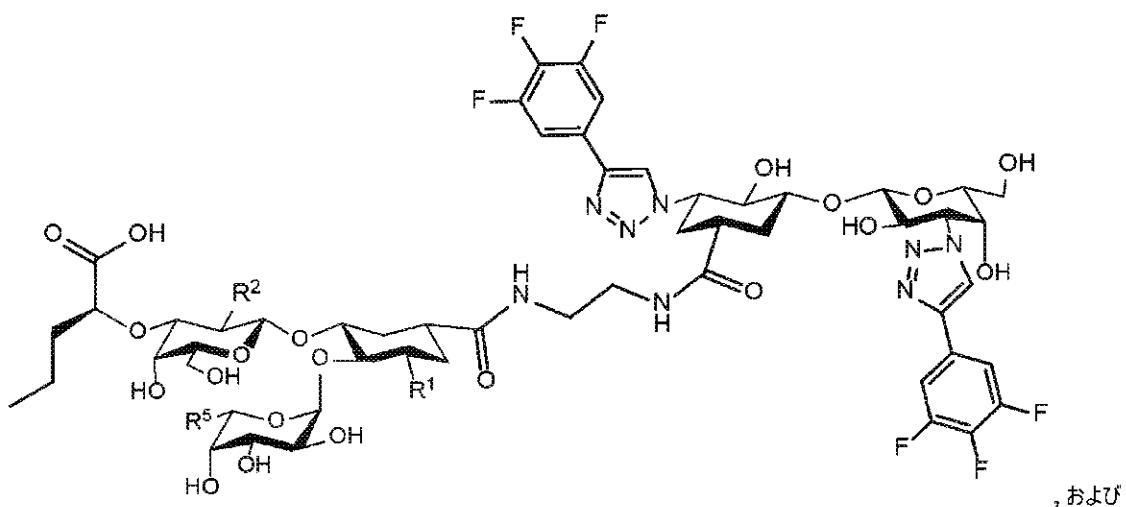


30

40

50

【化125】



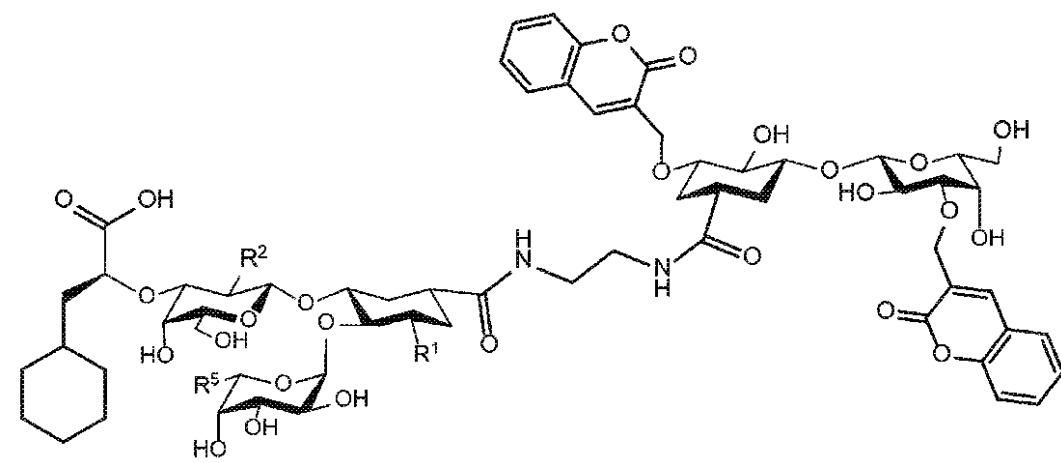
から選択される。

30

【0124】

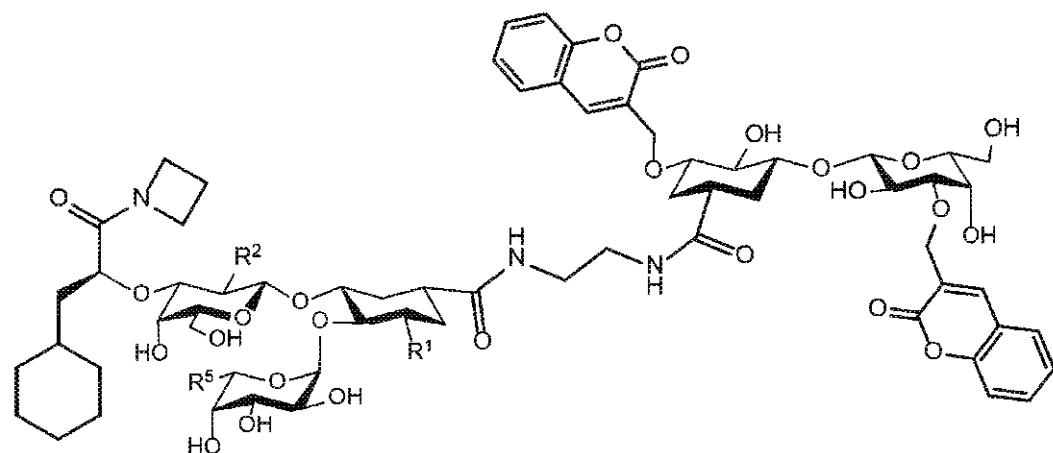
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化126】

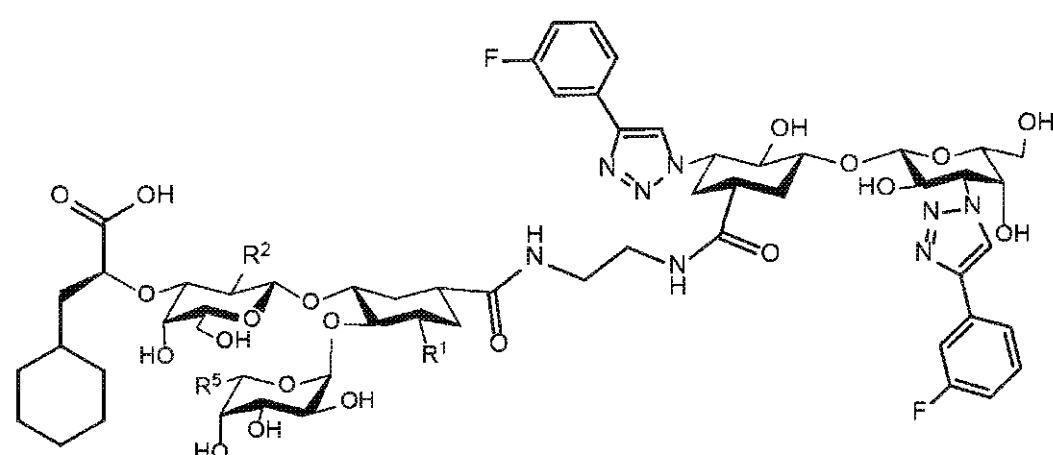


50

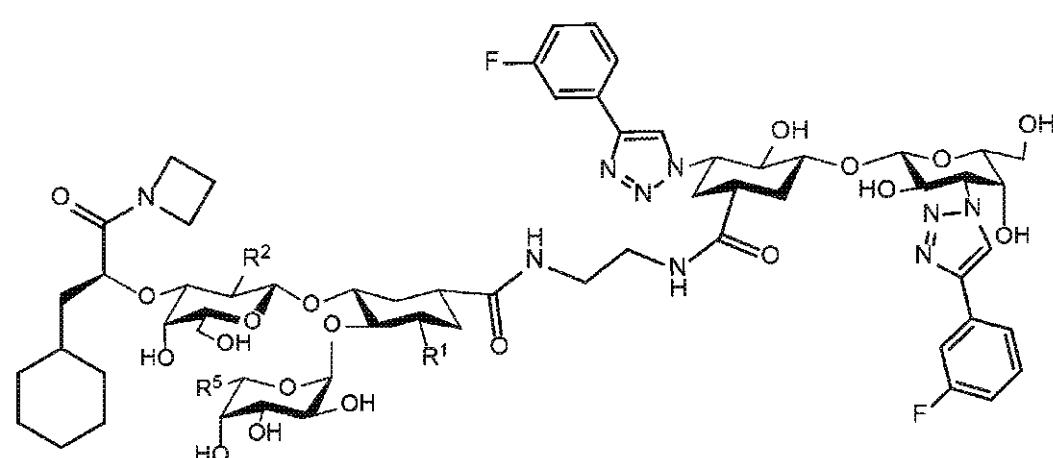
【化 1 2 7】



10



20

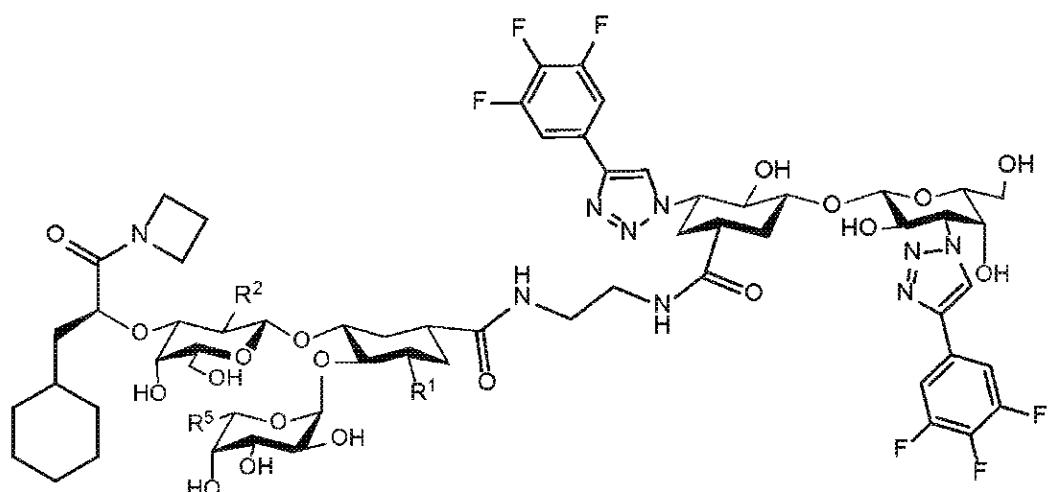
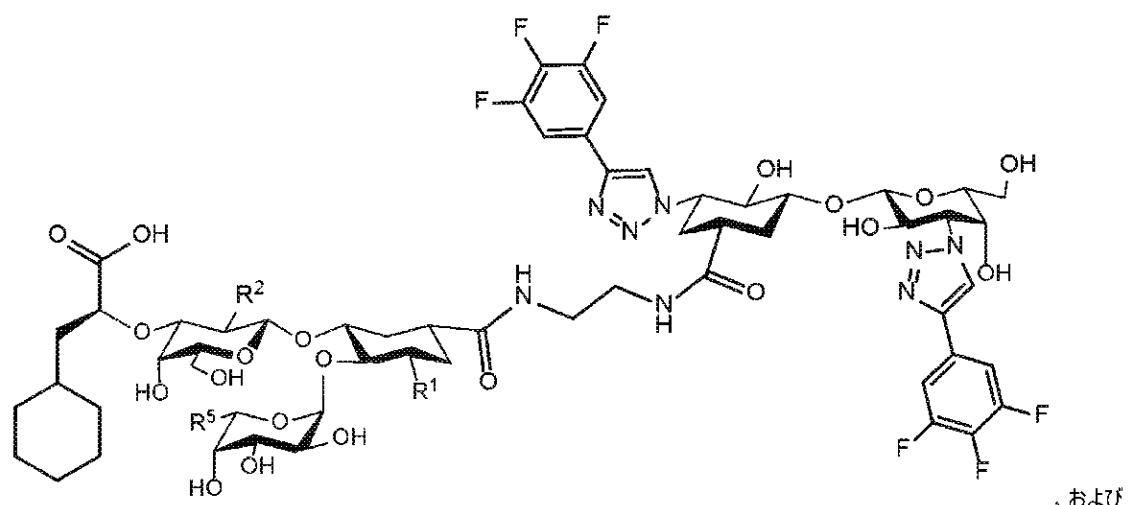


30

40

50

【化128】



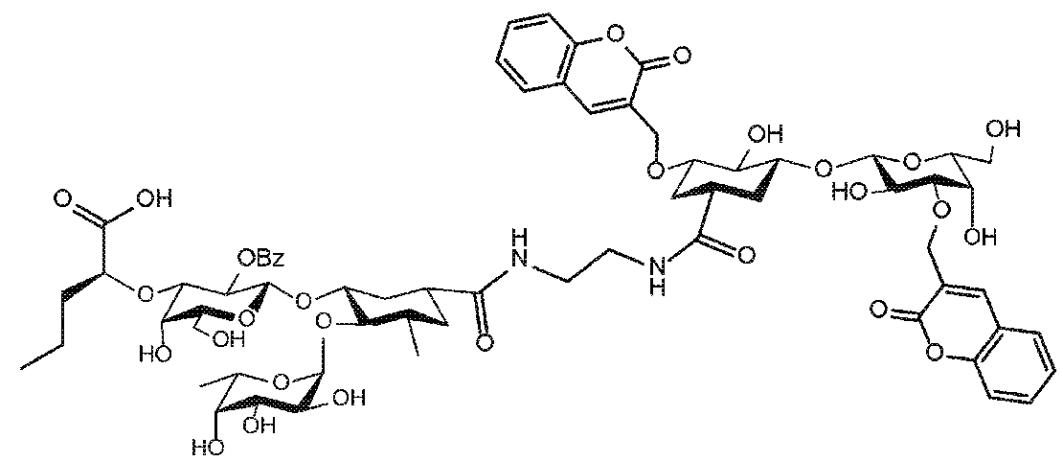
から選択される。

30

【0125】

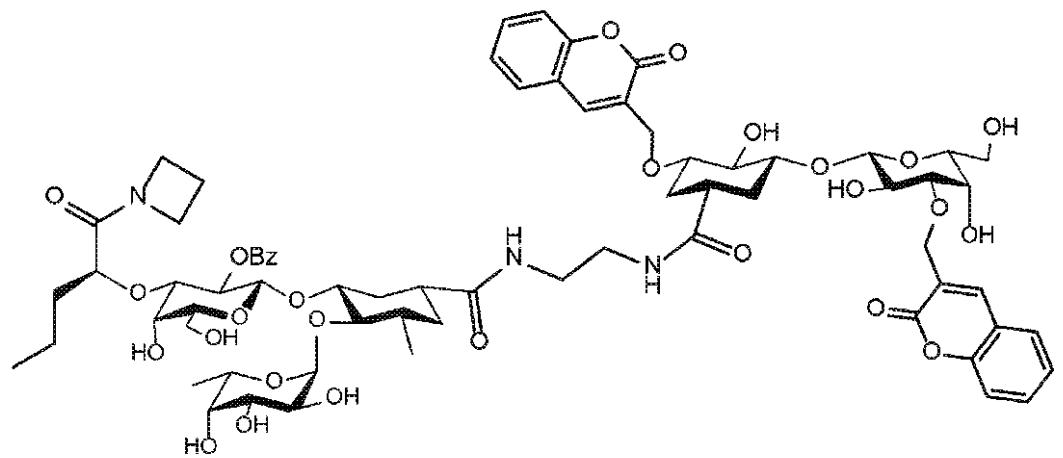
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化129】

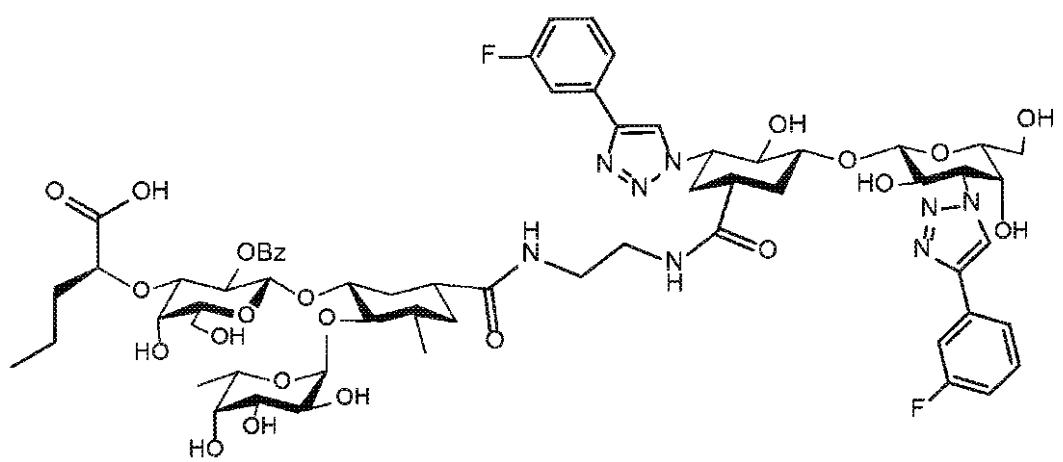


50

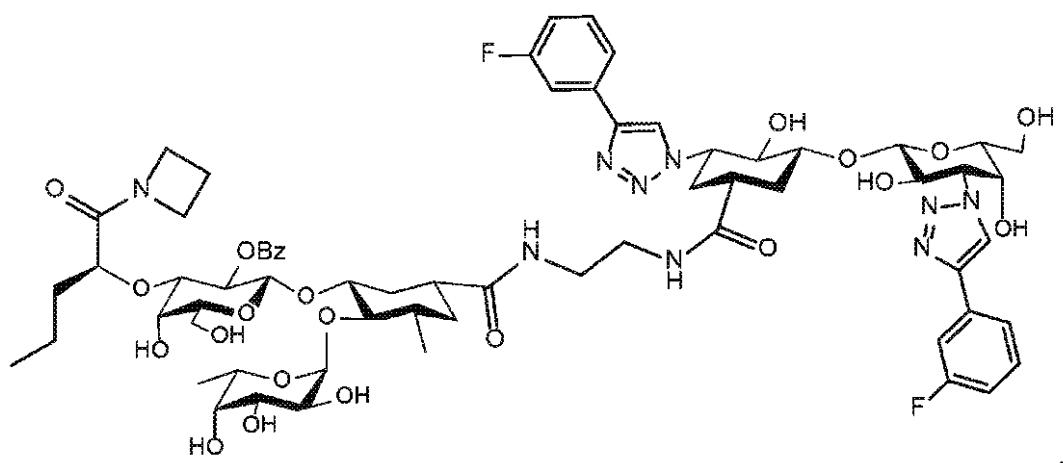
【化 1 3 0 】



10



20

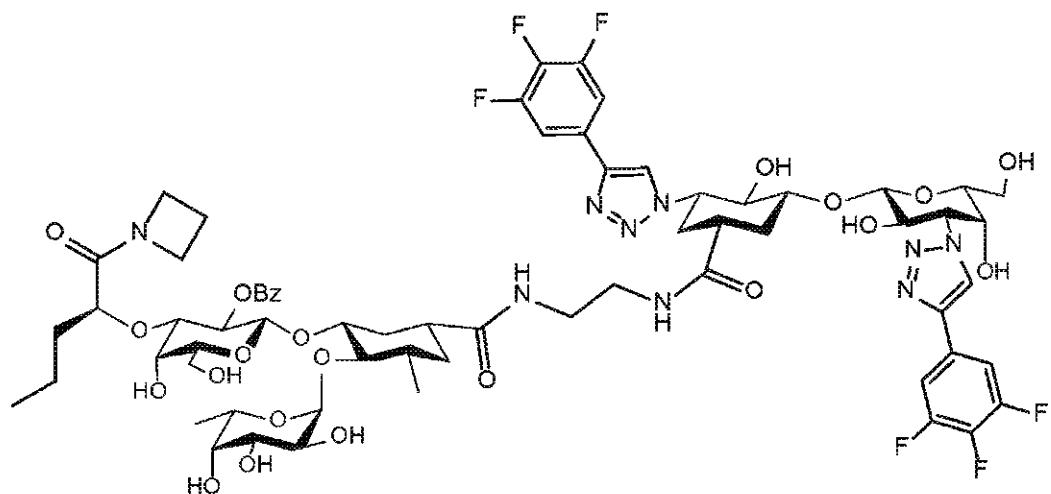
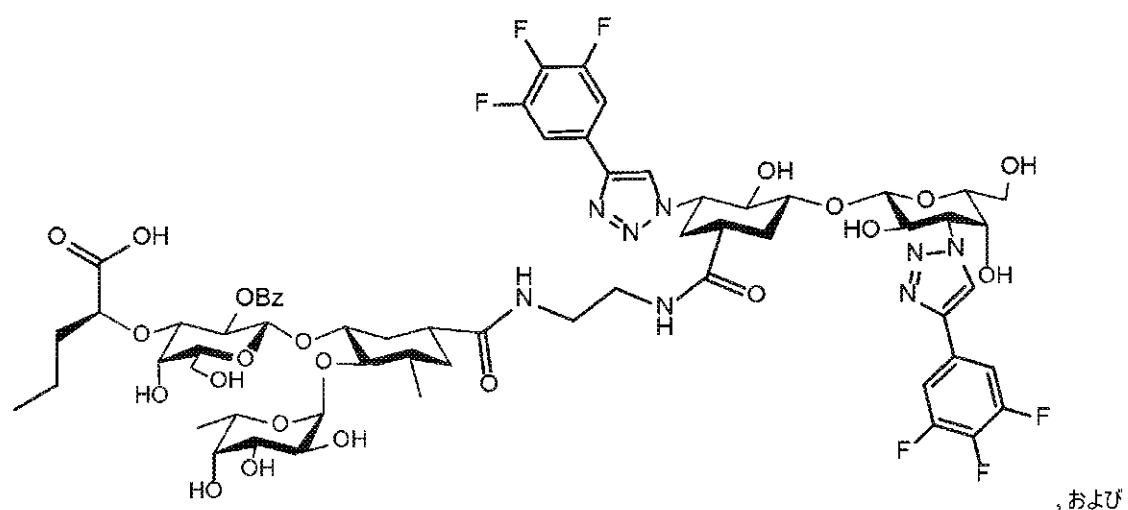


30

40

50

【化131】



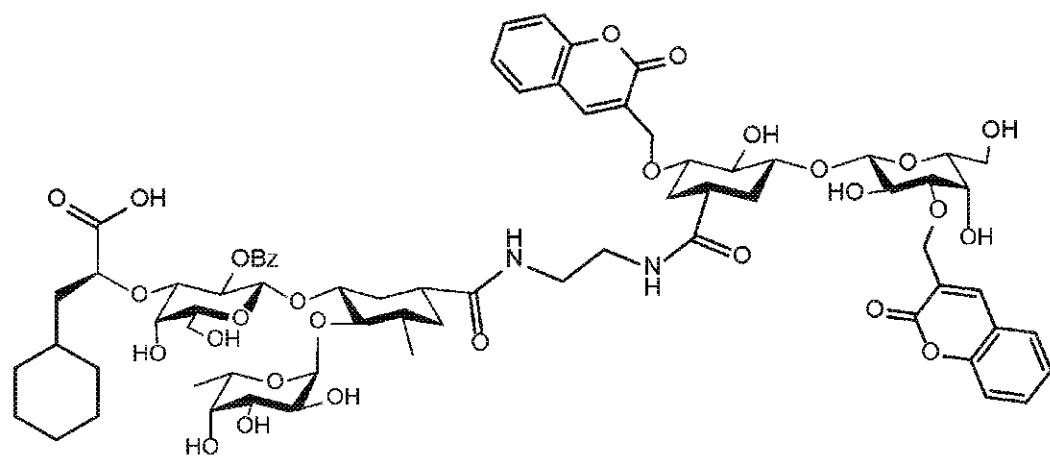
から選択される。

30

【0126】

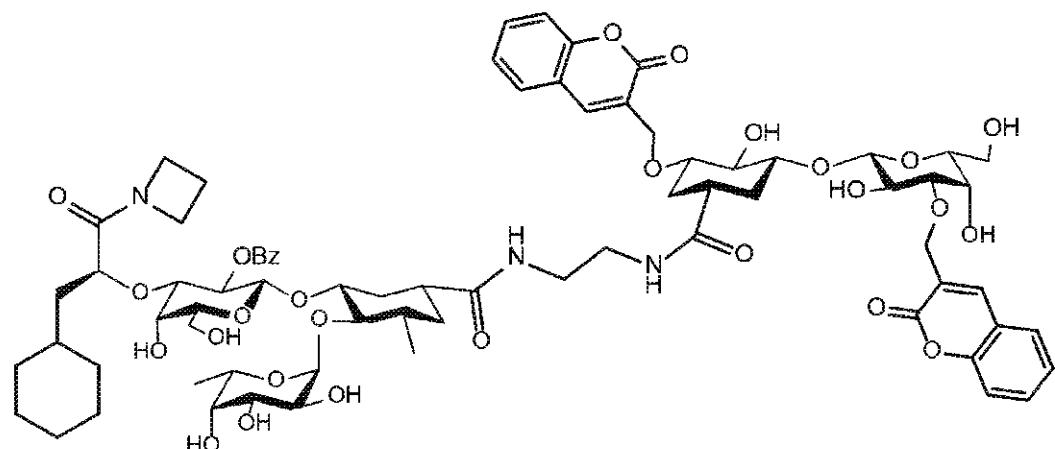
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化132】

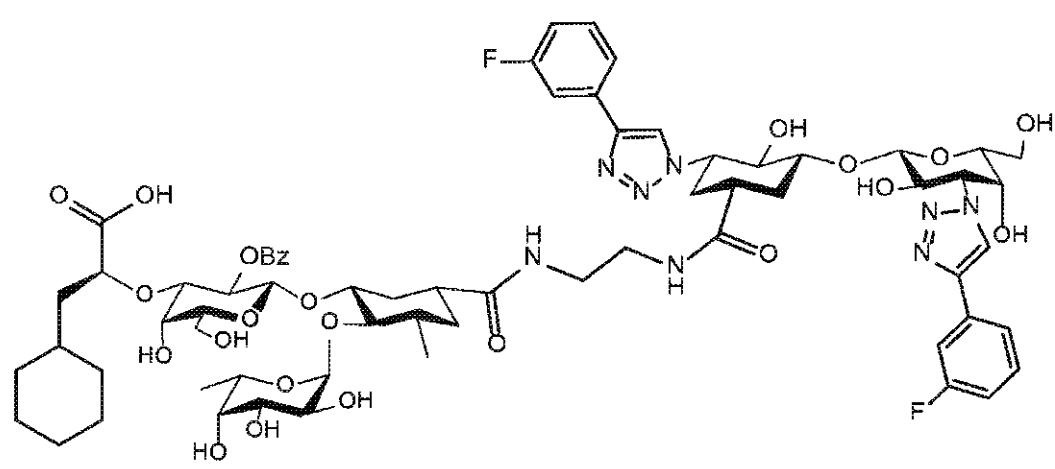


50

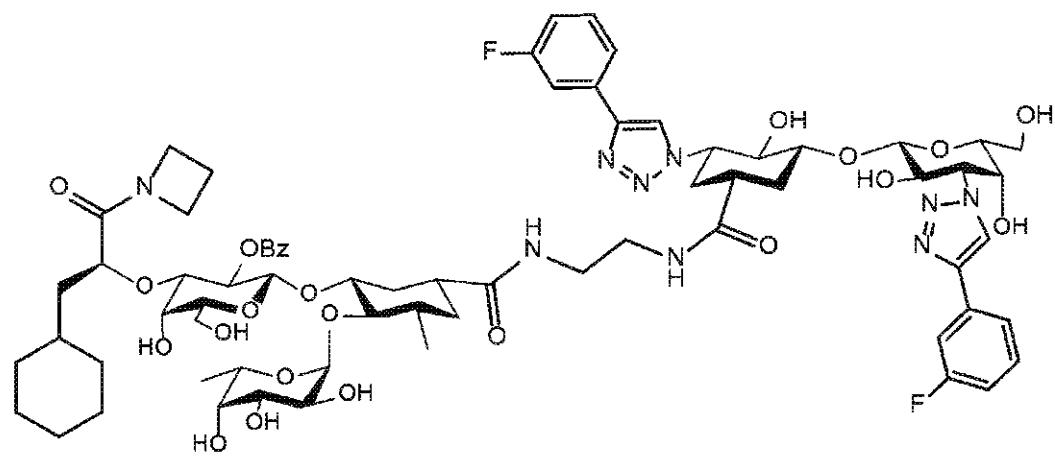
【化 1 3 3 】



10



20

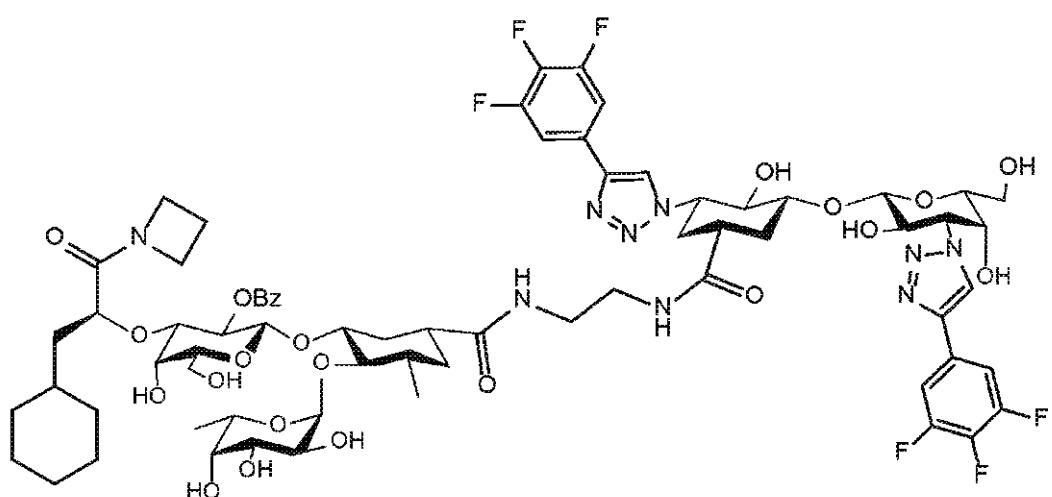
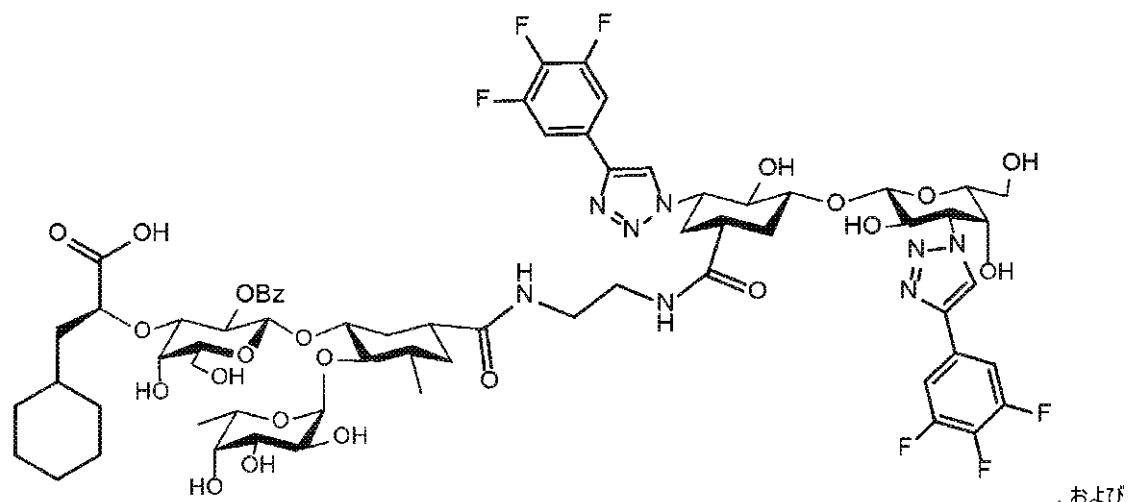


30

40

50

【化134】



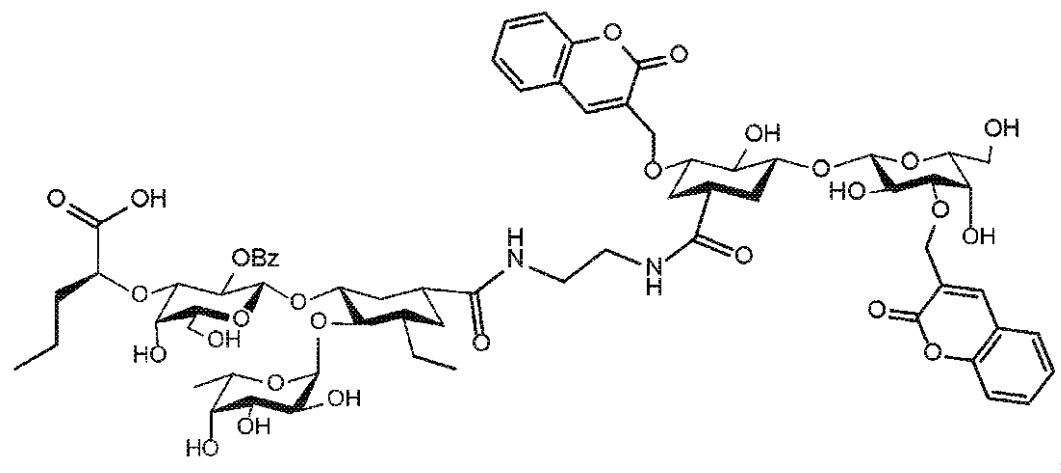
から選択される。

30

【0127】

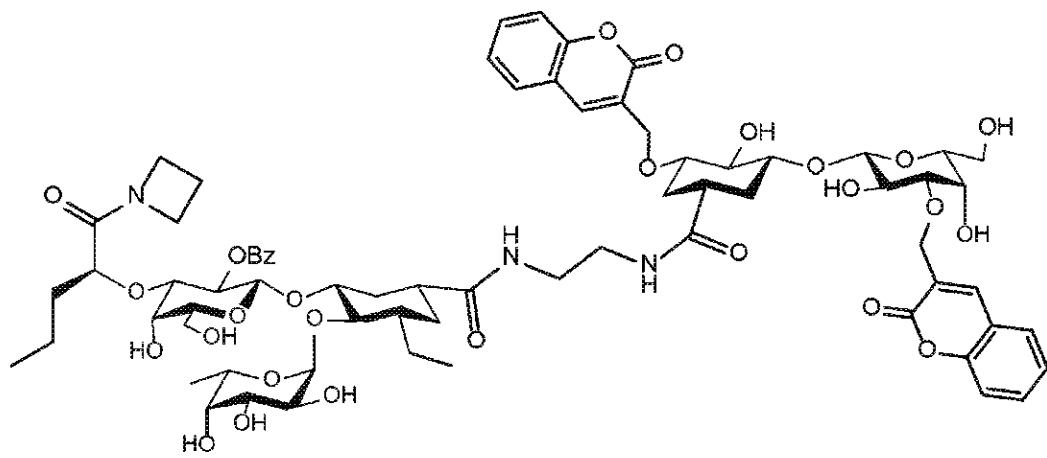
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化135】

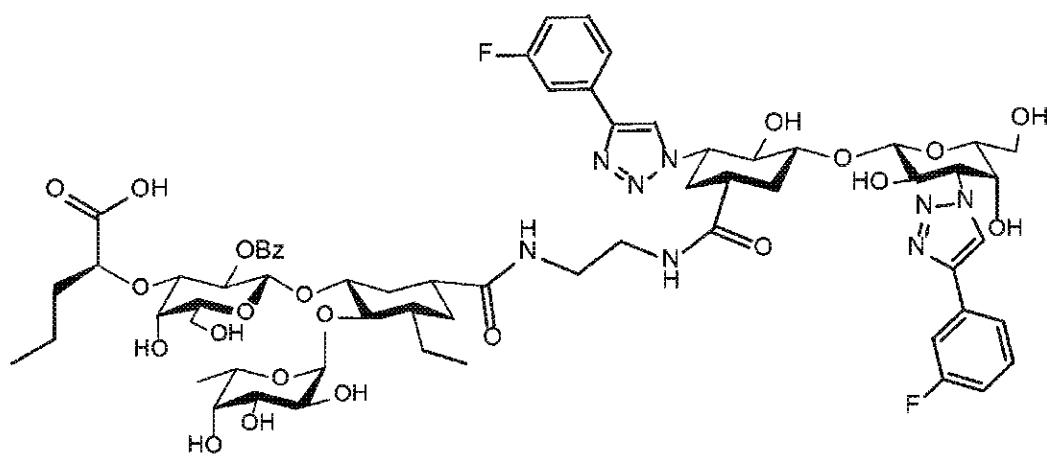


50

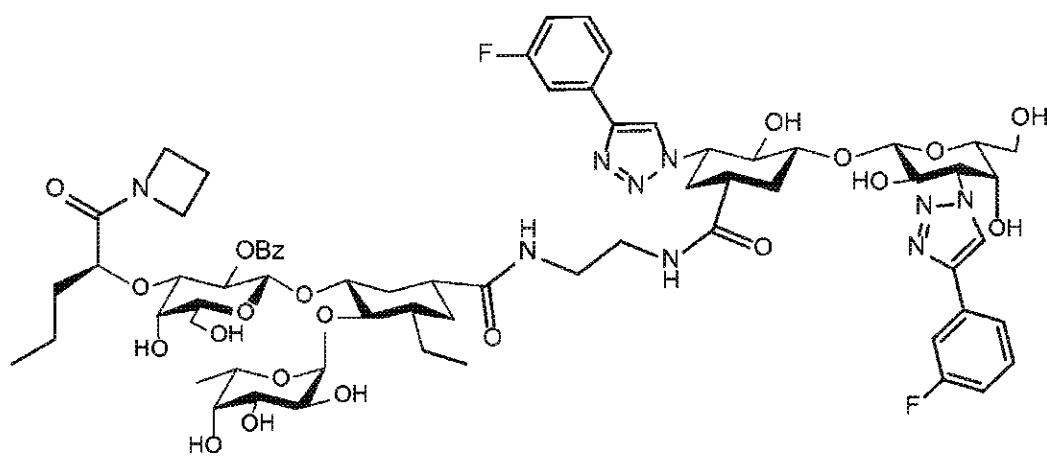
【化 1 3 6】



10



20

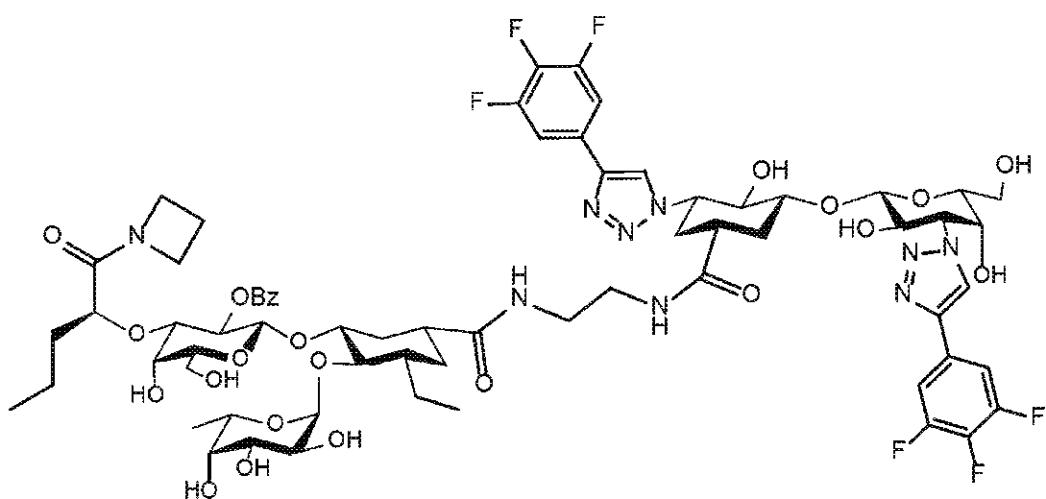
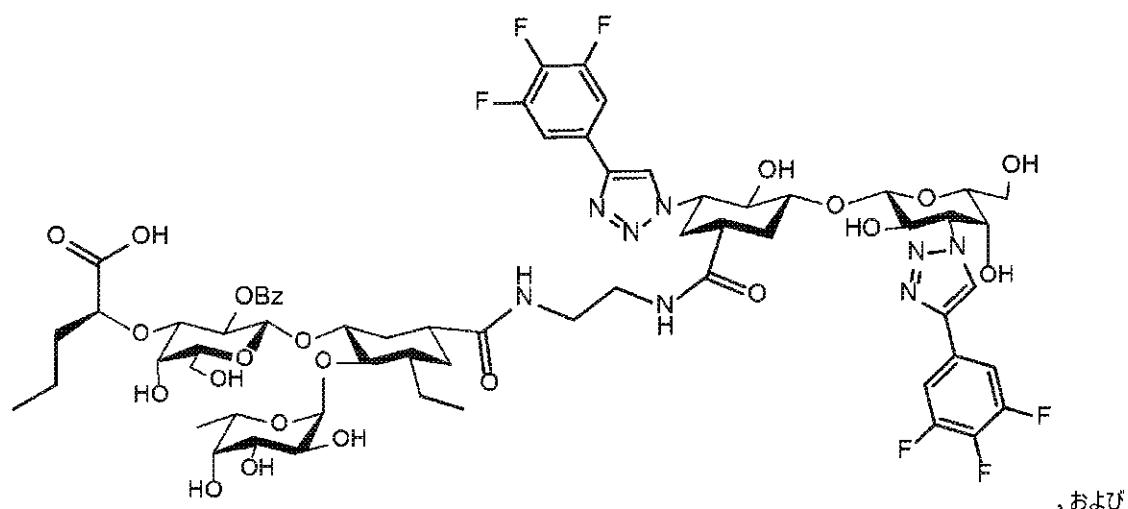


30

40

50

【化137】



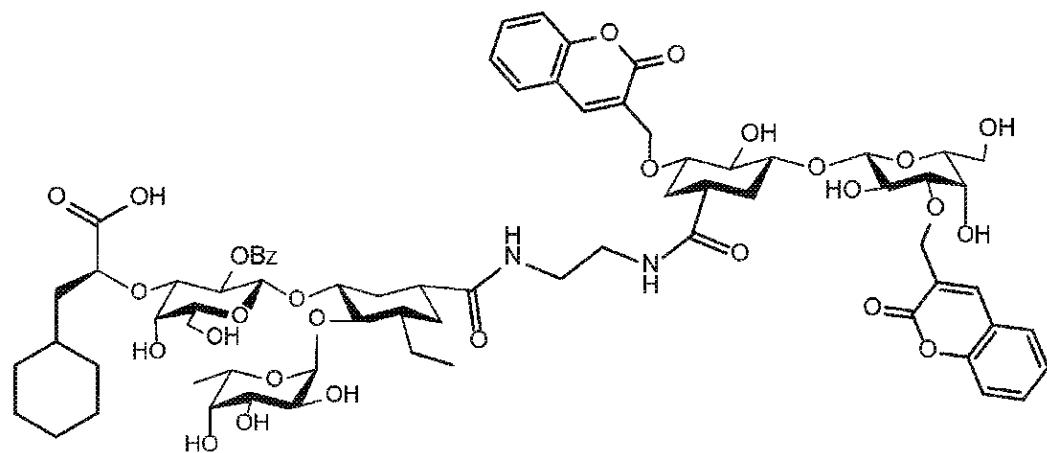
から選択される。

30

【0128】

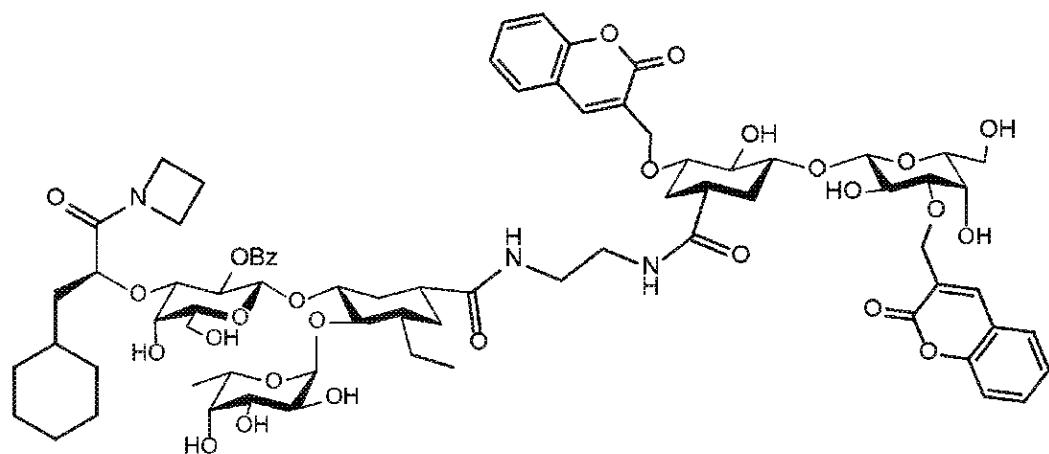
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化138】

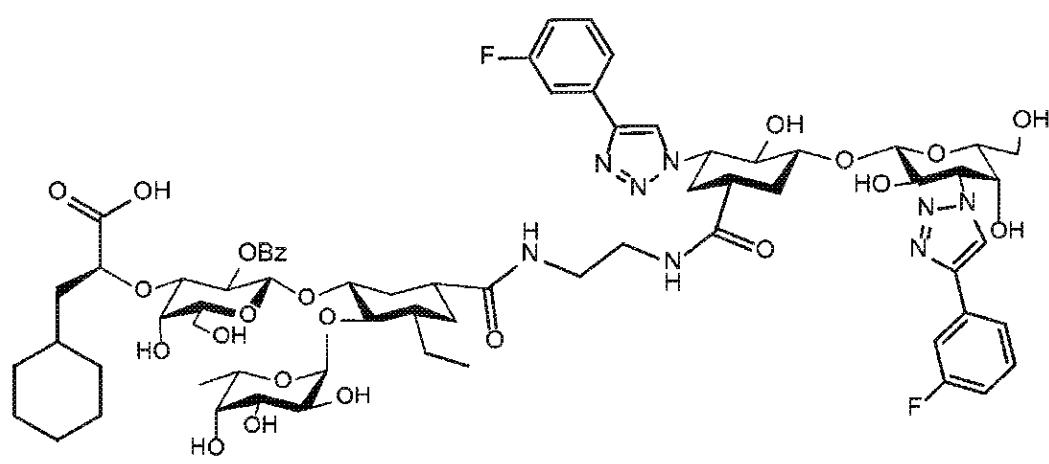


50

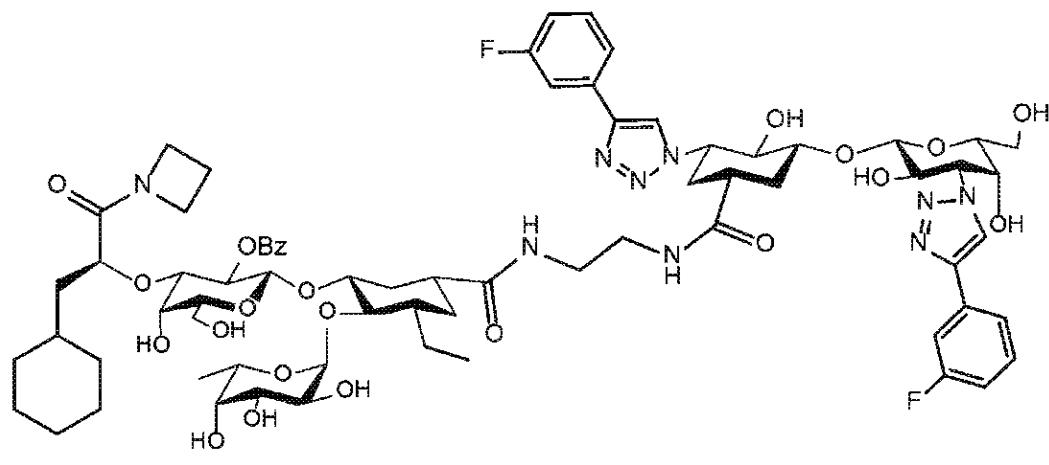
【化 1 3 9】



10



20

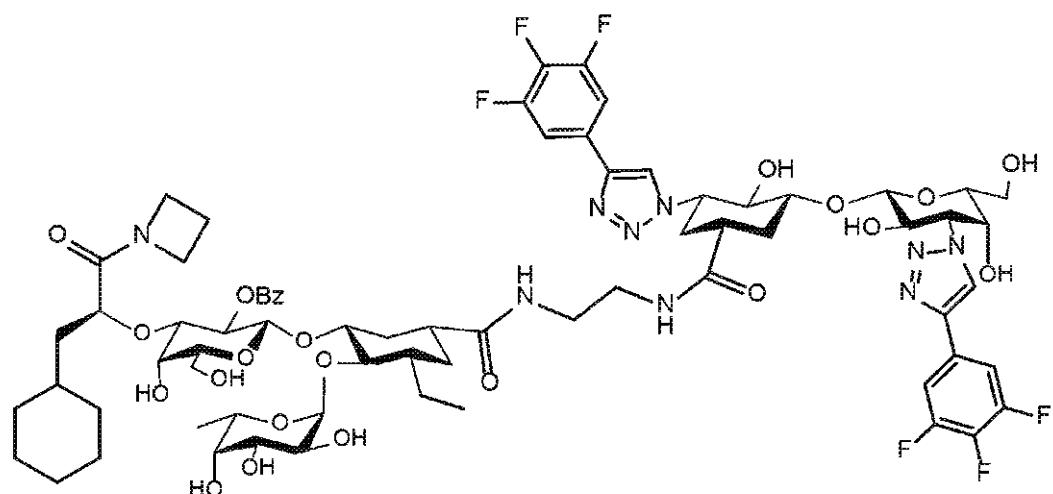
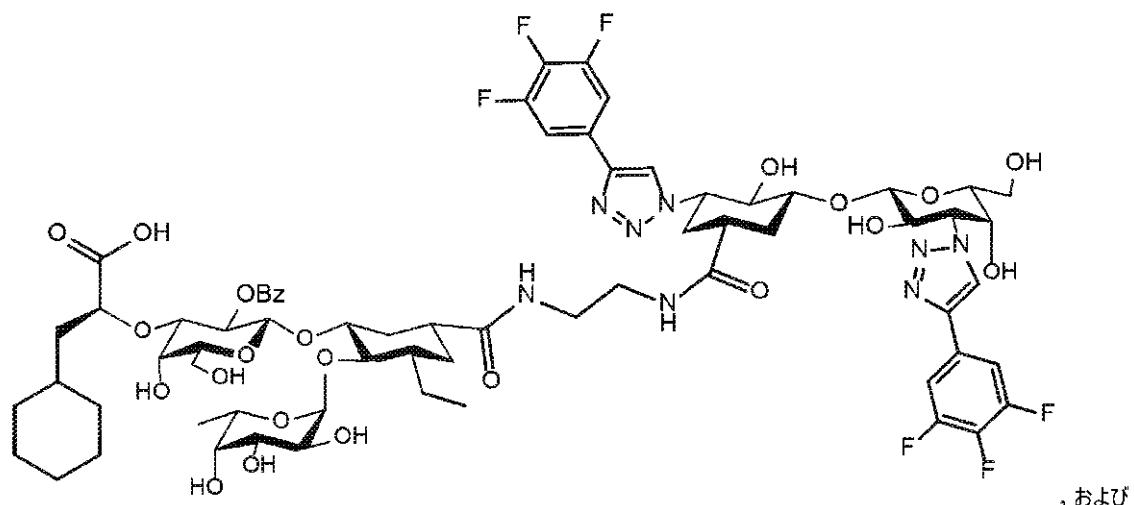


30

40

50

【化140】



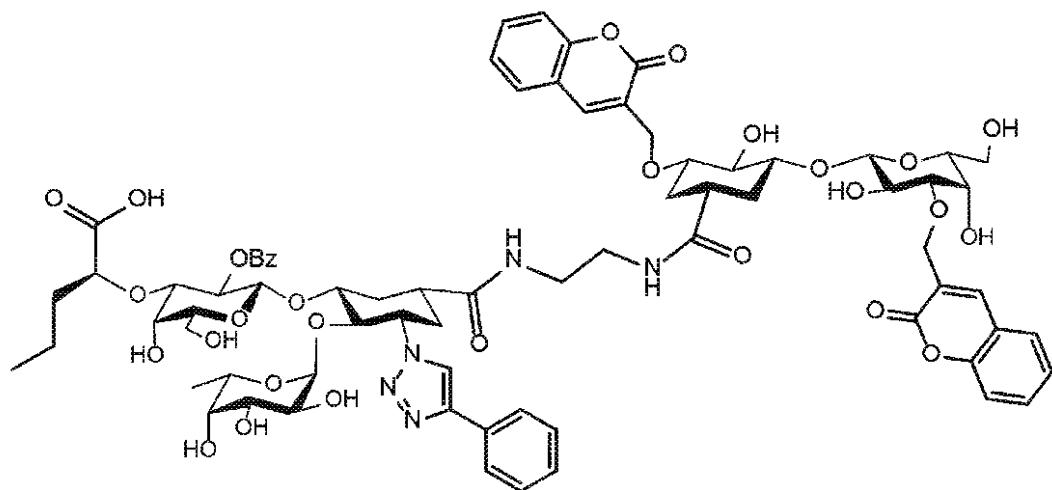
から選択される。

30

【0129】

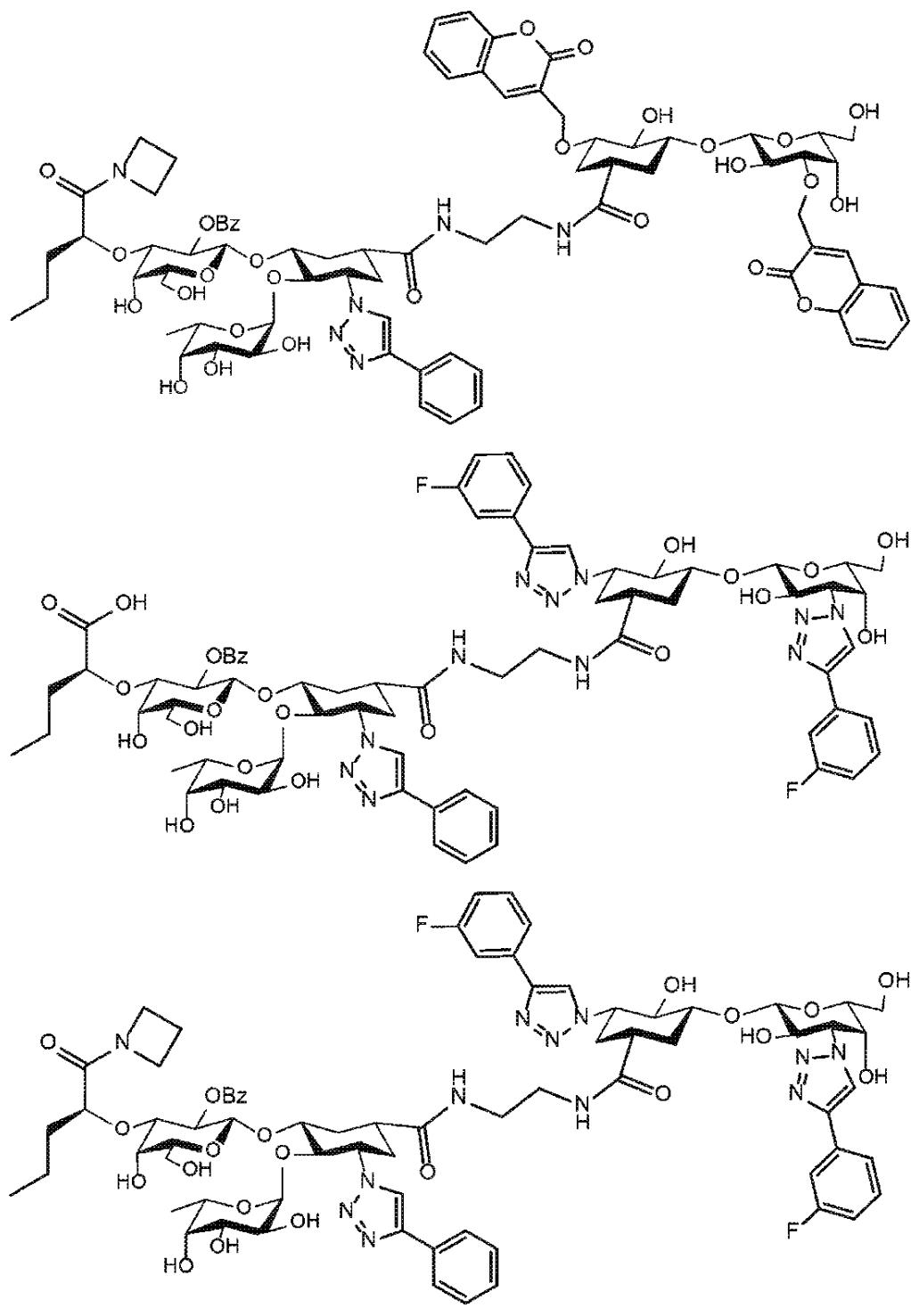
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化141】

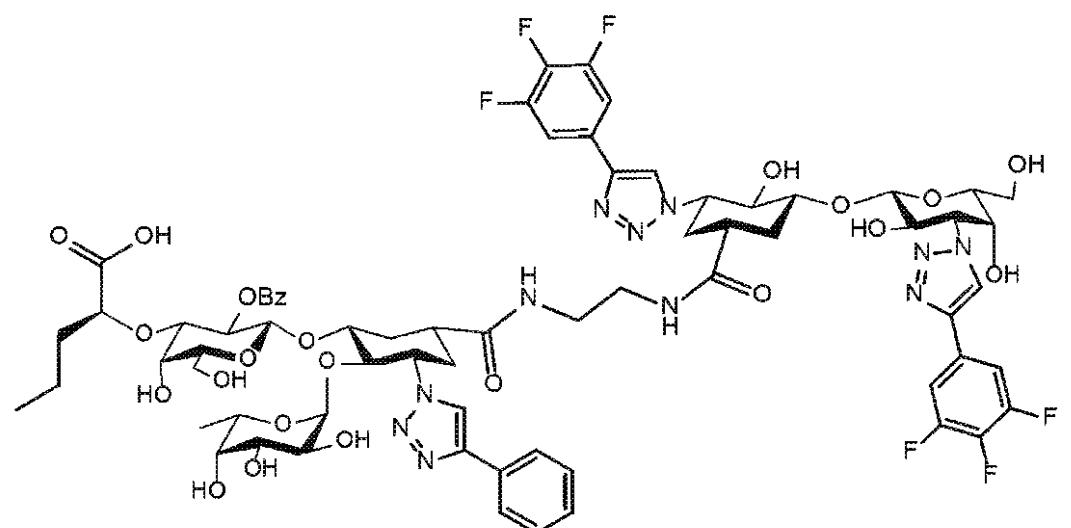


50

【化 142】

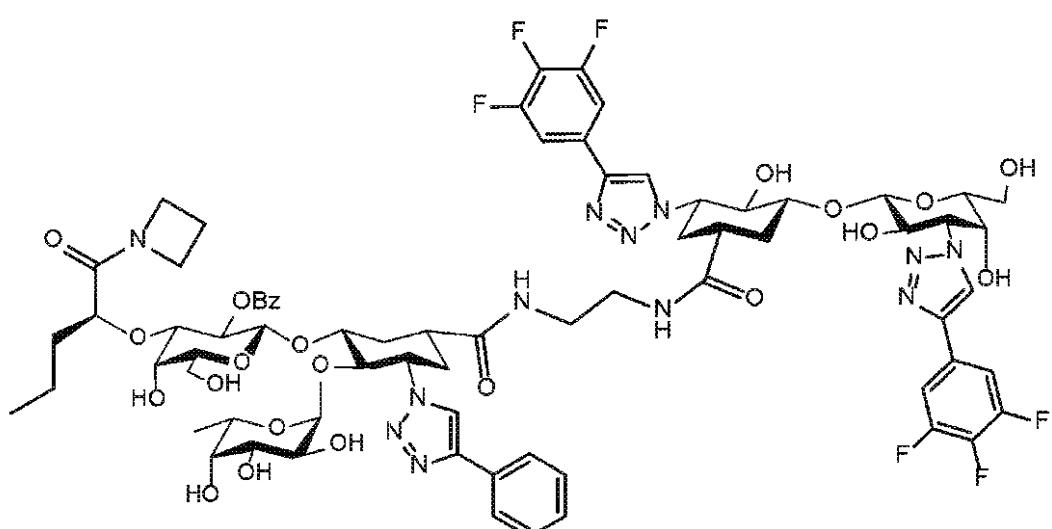


【化143】



10

, および



20

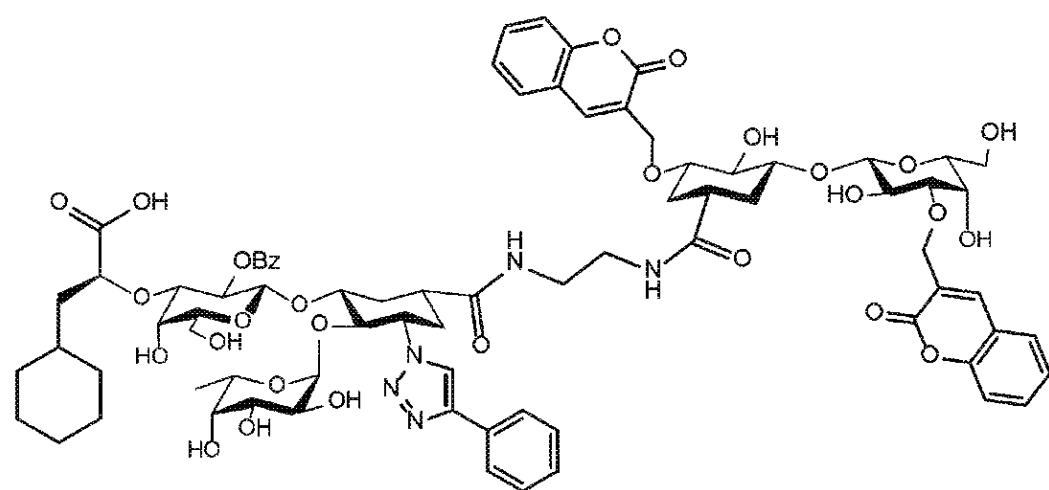
30

から選択される。

【0130】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

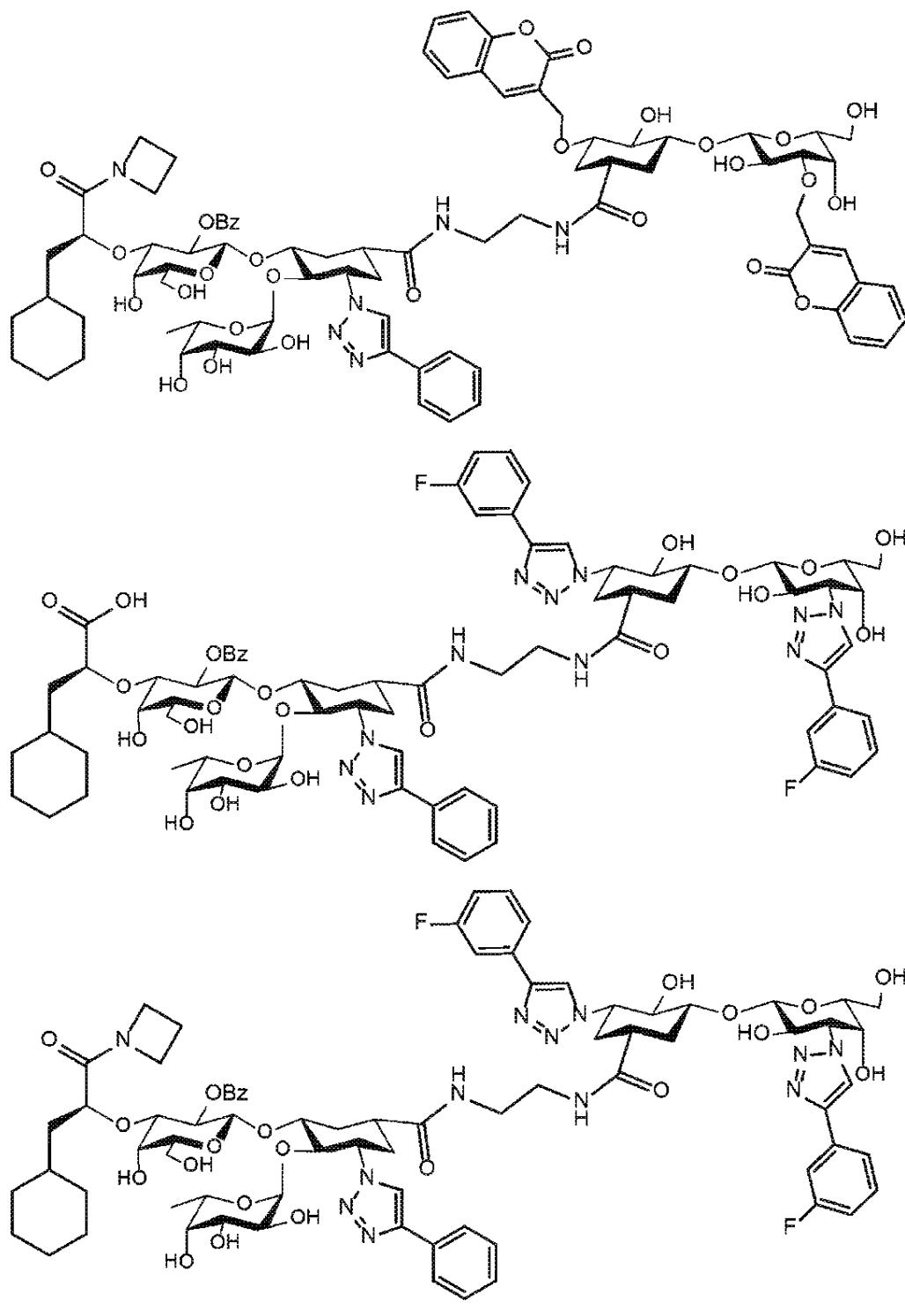
【化144】



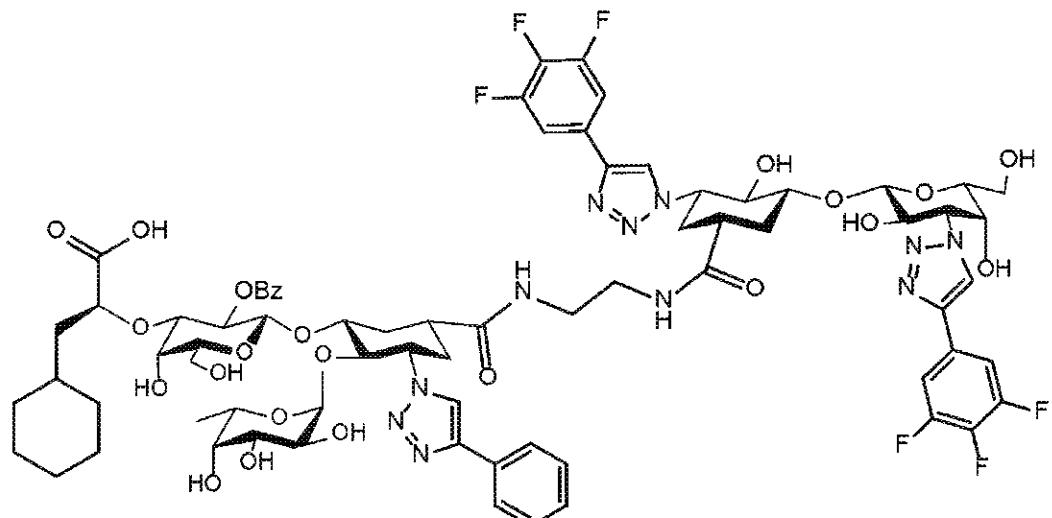
40

50

【化 145】

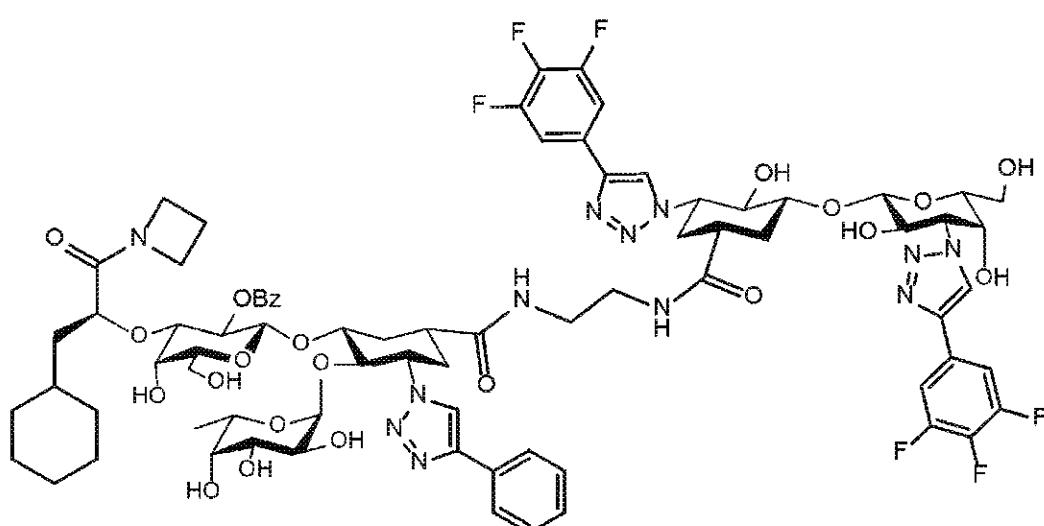


【化146】



10

, および



20

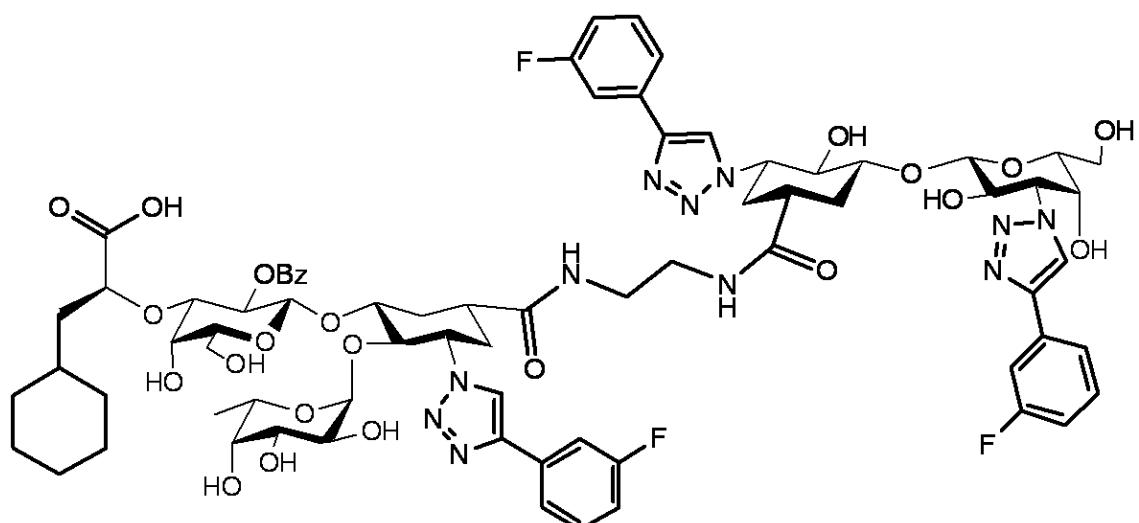
30

から選択される。

【0131】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化147】

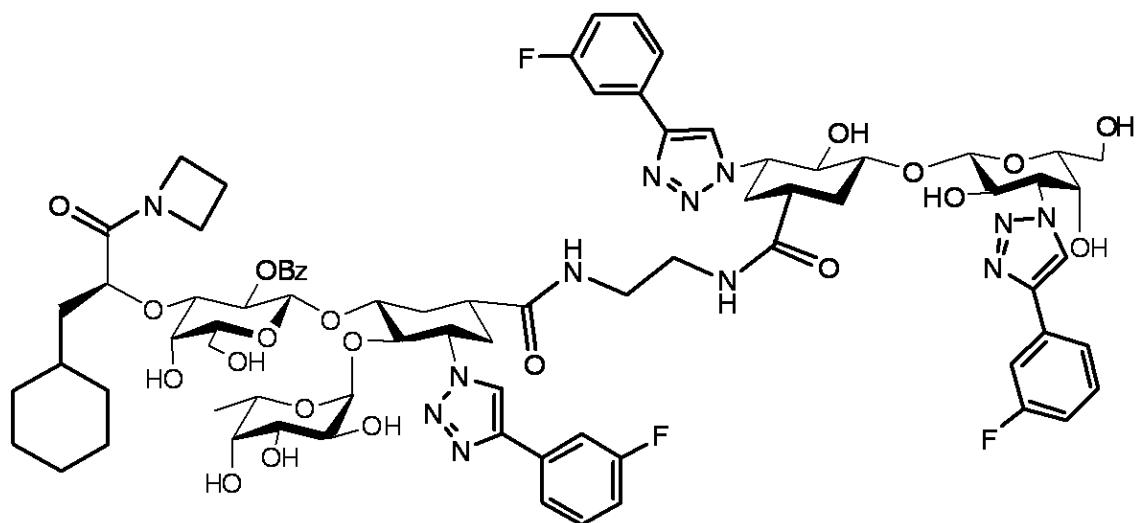


40

, および

50

【化148】

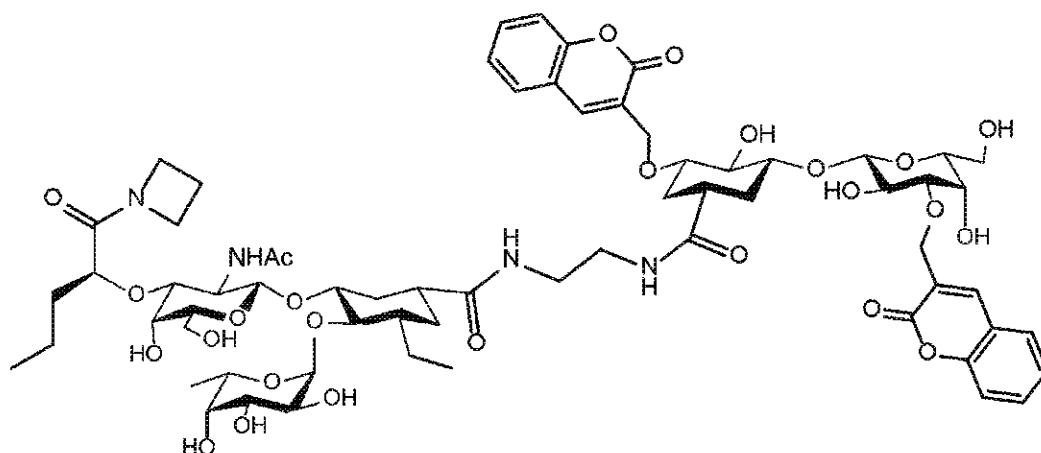
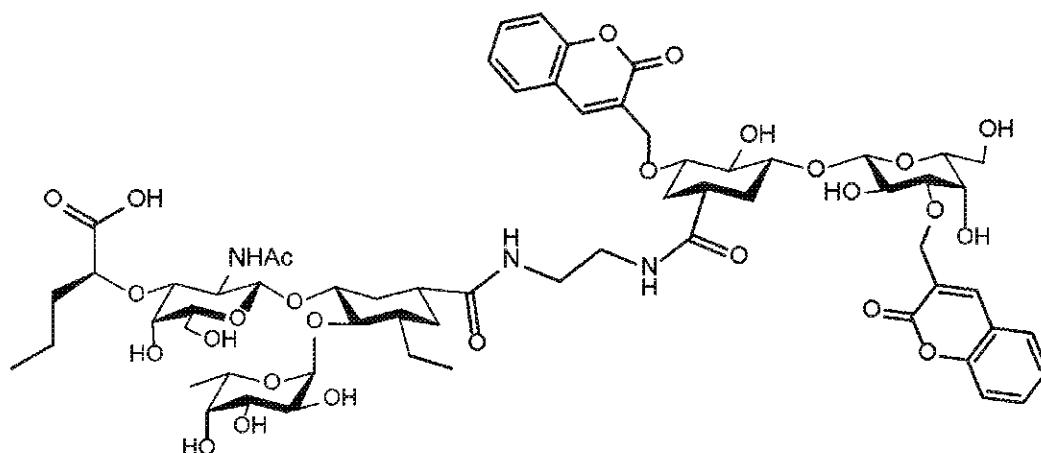


から選択される。

【0132】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化149】



10

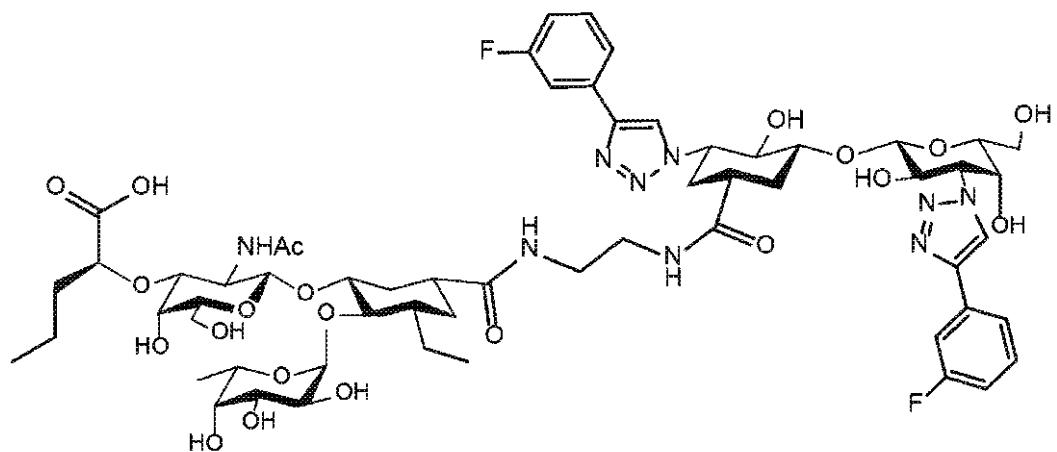
20

30

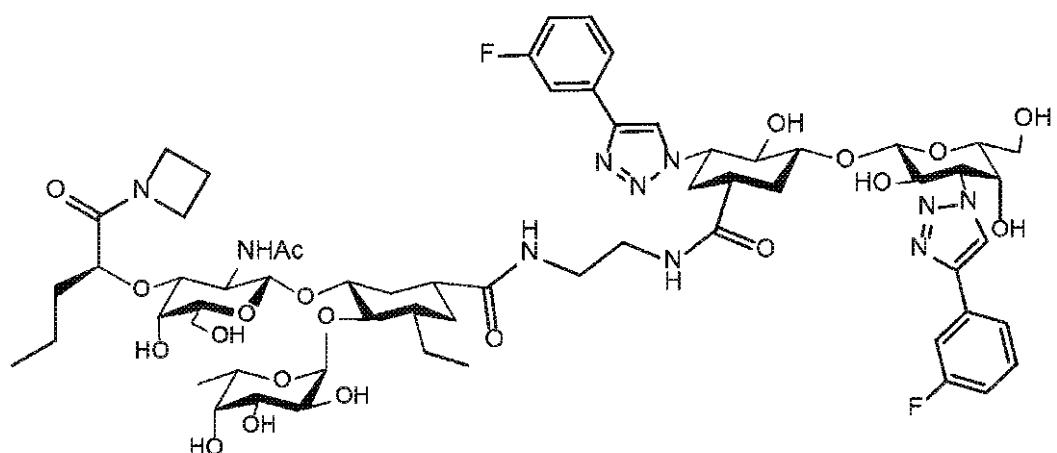
40

50

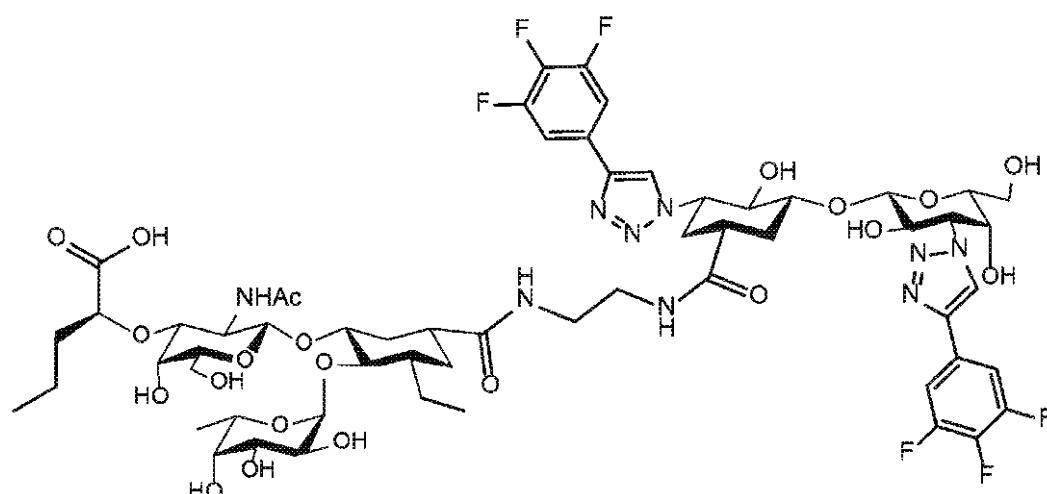
【化 15 0】



10



20



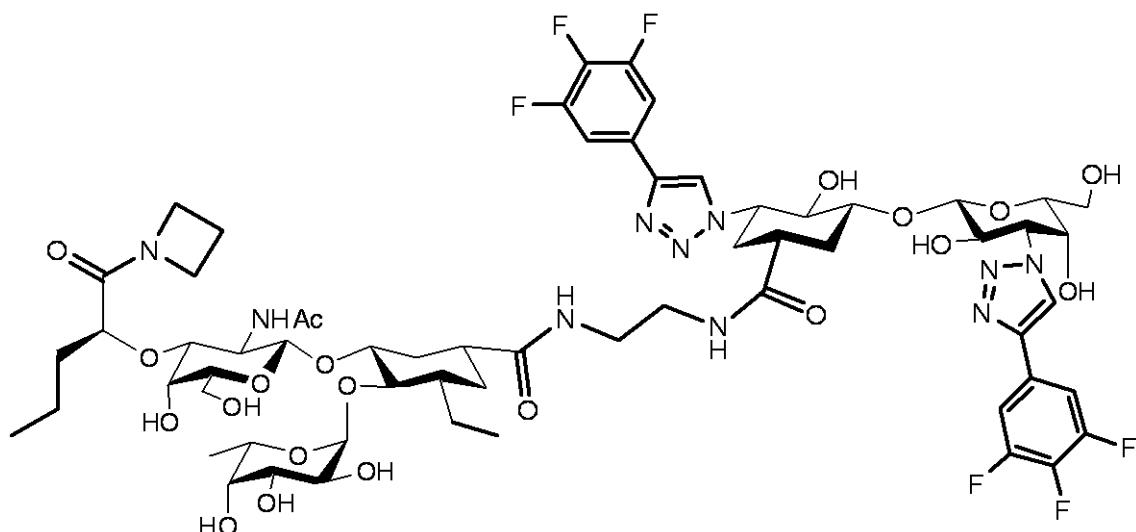
30

および

40

50

【化151】



10

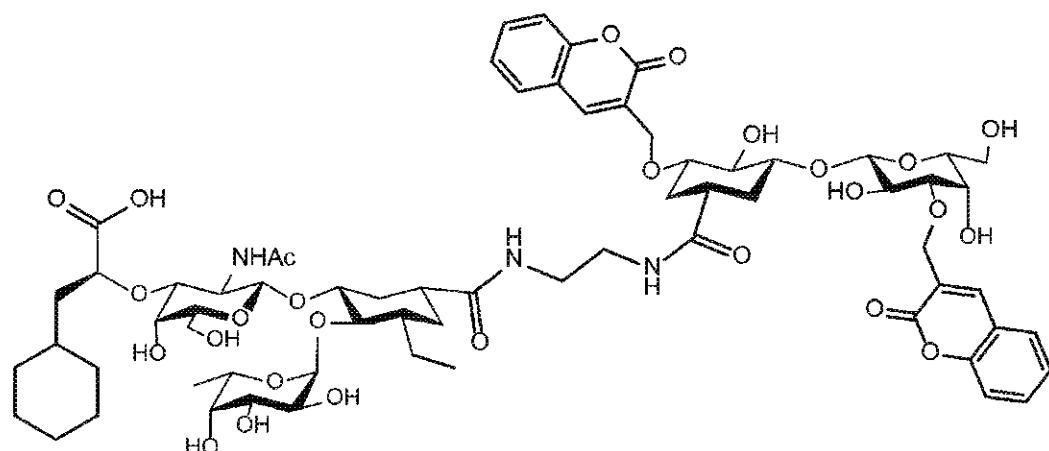
から選択される。

【0133】

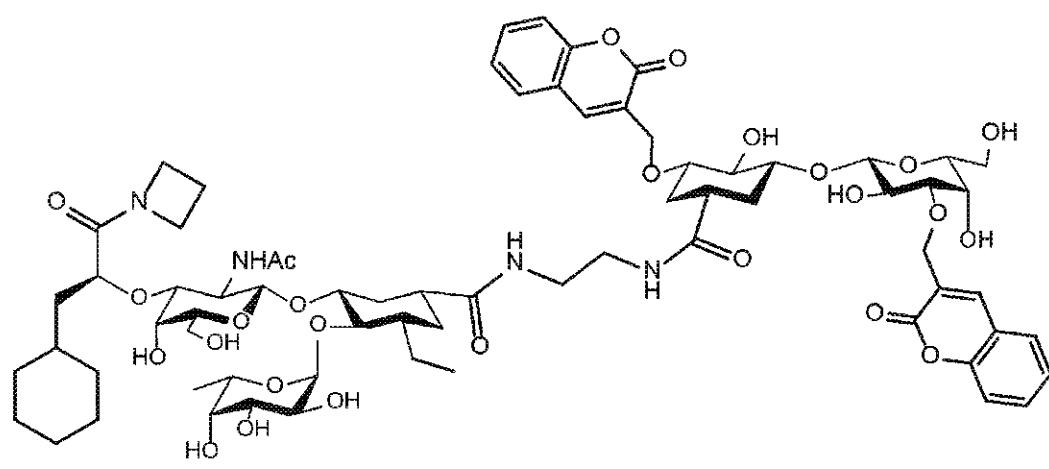
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化152】

20



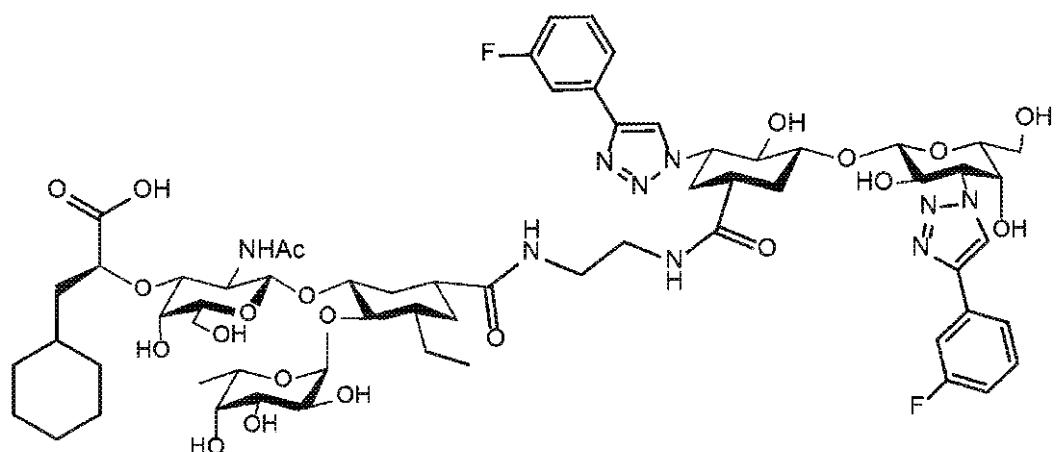
30



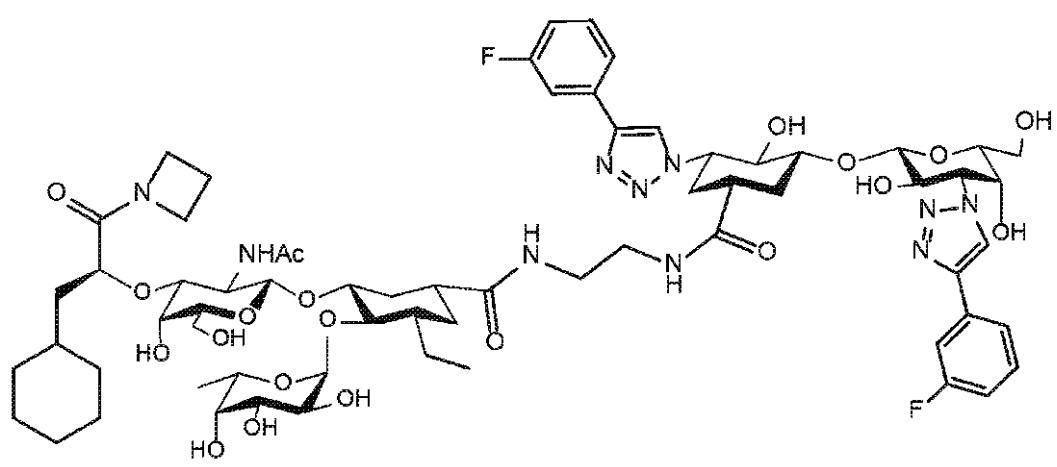
40

50

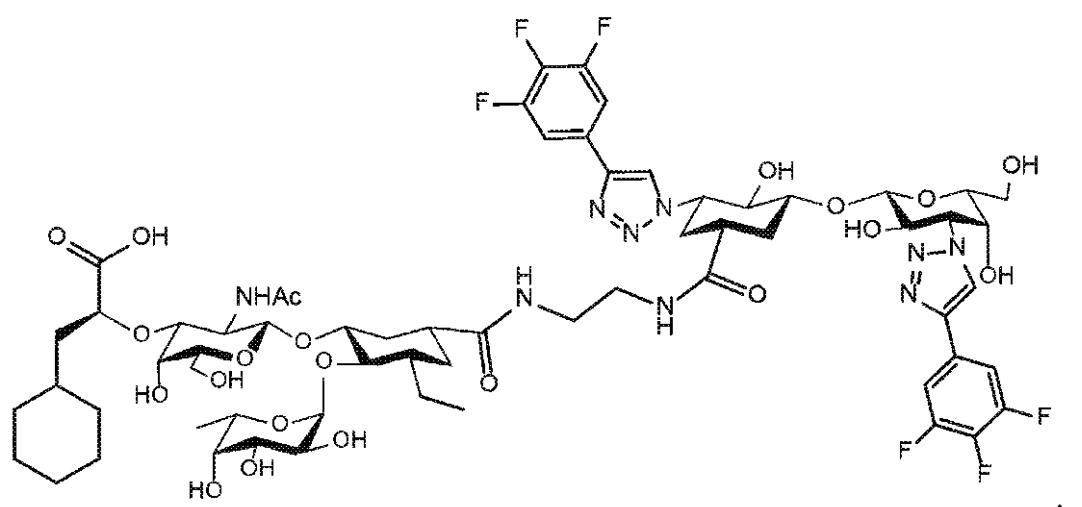
【化 15 3】



10



20



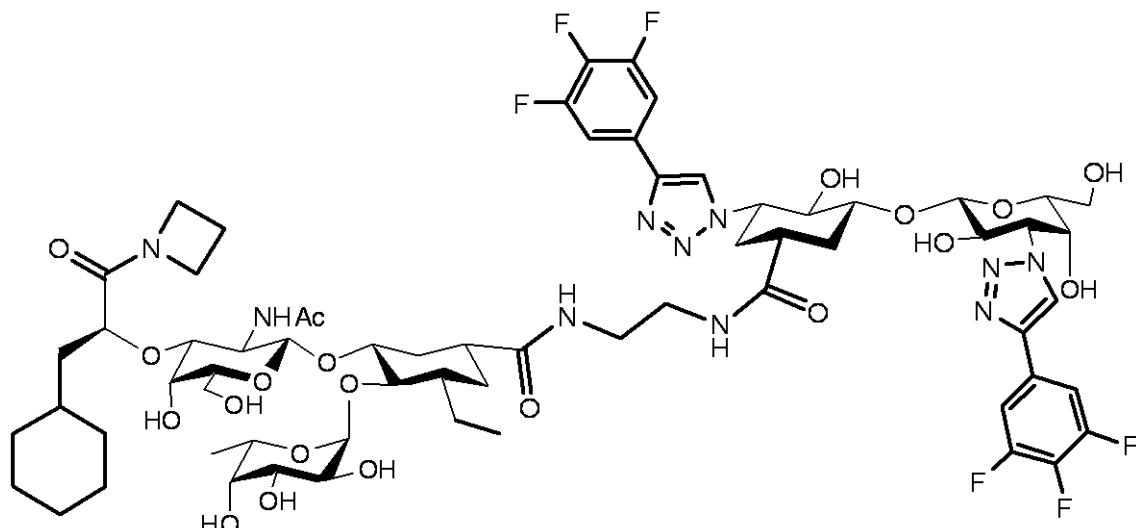
30

および

40

50

【化 154】



10

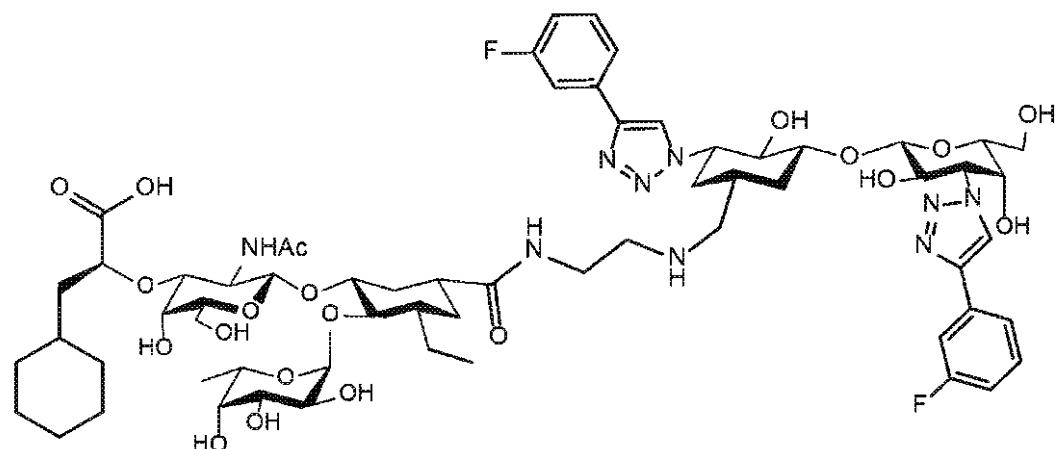
から選択される。

【0134】

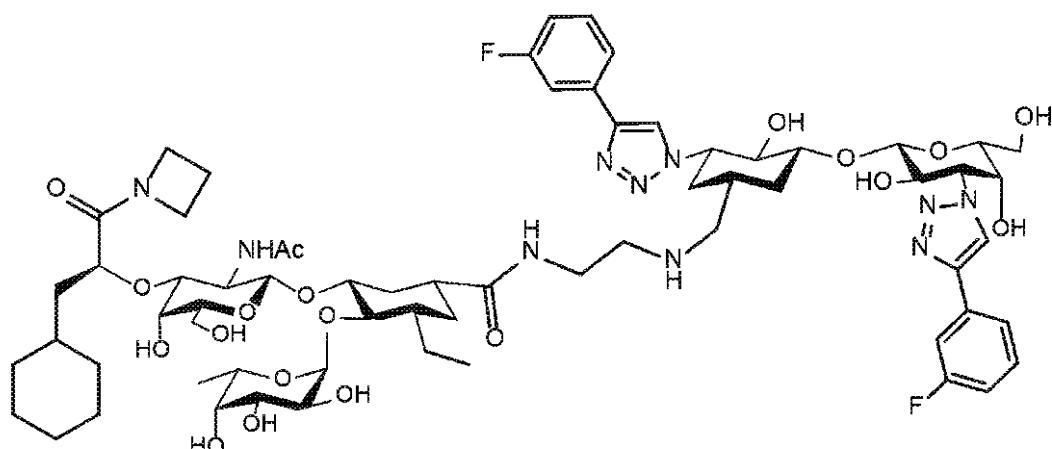
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化155】

20



30

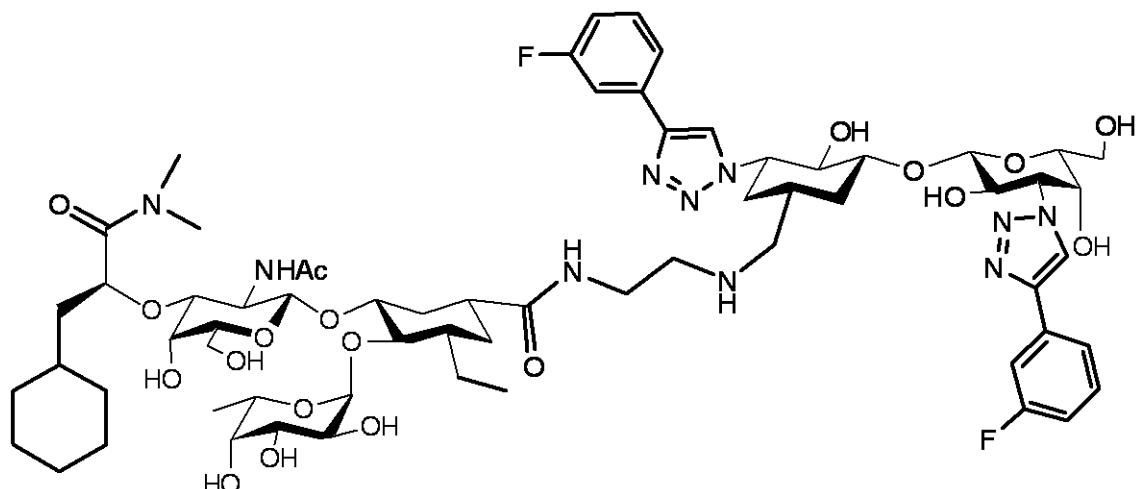


40

および

50

【化156】

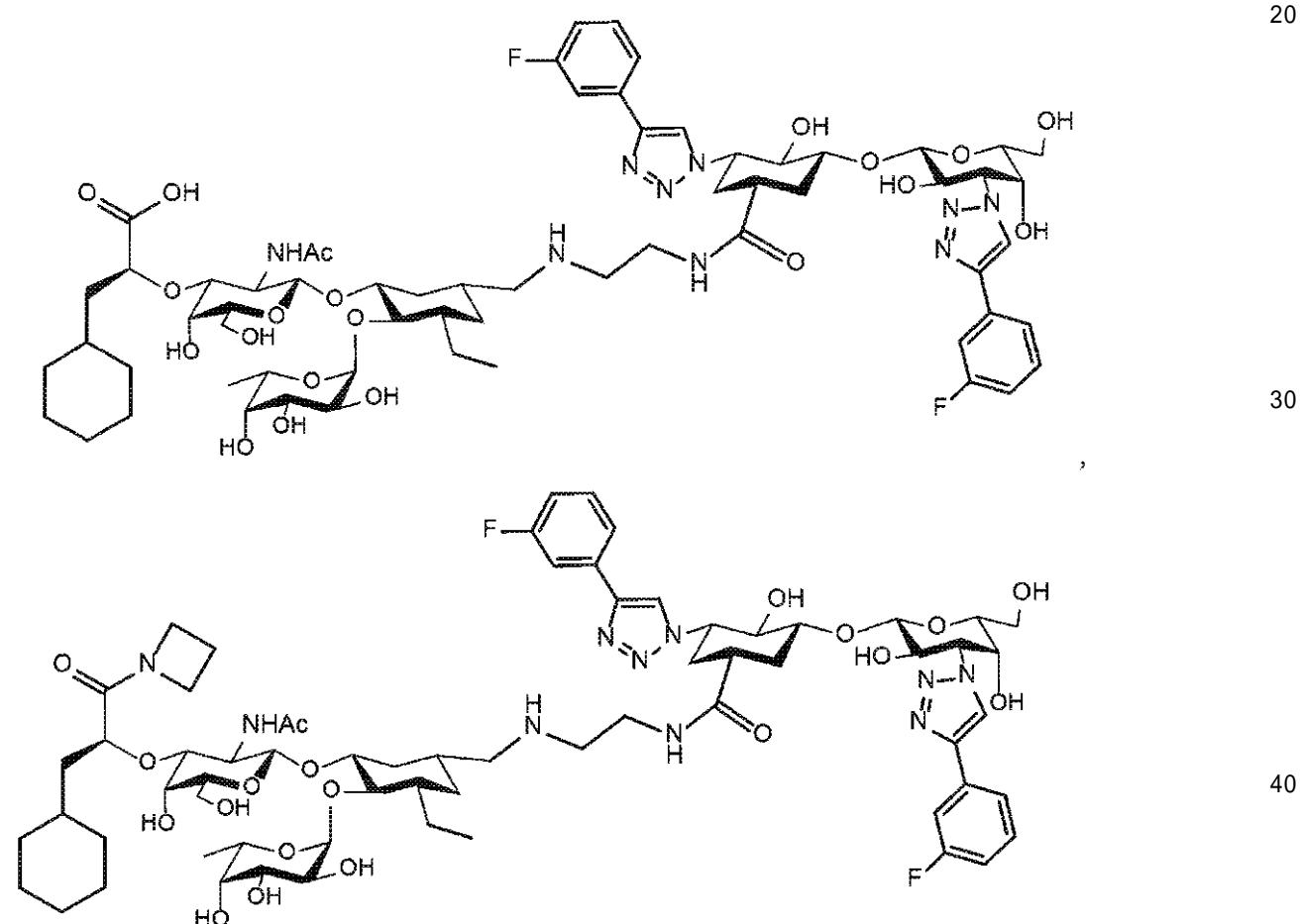


から選択される。

【0135】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化157】



および

10

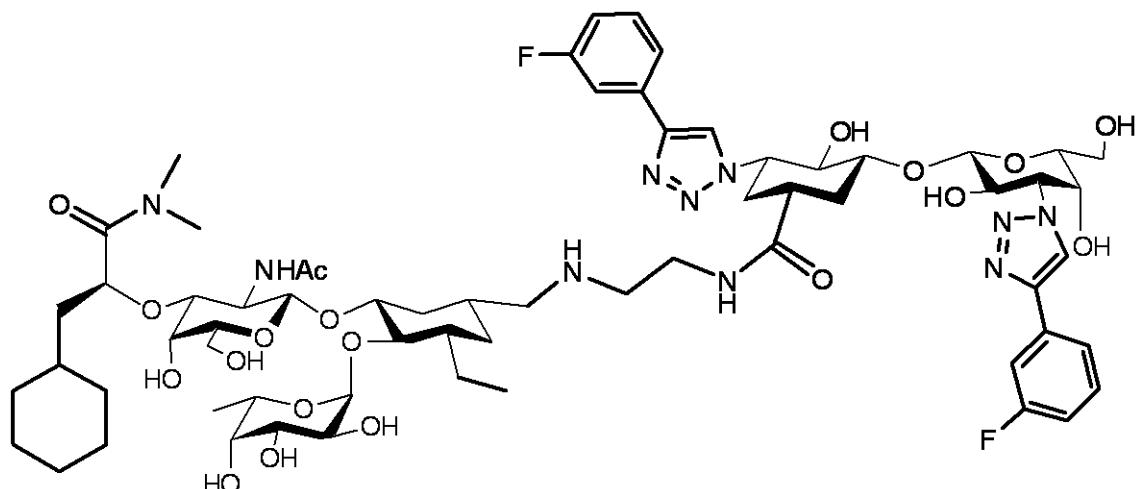
20

30

40

50

【化158】

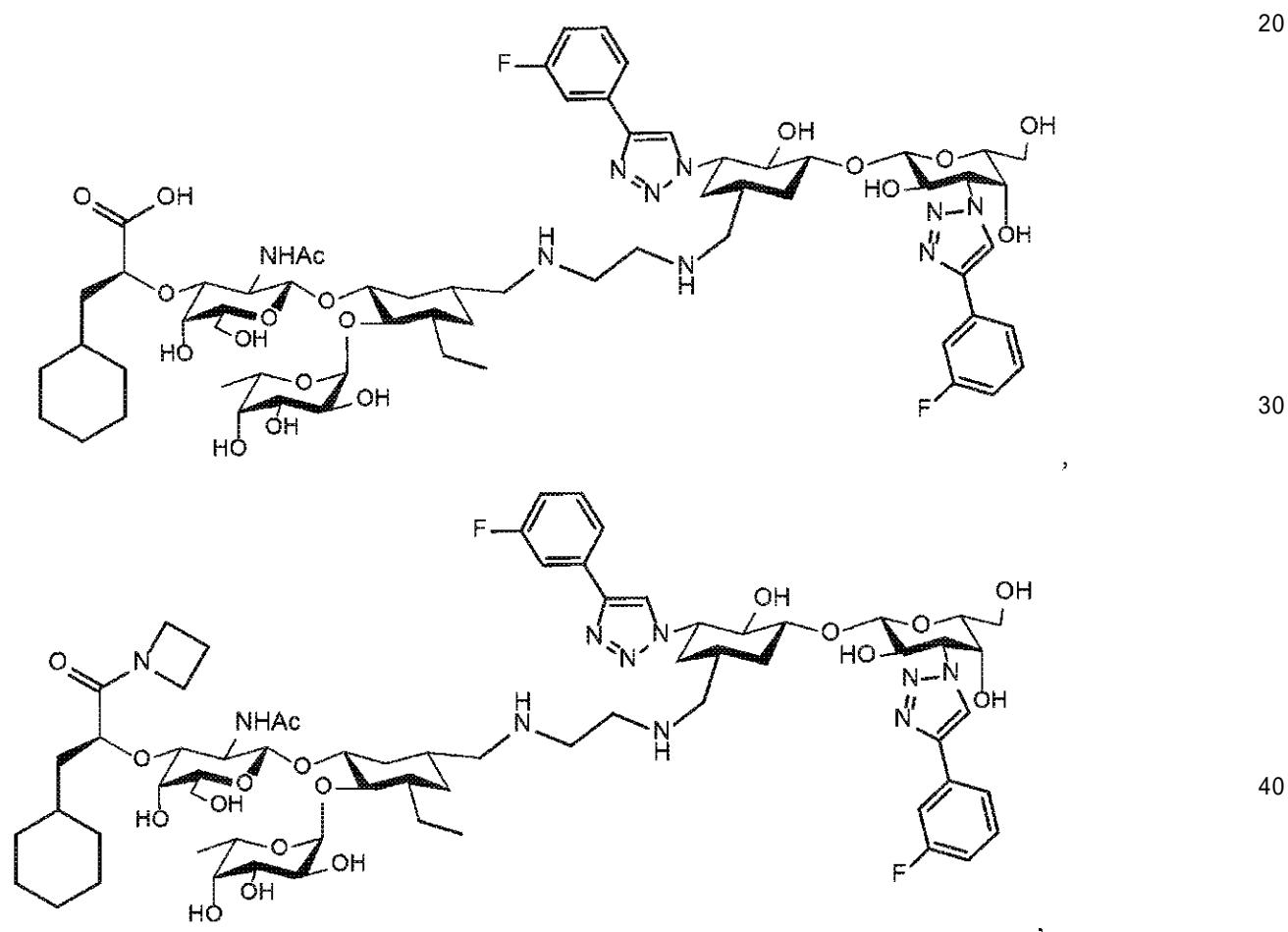


から選択される。

【0136】

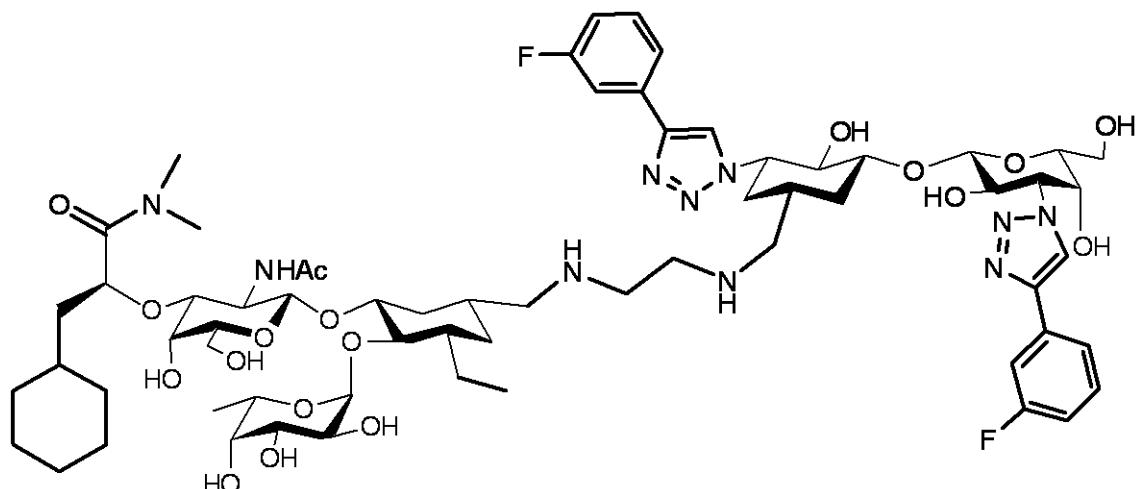
一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化159】



および

【化160】

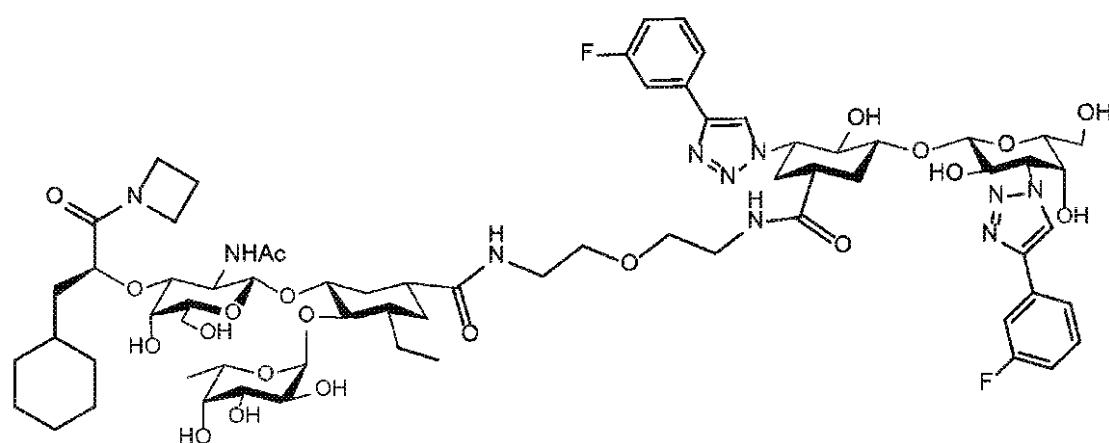
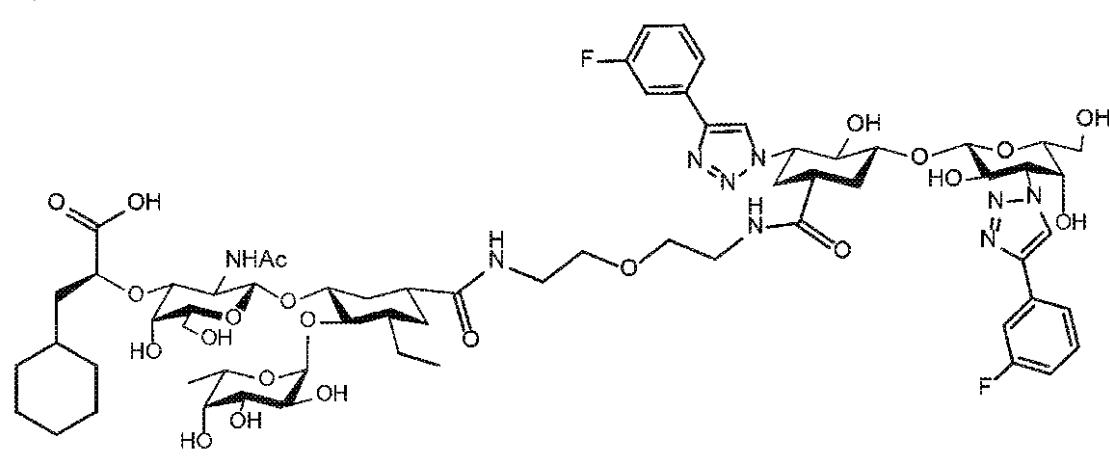


から選択される。

【0137】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化161】



および

10

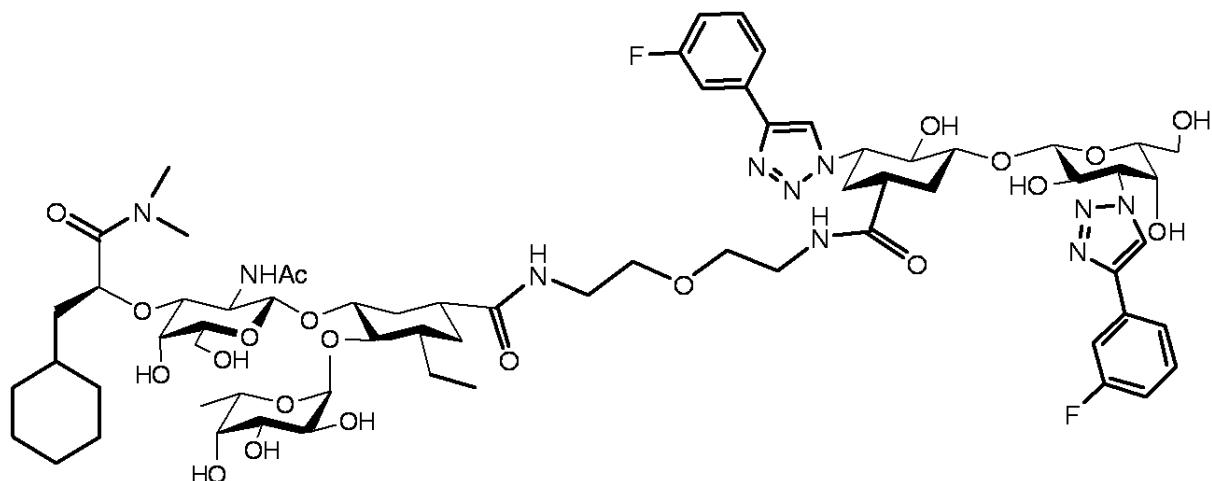
20

30

40

50

【化162】

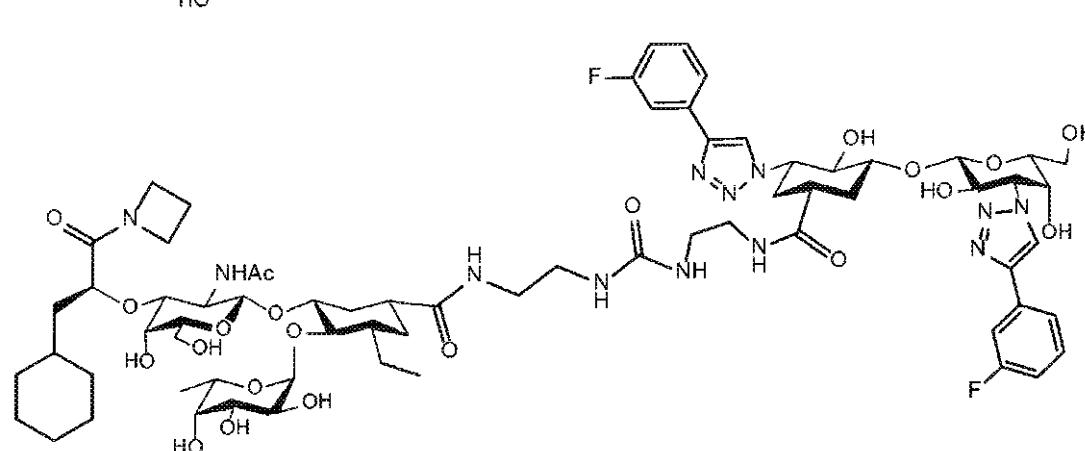
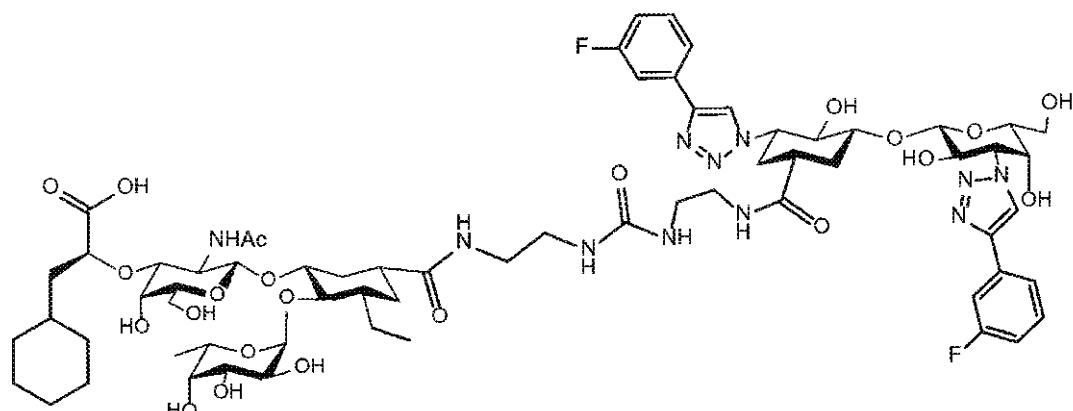


から選択される。

【0138】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化163】



および

10

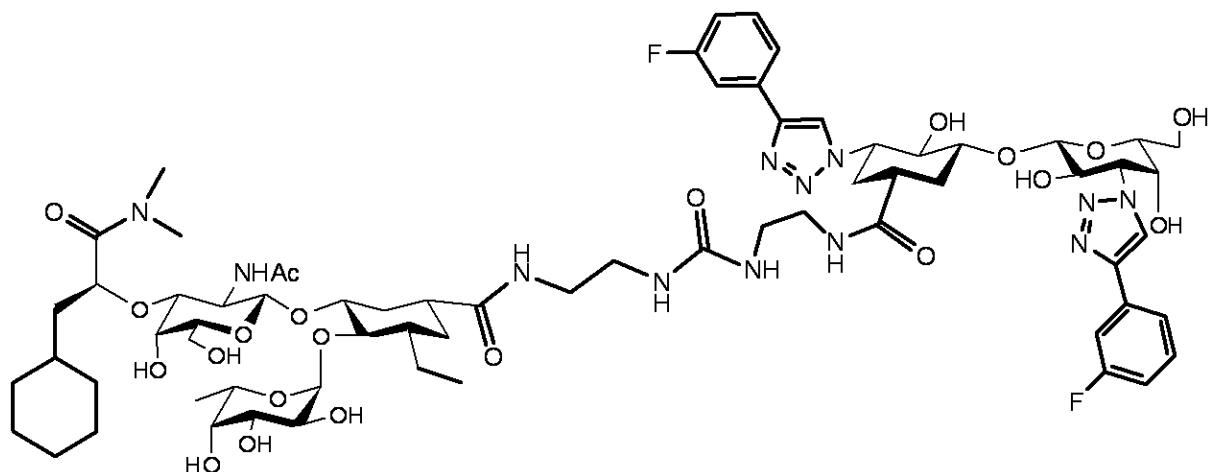
20

30

40

50

【化164】

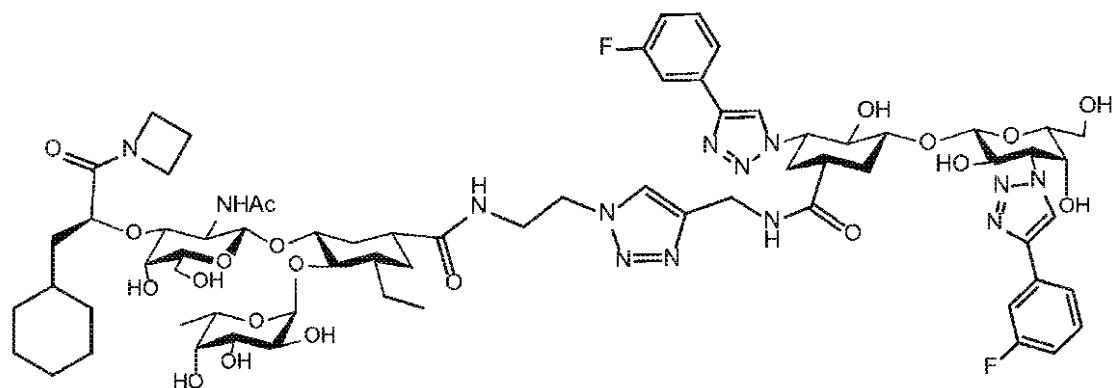
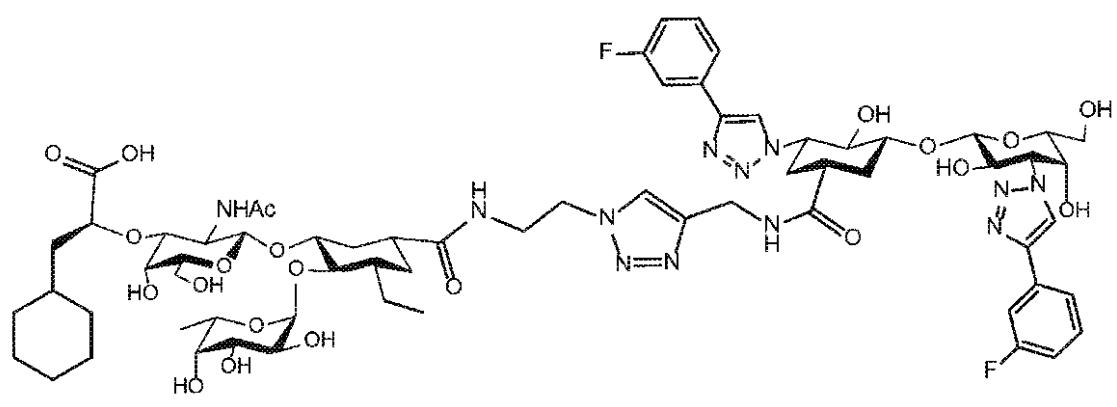


から選択される。

【0139】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化165】



および

10

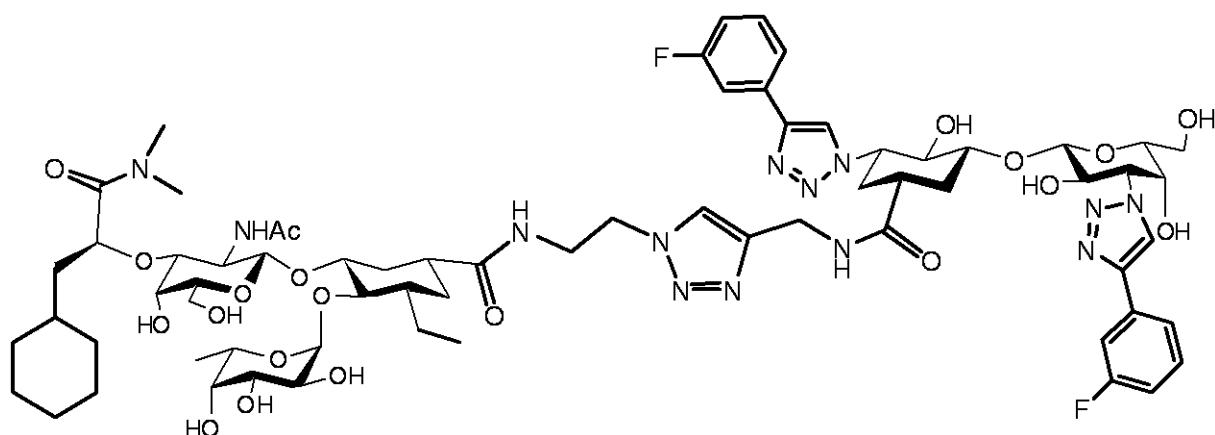
20

30

40

50

【化166】

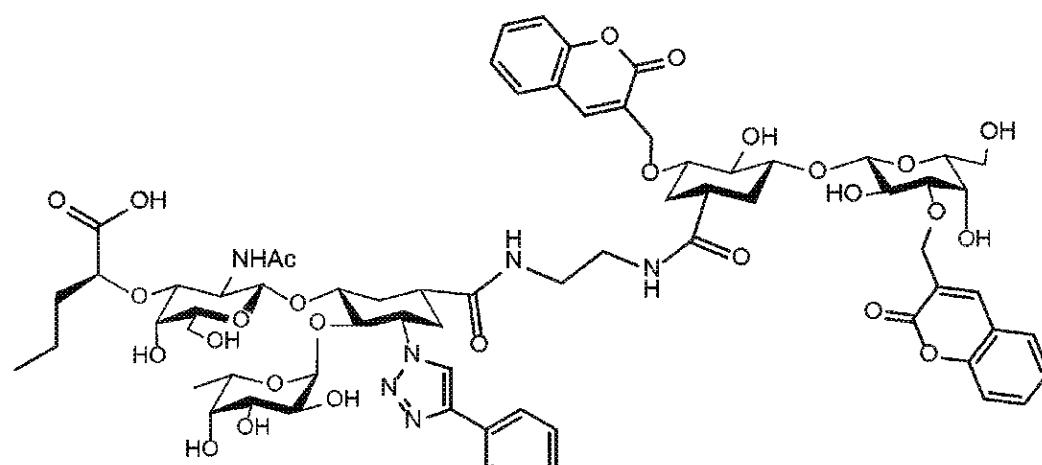


から選択される。

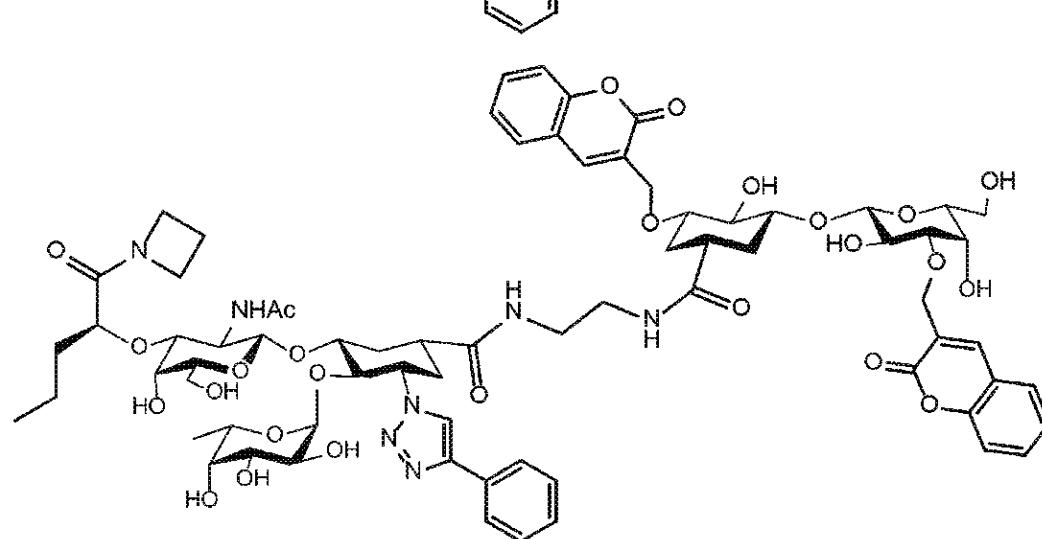
【0140】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化167】

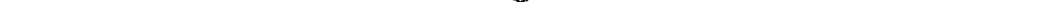


20



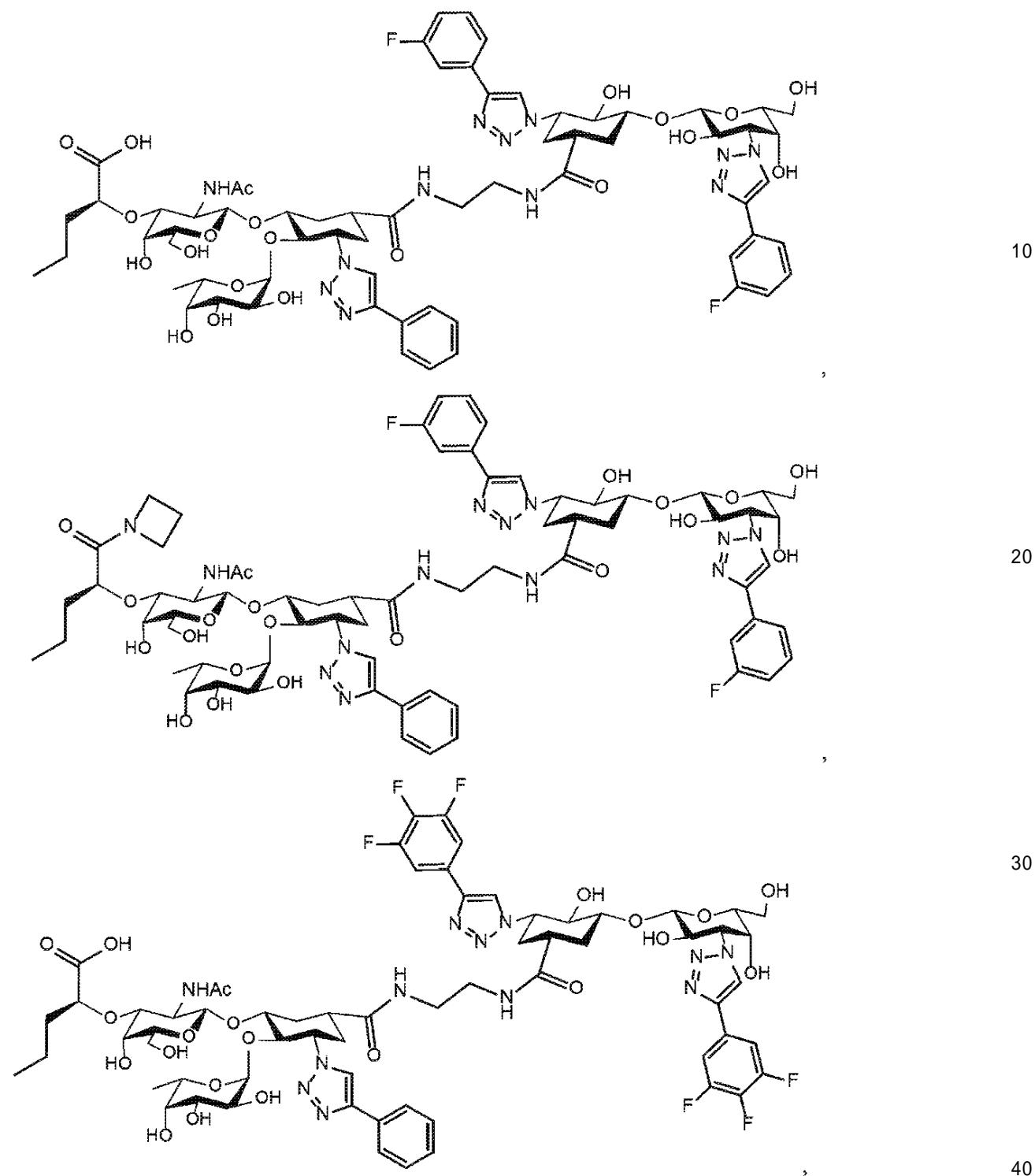
30

40



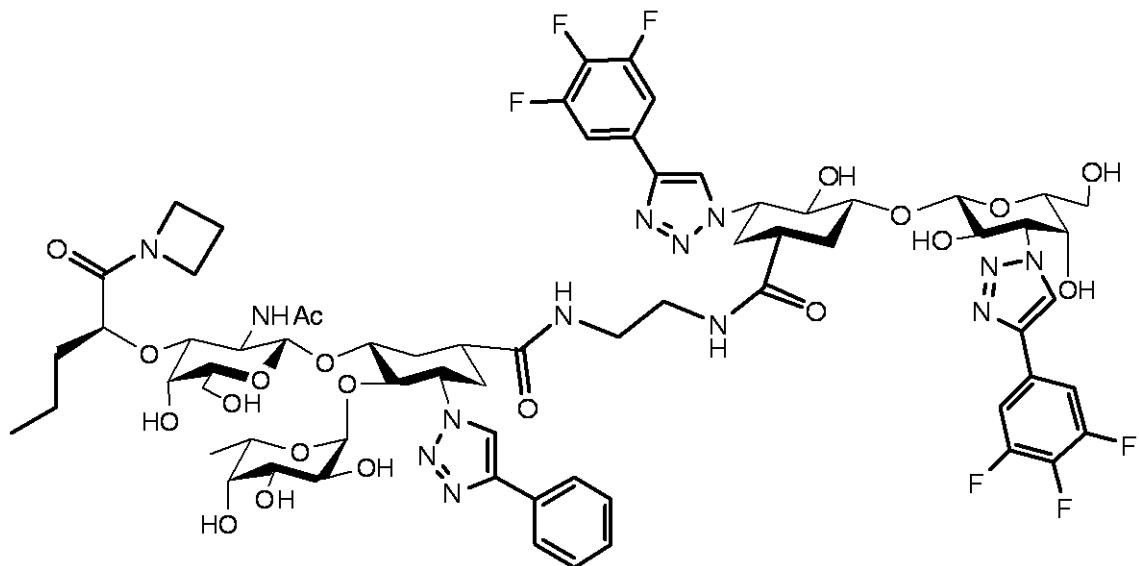
50

【化168】



および

【化 1 6 9】



10

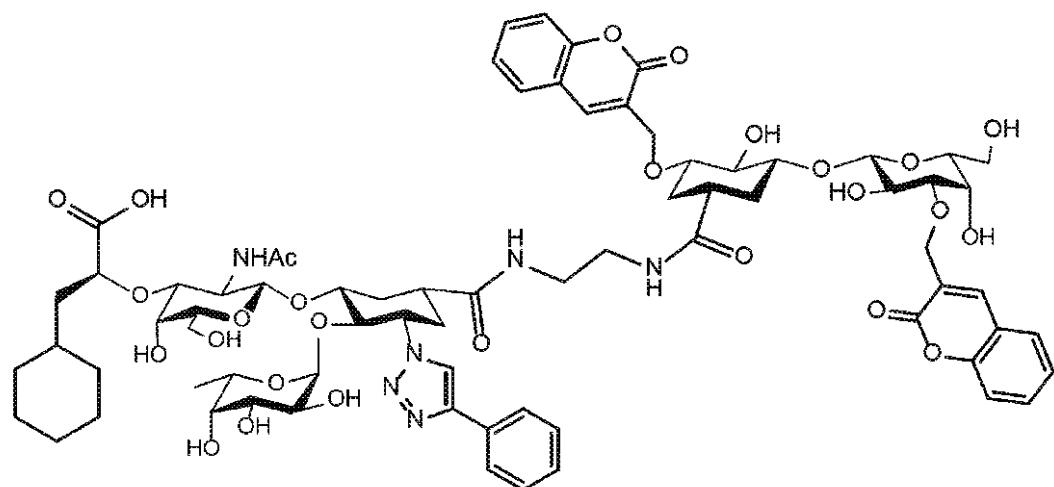
から選択される。

【 0 1 4 1 】

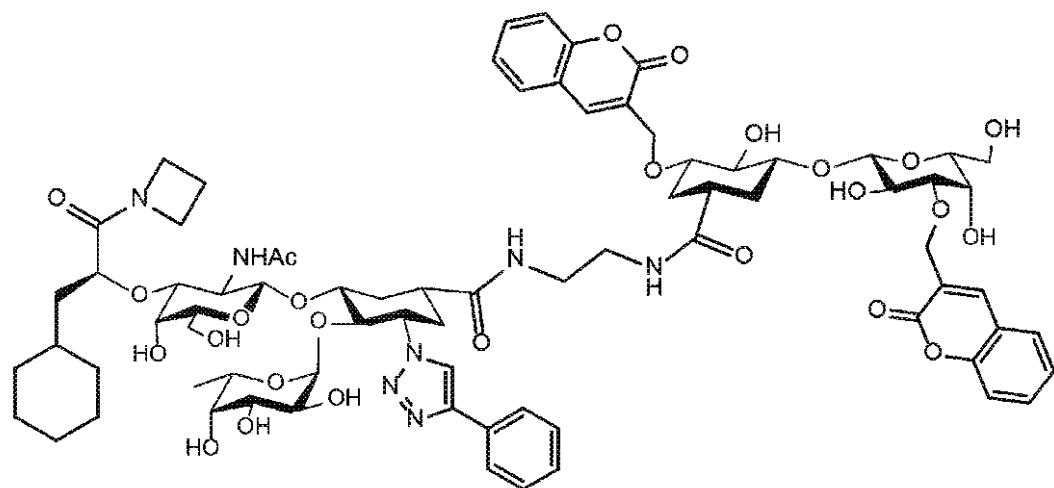
一部の実施形態では、少なくとも 1 つの化合物は、以下の式を有する化合物：

20

【化 1 7 0 】

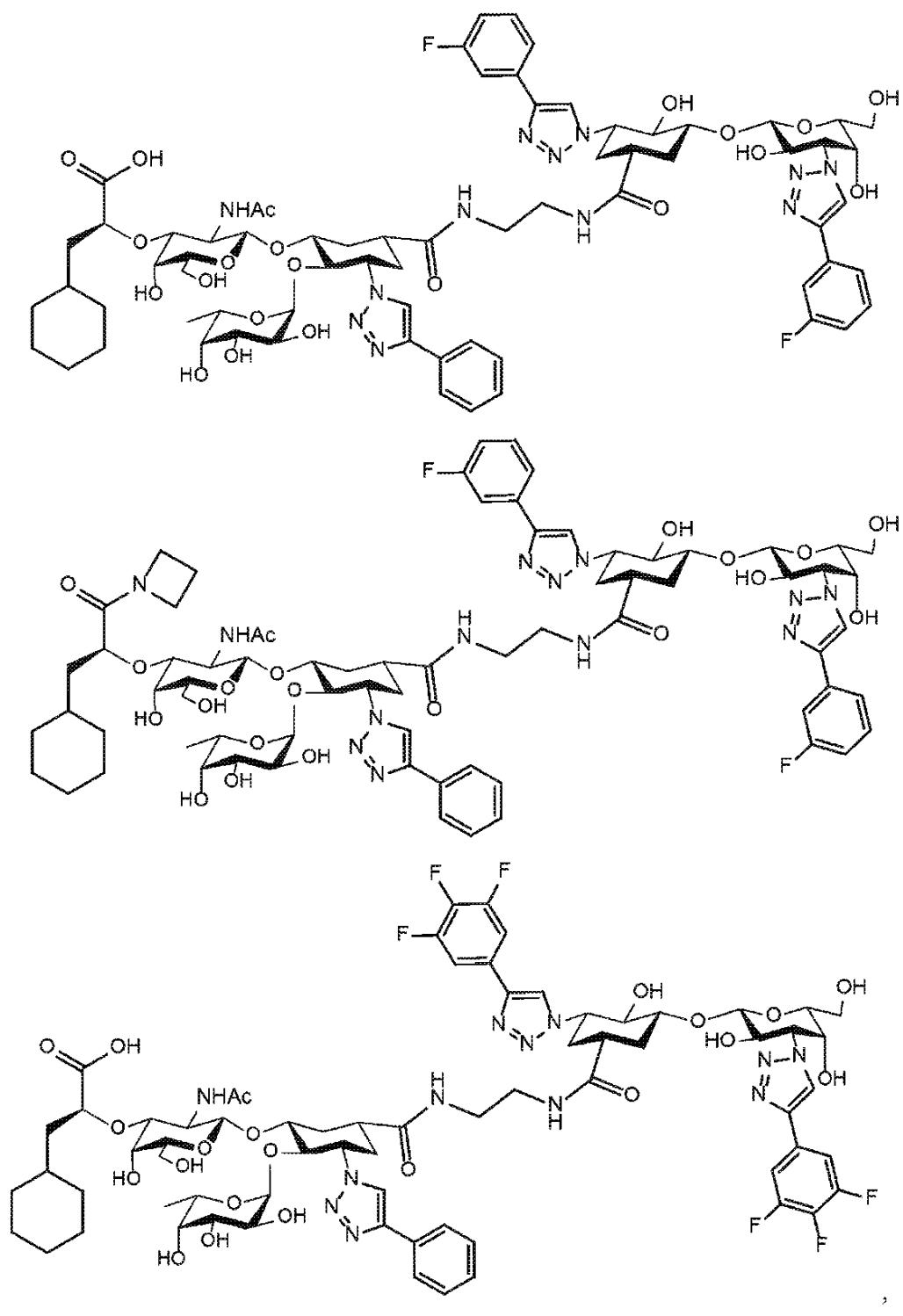


30



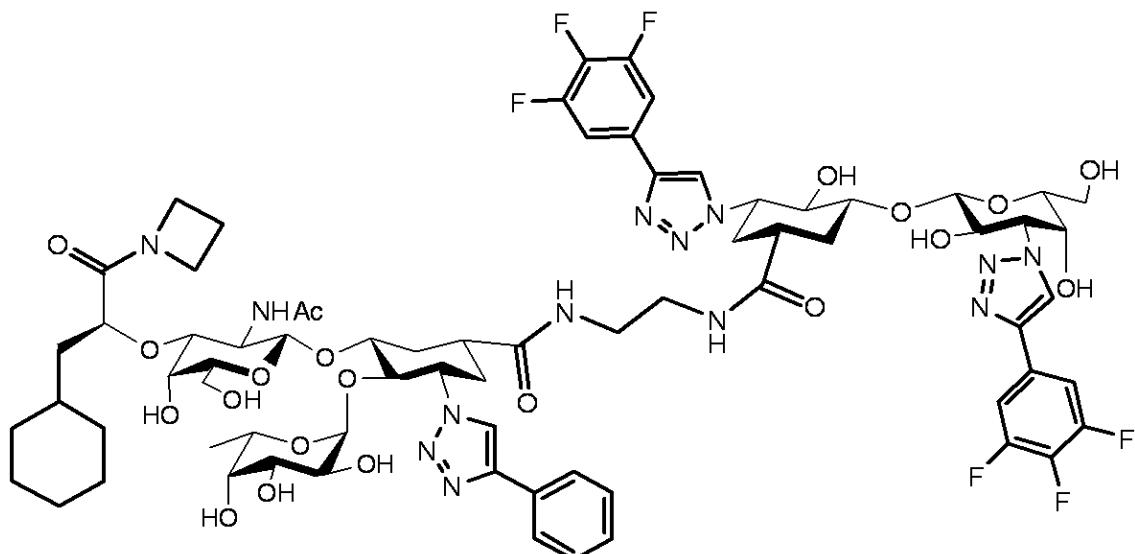
40

【化171】



および

【化172】

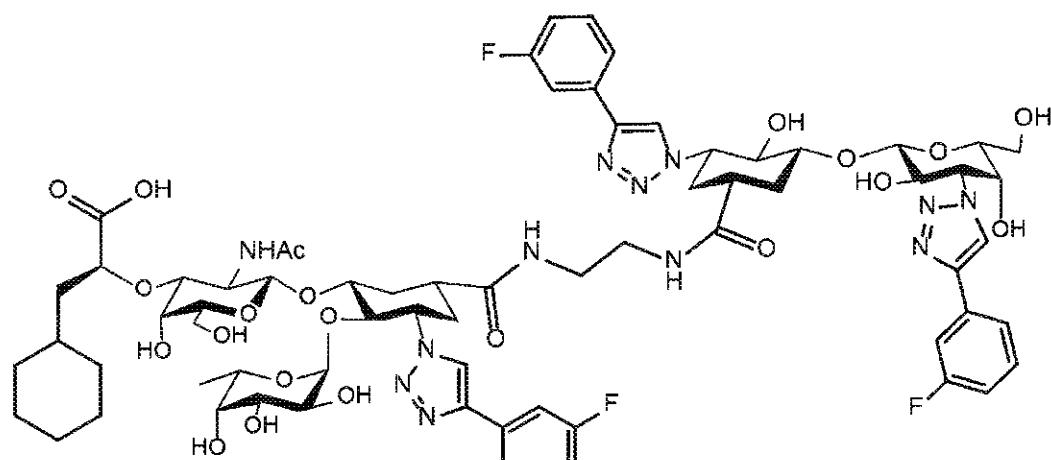


から選択される。

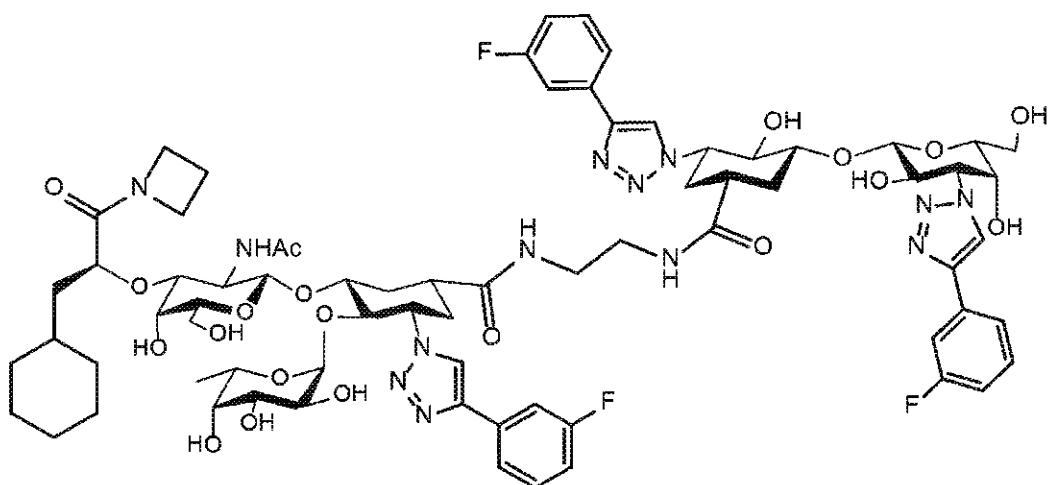
【0142】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化173】



, および



から選択される。

10

20

30

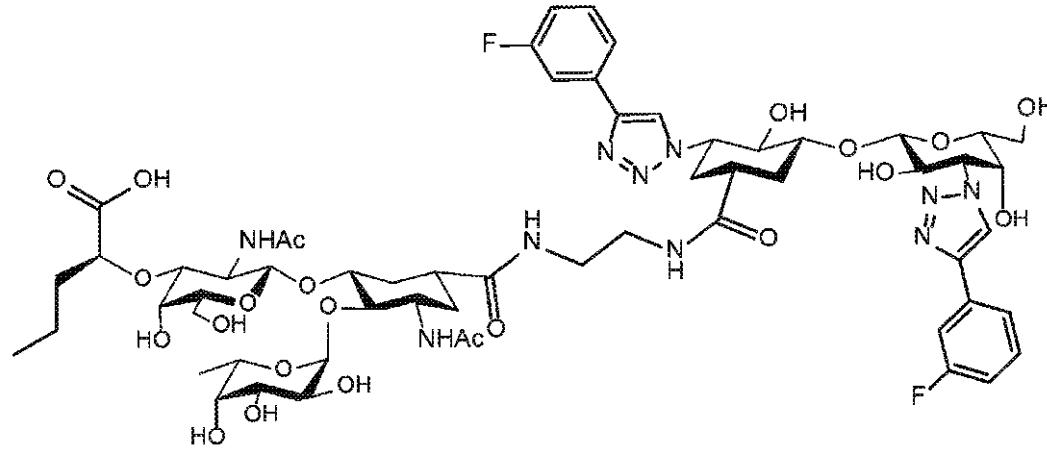
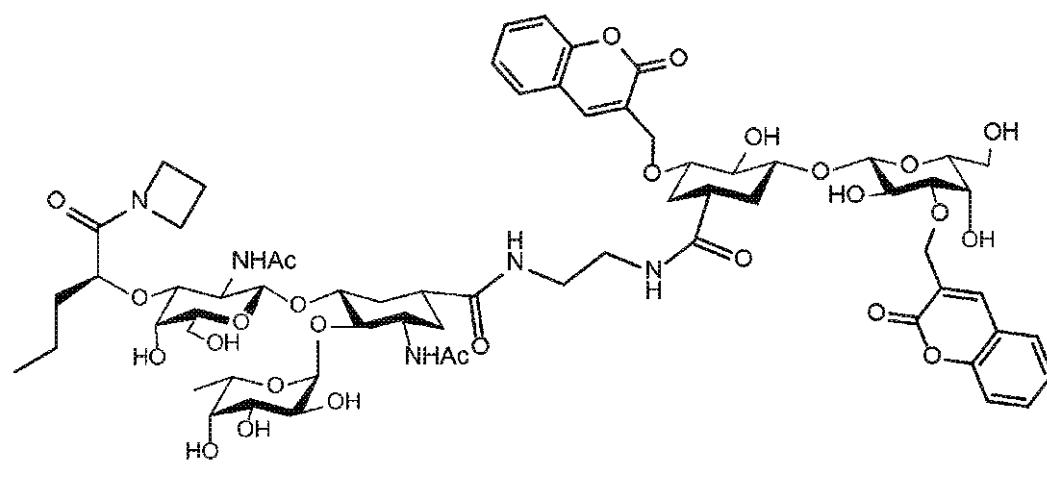
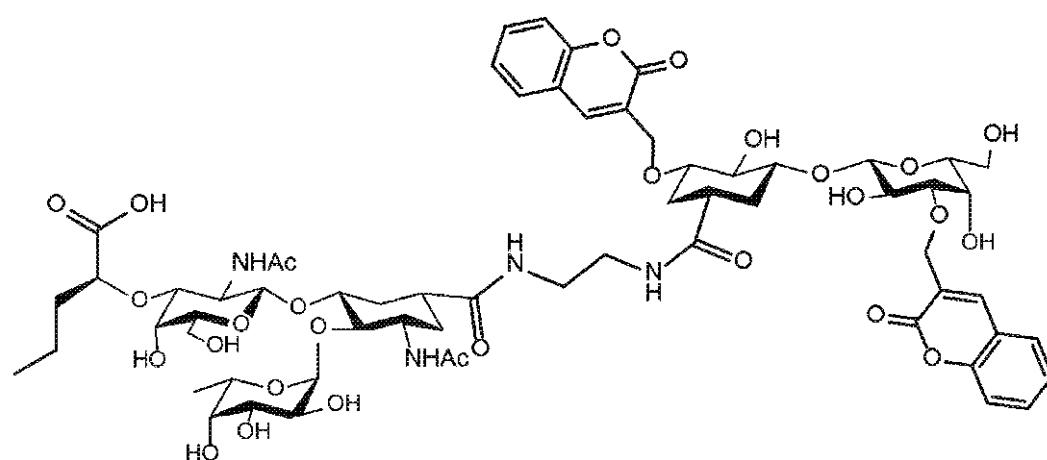
40

50

【0143】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

【化174】



,

10

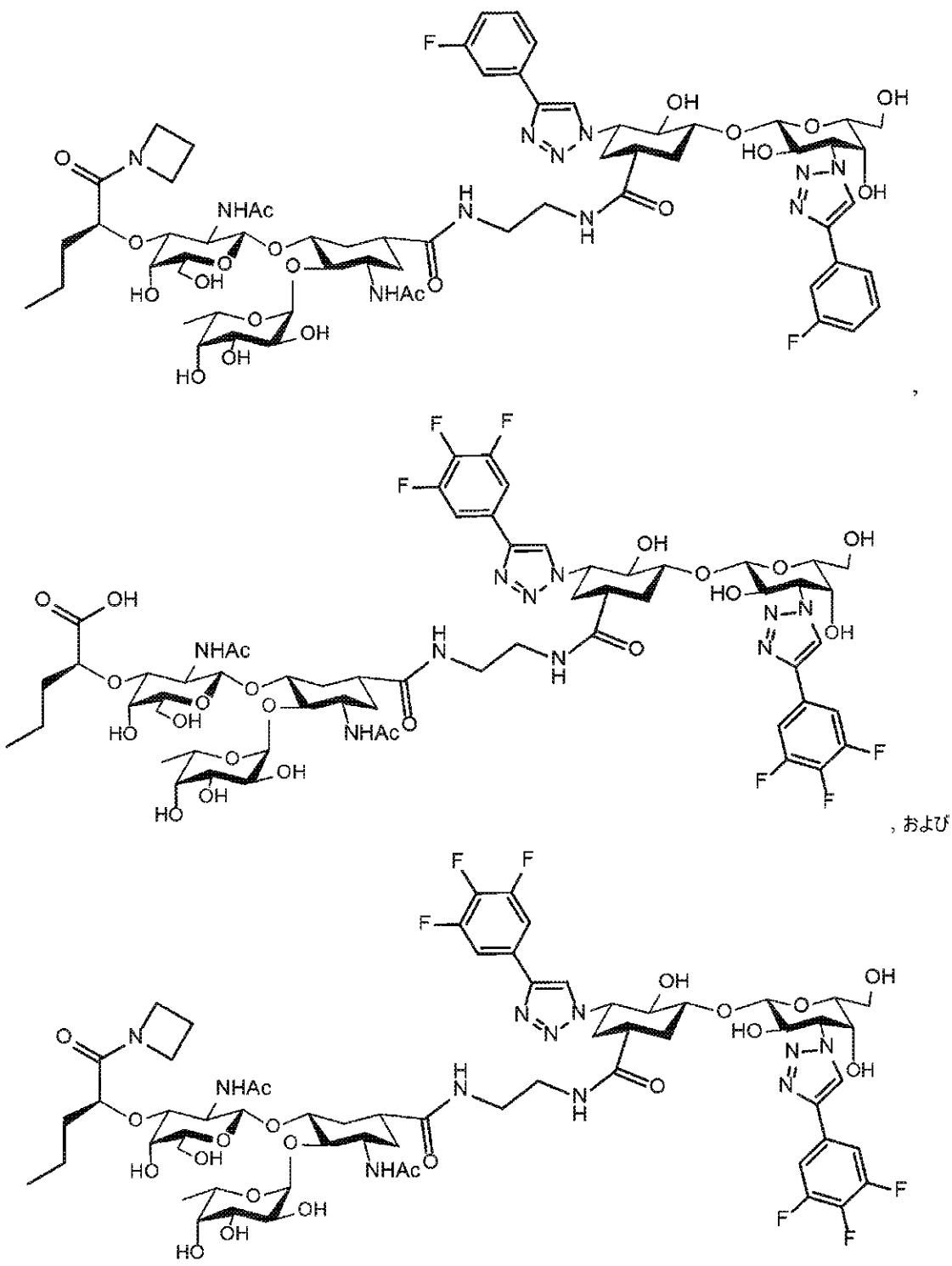
20

30

40

50

【化175】

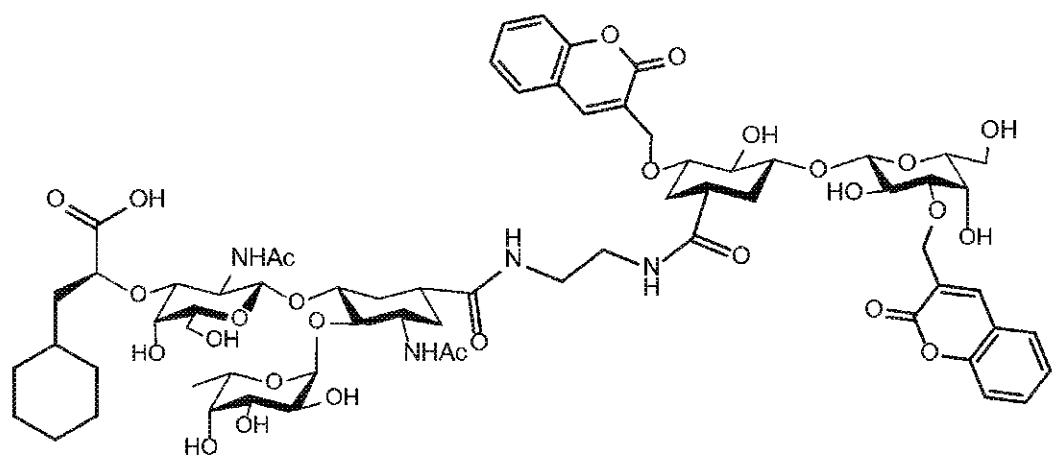


から選択される。

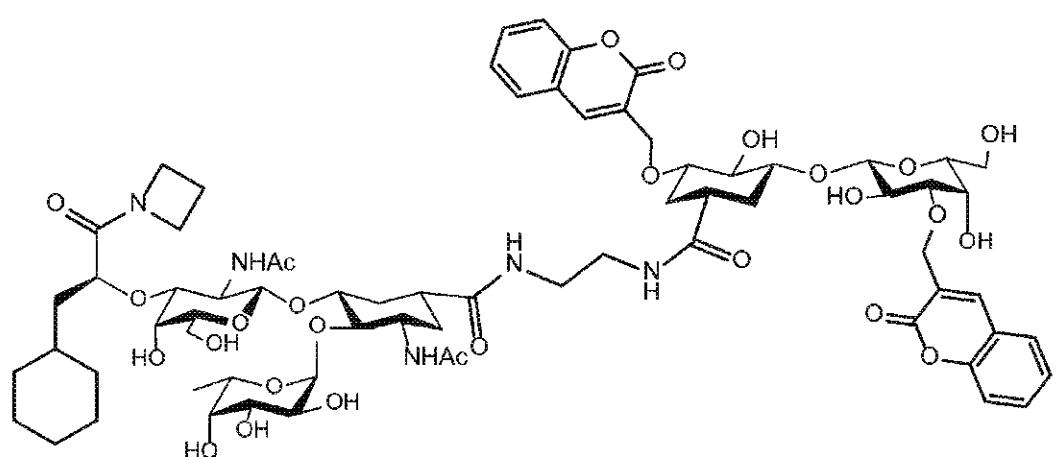
【0144】

一部の実施形態では、少なくとも1つの化合物は、以下の式を有する化合物：

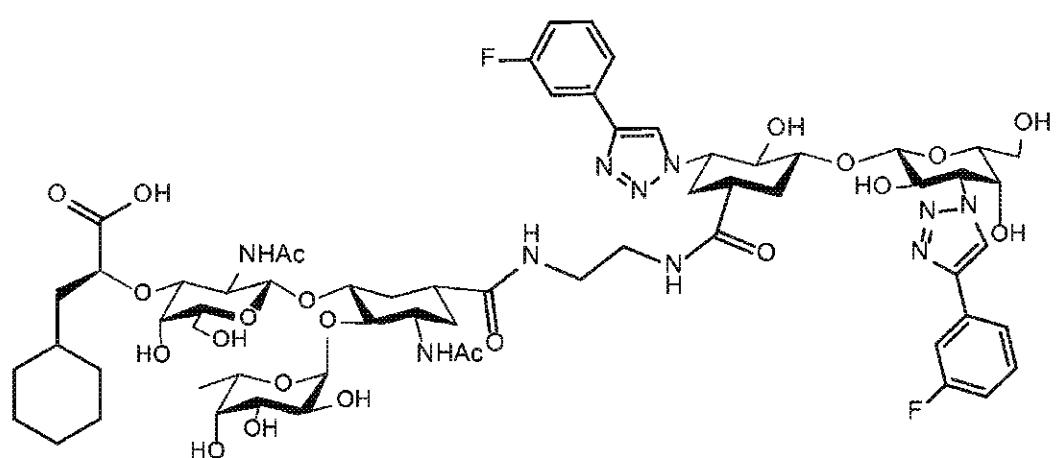
【化 1 7 6 】



10



20

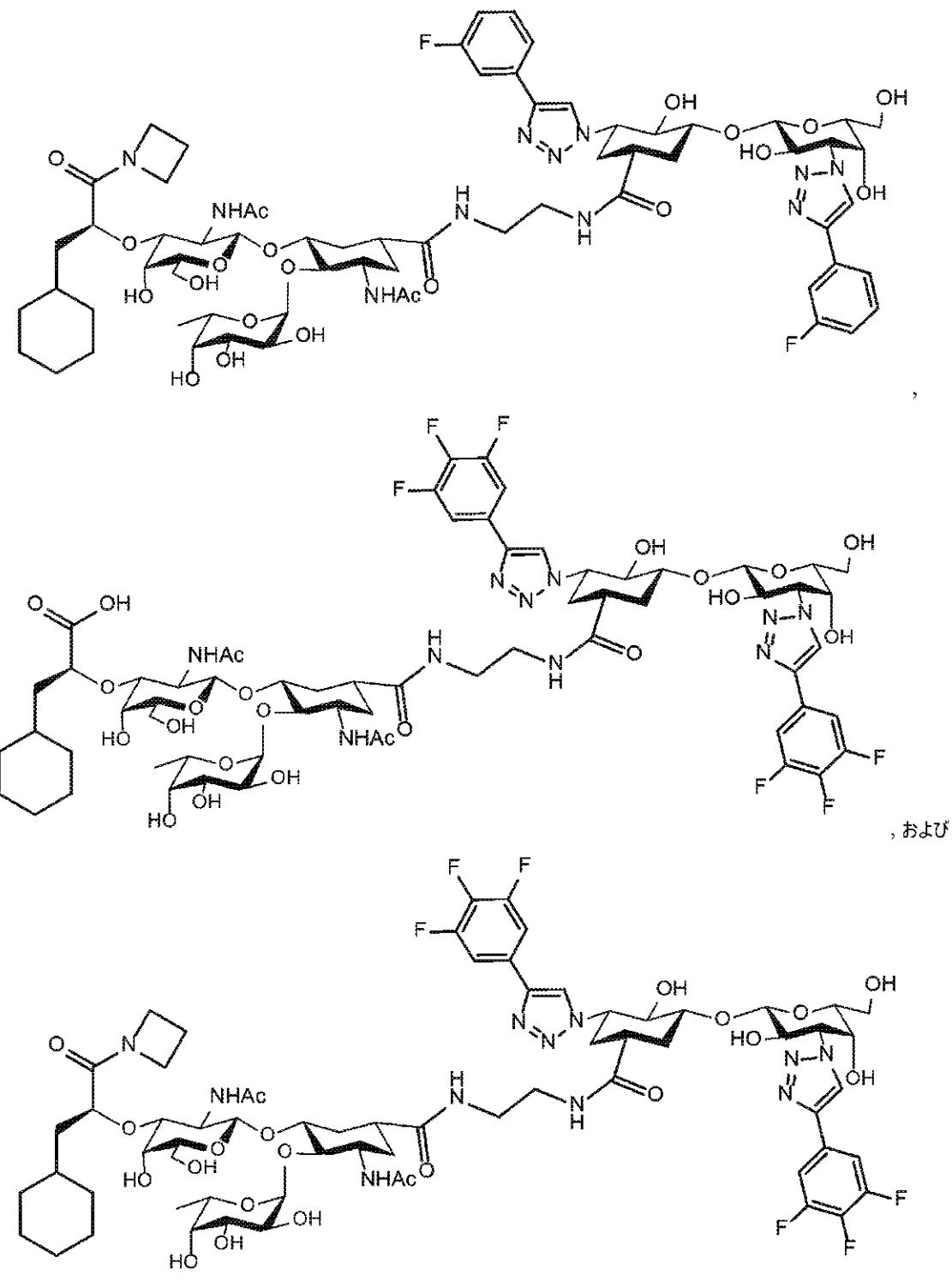


30

40

50

【化177】



から選択される。

【0145】

少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物もまた提供される。このような医薬組成物は、本明細書でより詳細に記載される。これらの化合物および組成物は本明細書に記載されている方法において使用することができる。

【0146】

一部の実施形態では、E-セレクチン媒介性機能の阻害が有用であり得る少なくとも1種の疾患、障害、および/または状態を処置および/または予防するための方法が開示され、方法は、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの式(I)

) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【 0 1 4 7 】

一部の実施形態では、ガレクチン - 3 媒介性機能の阻害が有用であり得る少なくとも 1 種の疾患、障害、および / または状態を処置および / または予防するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【 0 1 4 8 】

一部の実施形態では、E - セレクチンとガレクチン - 3 との両方によって媒介される機能の阻害が有用であり得る少なくとも 1 種の疾患、障害、および / または状態を処置および / または予防するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

10

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態では、細胞の接着および / または移動が疾患、障害、および / または状態において生じる、少なくとも 1 種の炎症性疾患、障害、および / または状態を処置および / または予防するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態では、形質膜糖タンパク質および / または糖脂質の拡散、区画化、および / またはエンドサイトーシスを調節するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

20

【 0 1 5 1 】

一部の実施形態では、T 細胞の分泌、活性化、および / または停止、受容体キナーゼシグナル伝達、ならびに / あるいは膜受容体の機能性を調節するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【 0 1 5 2 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの線維症を処置および / または予防するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、この少なくとも 1 つの式 (I) の化合物は、ガレクチン - 3 とグリコシリ化リガンドとの間での格子形成を阻害する。

30

【 0 1 5 3 】

一部の実施形態では、E - セレクチンのリガンドを発現するがん細胞の、内皮細胞の細胞表面上に E - セレクチンを発現する内皮細胞への接着を阻害するための方法が開示され、方法は、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物が内皮細胞上の E - セレクチンと相互作用し、それによってがん細胞の内皮細胞への結合を阻害するように、内皮細胞と、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物とを接触させるステップを含む。一部の実施形態では、内皮細胞は骨髄内に存在する。

40

【 0 1 5 4 】

一部の実施形態では、がんを処置および / または予防するための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量、および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、化学療法および / または放射線療法と併せて (すなわち、補助的療法とも呼ばれる補助療法) 投与され得る。

【 0 1 5 5 】

50

化学療法および／または放射線療法は、特定のがんを処置するために対象に施される1次抗腫瘍または抗がん療法と呼ぶことができる。一部の実施形態では、化学療法薬（複数可）および／または放射線療法に対する造血幹細胞（HSC）の化学療法感受性および／または放射線感受性をそれぞれ減少させる（すなわち、阻害する、減退させる）ための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0156】

一部の実施形態では、造血幹細胞の生存を促進する（すなわち、推進する）ための方法が提供され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

10

【0157】

一部の実施形態では、それを必要とする対象において、がん細胞（本明細書で腫瘍細胞とも呼ばれる）の転移の発生の可能性を低減させるための方法が開示され、方法は、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0158】

一部の実施形態では、がん細胞が原発部位を離れ得る少なくとも1種のがんの処置および／または予防のための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。原発部位は、例えば、固体組織（例えば、乳房または前立腺）または血流であってよい。

20

【0159】

一部の実施形態では、がん細胞のある部位から血流に動員し、かつ／またはがん細胞を血流中に滞留させることができがんの処置および／または予防のための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0160】

30

一部の実施形態では、がん細胞の骨髄への浸潤の発生の可能性を低減させるための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0161】

一部の実施形態では、細胞を循環血液に放出し、細胞の血液中の滞留を促進するための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、放出される細胞を収集するステップをさらに含む。一部の実施形態では、放出される細胞の収集はアフェレーシスを利用する。一部の実施形態では、放出される細胞は幹細胞（例えば、骨髄前駆細胞）である。一部の実施形態では、G-CSFは個体に投与される。

40

【0162】

一部の実施形態では、血栓症を処置および／または予防するための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0163】

一部の実施形態では、粘膜炎を処置および／または予防するための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量、および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

50

【 0 1 6 4 】

一部の実施形態では、1種の心血管疾患、障害および／または状態を処置および／または予防するための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【 0 1 6 5 】

一部の実施形態では、アテローム性動脈硬化症の処置および／または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

10

【 0 1 6 6 】

一部の実施形態では、移植された組織の拒否を阻害する方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【 0 1 6 7 】

一部の実施形態では、病的血管新生の処置および／または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【 0 1 6 8 】

一部の実施形態では、てんかん症候群の処置および／または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

20

【 0 1 6 9 】

一部の実施形態では、神経変性疾患の処置および／または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【 0 1 7 0 】

一部の実施形態では、-シヌクレイノパシー(-synucleinopathy)の処置および／または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

30

【 0 1 7 1 】

一部の実施形態では、線維化疾患または状態の処置および予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【 0 1 7 2 】

一部の実施形態では、洞様血管閉塞症候群(SOS)またはそれに伴う合併症の処置および予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

40

【 0 1 7 3 】

一部の実施形態では、式(I)の化合物および／または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載されている疾患、障害、および／または状態のうちの少なくとも1種を処置および／または予防することにおける使用のための医薬の調製および／または製造のために使用することができる。

【 0 1 7 4 】

本明細書において用語が範囲として(例えば、C₁～₄アルキル)または「～の範囲であ

50

る」と特定される場合にはいつでも、その範囲は、範囲の各要素を独立して開示し、含む。非限定的例として、C₁～₄アルキル基は、独立して、C₁アルキル基、C₂アルキル基、C₃アルキル基、およびC₄アルキル基を含む。別の非限定的例として、「nは0～2の範囲の整数である」とは、独立して、0、1、および2を含む。

【0175】

「少なくとも1つ」および「1つまたはそれより多く」という用語は、同義であることが意図され、そして1より少なくなく、おそらくそれより多い、例えば、1、2、3などをいう。例えば、「少なくとも1つのC₁～₄アルキル基」という用語は、1つまたはそれより多くのC₁～₄アルキル基、例えば、1つのC₁～₄アルキル基、2つのC₁～₄アルキル基などを指す。

10

【0176】

「アルキル」という用語は、飽和した直鎖、分枝、および環状の（シクロアルキルとしても特定される）、第1級、第2級、および第3級炭化水素基を含む。アルキル基の非限定的例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、secブチル、イソブチル、tertブチル、シクロブチル、1-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、およびシクロヘキシルが挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、アルキル基は、任意選択で置換されていてもよい。

【0177】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む直鎖、分枝、および環状の炭化水素基を含む。アルケニル基の二重結合は、非共役であってもよいし、別の不飽和の基と共役していてもよい。アルケニル基の非限定的例として、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、およびシクロペンタ-1-エン-1-イルが挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、アルケニル基は任意選択で置換されていてもよい。

20

【0178】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの三重結合を含む直鎖および分枝の炭化水素基を含む。アルキニル基の三重結合は、非共役であってもよいし、別の不飽和の基と共役していてもよい。アルキニル基の非限定的例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルが挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、アルキニル基は任意選択で置換されていてもよい。

30

【0179】

「アリール」という用語は、少なくとも6個の炭素原子および少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系基を含む。アリール基は、縮合または架橋した環系を含んでもよい、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得る。アリール基の非限定的例として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、ブレイシアデン、ピレン、およびトリフェニレンから誘導されるアリール基が挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、アリール基は任意選択で置換されていてもよい。

40

【0180】

「E - セレクチンアンタゴニスト」および「E - セレクチン阻害剤」という用語は、本明細書で交換可能なように使用され、E - セレクチンのみの阻害剤、ならびにE - セレクチンと、P - セレクチンまたはL - セレクチンのいずれかとの阻害剤、ならびにE - セレクチン、P - セレクチン、およびL - セレクチンの阻害剤を含む。

【0181】

「ガレクチン - 3アンタゴニスト」および「ガレクチン - 3阻害剤」という用語は、本明細書で交換可能なように使用され、ガレクチン - 3のみの阻害剤、ならびにガレクチン - 3と、1つまたはそれより多くの他のガレクチン（例えば、ガレクチン - 1、ガレクチン - 2、ガレクチン - 4、ガレクチン - 5、ガレクチン - 6、ガレクチン - 7、ガレクチ

50

ン - 8、ガレクチン - 9、ガレクチン - 10、ガレクチン - 11、およびガレクチン - 12)との阻害剤を含む。

【0182】

「糖模倣性」という用語は、少なくとも1つの置換基が置き換えられて、または少なくとも1つの環が修飾されて(例えば、環酸素に対する炭素の置換)、完全には炭水化物でない化合物を生成する、任意の天然または非天然の炭水化物化合物を含む。

【0183】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。

【0184】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義されたような少なくとも1つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されたようなアルキル基を含む。ハロアルキル基の非限定的例として、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロブロピル、および1,2-ジブロモエチルが挙げられる。「フルオロアルキル」は、少なくとも1つのハロゲンがフルオロである、ハロアルキルである。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ハロアルキル基は任意選択で置換されていてもよい。

10

【0185】

「ハロアルケニル」という用語は、本明細書で定義されたような少なくとも1つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されたようなアルケニル基を含む。ハロアルケニル基の非限定的例として、フルオロエテニル、1,2-ジフルオロエテニル、3-ブロモ-2-フルオロブロペニル、および1,2-ジブロモエテニルが挙げられる。「フルオロアルケニル」は、少なくとも1つのフルオロ基で置換されているハロアルケニルである。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ハロアルケニル基は任意選択で置換されていてもよい。

20

【0186】

「ハロアルキニル」という用語は、本明細書で定義されたような少なくとも1つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されたようなアルキニル基を含む。非限定的例として、フルオロエチニル、1,2-ジフルオロエチニル、3-ブロモ-2-フルオロブロピニル、および1,2-ジブロモエチニルが挙げられる。「フルオロアルキニル」は、少なくとも1つのハロゲンがフルオロである、ハロアルキニルである。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ハロアルキニル基は、任意選択で置換されていてもよい。

30

【0187】

「ヘテロシクリル」または「複素環」という用語は、2~23個の環炭素原子ならびにN、O、およびSからそれぞれ独立して選択される1~8個の環ヘテロ原子を含む、3~24員の飽和または部分的に不飽和の非芳香族環状基を含む。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ヘテロシクリル基は、単環式環系であっても、二環式環系であっても、三環式環系であっても、四環式環系であってもよく、これらは縮合した環系または架橋した環系を含み得、そして、部分的に飽和していても、完全に飽和していてもよく、ヘテロシクリル基内の窒素、炭素または硫黄原子(複数可)は任意選択的に酸化されていてもよく、ヘテロシクリル基内の任意の窒素原子は任意選択的に四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基。複素環の非限定的な例として、ジオキソラニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ヘテロシクリル基は任意選択で置換されていても

40

50

よい。

【0188】

「ヘテロアリール」という用語は、1～13個の環炭素原子、ならびにN、O、およびSからそれぞれ独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子、および少なくとも1つの芳香族環を含む5～14員の環状基を含む。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ヘテロアリール基は、単環式環系であっても、二環式環系であっても、三環式環系であっても、四環式環系であってもよく、これらは縮合した環系または架橋した環系を含み得、そして、ヘテロアリール基内の窒素、炭素または硫黄原子が任意選択的に酸化されてもよく、窒素原子が任意選択的に四級化されてもよい。非限定的な例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[*b*][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル(すなわちチエニル)が挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ヘテロアリール基は任意選択で置換されていてよい。

【0189】

「薬学的に許容される塩」という用語は、酸付加塩と塩基付加塩との両方を含む。薬学的に許容される酸付加塩の非限定的な例として、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、およびアスコルビン酸塩が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩の非限定的な例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム(置換および非置換の)、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、例えば、薬学の分野で周知の標準的手順を使用して得ることができる。

【0190】

「プロドラッグ」という用語は、例えば、生理的条件下でまたは加溶媒分解により、本明細書に記載の生物活性のある化合物へと変換することができる化合物を含む。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される、本明細書に記載されている化合物の代謝前駆体を含む。プロドラッグの考察は、例えば、Higuchi, T.ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series、14巻、およびBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年において見出すことができる。「プロドラッグ」という用語はまた、このようなプロドラッグが対象に投与された場合、*in vivo*で本明細書中に記載されているような活性化合物(複数可)を放出する共有結合した担体を含む。プロドラッグの非限定的な例として、本明細書に記載されている化合物中のヒドロキシ

10

20

30

40

50

、カルボキシ、メルカプトおよびアミノ官能基のエステルおよびアミド誘導体が挙げられる。

【0191】

「置換されている」という用語は、任意の上記の基において、少なくとも1個の水素原子が、非水素原子、例えば、ハロゲン原子、例えば、F、Cl、BrおよびIなど；例えば、ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基の中の酸素原子；例えば、チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基の中の硫黄原子；例えば、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-酸化物、イミド、およびエナミンなどの基の中の窒素原子；例えば、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基の中のケイ素原子；ならびに様々な他の基の中の他のヘテロ原子で置き換えられている状況を含む。「置換されている」はまた、任意の上記の基において、少なくとも1個の水素原子が、ヘテロ原子、例えば、オキソ、カルボニル、カルボキシル、およびエステル基の中の酸素、ならびに例えば、イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基の中の窒素へのより高い次元の結合（例えば、二重結合または三重結合）で置き換えられている状況を含む。

【0192】

本開示は、その範囲内に化合物のすべての可能な幾何異性体、例えば、ZおよびE異性体（cisおよびtrans異性体）、ならびに化合物のすべての可能な光学異性体、例えばジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む。さらに、本開示は、その範囲内に、個々の異性体とその任意の混合物、例えばラセミ混合物との両方を含む。個々の異性体は、対応する異性体形態の出発材料を使用して得ることができ、またはこれらは従来の分離方法に従い最終化合物の調製後に分離することができる。光学異性体、例えば、エナンチオマーをその混合物から分離するために、従来の分離方法、例えば分別結晶化を使用することができる。

【0193】

本開示は、その範囲内にすべての可能な互変異性体を含む。さらに、本開示は、その範囲内に個々の互変異性体とその任意の混合物との両方を含む。

【0194】

式（I）の化合物は、図4および8に示されている通り調製することができる。当業者は、これらの化合物を類似の方法で、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることによって生成することができることを理解されたい。当業者であれば、適当な開始構成成分を使用し、必要な場合、合成パラメーターを修正することによって（例えば、図9～16を参照されたい）、本明細書で具体的に例示されていない他の式（I）の化合物を生成することができることもまた理解されたい。一般的に、開始構成成分は、例えば、Sigma Aldrich、Alpha Aesar、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USAなどの供給元から入手してもよいし、ならびに/または当業者に公知のソースに従い合成してもよいし（例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、第5版（Wiley、2000年12月）を参照されたい）、ならびに/または本明細書に記載されているように調製してもよい。

【0195】

当業者であればまた、本明細書に記載されているプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、たとえ具体的に記載されていなくても、適切な保護基で保護されが必要であり得ることを認識している。このような官能基として、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、およびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシに対する適切な保護基として、これらに限定されないが、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノに対する

10

20

30

40

50

適切な保護基として、これらに限定されないが、*t* - プトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカブトに対する適切な保護基の非限定的例として、これらに限定されないが、-C(O)-R" (式中、R"は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、*p* - メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸に対する適切な保護基の非限定的例として、これらに限定されないが、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。保護基は、当業者に公知であり、本明細書に記載されているような標準的な技法に従い付加させても、除去してもよい。保護基の使用は、Green、T.W. および P.G.M. Wutz、Protective Groups in Organic Synthesis (1999年)、第3版、Wiley に詳細に記載されている。当業者であれば理解するように、保護基はまた、Wang樹脂、Rink樹脂または2-クロロトリチル-塩化物樹脂などのポリマー樹脂であつてもよい。10

【0196】

本明細書に記載されているものと類似の反応物質は、American Chemical SocietyのChemical Abstract Serviceにより作成された公知の化学物質のインデックスを介して特定することができ、これは、ほとんどの公共図書館および大学図書館、ならびにオンラインデータベースを介して(より詳細については、American Chemical Society、Washington, D.C.に問い合わせができる)入手可能である。公知であるが、カタログで市販されていない化学物質は、特注化学合成会社により調製することができ、この標準的な薬品供給会社(例えば、上記に列挙されたものなど)の多くが、特注合成サービスを提供している。本開示の薬学的塩の調製および選択についての参考文献は、P.H. Stahli および C.G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, 2002年である。20

【0197】

当業者に公知の方法は、様々な参照用の本、論文、およびデータベースを介して特定することができる。本開示の化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述する、または調製について記載している論文への参照を提供する、適切な参照用の本および専門書として、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandlerら、「Organic Functional Group Preparations」第2版、Academic Press, New York, 1983年; H.O. House、「Modern Synthetic Reactions」第2版、W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Calif., 1972年; T.L. Gilchrist、「Heterocyclic Chemistry」第2版、John Wiley & Sons, New York, 1992年; J. March、「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」第4版、Wiley-Interscience, New York, 1992年が挙げられる。本開示の化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述する、または調製について記載している論文への参照を提供する、追加の適切な参照用の本および専門書として、例えば、Fuhrhop, J. および Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」、第2版、改訂版、および拡大版、(1994年) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」、(1996年) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999年) Wiley-VCH, I30

10

20

30

40

50

SBN: 0-471-19031-4; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992年) John Wiley & Sons、ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (編) 「Modern Carbonyl Chemistry」(2000年) Wiley-VCH、ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992年) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quinn, L. D. ら、「A Guide to Organophosphorus Chemistry」(2000年) Wiley-Interscience、ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」第7版(2000年) John Wiley & Sons、ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C.、「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993年) Wiley-Interscience、ISBN: 0-471-57456-2; 「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999年) John Wiley & Sons、ISBN: 3-527-29645-X、全8巻; 「Organic Reactions」(1942~2000年) John Wiley & Sons、全55巻超; ならびに「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons、全73巻が挙げられる。
10

【0198】

本明細書に記載の化合物の生物学的活性は、例えば、当技術分野で慣用的に実施されるおよび本明細書または当技術分野で記載される少なくとも1つの *in vitro* および / または *in vivo* の試験を実施することにより決定することができる。 *in vitro* アッセイとして、限定ではないものの、結合アッセイ、イムノアッセイ、競合的結合アッセイおよび細胞ベースの活性アッセイが挙げられる。
20

【0199】

E-セレクチンのアンタゴニストについてスクリーニングするために阻害アッセイを使用することができる。例えば、アッセイは、本明細書に記載されている化合物の、E-セレクチンと sLe^a または sLe^xとの相互作用を阻害する(すなわち、統計的にまたは生物学的に有意な方式で減少、遮断、低減、または阻止する)能力を特徴づけるように実施することができる。阻害アッセイは、IC₅₀ 値の測定を可能にする競合的結合アッセイであってよい。例として、E-セレクチン / Igキメラをマトリックス(例えば、ポリスチレンなどのポリマーで作製されたマルチウェルプレート; 試験管などであり得る)上に固定化してもよく、非特異的結合を減少させる組成物(例えば、当業者により慣用的に使用されている無脂肪の乾燥ミルクまたはウシ血清アルブミンまたは他の遮断緩衝液を含む組成物)を添加してもよく、レポーター基を含む sLe^a の存在下で、固定化した E-セレクチンへの、sLe^a の結合を可能にするのに十分な条件下でかつ十分な時間にわたって、固定化した E-セレクチンを候補の化合物と接触させてもよく、固定化した E-セレクチンを洗浄してもよく、固定化した E-セレクチンに結合している sLe^a の量を検出してもよい。このようなステップの変化形は、当業者により容易にかつ慣用的に達成できる。
30

【0200】

ガレクチン-3のアンタゴニストについてスクリーニングするために阻害アッセイを使用することができる。例えば、アッセイは、本明細書に記載されている化合物の、ガレクチン-3と Gal 1-3GalcNAc 炭水化物構造との相互作用を阻害する能力を特徴づけるように実施することができる。阻害アッセイは、IC₅₀ 値の測定を可能にする競合的結合アッセイであってよい。例として、Gal 1-3GalcNAc ポリマーをマトリックス上に固定化してもよく、非特異的結合を減少させる組成物を添加してもよく、ガ
40

レクチン - 3 基の存在下で、固定化した Gal 1 - 3 GlcNAc ポリマーへの、ガレクチン - 3 の結合を可能にするのに十分な条件下でかつ十分な時間にわたって、固定化した Gal 1 - 3 GlcNAc ポリマーを候補の化合物と接触させてもよく、固定化した Gal 1 - 3 GlcNAc ポリマーを洗浄してもよく、固定化した Gal 1 - 3 GlcNAc ポリマーに結合しているガレクチン - 3 の量を検出してもよい。このようなステップの変化形は、当業者により容易にかつ慣用的に達成できる。

【0201】

ある特定のアッセイに対する条件は、温度、緩衝剤（塩、カチオン、媒体を含む）、およびアッセイに使用される任意の細胞および化合物の統合性を維持する他の成分を含み、当業者であれば、これらに精通しており、そして / または容易にこれらを決定することができる。当業者はまた、本明細書に記載されているインピトロの方法およびインピボの方法を実施する場合、適当な対照をデザインすることができ、これを含めることができるこことを容易に理解する。

【0202】

本明細書に記載されており、そして当技術分野における少なくとも一つのアッセイおよび技法により特徴づけられる化合物の供給源は、その化合物で処置された対象から得た生物学的試料であってよい。アッセイにおいて使用することができる細胞はまた、生物学的試料において提供されてもよい。「生物学的試料」は対象からの試料を含んでもよく、血液試料（この血液試料から血清または血漿を調製できる）、生検検体、1種または複数種の体液（例えば、肺洗浄、腹水、粘膜洗浄液、滑液、尿）、骨髄、リンパ節、組織外植片、器官培養物、あるいは対象もしくは生物学的供給源に由来する任意の他の組織または細胞調製物であり得る。生物学的試料は、形態学的完全性または物理的な状態が、例えば、解剖、解離、可溶化、分画化、均質化、生化学的もしくは化学的抽出、微粉粉碎、凍結乾燥、超音波処理、または対象もしくは生物学的供給源に由来する試料を処理するための任意の他の手段により破碎されている、組織または細胞調製物をさらに含む。一部の実施形態では、対象または生物学的供給源は、ヒトもしくは非ヒト動物、初代細胞培養物（例えば、免疫細胞）、または、これらに限定されないが、染色体的に統合されたもしくはエピソーム組み換え型の核酸配列を含有し得る遺伝子操作細胞系、不死化もしくは不死化可能な細胞系、体細胞ハイブリッド細胞系、分化もしくは分化可能な細胞系、形質転換細胞系などを含めた培養馴化細胞系であってよい。

【0203】

本明細書に記載されているように、E - セレクチンおよび / またはガレクチン - 3 アンタゴニストを特徴づけるための方法は動物モデル研究を含む。当技術分野で使用されている液性がんに対する動物モデルの非限定的例として、多発性骨髄腫（例えば、DeWeerd、Nature、480巻：S38～S39頁（2011年12月15日）doi:10.1038/480S38a；2011年12月14日オンラインで公開；Mitsiadèsら、Clin. Cancer Res.、2009年、15巻：1210021（2009年）を参照されたい）；急性骨髓性白血病（AML）（Zuberら、Genes Dev.、2009年4月1日；23巻（7号）：877～889頁）が挙げられる。急性リンパ芽球性白血病（ALL）に対する動物モデルは、当業者により、20年より長く使用されている。固形腫瘍がんに対する多くの例示的動物モデルは、慣用的に使用されており、当業者には周知である。

【0204】

本開示の化合物およびこのような化合物のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物は、E - セレクチンおよび / またはガレクチン - 3 の少なくとも1種の活性を阻害すること（および / またはリガンド（複数可）へのE - セレクチンおよび / またはガレクチン - 3 の結合を阻害し、ひいては生物学的活性を阻害すること）により処置可能である疾患または障害を処置および / または予防するための方法において有用であり得る。

【0205】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なく

10

20

30

40

50

とも 1 種の炎症性疾患を処置および / または予防するための方法において有用であり得る。炎症は、損傷に対して血管新生した生体組織の反応を含む。例として、E - セレクチンおよびガレクチン - 3 によって媒介される細胞接着は身体の抗感染免疫応答に重要であり得るにもかかわらず、他の状況では、E - セレクチンおよび / またはガレクチン - 3 によって媒介される細胞接着は望ましくなくまたは過剰ともなり、修復の代わりに組織損傷および / または瘢痕化をもたらし得る。例えば、多くの病態（例えば、自己免疫疾患および炎症性疾患、ショックおよび再灌流傷害など）は白血球の異常な接着を含む。したがって、炎症は、物理的、化学的、または生物学的作用物質による損傷または異常な刺激に応答して、血管および隣接する組織に影響を与える。炎症性疾患、障害、または状態の例として、制限なしで、皮膚炎、慢性湿疹、乾癬、多発性硬化症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、移植片対宿主病、敗血症、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、シェーグレン症候群、進行性全身性硬化症、強皮症、急性冠不全症候群、虚血再灌流、クローン病、炎症性腸疾患、子宮内膜症、糸球体腎炎、重症筋無力症、特発性肺線維症、喘息、アレルギー反応、急性呼吸促迫症候群（ARDS）または他の急性白血球媒介性肺損傷、血管炎、または炎症性自己免疫性筋炎が挙げられる。本明細書に記載されている化合物が処置および / または予防に対して有用であり得る他の疾患および障害として、機能亢進性冠循環、微生物感染、がん転移、血栓症、外傷、火傷、脊髄損傷、消化管粘膜障害（例えば、胃炎、潰瘍）、骨粗鬆症、骨関節炎、敗血症性ショック、外傷性ショック、脳卒中、腎炎、アトピー性皮膚炎、凍傷による損傷、成人型呼吸困難症候群、潰瘍性大腸炎、虚血性発作後の糖尿病および再灌流傷害、血管系ステントに伴う再狭窄の予防、および望ましくない血管新生、例えば、腫瘍成長に伴う血管新生に対するものなどが挙げられる。

【 0 2 0 6 】

本明細書で詳細に論じられているように、処置または予防すべき疾患または障害はがんおよび関連する転移であり、固体腫瘍（複数可）を含むがんおよび液体腫瘍（複数可）を含むがんを含む。本開示の化合物および少なくとも 1 つのこのような化合物を含む医薬組成物は、がんを予防および / または処置するための方法において有用であり得る。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの化合物は、転移を処置および / もしくは予防するため、ならびに / またはがん細胞の転移を阻害する（減速させる、遅らせる、または予防する）ために使用することができる。

【 0 2 0 7 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの式（I）の化合物および / または少なくとも 1 つの式（I）の化合物を含む医薬組成物は寛解状態にあるがん患者に投与される。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの式（I）の化合物および / または少なくとも 1 つの式（I）の化合物を含む医薬組成物は、がん患者またはがん生存者において、髓浸潤性リンパ球（「MIL」）を刺激するためにがんワクチンとして投与されることによって、再発を予防する。

【 0 2 0 8 】

一部の実施形態では、がんを処置するおよび / またはがん再発を予防する方法であって、少なくとも 1 つの式（I）の化合物の有効量および / または少なくとも 1 つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含み、投与される式（I）の化合物の量が、患者のMILを末梢血へと動員するのに十分である方法が開示される。

【 0 2 0 9 】

一部の実施形態では、がんを処置するおよび / またはがん再発を予防する方法であって、少なくとも 1 つの式（I）の化合物および / または少なくとも 1 つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を、患者のMILを髄から（例えば、末梢血へと）動員するのに十分な量でドナー患者に投与すること、MILを回収すること（例えば、末梢血からこれらを回収する）、およびMIL細胞集団の少なくとも一部分をドナー患者または別の患者に移植することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、MIL細胞集団は、移植前に *ex vivo* で拡大させる。

10

20

30

40

50

【0210】

一部の実施形態では、がんを予防する方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、患者のMILを骨髄から(例えば、末梢血へと)動員するのに十分な量でドナー患者に投与すること、MILを回収すること(例えば、末梢血からこれらを回収する)、およびMIL細胞集団の少なくとも一部分を対象(例えば、非がん患者、ドナー患者とは異なる形態または種類のがんに罹患している患者など)に移植することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、MIL細胞集団は移植前にex vivoで拡大させる。

【0211】

一部の実施形態では、本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、それを必要とする個体(すなわち、対象、患者)において、がん細胞の転移の発生の可能性を低減させる(すなわち、減少させる)ために使用することができる。本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む組成物は、それを必要とする個体において、がん細胞の骨髄への浸潤の発生の可能性を低減させる(すなわち、減少させる)ために使用することができる。このような処置を必要とする個体(または対象)は、 固形腫瘍(複数可)を含むがんおよび液体腫瘍(複数可)を含むがんを含めたがんと診断された対象を含む。

10

【0212】

がんの非限定的例として、直腸結腸がん、肝臓がん、胃がん、肺がん、脳がん、腎臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、黒色腫、乳がん、および肺腫瘍がんが挙げられる。液体腫瘍は、血液、骨髄、大部分の骨の中心の軟質の、スponジ様組織、およびリンパ節の中に生じる得、白血病(例えば、AML、ALL、CLL、およびCML)、リンパ腫、および骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)を含む。リンパ腫は、リードステルンベルグ細胞と呼ばれる種類の細胞の存在を特徴とするホジキンリンパ腫、および免疫系細胞の大きさ、多様な群のがんを含む非ホジキンリンパ腫を含む。非ホジキンリンパ腫は、緩慢性(ゆっくり増殖する)過程を有するがんと、侵攻性(速く増殖する)過程を有するがんと、そのサブタイプが処置に対して異なる応答するがんとにさらに分割することができる。

20

【0213】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、がんを処置するための1次療法として対象に送達される化学療法および/または放射線療法に対する補助療法として投与することができる。施すことができる化学療法および/または放射線療法は、がんの種類、腫瘍(複数可)の場所、がんのステージ、対象の年齢および性別および全般的な健康状態を含めたいくつかの要因に依存する。医学的技術分野の当業者であれば、必要とする対象に対して適当な化学療法レジメンおよび/または放射線療法レジメンを容易に決定することができる。医学的技術分野の当業者であればまた、本開示の化合物または少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物がいつ対象に投与されるべきか、すなわち、化合物または組成物が、1次化学療法または放射線処置のサイクルの前、これと同時、またはこの後に投与されるかどうかを、前臨床および臨床研究の助けを借りて決定することができる。

30

【0214】

E-セレクチンのリガンドを発現する腫瘍細胞の、その細胞表面上にE-セレクチンを発現する内皮細胞への接着を阻害するための方法であって、内皮細胞を、本開示の少なくとも1つの化合物または少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物と接触させ、これによって、内皮細胞表面上で化合物をE-セレクチンと相互作用させ、腫瘍細胞の内皮細胞への結合を阻害するステップを含む方法もまた本明細書に提供されている。理論に制約されることを望むものではないが、腫瘍細胞の内皮細胞への接着の阻害は、他の器官、血管、リンパ、または骨髄に浸出する腫瘍細胞の能力を有意な方式で減少させて、これによって、転移を減少させる、低減させる、阻害する、または減速させることを含めて、がんの進行を減少させる、低減させる、または阻害する、または減速させることができ

40

50

る。

【0215】

一部の実施形態では、肝臓および／または脾臓の星状細胞の活性化を阻害するための方法が開示され、方法は、少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物および／または少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【0216】

一部の実施形態では、転移した腫瘍細胞の接着を阻害するための方法であって、少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物および／または少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法が開示される。

【0217】

一部の実施形態では、細胞-細胞相互作用および／または細胞と細胞外マトリックスとの間の相互作用を阻害するための方法であって、この細胞-細胞相互作用および細胞-マトリックスは、細胞の表面に見出される炭水化物に結合したガレクチン-3分子により誘導される、方法が開示され、方法は、少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物および／または少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、この細胞は腫瘍細胞であり、そして細胞-細胞相互作用および細胞-マトリックスは、少なくとも1つの腫瘍疾患の発症を担う。

【0218】

一部の実施形態では、ガレクチン-3を発現する腫瘍細胞の成長の速度を低下させるための方法が開示され、方法は、少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物および／または少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、この腫瘍細胞における少なくとも1つのG1/Sサイクリンのレベルが低下する。

【0219】

本明細書に記載されているように、少なくとも1つの本開示の化合物または少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1つの追加の抗がん剤と組み合わせて投与してもよい。化学療法は1種または複数種の化学療法剤を含み得る。例えば、化学療法剤、放射線療法剤、ホスホイノシチド-3キナーゼ(P13K)阻害剤、およびVEGFの阻害剤は、本明細書に記載されている式(Ⅰ)の化合物と組み合わせて使用することができる。P13K阻害剤の非限定的例として、Exelixisにより「XL499」と命名された化合物が挙げられる。VEGF阻害剤の非限定的例として、「cabozantinib」と呼ばれる化合物(これまでXL184として公知)が挙げられる。他の多くの化学療法剤は有機小分子である。当業者により理解されているように、化学療法はまた、協調的に投与される2種またはそれよりも多くの化学療法用分子の併用を指すことができ、これを併用化学療法と呼ぶことができる。多くの化学療法薬がオンコロジー技術で使用されており、これらは、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、植物アルカロイドおよびトポイソメラーゼ阻害剤を含む。

【0220】

本開示の化合物または少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、抗がん剤から独立して機能し得、または、例えば、抗がん剤の有効性を増強することにより抗がん剤と協同して機能し得、または逆もまた同様である。したがって、化学療法薬(複数可)および／もしくは放射線療法で処置するおよび／もしくは処置する予定の対象において、造血幹細胞(HSC)の生存を増強する(すなわち、生存の可能性を増強、促進、改善し、統計的にまたは生物学的に有意な方式で増強する)ならびに／または維持するための方法であって、それぞれが本明細書に記載されているような少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む方法が本明細書に提供される。一部の実施形態では、対象は、化学療法と放射線療法の両方を受けている、および／または受ける予定である。また、対象において、化学療法薬(複数可)および／または放射線療法に対する、造血幹細胞(HSC)の化学感受性および／または放射線感受性をそれぞれ減少させる(すなわち、統計的または生物学的に有意な方式で、減少させる、阻害する、減退させる)ための方法も本明細書に提供される。化学療法および放射線療法の繰り返されるサイクルは、多くの場

10

20

30

40

50

合、骨髄を回復させ、補充する H S C の能力を減退させるため、本明細書に記載されている糖模倣性化合物は、1回より多くのサイクル、例えば、少なくとも2、3、4回またはそれよりも多くのサイクルの化学療法および/または放射線療法を受ける予定の対象に対して有用であり得る。H S C は骨髄中に存在し、免疫系および血液を補充するのに必要とされる細胞を産生する。解剖学的に、骨髄は、骨の内皮洞に隣接している血管性ニッチを含む（例えば、Kielら、Cell 121巻：1109～21頁（2005年）；Sugiyamaら、Immunity、25巻：977～88頁（2006年）；Menendez-Ferrerら、Nature、466巻：829～34頁（2010年）；Butlerら、Cell Stem Cell、6巻：251～64頁（2010年）を参照されたい）。最近の研究は、E-セレクチンがH S C 増殖を促進し、血管性ニッチの重要な構成成分であると記載している（例えば、Winklerら、Nature Medicine、2012年10月21日オンラインで公開；doi:10.1038/nm.2969を参照されたい）。E-セレクチンの欠失または阻害は、化学療法剤または放射線療法で処置したマウスにおいてH S C 生存を増強し、血液好中球の回復を加速した（例えば、Winklerら、上記を参照）。さらに、ガレクチン-3は、造血を妨害し、そして骨髄前駆細胞の最終分化を促進することが、最近報告されている（例えば、Brandら、Cell Tissue Res 346巻：427～37頁（2011年）を参照されたい）。

【0221】

加えて、本開示の少なくとも1つの化合物または少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物の投与は、例えば、療法の毒性を減少させるために、1種または複数種の他の療法と併せて行ってもよい。例えば、療法（例えば、抗がん療法）の副作用と反作用する（少なくとも部分的に）少なくとも1種の緩和剤を投与することができる。回復を促進する、または抗生剤もしくはコルチコステロイドの投与の副作用と反作用する薬剤（化学的または生物学的）はこのような緩和剤の例である。本明細書に記載の少なくとも1つの化合物は、少なくとも1種の追加の抗がん剤または少なくとも1種の緩和剤の投与の前、後、またはこれと同時に投与され、療法の副作用を減少させることができる。投与が同時に行われる場合、組合せは単一の容器または2つの（またはそれよりも多くの）別個の容器から投与することができる。

【0222】

転移すること、内皮細胞に接着すること、または骨髄に浸潤することを防ぐ（すなわち、阻害する、減速させる）ことができるがん細胞（本明細書では腫瘍細胞とも呼ばれる）として、 固形腫瘍および液体腫瘍（血液の悪性腫瘍を含む）の細胞が挙げられる。 固形腫瘍の例は本明細書に記載されており、直腸結腸がん、肝臓がん、胃がん、肺がん、脳がん、腎臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮がん、子宮内膜がん、黒色腫、乳がん、および肺腫瘍がんが挙げられる。液体腫瘍は、血液、骨髄、およびリンパ節で生じ、白血病（例えば、AML、ALL、CLL、およびCML）、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、および骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）が挙げられる。本明細書で使用される場合、がん細胞という用語は、成熟したもの、前駆体、およびがん幹細胞を含む。

【0223】

骨は、がんが原発性腫瘍の場所を一度離れると浸潤する一般的な場所である。一度がんが骨の中に存在するようになると、がんは頻繁に、個体に対する疼痛の原因となる。加えて、影響を受けた特定の骨が骨髄における血液細胞の産生のための供給源である場合、個体は様々な血液細胞に関連した障害を発症し得る。乳房および前立腺がんは、骨に移動する 固形腫瘍の例である。急性骨髄性白血病（AML）および多発性骨髄腫（MM）は、骨に移動する液体腫瘍の例である。骨に移動するがん細胞は通常、骨髄の骨内膜領域に移動する。一度がん細胞が髄内へ浸潤すると、細胞は静止状態となり、化学療法から保護される。本開示の化合物は、骨髄への播種性がん細胞（disseminated cancer cell）の浸潤を遮断することができる。様々な対象が化合物を用いた処置から

10

20

30

40

50

恩恵を受けることができる。このような対象の例として、骨に移動する傾向のあるがん種を有する個体であって、腫瘍が依然として局所的であるか、または腫瘍が散在しているが、骨に未だ浸潤していない、またはこのようながん種を有する個体が寛解状態にあるような個体が挙げられる。

【0224】

本明細書に記載されているE-セレクチンおよびガレクチン-3のヘテロ二機能性アンタゴニスト（例えば、式（I）の化合物）を使用した処置に応答する可能性が最も高いがん患者集団は、E-セレクチンおよびガレクチン-3の作用機序に基づき特定することができる。例えば、S128RのE-セレクチンについて遺伝的多型により決定されるように、高活性E-セレクチンを発現する患者を選択することができる（Alessandrora、Int. J. cancer、121巻：528～535頁、2007年）。加えて、本明細書に記載されている化合物による処置に対する患者はまた、がん関連抗原CA-19-9（Zhengら、World J. Gastroenterol.、7巻：431～434頁、2001年）およびCD65を対象とする抗体により決定されるように、E-セレクチン結合リガンド（シリルLe^aおよびシリルLe^X）の発現の上昇に基づき選択することもできる。加えて、E-セレクチンの類似の炭水化物リガンドを認識する抗体HECA-452およびFH-6もまた、この処置に応答する可能性が最も高いがん患者集団を選択するための診断用アッセイで使用することができる。同様に、患者は、Abbott Laboratories ARCHITECTガレクチン-3アッセイ（これは、血清または血漿中のガレクチン-3を決定して、心不全患者を適切な処置について階層化するために使用され得る）などの診断アッセイによって、血清または血漿中で検出されるガレクチン-3のレベルに基づいて、処置について決定され得る。

10

20

30

【0225】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、細胞を骨髄から末梢血管系および組織に動員するための方法において有用であり得る。本明細書中で論じたように、一部の実施形態では、化合物および組成物は、造血幹細胞および造血前駆細胞を含む造血細胞を動員するのに有用である。一部の実施形態では、化合物は、正常な血液細胞型の動員剤として作用する。一部の実施形態では、薬剤は、成熟白血球（本明細書では白血球とも呼ぶことができる）、例えば、顆粒球（例えば、好中球、好酸球、好塩基球）、リンパ球、および単球を、骨髄または他の免疫細胞区画、例えば、脾臓および肝臓などから動員するための方法において使用される。腫瘍細胞を骨髄から動員するための方法において、本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物を使用するための方法もまた提供される。腫瘍細胞は、がんにおける悪性細胞（例えば、転移性がん細胞である腫瘍細胞、または極めて侵襲性の腫瘍細胞）であってよい。これらの腫瘍細胞は、造血系起源のものであってもよいし、または骨の中に存在する別の起源の悪性細胞であってもよい。

【0226】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物を使用する方法は、造血細胞、例えば、造血幹細胞および前駆細胞など、ならびに白血球（顆粒球を含む、例えば、好中球など）を動員するのに有用であり、これらは、式（I）の化合物の投与を受けた対象から収集され（すなわち、採取、入手する）、後になって、同じ対象（自己ドナー）に戻されるか、または異なる対象（同種異系ドナー）に投与される。造血幹細胞補充および造血幹細胞移植は、本明細書に記載されているようにおよび当技術分野で、いくつかの疾患（がんを含む）を処置するために成功裏に使用されている。例として、幹細胞補充療法または移植は、対象の骨髄除去に続いて行われ、例えば、高用量の化学療法および/または放射線療法の投与と共に生じる。望ましくは、同種異系ドナーは、十分なHLA抗原をレシピエント/対象と共有して、レシピエント（すなわち、造血幹細胞移植を受ける対象）における宿主対移植片疾患の危険性を最小化する。ドナー対象（自己または同種異系の）から造血細胞を得ることは、アフェレーシスまたは白血球除去療法で実施される。潜在的ドナーとそのレシピエントのHLA分類およびアフェレーシスまたは白血球除去療法は臨床

40

50

的技術において慣用的に実施されている方法である。

【0227】

非限定的例として、自己または同種異系の造血幹細胞および前駆細胞は、ある特定のがん、例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫などを有するレシピエント対象を処置するために使用することができる。同種異系の造血幹細胞および前駆細胞は、例えば、急性白血病（例えば、AML、ALL）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；無巨核球症／先天性血小板減少症；再生不良性貧血／不応性貧血；家族性血球貪食性リンパ組織球症；骨髄異形成症候群／他の骨髄異形成障害；大理石骨病；発作性夜行性ヘモグロビン尿症；およびウィスコットオルドリッチ症候群を有するレシピエント対象を例えれば処置するために使用することができる。自己造血幹細胞および前駆細胞に対する例示的な使用は、アミロイドーシス；胚細胞腫瘍（例えば、精巣がん）；または 固形腫瘍を有するレシピエント対象を処置することを含む。同種異系造血幹細胞の移植もまた、 固形腫瘍の処置における使用について調査されてきた（例えば、Uenoら、Blood、102巻：3829～36頁（2003年）を参照されたい）。

10

【0228】

本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、対象は末梢性造血細胞のドナーではなく、対象における造血細胞の動員が臨床的利点をもたらす疾患、障害、または状態を有する。別の言い方をすれば、この臨床的状況は自己の造血細胞置換に類似しているが、例えば骨髄破壊療法を受ける対象において行われるように、動員される造血細胞を取り出し、後の時点で同じ対象に戻されるのではない。したがって、少なくとも1つの式（I）化合物を投与することによって、造血細胞、例えば、造血幹細胞および前駆細胞ならびに白血球（好中球などの顆粒球を含む）などを動員するための方法が提供される。造血幹細胞および前駆細胞の動員は、炎症状態を処置するのにまたは組織修復もしくは創傷治癒に有用であり得る。例えば、Mimeaultら、Clin. Pharmacol. Therapeutics、82巻：252～64頁（2007年）を参照されたい。

20

【0229】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法は、対象において造血白血球（白血球）を動員するのに有用であり、この方法は、白血球、例えば、好中球、好酸球、リンパ球、単球、好塩基球などの増加が臨床的利点をもたらす疾患、障害、および状態の処置において使用することができる。例えば、がん患者に対して、式（I）の化合物は、化学療法または放射線療法から生じる造血の欠乏を埋め合わせるために好中球の産生を刺激するのに有益である。処置すべき他の疾患、障害、および状態は、感染性疾患および関連する状態、例えば、敗血症などを含む。少なくとも1つの式（I）の化合物が投与される対象がドナーである場合、造血機能の減少、免疫機能の減少、好中球カウント数の減少、好中球動員の減少、激しい慢性好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、貧血、および後天性免疫不全症候群を有するレシピエント対象に投与するために好中球を収集することができる。成熟白血球の動員は、例えば、肝移植、心筋梗塞または四肢虚血の後に、組織修復を改善または促進するのに、ならびに血管傷害および組織損傷を最小化または予防するのに、対象において有用であり得る。例えば、Pelus、Curr. Opin. Hematol.、15巻：285～92頁（2008年）；Lemoliら、Haematology、93巻：321～24頁（2008年）を参照されたい。

30

【0230】

式（I）の化合物は、造血細胞を動員する1種または複数種の他の薬剤と組み合わせて使用することができる。このような薬剤として、例えば、G-CSF；AMD3100または他のCXCR4アンタゴニスト；GRO-（CXCL2）およびN末端4-アミノ短縮型（SB-251353）；IL-8SDF-1ペプチド類似体、CTCE-0021およびCTCE-0214；ならびにSDF1類似体、Met-SDF-1（例えば、Pelus、上記およびその中に引用された参考文献を参照されたい）が挙げられる。一部の実施形態では、式（I）の化合物は、例えば、式（I）の化合物の非存在下で必要とされる用量よりも低い用量のG-CSFまたはAMD3100の投与を可能にし得る。

40

50

当技術分野で使用されている他の動員剤と共に投与することができる。別の動員剤（複数可）と組み合わせて式（I）の化合物を投与するための適当な治療的レジメンは、臨床的技術分野の当業者により容易に決定することができる。

【0231】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、粘膜炎を予防および／または処置するための方法において有用であり得る。一部の実施形態では、化合物または組成物を対象に投与することによって、それを必要とする対象において粘膜炎の発症の可能性を低減させるための、本明細書に記載されている方法において、少なくとも1種の式（I）の化合物および／または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を使用することができる。一部の実施形態では、粘膜炎は、口粘膜炎、食道粘膜炎、および消化管粘膜炎（gastrointestinal mucositis）から選択される。一部の実施形態では、粘膜炎は消化管粘膜炎（alimentary mucositis）である。

【0232】

療法を受けているすべてのがん患者のおよそ半分はある程度の粘膜炎に罹患していると考えられている。粘膜炎は、例えば、頭頸部腫瘍に対して放射線療法で処置した実質的にすべての患者、消化管に沿って放射線を受けたすべての患者、ならびに他の場所の腫瘍（例えば、白血病またはリンパ腫）に対して放射線療法および／または化学療法に供されたもののおよそ40%に生じると考えられている。例えば、幹細胞または骨髄移植に備えるためなど、骨髄除去の目的で、高用量の化学療法および／または照射で処置した患者において大いに広まっているとも考えられている。本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、がんに罹患している対象において、粘膜炎を処置および／または予防するための方法に有用であり得る。一部の実施形態では、対象は、頭頸部がん、乳がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がん、リンパ系がん、白血病性がん、および／または消化器がんから選択されるがんに罹患している。一部の実施形態では、粘膜炎は放射線療法および／または化学療法に伴う。一部の実施形態では、化学療法は、白金、シスプラチニン、カルボプラチニン、オキサリプラチニン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、アザチオプリン、メルカブトプリン、ビンクリスチニン、ビンプラスチニン、ビノレルビン、ビンデシン、エトポシド、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、5-フルオロウラシル（5-FU）、ロイコボリン、メトトレキサート、ゲムシタビン、タキサン、ロイコボリン、マイトマイシンC、テガフル・ウラシル、イダルビシン、フルダラビン、ミトキサントロン、イホスファミドおよびドキソルビシンから選択される少なくとも1種の化合物の治療有効量を投与することを含む。

【0233】

一部の実施形態では、本方法は、少なくとも1種のMMP阻害剤、炎症性サイトカイン阻害剤、肥満細胞阻害剤、NSAID、NO阻害剤、または抗菌化合物の治療有効量を投与することをさらに含む。

【0234】

一部の実施形態では、本方法は、ベラフェルミンおよび／またはパリフェルミンの治療有効量を投与することをさらに含む。

【0235】

一部の実施形態では、本方法は、Davant（登録商標）、マンノース、および／またはガラクトースの治療有効量を投与することをさらに含む。

【0236】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、血栓症を処置および／または予防するための方法において有用であり得る。本明細書に記載されているように、血栓の形成を阻害するまたは血栓が形成される率を阻害するための方法が提供される。したがって、これらの方法は、血栓症を予防するために（すなわち、統計的にまたは臨床的に有意な方式で、血栓の発症の可能性を減少または低減させる）使用する

10

20

30

40

50

ことができる。

【0237】

血栓形成は乳児、小児、十代の若者および成人に生じ得る。ある個体は、血栓症に対する遺伝的素因を有し得る。血栓症は、例えば、医学的状態（例えば、がんまたは妊娠など）、医療処置（例えば、手術など）または環境条件（例えば、長期の不動など）により開始し得る。血栓形成に対するリスクがある他の個体として、これまでに血栓が生じたことがある個体が挙げられる。

【0238】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、血栓症になった、または血栓性の事象を生じるリスクがある個体を処置するための方法において有用であり得る。このような個体は、出血の危険性を有することも、または有さないこともある。一部の実施形態では、個体は出血の危険性を有する。一部の実施形態では、血栓症は静脈血栓塞栓症（VTE）である。VTEは深部静脈血栓症および肺塞栓症を引き起こす。低分子量（LMW）ヘパリンはVTEの予防および処置のための現在主力の療法である。しかし、多くの状況において、LMWヘパリンの使用は禁忌である。LMWヘパリンは公知の抗凝固剤であり、対照出血時間よりも4倍長い時間にわたり凝結を遅らせる。手術を受ける患者、血小板減少症を有する患者、脳卒中の病歴がある患者、および多くのがん患者は、出血の危険性によりヘパリンの投与を回避すべきである。対照的に、式（I）の化合物の投与は、凝結の時間を、LMWヘパリンが投与された場合に生じる時間と比べて顕著に減少させ、よって、LMWヘパリンと比較して出血時間の減少において著しい改善をもたらす。したがって、本明細書に記載されている化合物および医薬組成物は、出血の危険性が高くない患者を処置するのに有用であり得るばかりでなく、出血の危険性が著しく、抗凝固剤特性を有する抗血栓剤（例えば、LMWヘパリンなど）の使用が禁忌である場合にも有用であり得る。

10

【0239】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1種の追加の抗血栓剤と組み合わせて投与することができる。本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、抗血栓剤から独立して機能し得、または少なくとも1種の抗血栓剤と協同して機能し得る。加えて、化合物または組成物のうちの1種または複数種の投与は、例えば、療法の毒性を減少させるための1種または複数種の他の療法と併せて行ってもよい。例えば、療法の副作用に反作用する（少なくとも部分的に）少なくとも1種の緩和剤を投与することができる。回復を促進するおよび/または抗生剤もしくはコルチコステロイドの投与の副作用と反作用する薬剤（化学的または生物学的）はこのような緩和剤の例である。本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1種の追加の抗血栓剤または療法の副作用を減少させる少なくとも1種の緩和剤の投与の前、後、またはこれと同時に投与することができる。投与が同時に行われる場合、組合せは単一の容器または2つの（またはそれよりも多くの）別個の容器から投与することができる。

20

30

【0240】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1種の心血管疾患、障害および/または状態を処置および/または予防するのに有用であり得る。心血管疾患の非限定的例として、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、心筋虚血、冠動脈狭窄（冠状動脈の閉塞）、慢性心血管および/または動脈炎症、急性心血管および/または動脈炎症、高コレステロール血症、再狭窄（血管内腔の狭小化）、不整脈、血栓症、高脂血症、高血圧、異リポタンパク質血症、狭心症（心臓の胸痛）、ならびに心血管疾患（例えば、心筋梗塞または心筋虚血）による血管系合併症が挙げられる。

40

【0241】

一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物は、対象における急性心血管事象の前または後で投与することができる。一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および

50

/ または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、対象における心血管疾患、障害および / または状態の発症または診断の前または後で投与することができる。一部の実施形態では、急性心血管事象は心筋梗塞である。

【 0 2 4 2 】

一部の実施形態では、アテローム性動脈硬化症の処置および / または予防のための方法であって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。アテローム性動脈硬化症とは一般的に動脈血管の疾患を言う。本明細書で使用される場合、「アテローム性動脈硬化症」は、これらに限定されないが、対象における少なくとも 1 つのアテローム性動脈硬化性plaquesの形成前または形成後の慢性および / または急性アテローム硬化型炎症を含む。アテローム性動脈硬化症はまた、これらに限定されないが、慢性進行性アテローム性動脈硬化症および / またはアテローム硬化型炎症も含む。アテローム性動脈硬化症はまた、これらに限定されないが、対象における急性血管系事象（例えば、心筋梗塞など）の後の急性アテローム性動脈硬化症および / またはアテローム硬化型炎症も含む。

【 0 2 4 3 】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、対象において、少なくとも 1 つのアテローム性動脈硬化性plaques、病变またはアテロームの形成前または形成後に投与することができる。

【 0 2 4 4 】

一部の実施形態では、対象内の少なくとも 1 つのアテローム性動脈硬化性plaquesの形成、進行、不安定化および / または断裂が減少する。

【 0 2 4 5 】

アテローム性動脈硬化性plaquesは、安定しているまたは不安定である（すなわち、不安定化しやすい）と特徴づけることができる。不安定なアテローム性動脈硬化性plaquesは、破壊または断裂されやすいことがあり、これによって、血栓形成性物質（すなわち、血栓）（例えば、コラーゲン）が血液循環へと曝露される。これによって、局所動脈または末端動脈内の血液流入の遮断（虚血）が生じる可能性があり、これは、心血管合併症、例えば、心筋梗塞（MI）などをもたらし得る。

【 0 2 4 6 】

アテローム性動脈硬化性plaquesの不安定化は多くの機序を介して生じ得る。このような機序の非限定的例として、内膜を覆う単層を形成する内皮細胞の表面浸食、アテローム性動脈硬化性plaquesを形成するミクロ血管の破壊、アテローム性動脈硬化性plaquesの線維性被膜の断裂（すなわち、破断）、線維性被膜の薄化または減退（よって、断裂されやすくなる）、および不安定化を媒介する炎症性因子の存在または増加が挙げられる（Lieber P.、Nature、420巻：868～874頁（2002年））。

【 0 2 4 7 】

不安定化を媒介する炎症性因子の非限定的例は炎症細胞の存在である。アテローム性動脈硬化症の進行は、アテローム性動脈硬化性plaquesに集められた炎症性骨髄性細胞の全身的増加を伴い得る。（Murphy, A. J. ら、J. Clin. Invest.、121巻：4138～4149頁（2011年）；Averill, L. E. ら、Am. J. Pathol.、135巻：369～377頁（1989年）；Feldman, D. L. ら、Arterioscler. Thromb.、11巻：985～994頁（1991年）；Swirski, F. K. ら、J. Clin. Invest.、117巻：195～205頁（2007年））。炎症性骨髄性細胞の存在は安定したplaquesに有害であり得る（Llodra, J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、101巻：11779～11784頁（2004年））。

【 0 2 4 8 】

一部の実施形態では、対象内の少なくとも 1 つのアテローム性動脈硬化性plaquesの安

10

20

30

40

50

定性は増加する。アテローム性動脈硬化性プラーク（すなわち、安定した表現型）の安定的特徴の非限定的例として、アテローム性動脈硬化性プラークのより小さなプラークサイズ、壊死性コアサイズ（例えば、壊死性コア領域により測定）の減少（すなわち、低減、減弱、より小さくなる）、およびより厚い線維性被膜が挙げられる（例えば、Moore K. J. ら、Cell 145巻：341～355頁（2011年）を参照されたい）。

【0249】

一部の実施形態では、対象内の少なくとも1つのアテローム性動脈硬化性プラークのサイズは低減する。一部の実施形態では、対象内の少なくとも1つのアテローム性動脈硬化性プラークの壊死性コアサイズは低減する。一部の実施形態では、対象内の少なくとも1つのアテローム性動脈硬化性プラークの線維性被膜の厚さは増加する。

10

【0250】

一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物の有効量の投与は、対象内の造血幹細胞および/または前駆細胞の髄外増殖のレベルを減少させる。一部の実施形態では、造血幹細胞および/または前駆細胞の髄外増殖は、脾臓および/または肝臓において減少する。造血幹細胞および/または前駆細胞の髄外増殖の非限定的例として、髄外造血および髄外骨髓造血が挙げられる。

【0251】

一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物の有効量の投与は、対象内の少なくとも1つのアテローム性動脈硬化性プラークへの骨髓性細胞の動員および/または浸潤を減少させる。骨髓性細胞の非限定的例として、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、樹状細胞、および巨核球および血小板が挙げられる。

20

【0252】

一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物は、血管形成術、ステント手術、アテローム切除術、バイパス手術、または他の血管補正技術の後に投与される。

【0253】

一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物は、血管形成術、ステント手術、アテローム切除術、バイパス手術、または他の血管補正技術の前に投与される。

30

【0254】

一部の実施形態では、心筋梗塞の処置および予防のための方法であって、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。一部の実施形態では、対象はこれまでに心筋梗塞に罹患したことがある。一部の実施形態では、式（I）の化合物は、対象における心筋梗塞の発症前に投与することができる。一部の実施形態では、式（I）の化合物は、対象における最初のまたはその後の心筋梗塞の発症後に投与することができる。

【0255】

一部の実施形態では、少なくとも1つの式（I）の化合物および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物は、対象が心筋梗塞に罹患して1日以内、対象が心筋梗塞に罹患して1週間以内、対象が心筋梗塞に罹患して2週間以内、対象が心筋梗塞に罹患して3週間以内、対象が心筋梗塞に罹患して4週間以内、対象が心筋梗塞に罹患して8週間以内、または対象が心筋梗塞に罹患して12週間以内に対象に投与される。

40

【0256】

一部の実施形態では、鎌状赤血球症またはそれに伴う合併症の処置のための方法であって、少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量および/または少なくとも1つの式（I）の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

50

【0257】

一部の実施形態では、血流閉塞発作またはそれに伴う合併症の処置および予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および/または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【0258】

一部の実施形態では、病的血管新生の処置および/または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量および/または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

10

【0259】

一部の実施形態では、眼における病的血管新生である。病的血管新生に関連する眼の疾患、障害、または状態の例としては、加齢性黄斑変性、眼ヒストプラズマ症候群、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、病的近視、網膜色素線条症、突発性障害、脈絡膜炎、脈絡膜破裂、重層脈絡膜母斑(overlying choroid nevi)、移植片拒絶、単純ヘルペス角膜炎、リーシュマニア症、オンコセルカ症、眼乾燥症候群などの特定の炎症性疾患、および眼(例えば、角膜)への外傷が挙げられる。

【0260】

一部の実施形態では、本開示は、がんを有する患者における、病的血管新生の処置および予防のための方法に関する。

20

【0261】

一部の実施形態では、てんかん症候群の処置および/または予防のための方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。てんかん症候群の例としては、てんかん、ラスマッセン症候群およびウェスト症候群が挙げられる。多系統障害であるが、一次障害がてんかんを含めた神経学的影響から生じる、他の症候群は、本発明の目的で、てんかん症候群とみなされる。このような症候群の一例は、結節硬化症候群である。

【0262】

本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1つの追加の鎮痙剤(例えば、アセタゾラミド、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸エステル(eslicarbazepine acetate)、エトスクシミド、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、ルフィナミド、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン(tiagabine)、トピラマート、ビガバトリン(vigabatrin)、ゾニサミド)と組み合わせて投与してもよい。本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、鎮痙剤とは独立して機能し得るか、または少なくとも1つの鎮痙剤と共同して機能し得る。さらに、化合物または組成物のうちの1つまたはそれより多くの投与は、例えば、治療の毒性を低下させるために、1つまたはそれより多くの他の治療と組み合わせられ得る。例えば、治療の副作用と(少なくとも部分的に)反作用するための少なくとも1つの緩和剤が投与され得る。例えば、欲求の回復もしくは増強を促進するか、または恶心もしくは疲労と反作用する、少なくとも1つの薬剤(化学的または生物学的)は、このような薬剤の例である。本開示の化合物および少なくとも1つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1種の追加の抗血栓剤または療法の副作用を減少させる少なくとも1種の緩和剤の投与の前、後、またはこれと同時に投与することができる。投与が同時に行われる場合、組合せは単一の容器または2つの(またはそれよりも多くの)別個の容器から投与することができる。

30

【0263】

一部の実施形態では、神経変性疾患の処置および/または予防のための方法であって、

40

50

少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。神経変性疾患の例としては、パーキンソン病、レビー小体型痴呆、純粋自律神経不全症 (P A F) 、アルツハイマー病、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、I 型 (成人神経軸索ジストロフィまたはハレルフォルデン - シュバッツ症候群とも称される) 、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、多系統萎縮症 (シャイ - ドレーガー症候群、線条体黒質変性症、およびオリーブ橋小脳萎縮が挙げられる) 、ならびに脳卒中、多発性硬化症、てんかんおよび乳児型神経軸索ジストロフィから選択されるものなどが挙げられる。

【 0 2 6 4 】

一部の実施形態では、 - シヌクレイノバチの処置および / または予防のための方法 10 であって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。 - シヌクレイノバチの例としては、パーキンソン病、レビー小体型痴呆、純粋自律神経不全症 (P A F) 、アルツハイマー病、脳の鉄蓄積を伴う神経変性、I 型 (成人神経軸索ジストロフィまたはハレルフォルデン - シュバッツ症候群とも称される) 、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、多系統萎縮症 (シャイ - ドレーガー症候群、線条体黒質変性症、およびオリーブ橋小脳萎縮が挙げられる) 、ならびに脳卒中、多発性硬化症、てんかんおよび乳児型神経軸索ジストロフィから選択されるものなどが挙げられる。

【 0 2 6 5 】

本開示の化合物および少なくとも 1 つのこのような化合物を含む医薬組成物は、神経変性またはその症状の処置のための、少なくとも 1 つの追加の薬剤 (例えば、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、レボドパ、カルビドパ、ドパミンアゴニスト、C O M T 阻害剤、M A O 阻害剤、抗コリン作用剤、コルチコステロイド、インター 20 フェロン、オクレリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、テリフルノミド (t e r i f l u n o m i d e) 、ナタリズマブ、アレムツズマブ、ミトキサントロン、リルゾール、エダラボン) と組み合わせて投与してもよい。本開示の化合物および少なくとも 1 つのこのような化合物を含む医薬組成物は、神経変性またはその症状の処置のための、少なくとも 1 つの追加の薬剤の投与の前、後、またはこれと同時に投与することができる。投与が同時に行われる場合、組合せは単一の容器または 2 つの (またはそれよりも多くの) 別個の容器から投与することができる。

【 0 2 6 6 】

一部の実施形態では、線維化疾患または状態の処置および予防のための方法であって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量および / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。線維化疾患および状態の例としては、関節リウマチ、狼瘡、病原性線維症、線維化疾患、心臓病、M I 後の心臓リモデリング、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A S H) 、突発性肺線維症 (I P F) 、血栓症に関連する線維症、黄斑変性に関連する線維症、線維症の病巣 (日本住血吸虫感染後に形成されるものなど) 、放射線損傷、自己免疫疾患、ライム病、化学療法により誘導される線維症、H I V または感染により誘導される巣状硬化症、40 脊椎の外科手術の瘢痕化に起因する腰椎疼痛症候群 (f a i l e d b a c k s y n d r o m e) 、腹部癒着術後瘢痕化、線維性囊胞形成、脊髄損傷後の線維症、外科手術により誘導される線維症、粘膜線維症、透析により引き起こされる腹膜線維症、アダリムマブ関連肺線維症、および腎原発性線維性皮膚障害から選択されるものなどが挙げられる。

【 0 2 6 7 】

一部の実施形態では、線維症は、アルコール、薬物、または化学的に誘導される肝硬変症、虚血 - 肝臓移植後の再灌流障害、壊死性肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、および非アルコール性脂肪性肝炎が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、肝臓の線維症である。

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、線維症は、増殖性および硬化性の糸球体腎炎、腎原発性線維性皮膚障害、糖尿病性腎症、腎臓尿細管線維症 (renal tubulo interstitial fibrosis)、ならびに巣状分節状糸球体硬化症が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、腎臓の線維症である。

【0269】

一部の実施形態では、線維症は、肺間質線維症、サルコイドーシス、肺線維症、突発性肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、びまん性肺胞損傷疾患、肺高血圧症、新生児気管支肺形成異常、慢性喘息、および気腫が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、肺の線維症である。肺線維症を表す数個のサブネームまたは同義語が存在し、特発性線維化肺胞炎 (cryptogenic fibrosing alveolitis)、びまん性間質性線維症 (diffuse interstitial fibrosis)、突発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonitis)、ハマン-リッチ症候群、珪肺症、石綿沈着症、ベリリウム症、炭坑労働者の塵肺症、炭鉱夫塵肺、坑夫喘息、炭粉症、炭粉珪肺症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0270】

一部の実施形態では、線維症は、心筋線維症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈再狭窄、うつ血性心筋症、心不全、および他の虚血後状態が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、心臓または心膜の線維症である。

【0271】

一部の実施形態では、線維症は、黄斑変性、グレーヴズ病の眼球突出症、増殖性硝子体網膜症、前囊白内障、角膜線維症、外科手術に起因する角膜瘢痕、トラベクレクトミーにより誘導される線維症、進行性網膜下線維症、多発性肉芽腫性脈絡網膜炎、広角緑内障線維柱帯切開術 (wide angle glaucoma trabeculotomy) に起因する線維症、および他の眼の線維症が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、眼の線維症である。

【0272】

一部の実施形態では、線維症は、グリア性瘢痕が挙げられるがこれに限定されない状態から生じる、脳の線維症である。

【0273】

一部の実施形態では、線維症は、デュピュイトラン拘縮、強皮症、ケロイド瘢痕化、乾癬、火傷に起因する過形成性瘢痕化、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、および脊髄損傷により引き起こされる偽強皮症 (pseudoscleroderma) が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、皮膚の線維症である。

【0274】

一部の実施形態では、線維症は、口または食道、脾臓、胃腸管、乳房、骨、骨髄、泌尿生殖器系が挙げられるがこれらに限定されない、組織の線維症である。

【0275】

「処置する」および「処置」という用語は、当業者であれば理解しているように、対象の疾患、障害、および / または状態の医学的対応を含む (例えば、*Stedman's Medical Dictionary* を参照されたい)。一般的に、適当な用量および処置レジメンは、本開示の化合物の少なくとも 1 つを、療法的および / または防止的利益を得るために十分な量で提供する。療法的処置と防止または予防手段との両方に対して、療法的および / または防止的利益として、例えば、臨床成績の改善が挙げられ、その目的は所望しない生理学的变化もしくは障害を予防もしくは減速もしくは軽くすること、またはこのような障害の拡大もしくは重症度を予防もしくは減速もしくは軽くすることである。本明細書中で論じたように、対象を処置することから得られる有益なまたは所望の臨床結果として、これらに限定されないが、処置すべき疾患、状態、および / もしくは障害から生じるもしくはこれらに伴う症状の寛解、軽くすること、もしくは軽減；症状の発症の低減；生活の質の改善；疾患を患っていない状態の延長 (すなわち、それに基づいて疾患の診

10

20

30

40

50

断がなされる、対象が提示する症状の可能性または傾向を低減させる) ; 疾患範囲の減退 ; 疾患状態の安定化(すなわち、悪化させない) ; 疾患進行の遅延もしくは減速 ; 病態の回復もしくは緩和 ; および寛解(部分的または全部)、(検出可能または検出不能であろうと) ; ならびに / または全生存期間が挙げられる。「処置」は対象が処置を受けていなかつた場合、予想された生存と比較した延命を含むことができる。

【0276】

本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、対象はヒトである。本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、対象は非ヒト動物である。処置され得る非ヒト動物として、哺乳動物、例えば、非ヒト靈長類(例えば、サル、チンパンジー、ゴリラなど)、げっ歯類(例えば、ラット、マウス、アレチネズミ、ハムスター、ケナガイタチ、ウサギ)、ウサギ目の動物、ブタ(swine)(例えば、ブタ(pig)、小型ブタ(pig))、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ属、および他の飼い慣らした動物、農場動物、および動物園の動物が挙げられる。

10

【0277】

E - セレクチンおよび / またはガレクチン - 3 の活性を阻害することにより処置可能な疾患、障害、および / または状態の処置および / または予防における本開示の化合物の有効性は、当業者により容易に決定することができる。適当な投与計画の決定および調整(例えば、1用量当たりの化合物の量ならびに / または投与回数および投与頻度を調整すること)はまた、関連技術分野の当業者により容易に実施され得る。健康診断、評価および臨床症状のモニタリング、ならびに本明細書に記載されている分析試験および方法の性能を含めた診断法の一つまたは任意の組合せを対象の健康状態のモニタリングに使用することができる。

20

【0278】

少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物もまた本明細書に提供されている。一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1つの追加の薬学的に許容される成分をさらに含む。

【0279】

医薬組成物では、本開示の化合物いずれか1つもしくはそれより多くは、塩などの薬学的に許容される誘導体の形態で投与することができ、ならびに / またはそれもしくはそれらはまた、単独でおよび / もしくは適当に結合させて、および他の薬学的活性のある化合物と組み合わせて使用することができる。

30

【0280】

有効量または治療有効量とは、単一用量としてまたは一連の用量の一部として対象に投与した場合に少なくとも1つの治療上の効果をもたらすのに有効である、少なくとも1種の本開示の化合物、あるいは、少なくとも1種のそのような化合物を含む医薬組成物の量を指す。最適な用量は一般的に、実験モデルおよび / または治験を使用して決定することができる。本明細書に記載されている治療剤のそれぞれ(予防的利点のために投与した場合を含む)に対する前臨床および臨床研究のデザインおよび実施は、十分に関連技術分野の当業者の範囲内である。治療剤に最適な用量は、対象の体質量、体重、および / または血液量に依存し得る。一般的には、ある用量で存在する、本明細書に記載されているような式(I)の少なくとも1種の化合物の量は、対象の体重1kg当たり約0.1mg ~ 約100mgの範囲であり得る。有効な治療を提供するのに十分な最小用量が一部の実施形態において使用され得る。対象は一般的に、処置されているかまたは予防されている疾患、障害、および / または状態に対して適切なアッセイを使用して治療上の有効性についてモニターすることができ、このアッセイは当業者にはよく知られており、本明細書に記載されている。対象に投与する化合物のレベルは、対象由来の生物学的流体中、例えば、血液、血液画分(例えば、血清)中、および / または尿中、および / または他の生物学的試料中の化合物(または化合物の代謝物)のレベルを測定することによってモニターすることができる。化合物、またはその代謝物を検出するために当技術分野で実施されているいのちの方法も、治療的レジメンの経過中に化合物のレベルを測定するために使用すること

40

50

ができる。

【0281】

本明細書に記載されている化合物の用量は、対象の状態、すなわち、疾患の段階、疾患により引き起こされた症状の重症度、全般的な健康状態、ならびに年齢、性別、および体重、ならびに医学的技術分野の当業者には明らかな他の要素に依存し得る。同様に、疾患、障害および/または状態を処置するための治療剤の用量は、医学的技術分野の当業者により理解されているパラメーターに従い決定することができる。

【0282】

医薬組成物は、処置すべき疾患、障害および/または状態に対して任意の適当な方式で、医学的技術分野の当業者により決定された通りに投与され得る。適当な用量ならびに投与の適切な継続時間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、活性成分の特定の形態、および投与方法を含めた、本明細書中で論じられたような要素により決定される。一般的に、適当な用量（または有効用量）および処置レジメンは、本明細書に記載されている組成物（複数可）を、治療上および/または予防上の利点（例えば、改善された臨床での転帰、例えば、より頻繁な、完全もしくは部分的な寛解、または疾患を患っていないおよび/もしくは全生存期間の延長、または症状の重症度を低下させること、または上に詳細に記載されている他の利点）を提供するのに十分な量で提供される。

10

【0283】

本明細書に記載されている医薬組成物は、化合物の有効量を効果的に送達するいくつかの経路のうちのいずれか一つにより、それを必要とする対象に投与され得る。適切な投与経路の非限定的な例として、局所的、経口、鼻、膿腔内、経腸、口腔、舌下、経皮的、直腸、経膣、眼内、結膜下、舌下、および非経口投与（これらは、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、空洞内、道内（*intrametal*）、および尿道内への注射および/または点滴を含む）などが挙げられる。

20

【0284】

本明細書に記載されている医薬組成物は、例えば、無菌の水性溶液であっても、水性懸濁物であっても、水性乳濁液であっても、無菌の非水性溶液であっても、非水性懸濁物であっても、非水性乳濁液であってもよく、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤（すなわち、活性成分の活性を妨げない無毒性材料）をさらに含んでもよい。このような組成物は、例えば、固体、液体、またはガス（エアゾール）の形態であってよい。あるいは、本明細書に記載されている組成物は、凍結乾燥物として製剤化してもよいか、または本明細書に記載されている化合物は、当技術分野で公知の技術を使用してリポソーム内に封入されてもよい。医薬組成物は、少なくとも1種の追加の薬学的に許容される成分をさらに含んでもよく、これは生物学的に活性であっても不活性であってもよい。このような成分の非限定的な例として、緩衝液（例えば、中性緩衝化食塩水またはリン酸緩衝食塩水）、炭水化物（例えば、グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン）、マンニトール、タンパク質、ポリペプチド、アミノ酸（例えば、グリシン）、抗酸化剤、キレート剤（例えば、EDTAおよびグルタチオン）、安定剤、色素、香味剤、懸濁化剤および保存剤が挙げられる。

30

【0285】

組成物における使用のための、当業者に公知の任意の適切な賦形剤または担体を、本明細書に記載されている組成物において利用することができる。治療的使用のための賦形剤は周知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21版、Mack Pub. Co.、Easton, PA (2005年))に記載されている。一般的に、賦形剤の種類は、投与形式、ならびに活性成分（複数可）の化学組成に基づいて選択され得る。組成物は、特定の投与形式用に製剤化することができる。非経口投与に対して、医薬組成物は、水、生理食塩水、アルコール、脂肪、ワックス、および緩衝剤をさらに含んでもよい。経口投与に対して、医薬組成物は、例えば、前記の成分、賦形剤および担体の任意のものから選択される少なくとも1種の成分、例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステア

40

50

リン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、カオリン、グリセリン、デンプンデキストリン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、グルコース、スクロースおよび炭酸マグネシウムなどをさらに含んでもよい。

【0286】

医薬組成物（例えば、経口投与または注射による送達に対して）は液体の形態であつてよい。液体組成物は、例えば、少なくとも1種の以下のものを含み得る：無菌の希釈剤、例えば、注射用水、食塩水溶液（例えば、生理食塩水を含む）、リングル溶液、等張性塩化ナトリウム、溶媒または懸濁媒（suspension medium）としての役目を果たすことができる不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤；抗酸化剤；キレート剤；緩衝液および張度調整のための剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロースなど。非経口の調製物は、ガラスまたはプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投与用バイアルの中に封入することができる。一部の実施形態では、医薬組成物は、生理食塩水を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は注射用組成物、一部の実施形態では、注射用組成物は無菌である。

【0287】

経口製剤に対して、本開示の化合物のうちの少なくとも1種を、単独で、あるいは、錠剤、散剤、顆粒剤および／またはカプセル剤を作製するのに適当な少なくとも1種の添加物、例えば、任意の1種もしくは複数種の従来の添加物、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、着色剤、および香味剤と組み合わせて使用することができる。医薬組成物は、胃の環境の低いpHからの活性成分の保護および／または腸溶コーティングを提供し得る少なくとも1種の緩衝剤を含むように製剤化され得る。医薬組成物は、経口送達用に、少なくとも1種の香味剤を用いて、例えば、液体、固体もしくは半固体製剤で、かつ／または腸溶コーティングを用いて、製剤化することができる。

【0288】

経口用製剤は、ゼラチンカプセル剤として提供され得、このゼラチンカプセル剤は、粉末状担体と共に活性化合物または生物学的化合物を含有することができる。同様の担体および希釈剤を使用して、圧縮錠を作製することができる。錠剤およびカプセル剤は、ある期間にわたる活性成分の連続放出を得るための持続放出製品として製造され得る。圧縮錠は、いずれの不快な味覚も遮蔽し、錠剤を大気から保護するために糖コーティングもしくはフィルムコーティングされ得るか、または、消化管内で選択的に崩壊するように腸溶コーティングされ得る。

【0289】

医薬組成物は、持続放出または緩徐放出するように製剤化され得る。このような組成物は一般的に周知の技術を使用して調製され得、例えば、口腔、直腸または皮下への埋込み、または所望のターゲット部位での埋込みにより投与され得る。持続放出製剤は、担体マトリックス中に分散した活性のある治療剤を含有することができ、そして／または速度制御膜に取り囲まれたリザーバー内に含有され得る。このような製剤内で使用するための賦形剤は生体適合性であり、それは、生分解性であつてよい。製剤は、比較的一定のレベルの活性成分の放出を提供し得る。持続放出製剤内に含有される活性のある治療剤の量は、埋込みの部位、放出の速度および予想される継続時間、ならびに処置または予防する状態の性質に依存する。

【0290】

本明細書に記載されている医薬組成物は、様々な基剤、例えば、乳化基剤または水溶性基剤などと混合することによって坐剤として製剤化され得る。医薬組成物は、吸入によって投与されるエアゾール製剤として調製されてもよい。医薬組成物は、加圧した、許容される噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などへと製剤化されてもよい。

【0291】

10

20

30

40

50

本開示の化合物およびこれらの化合物を含む医薬組成物を、局所的に（例えば、経皮的投与により）投与してもよい。局所的製剤は、経皮的パッチ剤、軟膏剤、ペースト剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤などの形態であってよい。局所的製剤は、浸透剤もしくは強化剤（透過促進剤とも呼ばれる）、増粘剤、希釈剤、乳化剤、分散助剤、または結合剤のうちの1種または複数種を含み得る。物理的浸透促進剤は、例えば、イオントホーリシスなどの電気泳動技法、超音波（または「音波泳動法」）の使用などを含む。化学的浸透促進剤は、治療剤の投与前、投与と同時、または投与直後のいずれかに投与される剤であり、皮膚、特に角質層の透過性を増加させて、皮膚を通しての薬物の浸透の向上を提供する。追加的な化学的および物理的浸透促進剤は、例えば、Transdermal Delivery of Drugs、A. F. Kydonieus（編）1987年、C.R. L. Press；Percutaneous Penetration Enhancers、Smithら編（CRC Press、1995年）；Lennerasら、J. P. harm. Pharmacol. 54巻：499～508頁（2002年）；Karan deら、Pharm. Res.、19巻：655～60頁（2002年）；Vaddiら、Int. J. Pharm.、91巻：1639～51頁（2002年）；Venturaら、J. Drug Target.、9巻：379～93頁（2001年）；Shokriら、Int. J. Pharm.、228巻（1-2号）：99～107頁（2001年）；Suzukiら、Biol. Pharm. Bull.、24巻：698～700頁（2001年）；Albertiら、J. Control. Release、71巻：319～27頁（2001年）；Goldsteinら、Urology、57巻：301～5頁（2001年）；Kijjavainenら、Eur. J. Pharm. Sci.、10巻：97～102頁（2000年）；およびTenjarlaら、Int. J. Pharm.、192巻：147～58頁（1999年）において記載されている。

【0292】

本開示の化合物のうちの少なくとも1種の単位用量（例えば、経口または注射用の用量）を含むキットが提供される。このようなキットは、単位用量を含む容器、対象となる病的状態の処置における治療剤の使用および付随して生じる利点を説明する情報提供のためのパッケージ挿入物、ならびに／または任意選択で少なくとも1種の式（I）の化合物および／またはそれを含む組成物の送達のための器具または装置を含み得る。

【実施例】

【0293】

実施例1

化合物18の合成

化合物1（10.0g、31.8mmol、WO 2013/096926 A1に報告される手順により調製）および10%のPd/C（500mg、0.47mmol）のMeOH（10mL）中の室温の溶液をH₂雰囲気下で3.5時間攪拌した。この反応混合物をセライト（登録商標）パッドで濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物2（9.89g、98%）を得、これをさらに精製せずに使用した。

【0294】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.69 (s, 3H), 3.42 (ddd, J = 11.4, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 10.1, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (tt, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.05 (ddt, J = 23.1, 13.1, 6.3, 2.7 Hz, 2H), 1.85 (dtt, J = 15.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 1.52 (td, J = 12.8, 11.3 Hz, 1H), 1.35 (ddt, J = 12.0, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 0.91 (d, J = 5.5 Hz, 12H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₁₆H₃₂O₄Si: 317.2, found: 317.2。

【0295】

エチル2,3,4-トリ-O-ベンジルフコチオピラノシド（化合物3）（18.21g、38.05mmol）（これを、使用前にトルエン（50mL）と2回共沸した）のCH₂Cl₂（40mL）中の溶液に、0で、臭素（1.81mL、35.0mmol）

10

20

30

50

)を添加した。得られた混合物を0で1時間攪拌した。この混合物に、0で、シクロヘキセン(5.0mL、48.9mmol)を添加した。得られた混合物を0でさらに45分間攪拌して、1-ブロモ-2,3,4-トリ-O-ベンジルコピラノシド(17.41g)のCH₂Cl₂(40mL)中の溶液を得た。この溶液に、0で、DIPPEA(15.4mL、87.5mmol)を添加し、その後、テトラブチルアンモニウムブロミド(9.61g、29.2mmol)を添加した。次いで、化合物2(9.25g、29.2mmol)のCH₂Cl₂(35mL)中の溶液を0で15分間かけて添加した。得られた混合物を室温まで温め、そして48時間攪拌した。この反応混合物を水(50mL)でクエンチした。その水相を分離し、そしてCH₂Cl₂(25mL)で抽出した。合わせた有機相を水性NaHCO₃(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルパッドでの濾過(ヘキサン中30%のEtOAc)により部分的に精製して、粗製グリコシル化生成物を得、これをさらに精製せずに直接使用した。

【0296】

この物質を室温でTHF(200mL)に溶解させた。TBAFの1MのTHF溶液(64mL、64mmol)を添加した。22時間後、さらなるTBAF(25mL、25mmol、THF中1M)を添加した。得られた混合物を55でさらに24時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して粗製物質を得、これをCH₂Cl₂(100mL)と水(50mL)との間で分配した。その水相を分離し、そしてCH₂Cl₂(50mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和水性NaHCO₃(100mL)で洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して粗製物質を得、これをMeOH(約200mL)で処理した。その懸濁物を0で0.5時間維持した。生じた白色沈殿物を濾過により集め、冷MeOH(約50mL)で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、化合物4を得た(12.26g、3工程で68%)。

【0297】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.26 (m, 15H), 5.05 - 4.93 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.67 (dd, J = 14.3, 11.6 Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 12.6, 9.3, 3.4 Hz, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 2H), 1.22 - 1.03 (m, 5H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS(ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₁₆H₃₂O₄Si: 641.3, found: 641.3。

【0298】

化合物5: 化合物4(235mg、0.38mmol)および2,6-ルチジン(0.0.27mL、2.27mmol)のCH₂Cl₂(2.5mL)中の溶液に、0で、TBSOTf(0.11mL、0.47mmol)を滴下により添加した。得られた混合物を室温まで温め、そして5時間攪拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂(8mL)で希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和水性NaHCO₃(5mL)で洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン～ヘキサン中20%のEtOAcの勾配)により精製して、化合物5(256mg、92%)を得た。MS(ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₄₃H₆₀O₈Si: 755.4, found: 755.3。

【0299】

化合物6: 化合物5(256mg、0.35mmol)のMeOH-THF(0.1mL / 2mL)中の溶液に、0で、LiBH₄の2MのTHF溶液(0.87mL、1.74mmol)を滴下により添加した。得られた混合物を、攪拌しながら5時間で、室温まで温めた。この反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、そして水(5mL)でクエンチした。得られた混合物を室温で15分間攪拌した。その水相を分離し、そしてEtOAc(5mL)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、化合物6(227mg、92%)を得、これをさらに精製せずに使用

した。

【0300】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 - 7.27 (m, 15H), 5.14 (s, 1H), 4.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 13.4, 11.8 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.35 (dd, J = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.73 (q, J = 12.3 Hz, 1H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₄₂H₆₀O₇Si: 727.4, found: 727.3。 10

【0301】

化合物8：市販の化合物7 (1.0 g, 2.68 mmol) のDMF (6 mL) 中の溶液に、室温で、酢酸ヒドラジン (280 mg, 2.95 mmol) を添加した。得られた混合物を30まで温め、そして21時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてEtOAc (10 mL) で希釈した。この溶液を分液漏斗に移し、そして冷飽和水性NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。その水相を分離し、そしてEtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン～ヘキサン中40%のEtOAcの勾配) により精製して、化合物8 (754 mg, 85%)を得、これをさらに特徴付けせずに直接使用した。 20

【0302】

化合物9：化合物8 (754 mg, 2.28 mmol) のCH₂Cl₂ (7.5 mL) 中の溶液に、室温で、DBU (0.02 mL, 0.13 mmol) を添加し、その後、トリクロロアセトニトリル (1.64 mL, 16.0 mmol) を添加した。得られた混合物を室温まで温め、そして21時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルプラグでの濾過 (ヘキサン～1% v o l のTEAを含むヘキサン中30%のEtOAc) により精製した。その生成物をトルエン (2 × 1 mL) と共に沸して残留TEAを除去して、化合物9 (918 mg, 85%)を得た。 30

【0303】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (s, 1H), 6.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 3.3, 1.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。 40

【0304】

化合物10：化合物9 (203 mg, 0.43 mmol) と化合物6 (300 mg, 0.43 mmol) との混合物を、CH₂Cl₂ (1 mL) とトルエン (2 mL) との混合物溶媒と3回共沸した。次いで、この混合物をCH₂Cl₂ (2 mL) に溶解させた。この溶液に、4 AのMS (300 mg) を添加した。得られた懸濁物を室温で15分間攪拌した。得られた懸濁物を-78まで冷却し、そしてTBSOTf (0.02 mL, 0.085 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を-60まで20分間かけてゆっくりと温め、そしてTEA (0.05 mL, 0.36 mmol) でクエンチした。得られた混合物をCH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ (5 mL) で洗浄した。その有機相をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン～ヘキサン中25%のEtOAcの勾配) により精製して、化合物10 (175 mg, 40%)を得た。 40

【0305】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.42 - 7.27 (m, 15H), 5.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 2H), 4.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.69 (m, 4H), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 50

4.07 (m, 2H), 4.05 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (q, J = 13.4, 10.5 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 0.99 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.69 (q, J = 12.7 Hz, 1H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₅₄H₇₅O₁₄Si: 1040.5, found: 1040.3。

【0306】

化合物11：化合物10 (174 mg、0.17 mmol) のMeOH - THF (2 mL / 0.5 mL) 中の溶液に、室温で、MeOH中0.5 MのMeONa (0.34 mL、0.17 mmol) を添加した。室温で2.5時間攪拌した後に、少量のシリカゲルを添加した。得られた懸濁物を減圧下で濃縮した。粗製物質を含有する得られたシリカゲル粉末をロードカラムに装填し、次いでシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂ 中 7% のMeOHの勾配) により精製して、化合物11 (151 mg、99%) を得た。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₄₈H₆₉O₁Si: 914.5, found: 914.3。

【0307】

化合物12：化合物11 (243 mg、0.27 mmol) のDMF (2.5 mL) 中の溶液に、0で、NaH (65 mg、1.63 mmol、60%) を添加した。得られた懸濁物を室温まで温め、そして30分間攪拌した。得られた懸濁物を0まで冷却した。臭化ベンジル (0.20 mL、1.65 mmol) を滴下により添加した。得られた混合物を28まで温め、そして22時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、その残渣をEtOAc (10 mL) で希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和水性NaHCO₃ (5 mL) で洗浄した。その有機相をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン ~ ヘキサン中 50% のCH₂Cl₂ の勾配) により精製して、化合物12 (276 mg、87%) を得た。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₆₉H₈₇O₁Si: 1184.6, found: 1184.5。

【0308】

化合物13：化合物12 (276 mg、0.24 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、室温で、TBAF (0.5 mL、0.5 mmol、THF中1Mの溶液) を添加した。得られた混合物を55まで温め、そして20時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン ~ ヘキサン中 25% のEtOAc の勾配) により精製して、化合物13 (226 mg、91%) を得た。

【0309】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.24 (m, 26H), 5.03 - 4.91 (m, 3H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.79 - 4.62 (m, 5H), 4.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.43 (dt, J = 12.7, 4.9 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 (ddd, J = 13.4, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.19 - 0.97 (m, 5H), 0.80 - 0.63 (m, 4H)。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₆₃H₇₃O₁₁: 1070.5, found: 1070.4。

【0310】

化合物15：化合物14 (18 mg、0.023 mmol、Helv. Chim. Ac.

10

20

30

40

50

ta. 2000年、83巻、2893頁に報告される手順により調製)、ジフェニルスルホキシド(6.6mg、0.032mmol)、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン(0.03mL、0.13mmol)、および4AのMS(22mg)の、CH₂Cl₂(1.5mL)中の混合物溶液を、室温で15分間攪拌し、次いで-65まで冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.005mL、0.029mmol)のCH₂Cl₂(0.1mL)中の溶液をその温度で添加した。得られた混合物を-65で30分間攪拌した。この反応混合物を-78まで冷却した。化合物13(19mg、0.018mmol)のCH₂Cl₂(1mL)中の溶液を添加した。得られた混合物を室温まで3.5時間かけてゆっくりと温めた。この反応混合物を飽和水性NaHCO₃(10mL)でクエンチした。その水相を分離し、そしてCH₂Cl₂(10mL)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン~ヘキサン中10%~25%のEtOAc)により部分的に精製して、化合物15(約50%の純度)を含有する混合物(20mg)を得た。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₁₀₆H₁₁₅N₃O₂₁: 1789.8, found: 1789.5。この混合物をさらに精製せずに使用した。

【0311】

化合物16:部分的に精製した化合物15(10mg、0.0057mmol)および5-エチニル-1,2,3-トリフルオロベンゼン(0.01mL、0.080mmol)のMeOH-DMF(1.5mL/1.5mL)中の溶液に、室温で、0.04MのCuSO₄/THPTAのストック溶液(0.03mL、0.0012mmol)を滴下により添加した。この混合物に、調製したばかりの、(+)-L-アスコルビン酸ナトリウム(6mg、0.03mmol)のH₂O(0.5mL)中の溶液を添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、この反応混合物を30まで温め、そしてさらに24時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をEtOAc(10mL)に溶解させ、分液漏斗に移し、そして水(5mL)で洗浄した。その水相をEtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で再度濃縮した。この粗製物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン~ヘキサン中30%のEtOAcの勾配)により精製して、化合物16(10mg、91%)を得た。MS (ESI): m/z (M + Na⁺) calculated for C₁₁₄H₁₁₈F₃N₃O₂₁: 1945.8, found: 1945.6。

【0312】

化合物17:化合物16(10mg、0.0052mmol)およびPd(OH)₂/C(2mg、0.0028mmol)の、H₂O-ジオキサン(1mL/1mL)中の混合物を、H₂雰囲気下(バルーン)で室温で4日間攪拌した。2日目および3日目に、さらに3~4mgのPd(OH)₂/Cを添加した。得られた混合物をテフロン(登録商標)ディスクフィルターで濾過し、そしてこれらのディスクフィルターをMeOHで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物17(約8mg)を得、これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₆₅H₇₆F₃N₃O₂₁: 1292.5, found: 1292.3。

【0313】

化合物18:先の工程から調製した粗製化合物17のMeOH(2mL)中の溶液に、室温で、MeOH中0.5MのMeONa(0.025mL、0.013mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、さらに0.01mLの、MeOH中0.5MのMeONaを添加し、そしてこの反応混合物を24時間攪拌した。さらに0.01mLのMeONaを添加した。この反応混合物をさらに22時間攪拌した。この反応混合物を、AcOH(0.01mL)のMeOH(1mL)中の希薄溶液(0.11mL)でクエンチし、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得た。単離した生成物を凍結乾燥させて、化合物18(2.5mg、2工程で44%)を得た。

【0314】

10

20

30

40

50

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.51 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.98 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.88 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 10H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.30 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 3H), 1.43 - 1.13 (m, 11H), 0.94 - 0.80 (m, 4H), 0.62 (m, 5H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₅₁H₆₈F₃N₃O₁₉: 1084.5, found: 1084.3. 10

【0315】

実施例 2

化合物 30 の合成

化合物 20 : 化合物 19 (1 g、3.89 mmol) (WO 2007/028050 に記載されるように調製) およびトリクロロアセトイミド酸ベンジル (1.1 ml、5.83 mmol) の無水ジクロロメタン (10 ml) 中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (70 uL、0.4 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。この時間の後に、この反応物をジクロロメタンで希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和 NaHCO₃ で洗浄した。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を順相カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) により精製して、化合物 20 (0.8 g、60%) を得た。 20

【0316】

化合物 20 (800 mg、2.3 mmol) の無水メタノール (1 ml) および無水酢酸メチル (5 ml) 中の溶液に、メタノール中 0.5 M のナトリウムメトキシド溶液 (9.2 ml) を添加した。この混合物を 40 度で 4 時間攪拌した。この反応を酢酸でクエンチし、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣を順相カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) により精製して、化合物 21 を、メチルエステルでのエピマーの混合物として、75% のエクアトリアルおよび 25% のアキシアルエピマーで得た (242 mg、35%)。 30

【0317】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 - 7.32 (m, 6H), 4.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 6H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 15.7, 10.6, 5.1, 2.7 Hz, 2H), 1.60 (dtd, J = 13.9, 11.2, 5.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₁₅H₁₉N₃O₄: 305.1, found: 306.1。 30

【0318】

化合物 23 : フェニル 2,4,6-トリ-O-アセチル-3-アジド-3-デオキシ-b-D-チオガラクトピラノシド (化合物 22) (5 g、11.8 mmol) (Xiaら、ChemMedChem (2009年)、4巻(11号)、1810 頁に従って調製) の無水メタノール (20 ml) 中の溶液を、室温で、メタノール中 0.5 M のナトリウムメトキシドの溶液 (5 ml) で 3 時間処理した。溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をトルエン (20 ml) と 3 回共エバボレートした。その残渣をピリジン (20 ml) に室温でアルゴン雰囲気下で溶解させた。塩化ベンゾイル (4.1 ml、35.4 mmol) を 10 分間かけて添加した。この反応混合物を周囲温度で 22 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固させ、ジクロロメタンに溶解させ、分液漏斗に移し、そして冷たい 1 N の水性塩酸で洗浄し、その後、冷水で洗浄した。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を順相カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) により精製して、化合物 23 を得た。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₃₃H₂₇N₃O₇S: 609.2, found: 610.2。 40

【0319】

化合物 2 4 : 化合物 2 3 (2 . 4 g、 3 . 9 3 mm o l)、ジフェニルスルホキシド (1 . 5 g、 7 . 3 mm o l) および 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチルピリジン (1 . 8 g、 7 . 8 mm o l) の混合物を無水ジクロロメタン (1 0 m l) に溶解させ、そしてこの反応混合物を - 6 0 まで冷却した。トリフル酸無水物 (0 . 6 2 m l、 3 . 6 7 mm o l) を滴下により添加し、そしてこの混合物を同じ温度で 1 5 分間攪拌した。化合物 2 1 (0 . 8 g、 2 . 6 mm o l) の無水ジクロロメタン (1 0 m l) 中の溶液をこの反応混合物に滴下により添加し、そしてこの混合物を 2 時間かけて 0 まで昇温させた。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、その後、ブラインで洗浄した。その有機相を Mg S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を順相カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) により精製して、化合物 2 4 を白色固体として得た (1 . 2 g、 5 7 %)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₄₂H₄₀N₆O₁₁: 804.3, found: 805.3。 10

【 0 3 2 0 】

化合物 2 5 : 化合物 2 4 (1 . 2 g、 2 . 0 6 7 mm o l) および 1 - エチニル - 3 - フルオロベンゼン (1 . 2 m l、 1 0 . 3 mm o l) のメタノール (3 0 m l) 中の溶液に、硫酸銅のストック溶液 [1 0 0 m g の硫酸銅五水和物および 2 0 0 m g のトリス (3 - ヒドロキシプロピルトリアゾリル - メチル) アミンを 1 0 m l の水に溶解させた] および水中のトリス (3 - ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル) アミン (0 . 0 4 M、 2 . 5 8 m l) を添加した。この反応を、アスコルビン酸ナトリウム (0 . 9 g、 4 . 5 m m o l) の水溶液の添加により開始させ、そしてこの混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。シリカゲルを添加し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その生成物を順相カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) により精製して、化合物 2 5 をエクアトリアルエピマーとして得た (1 . 2 g、 7 7 %)。 20

【 0 3 2 1 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (ddd, J = 9.8, 8.2, 1.3 Hz, 4H), 7.79 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 5H), 7.43 (ddt, J = 22.4, 10.7, 5.0 Hz, 7H), 7.25 - 7.01 (m, 9H), 6.92 (t d, J = 7.6, 7.1, 2.2 Hz, 1H), 6.13 - 6.02 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 4.52 (dq, J = 22.1, 6.6, 5.6 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.62 - 2.43 (m, 3H), 1.55 (dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₅₈H₅₀F₂N₆O₁₁: 1044.4, found: 1045.5。 30

【 0 3 2 2 】

化合物 2 6 : 化合物 2 5 (1 . 2 g、 1 . 1 mm o l) のイソ - プロパノール (4 0 m l) 中の溶液に、金属 Na (8 0 m g、 3 . 4 mm o l) を周囲温度で添加し、そしてこの混合物を 5 0 で 1 2 時間攪拌した。1 0 % の水性水酸化ナトリウム (2 m l) をこの反応混合物に添加し、そして攪拌を 5 0 でさらに 6 時間継続した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして 5 0 % の水性塩酸で中和した。1 0 % の炭素担持 P d (O H)₂ (0 . 6 g) を添加し、そしてこの反応混合物を水素の雰囲気下で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、濃縮し、そして H P L C により精製して、化合物 2 6 を白色固体として得た (0 . 5 g、 7 0 %)。H P L C 条件 - W a t e r s 分取 H P L C システムを E L S D & P D A 検出器と共に使用した。K i n e t e x X B - C 1 8 、 1 0 0 A 、 5 u M 、 2 5 0 × 2 1 . 2 m m カラム (P h e n o m e n e x 製) を、溶媒 A としての水中 0 . 2 % のギ酸および溶媒 B としてのアセトニトリルと共に、 2 0 m L / m i n の流量で使用した。 40

【 0 3 2 3 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 5H), 7.49 (tdd, J = 8.3, 6.1, 2.6 Hz, 3H), 7.15 (tt, J = 8.6, 50

3.2 Hz, 3H), 4.83 (dd, $J = 10.9$, 3.1 Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.9$, 7.5 Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.74 (h, $J = 6.0$, 5.6 Hz, 3H), 3.65 - 3.24 (m, 5H), 2.37 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.93 (q, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.46 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₂₉H₃₀F₂N₆O₈: 628.2, found: 629.2。

【0324】

化合物28：化合物27 (200 mg, 0.28 mmol) (WO 2013/096926に従って調製)の無水DMF中の溶液に、HATU (160 mg, 0.42 mmol) およびDIPPEA (148 uL, 0.85 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で15分間攪拌し、その後、アゼチジン (380 uL, 5.66 mmol)を添加した。この反応物を周囲温度で6時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を順相カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)により精製して、化合物28 (140 mg, 67%)を得た。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₃₆H₆₀N₂O₁₄: 744.4, found: 745.4。

10

【0325】

化合物29：化合物28 (115 mg, 0.15 mmol)をエチレンジアミン (5 mL)にアルゴンの雰囲気下で溶解させた。この反応混合物を70 °Cで12時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いでメタノールおよびトルエンと共にエバボレートした。その残渣をHPLCにより精製して、化合物29 (70 mg, 59%)を得た。HPLC条件 - Waters分取HPLCシステムをELSD & PDA検出器と共に使用した。Kinetex XB-C18、100A、5 uM、250 × 21.2 mmカラム (Phenomenex製)を、溶媒Aとしての水中0.2%のギ酸および溶媒Bとしてのアセトニトリルと共に、20 mL/minの流量で使用した。

20

【0326】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 4.36 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 14.2$, 8.3 Hz, 3H), 3.84 (dd, $J = 10.3$, 3.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 6H), 3.53 - 3.38 (m, 3H), 3.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 0H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (dd, $J = 23.4$, 12.7 Hz, 1H), 1.64 (ddd, $J = 29.5$, 25.9, 15.0 Hz, 3H), 1.45 (q, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.39 - 1.13 (m, 8H), 1.01 (q, $J = 13.3$, 12.4 Hz, 1H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₃₇H₆₄N₄O₁₃: 772.4, found: 776.4。

30

【0327】

化合物30：化合物26 (60 mg, 0.1 mmol)の無水DMF中の溶液に、HATU (54 mg, 0.14 mmol) およびDIPPEA (50 uL, 0.29 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で15分間攪拌し、その後、化合物29 (88 mg, 0.11 mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をHPLCにより精製して、化合物30 (37 mg, 28%)とした。HPLC条件 - Waters分取HPLCシステムをELSD & PDA検出器と共に使用した。Kinetex XB-C18、100A、5 uM、250 × 21.2 mmカラム (Phenomenex製)を、溶媒Aとしての水中0.2%のギ酸および溶媒Bとしてのアセトニトリルと共に、20 mL/minの流量で使用した。

40

【0328】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 5H), 7.44 (tt, $J = 7.9$, 5.6 Hz, 2H), 7.10 (tdd, $J = 8.5$, 5.7, 2.6 Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.78 (dd, $J = 11.0$, 3.0 Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 6H), 3.56 - 3.38 (m,

50

7H), 3.13 - 2.86 (m, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.77 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 47.2$ Hz, 4H), 1.32 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 5H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 - 0.72 (m, 1H), 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z (M + H⁺) calculated for C₆₆H₉₂F₂N₁₀O₂₀: 1382.6, found: 1384.5。

【0329】

実施例 3

化合物 3 6 の仮想合成

化合物 3 2 : 化合物 3 1 (WO 2007/028050 に記載される調製) および 1 - エチニル - 3 - フルオロベンゼン (1.2 当量) のメタノール中の溶液に、硫酸銅およびトリス (3 - ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル) アミンの水 (0.2 当量) 中のストック溶液を添加する。この反応を、アスコルビン酸ナトリウムの水溶液 (1.3 当量) の添加により開始させる。周囲温度で適切な長さの時間にわたり搅拌した後に、その溶媒を減圧中で除去する。その生成物を順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 3 2 を得る。

【0330】

化合物 3 3 : 化合物 3 2 および触媒量の Pd / C の、MeOH 中の混合物を、室温で H₂ 霧囲気下 (バルーン) で搅拌する。反応が完了した後に、この混合物をセライト (登録商標) で濾過し、そして濃縮して、化合物 3 3 を得る。

【0331】

化合物 3 4 : 化合物 3 3 の MeOH 中の溶液に、室温で、MeOH 中の触媒量の NaOMe を添加する。この反応混合物を、完了まで室温で搅拌する。酢酸の添加により、その pH を約 4 に調整する。この混合物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物 3 4 を得る。

【0332】

化合物 3 5 : 化合物 3 4 を、アルゴンの霧囲気下でエチレンジアミン (10 当量) に溶解させ、そしてこの反応が完了するまで 70 度で搅拌する。この反応混合物を室温まで冷却し、次いでメタノールおよびトルエンと共にエバボレートする。その残渣を HPLC により精製して、化合物 3 5 を得る。

【0333】

化合物 3 6 : 化合物 2 6 の無水 DMF 中の溶液に、HATU (1.1 当量) および DIPPEA (1.3 当量) を添加する。この混合物を周囲温度で 15 分間搅拌し、その後、化合物 3 5 (1 当量) を添加する。この混合物を周囲温度で完了まで搅拌する。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣を HPLC により精製して、化合物 3 6 を得る。

【0334】

実施例 4

化合物 4 4 の仮想合成

化合物 3 8 : 化合物 1 3 および化合物 3 7 (WO 2013/096926 に記載される調製) をアルゴン霧囲気下で乾燥 CH₂Cl₂ に溶解させる。粉末状 4 MS を添加し、そしてこの混合物を室温で 30 分間搅拌する。この混合物を冰浴上で冷却し、そして B₂F₃OEt₂ (1.5 当量) を添加する。この反応混合物を、完了までこの冰浴上で搅拌し、次いでトリエチルアミンの添加によりクエンチする。その溶媒を除去し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 3 8 を得る。

【0335】

化合物 3 9 : 化合物 3 8 および 5 - エチニル - 1, 2, 3 - トリフルオロベンゼン (1.2 当量) の MeOH 中の溶液に、室温で、CuSO₄ / THPTA の 0.04 M のストック溶液 (0.2 当量) を添加する。この混合物に、アスコルビン酸ナトリウムの水溶液 (1.3 当量) を添加する。得られた混合物を室温で 24 時間搅拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮する。生じた残渣を EtOAc に溶解させ、分液漏斗に移し、そして水で洗浄する。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その粗製物質

10

20

30

40

50

をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 39 を得る。

【0336】

化合物 40：化合物 39 の MeOH 中の溶液に、室温で、MeOH 中 0.5 M の MeONa (0.2 当量) を添加する。この反応混合物を室温で完了まで搅拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 40 を得る。

【0337】

化合物 41：化合物 40 をアセトニトリルに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。トリエチルアミンを添加し、その後、シアノ化ベンゾイル (1.05 当量) を滴下により添加する。この反応混合物を、この氷浴上で完了まで搅拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 41 を得る。

10

【0338】

化合物 42：化合物 41 をメタノールに溶解させる。ジブチルスズオキシド (1.1 当量) を添加すし、そしてこの反応混合物を 1 時間還流させる。その溶媒を除去し、そしてその残渣をトルエンから共エバポレートする。その残渣をジメトキシエタンに溶解させる。ベンジル - (R) - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)プロパンエート (1.2 当量) (WO 2016/164394 に記載される調製) を添加し、その後、フッ化セシウム (1.5 当量) を添加する。この反応混合物を、完了まで室温で搅拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 42 を得る。

20

【0339】

化合物 43：化合物 42 を室温でジクロロメタンに溶解させる。この溶液に、水素化トリブチルスズ (1.2 当量)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.1 当量)、および無水酢酸 (5 当量) を添加する。この反応混合物を、完了まで室温で搅拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 43 を得る。

【0340】

化合物 44：化合物 42 のメタノール中の溶液に、室温で、10% の水性水酸化ナトリウムを添加する。この反応混合物を完了まで室温で搅拌し、次いで 1 M の HCl で pH 約 5 に調整する。この溶液に 10% の Pd/C を添加し、そしてこの反応混合物を水素雰囲気下で完了まで搅拌する。この反応混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、濃縮し、そして HPLC により精製して、化合物 44 を得る。

30

【0341】

実施例 5

化合物 52 の仮想合成

化合物 45 の合成：化合物 21 を THF に溶解させ、そして氷浴上で冷却する。この溶液に、LiAlH₄ (1.4 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を完了まで搅拌する。固体の硫酸ナトリウム十水和物を、発泡が止むまで注意深く添加する。この反応混合物を濾過し、そして濃縮する。その残渣を順相シリカクロマトグラフィーにより精製して、化合物 45 を得る。

40

【0342】

化合物 46 の合成：化合物 45 の CH₂Cl₂ 中の溶液に、イミダゾール (1.1 当量) および TBSCL (1.1 当量) をアルゴン下で添加する。この反応混合物を、完了まで室温で搅拌する。この反応混合物を分液漏斗に移し、冷たい 1 M の HCl の溶液で洗浄し、次いで冷水で洗浄する。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣を順相シリカクロマトグラフィーにより精製して、化合物 46 を得る。

【0343】

化合物 47 の合成：化合物 23 の CH₂Cl₂ 中の溶液に、活性化 MS (4) を添加し、そしてこの溶液を室温で 30 分間搅拌する。ジフェニルスルホキシド (2 当量) およびジ - tert プチルピリジン (2.5 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を -78

50

まで冷却する。この反応混合物をこの温度でアルゴン下で10分間攪拌する。トリフルオロメタンスルホネート無水物(1.5当量)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を10分間攪拌する。化合物46の溶液(1当量)を滴下により添加する。この反応混合物を攪拌し、この間に、その温度は20まで上昇する。この反応混合物をこの温度で完了まで攪拌する。この反応混合物をセライト(登録商標)床で濾過し、そして分液漏斗に移す。この溶液をNaHCO₃の冷飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣を順相カラムクロマトグラフィー(シリカ)により精製して、化合物47を得る。

【0344】

化合物48の合成：化合物47のTHF中の溶液に、TBAFの溶液に、(THF中1M、2当量)を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで室温で攪拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をシリカでの順相クロマトグラフィーにより精製して、化合物48を得る。

10

【0345】

化合物49の合成：化合物48のMeOH-ジオキサン中の溶液に、3-フルオロフェニルエチレン(5当量)ならびにCuSO₄·5H₂OおよびTHPTAのH₂O中のストック溶液(0.2当量)を添加する。この反応混合物を室温で5分間攪拌し、そしてアスコルビン酸ナトリウムのH₂O中の溶液(2.4当量)を添加する。この反応混合物を一晩攪拌し、そして濃縮乾固させる。その残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、そしてH₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣を順相クロマトグラフィー(シリカ)により精製して、化合物49を得る。

20

【0346】

化合物50の合成：冰浴上で冷却している化合物49のCH₂Cl₂中の溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(1.05当量)を添加する。この反応混合物をアルゴン下で完了まで攪拌する。この反応混合物を濃縮し、そして順相クロマトグラフィー(シリカ)により精製して、化合物50を得る。

【0347】

化合物52の合成：化合物50および51(WO 2013/096926に記載される調製)のDMSO中の混合物に、NaBH₃CNおよび数滴のAcOHを添加する。この反応混合物を50で2時間攪拌する。溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣をHPLC(C18逆相カラム)により精製して、化合物52を得る。

30

【0348】

実施例6

化合物53の仮想合成

化合物53の合成：化合物52をMeOH中0.1NのNaOMeで3時間処理し、次いでIR 120(H⁺)樹脂で中和する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣をジオキサン-H₂O(10:1)に溶解させる。10%のPd/Cを添加し、そしてこの反応混合物を水素雰囲気下で24時間攪拌する。この反応混合物をセライト(登録商標)床で濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣をHPLC(C18逆相カラム)により精製して、化合物53を得る。

40

【0349】

実施例7

化合物54の仮想合成

化合物54の合成：化合物53をDMSOに室温で溶解させる。ジイソプロピルエチルアミン(3当量)およびHATU(2当量)を添加する。この反応混合物をアルゴン下で室温で10分間攪拌する。ジメチルアミン(2.5当量)を添加し、そしてこの反応混合物をアルゴン下で室温で1.5時間攪拌する。揮発性物質を除去し、そしてその残渣をHPLC(C18逆相カラム)により精製して、化合物54を得る。

【0350】

実施例8

50

化合物 6 5 の仮想合成

化合物 5 5 の合成：化合物 4 を T H F に溶解させ、そして氷浴上で冷却する。水素化アルミニウムリチウム（1.1 当量）を添加し、そしてこの反応混合物をこの温度でアルゴン下で 2 時間攪拌する。N H 4 C l の冷飽和水溶液を攪拌しながらゆっくりと添加する。この反応混合物を E t O A c で希釈し、そして冷たい 1 M の H C l の溶液、および冷 H 2 O で洗浄する。その有機相を (M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣を順相カラム（シリカ）クロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 5 を得る。

【 0 3 5 1 】

化合物 5 6 の合成：化合物 5 5 の T H F 中の溶液に、室温で、イミダゾール（1.1 当量）および T B S C l （1.1 当量）を添加する。この反応混合物を完了まで攪拌する。この反応混合物を濃縮乾固し、そしてその残渣を順相カラム（シリカ）クロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 6 を得る。

【 0 3 5 2 】

化合物 5 7 の合成：化合物 5 6 および化合物 3 7 (W O 2 0 1 3 / 0 9 6 9 2 6 に記載される調製) を乾燥 C H 2 C l 2 にアルゴン雰囲気下で溶解させる。粉末状の 4 M S を添加し、そしてこの混合物を室温で 30 分間攪拌する。この混合物を氷浴上で冷却し、そして B F 3 O E t 2 を添加する。この反応混合物を、完了までこの氷浴上で攪拌し、次いでトリエチルアミンの添加によりクエンチする。その溶媒を除去し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 7 を得る。

【 0 3 5 3 】

化合物 5 8 の合成：化合物 5 7 の M e O H 中の溶液を M e O H 中 0.1 N の N a O M e で 3 時間処理し、そしてその塩基を I R - 1 2 0 (H +) 樹脂で中和する。その溶媒を蒸発させて除去して、化合物 5 8 を得る。

【 0 3 5 4 】

化合物 5 9 の合成：化合物 5 8 を C H 3 C N に溶解させ、そして氷浴上で冷却する。B z C N (1 当量) の C H 3 C N 中の溶液を、アルゴン下で攪拌しながら滴下により添加する。この反応混合物をアルゴン下で冷所で 2 時間攪拌する。メタノールを添加し、そしてこの反応混合物を濃縮乾固させる。その残渣を順相（シリカ）クロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 9 を得る。

化合物 6 0 の合成：化合物 6 0 の M e O H 中の溶液に、B u 2 S n O (1.1 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を還流下で 4 時間攪拌する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣をトルエンと共にエバポレートする（3 回）。その残渣を C H 3 C N に溶解させ、そして (R) - 2 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 3 - シクロヘキシル - プロパン酸ベンジル（1.5 当量）(W O 2 0 0 6 / 1 2 7 9 0 9 に記載される調製) の C H 3 C N 中の溶液を添加する。フッ化セシウム（2 当量）を添加し、そしてこの反応混合物を室温でアルゴン下で 8 時間攪拌する。この反応混合物を E t O A c で希釈し、そして N a H C O 3 の冷飽和溶液および冷 H 2 O で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣を順相（シリカ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 6 0 を得る。

【 0 3 5 5 】

化合物 6 1 の合成：化合物 6 0 の C H 2 C l 2 中の溶液に、P d (P P h 3) 4 (0.4 当量)、A c O H (数滴) を添加し、そしてこの反応混合物をアルゴン下で室温で 16 時間攪拌する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣をトルエンと共にエバポレートする（3 回）。この反応混合物をピリジンに溶解させ、そして A c 2 O を添加し、そしてこの反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣を順相（シリカ）クロマトグラフィーにより精製して、化合物 6 1 を得る。

【 0 3 5 6 】

化合物 6 2 の合成：氷浴上で冷却している化合物 6 1 の C H 2 C l 2 中の溶液に、D e s s - M a r t i n ペルヨージナン（1.05 当量）を添加する。この反応混合物をアルゴン下で完了まで攪拌する。この反応混合物を濃縮し、そして順相クロマトグラフィー（

10

20

30

40

50

シリカ)により精製して、化合物62を得る。

【0357】

化合物63の合成：化合物62およびFMO_C保護エチレンジアミンのDMSO中の混合物に、NaBH₃CNおよび数滴のAcOHを添加する。この反応混合物を50℃で2時間攪拌する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣をピペリジンで処理する。反応が完了した後に、その溶媒をエバボレーションにより除去し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物63を得る。

【0358】

化合物64の合成：化合物26のDMF中の溶液に、DIPSEA(3当量)およびHATU(1.5当量)を添加し、そしてこの反応混合物をアルゴン下で室温で10分間攪拌する。化合物63(1当量)のDMF中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物をアルゴン下で室温で2時間攪拌する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣を順相(シリカ)カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物64を得る。

10

【0359】

化合物65の合成：化合物64のジオキサン-H₂O(10:1)中の溶液に、数滴のAcOHを添加し、その後、10%のPd-Cを添加する。この反応混合物を水素下(50psi)で16時間攪拌する。この反応混合物をセライト(登録商標)床で濾過し、そしてその溶媒を除去する。その残渣をMeOH中0.1NのNaOMEで4時間処理し、そしてIR-120(H⁺)樹脂で中和し、濾過し、そして濃縮乾固させる。その残渣をHPLC(逆相C18カラム)により精製して、化合物65を得る。

20

【0360】

実施例9

化合物68の仮想合成

化合物67の合成：化合物63のDMSO中の溶液に、化合物50(1.2当量)およびNaBH₃CN(2当量)を添加する。そのpHをAcOHで約5に調整し、そしてこの反応混合物を50℃で8時間攪拌する。その溶媒を蒸発させて除去し、そしてその残渣を順相(シリカ)カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物67を得る。

【0361】

化合物68の合成：化合物68を、化合物67から、化合物65の合成について記載された手順に従って合成する。

30

【0362】

実施例10

化合物69の仮想合成

化合物69の合成：化合物69を、化合物68から、化合物28の合成について記載された手順に従って合成する。

【0363】

実施例11

化合物71の仮想合成

化合物70の合成：化合物70を、化合物28および2-アミノエチルアミンから、化合物29の合成について記載された手順に従って合成する。

40

【0364】

化合物71の合成：化合物71を、化合物70および化合物26から、化合物30の合成について記載された手順に従って合成する。

【0365】

実施例12

化合物74の仮想合成

化合物72の合成：氷浴上で冷却している、DMFに溶解させた化合物26の溶液に、DIPSEA(1.5当量)を添加し、その後、HATU(1.1当量)を添加する。この反応混合物を氷浴上で15分間攪拌する。FMO_C保護エチレンジアミン(1.1当量)のDMF中の溶液を添加する。氷浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌する

50

。その溶媒を除去し、そしてその残渣をピペリジンで処理する。反応が完了したら、この混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物72を得る。

【0366】

化合物73の合成：化合物72をDMSOに室温で溶解させる。炭酸ビス-パラ-ニトロフェニル（1当量）を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで室温で攪拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物73を得る。

【0367】

化合物74の合成：化合物73および化合物29（1.1当量）をDMSOに溶解させ、そして70℃で攪拌する。この反応が完了したら、その溶媒を除去し、そしてその残渣をHPLCにより精製して、化合物74を得る。

10

【0368】

実施例13

化合物77の仮想合成

化合物75の合成：氷浴上で冷却している、DMFに溶解させた化合物26の溶液に、DIPPEA（1.5当量）を添加し、その後、HATU（1.1当量）を添加する。この反応混合物を氷浴上で15分間攪拌する。プロパルギルアミン（1.1当量）のDMF中の溶液を添加する。氷浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物75を得る。

20

【0369】

化合物76の合成：化合物27を20当量の2-アジドエチルアミンと合わせ、そして70℃で攪拌する。反応が完了したら、この混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物76を得る。

【0370】

化合物77の合成：化合物76および化合物77のMeOH-ジオキサン中の溶液に、CuSO₄·5H₂OおよびTHPTAのH₂O中のストック溶液（0.2当量）を添加する。この反応混合物を室温で5分間攪拌し、そしてアスコルビン酸ナトリウムのH₂O中の溶液（2.4当量）を添加する。この反応混合物を一晩攪拌し、そして濃縮乾固する。その残渣をHPLCにより精製して、化合物77を得る。

30

【0371】

実施例14

化合物78の仮想合成

化合物78の合成：氷浴上で冷却している、DMSOに溶解させた化合物77の溶液に、DIPPEA（1.5当量）を添加し、その後、HATU（1.1当量）を添加する。この反応混合物を氷浴上で15分間攪拌する。アゼチジン（1.1当量）を添加する。氷浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をHPLCにより分離して、化合物78を得る。

【0372】

実施例15

E-セレクチン活性-結合アッセイ

E-セレクチンのアンタゴニストをスクリーニングし、特徴づけるための阻害アッセイは競合的結合アッセイであり、これによって、IC₅₀値を決定することができる。37

40

で2時間インキュベーションすることにより、E-セレクチン/1gキメラを96ウェルマイクロタイヤープレート内で固定化した。非特異的結合を減少させるために、ウシ血清アルブミンを各ウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ビオチン化した、sLe^aポリアクリルアミドのコンジュゲートの存在下で、ストレプトアビシン/西洋わさびペルオキシダーゼと共に、試験化合物の段階希釈物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。

【0373】

50

洗浄後、固定化したE-セレクチンに結合しているsLe^aの量を決定するために、ペルオキシダーゼ基質、3,3',5,5'テトラメチルベンジン(TMB)を加えた。3分後、H₃P₀4の添加により酵素反応を停止し、波長450nmでの光の吸光度を決定した。結合を50%阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度を決定し、以下の表に示されているように、各E-セレクチンアンタゴニストのIC₅₀値として報告した。

【表1】

E-セレクチンアンタゴニスト活性

化合物	ELISA IC ₅₀ (μM)
18	3.88
30	0.78

【0374】

実施例16

ガレクチン-3活性 - ELISAアッセイ

ガレクチン-3アンタゴニストを、ガレクチン-3の、Gal 1-3Gal 1-3Gal 1-4Gal 1cNac - PAA - ビオチンポリマー (Glycotech、カタログ番号 01-096) の 1 ug / mL の懸濁物を調製した。このポリマーの 100 uL のアリコートを、96 ウェルストレプトアビジンコートプレート (R & D Systems、カタログ番号 C P 0 0 4) のウェルに添加した。1 X T B S 緩衝化食塩水 (T B S、Sigma、カタログ番号 T 5 9 1 2 - 1 0 X) の 100 uL のアリコートを、コントロールウェルに添加した。このポリマーを、室温で 1.5 時間、ストレプトアビジンコートウェルに結合させた。これらのウェルの内容物を廃棄し、そして 200 uL の、1% のウシ血清アルブミン (B S A) を含有する 1 X T B S を、各ウェルにブロッキング試薬として添加し、そしてこのプレートを室温で 30 分間維持した。これらのウェルを、0.1% の B S A を含有する 1 X T B S で 3 回洗浄した。試験化合物の段階希釈物を、別の V 底プレート (Corning、カタログ番号 3897) 内で調製した。試験されるべき化合物の最も高濃度のものの 75 uL のアリコートを、V 底プレートのカラムの第一のウェルに添加し、次いで 15 uL を、60 uL の 1 X T B S 中に、カラム内の残りのウェルにわたって順次移して、1 ~ 5 の段階希釈物を生成した。2 ug / mL のガレクチン-3 IBL、カタログ番号 I B A T G P 0 4 1 4) の 60 uL のアリコートをこの V 底プレートの各ウェルに添加した。ガレクチン-3 / 試験化合物混合物の 100 uL のアリコートを、この V 底プレートから、Gal 1-3Gal 1cNac ポリマーを含むアッセイプレート内に移した。このアッセイプレートのコントロールウェルの 4 つのセットを、二連で、1) Gal 1-3Gal 1cNac ポリマーとガレクチン-3との両方、2) ポリマーもガレクチン-3もなし、3) ガレクチン-3単独でポリマーナシ、または 4) ポリマー単独でガレクチン-3なしを含めて調製した。このプレートを室温で 1.5 時間、穏やかに揺らした。これらのウェルを T B S / 0.1% B S A で 4 回洗浄した。

ホースラディッシュペルオキシダーゼに結合した抗-ガレクチン-3抗体 (R & D Systems、D G A L 3 0 キットから) の 100 uL のアリコートを各ウェルに添加し、そしてこのプレートを室温で 1 時間維持した。これらのウェルを T B S / 0.1% B S A で 4 回洗浄した。TMB基質溶液の 100 uL のアリコートを各ウェルに添加した。この TMB 基質溶液を、TMBペルオキシダーゼ基質 (K P L、カタログ番号 5120-0048) とペルオキシダーゼ基質溶液 B (K P L、カタログ番号 5120-0037) との 1 : 1 の混合物を作製することにより調製した。このプレートを室温で 10 ~ 20 分間維持した。100 uL の 10% リン酸 (R I C C A C hemical Co.、カタログ番号 5850-16) を添加することによって、色の現像を停止させた。450 nm での吸光度 (A₄₅₀) を、Flexstation 3 プレ

10

20

30

40

50

－トリーダー (Molecular Devices) を使用して測定した。A450 対試験化合物濃度のプロット、および IC_{50} の決定を、GraphPad Prism 6 を使用して行った。

【表2】

ガレクチン-3 アンタゴニスト活性

化合物	ELISA IC_{50} (μM)
18	37.5
30	0.11

10

20

30

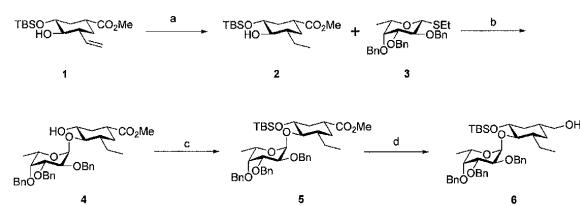
40

50

【図面】

【図 1】

構成ブロック 6 の合成



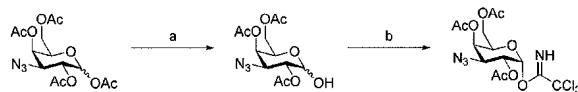
a) H_2 , Pd/C , MeOH , rt , 90%; b) i) Br_2 , CH_2Cl_2 , 0°C ; ii) TBABr , DIPEA , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$; iii) TBAF , THF , 55°C , 3 工程で 68%; c) TBSOTf , 2,6-ルテノン, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 92%; d) LiBH_4 , MeOH , THF , $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 92%

FIG. 1

10

【図 2】

構成ブロック 9 の合成



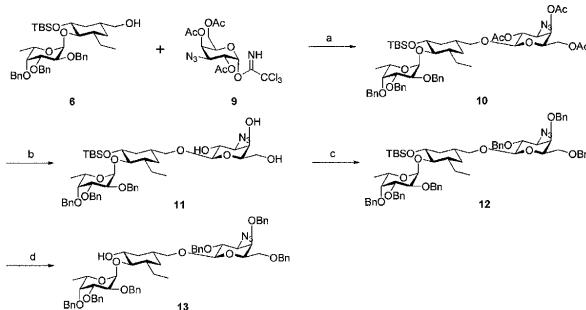
a) $\text{H}_2\text{NNH}_2\text{AcOH}$, DMF , 30°C , 85%; b) CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 , rt , 85%

FIG. 2

20

【図 3】

中間体 13 の合成



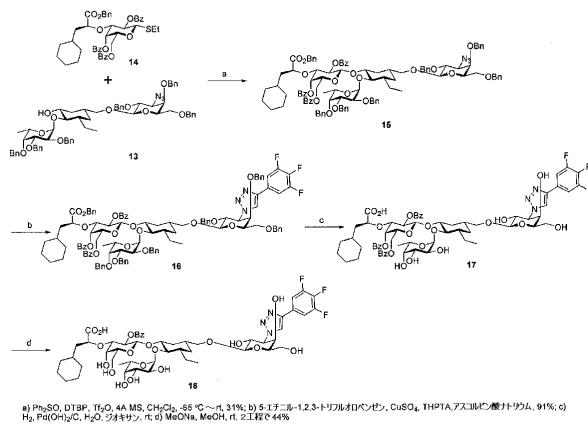
a) TBSOTf , 4A MS, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \sim -60^\circ\text{C}$, 40%; b) MeONa , MeOH , THF , rt , 99%; c) BnBr , NaH , DMF , rt , 87%; d) TBAF , THF , 55°C , 91%

FIG. 3

30

【図 4】

化合物 18 の合成



a) Pb(OAc)_4 , DTBP , H_2O , 4A MS, CH_2Cl_2 , $-65^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 31%; b) 5-ブロモ-1,2,3-トリフルオロベンゼン, CuSO_4 , TPPTA , AsCl_3 と LiClO_4 , 91% ; c) H_2 , $\text{Pd(OH)}_2\text{C}$, H_2O , 34% (2); d) MeONa , MeOH , rt , 2,17% (44%)

FIG. 4

40

50

【図 5】

構成ブロック 21 の合成

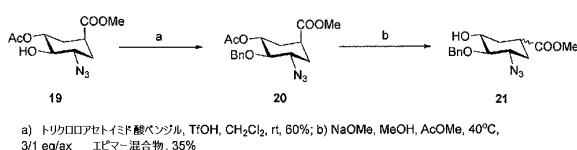
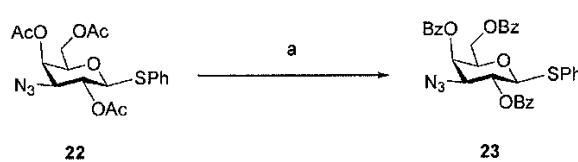


FIG. 5

【図 6】

構成ブロック 23 の合成



23

FIG. 6

10

【図 7】

中間体 26 の合成

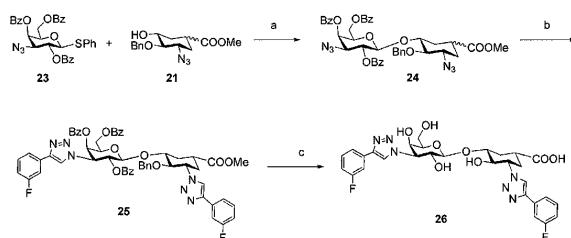
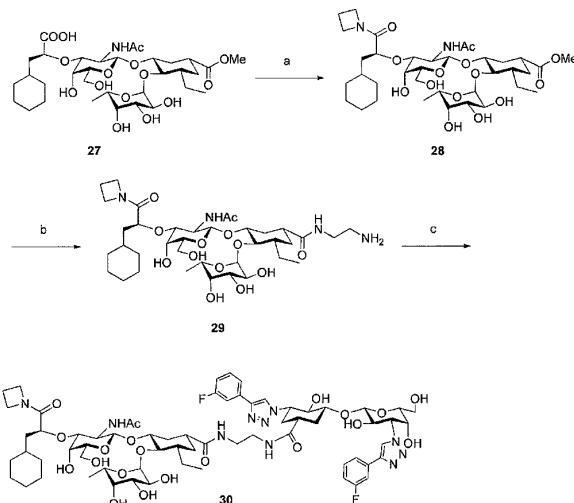


FIG. 7

【図 8】

化合物 30 の合成



20

FIG. 8

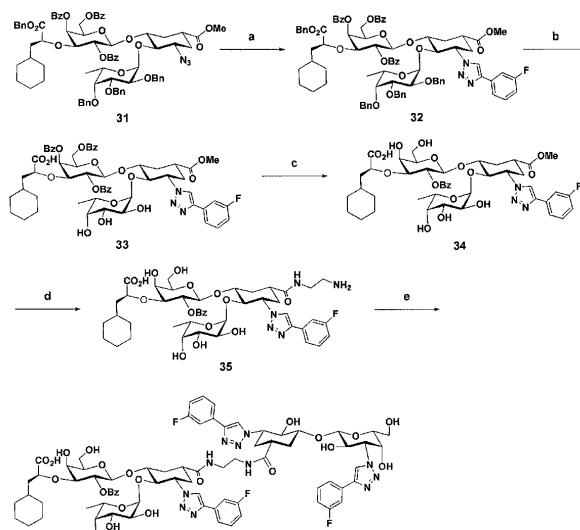
30

40

50

【図9】

化合物36の仮想合成



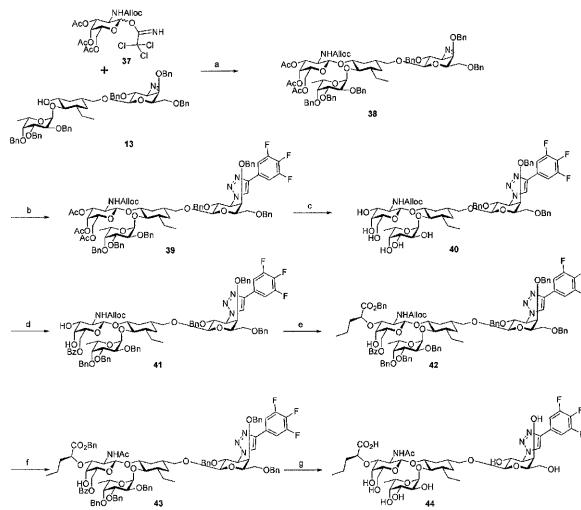
a) 1-エチル-3-フルオロベンゼン, CuSO₄, THPTA, アスコルビン酸ナトリウム, rt; b) H₂, Pd/C, MeOH; c) NaOMe, MeOH, rt; d) エチレンジアミン, 70°C; e) 化合物 26, HATU, DIPEA, DMF, rt

FIG. 9

10

【図10】

化合物44の仮想合成



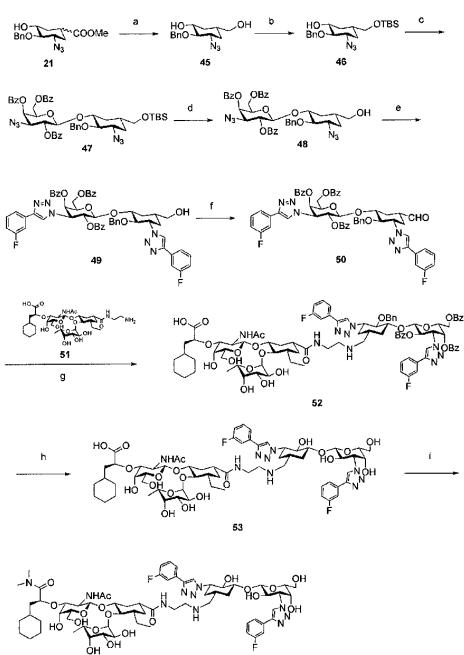
a) 37, Ac₂O, CH₂Cl₂, rt; b) H₂, Pd(OH)₂/C, H₂O, rt; c) NaOMe, MeOH, rt; d) NaOMe, MeOH, rt; e) 1-エチル-3-フルオロベンゼン, CuSO₄, THPTA, アスコルビン酸ナトリウム, rt; f) Bu₂SnH, Pd(PPh₃)₄, Ac₂O, CH₂Cl₂, rt; g) 1-エチル-3-フルオロベンゼン, CuSO₄, THPTA, アスコルビン酸ナトリウム, rt; h) H₂, Pd(OH)₂/C, H₂O, rt

FIG. 10

20

【図11】

化合物52, 53, および54の仮想合成



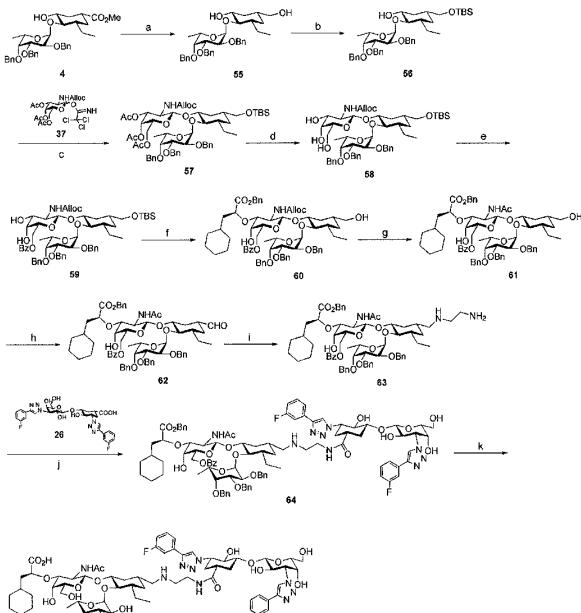
a) LiAlH₄, THF; b) TBSCl, i-PrMgCl, CH₂Cl₂; c) 化合物 23, ジフェニルスルホキシド, DTPB, Ti(OBu)₄, CH₂Cl₂, -60°C ~ -50°C; d) TBAF, THF; e) 1-エチル-3-フルオロベンゼン, CuSO₄, THPTA, アスコルビン酸ナトリウム, MeOH, rt; f) Dess-Martinペルヨジナム, CH₂Cl₂; g) 化合物 51, NaBH₃CN, DMSO; h) 10% NaOH, 50°C; i) H₂, Pd(OH)₂/C, 1-エチルアミン, HATU, DIPEA, DMSO

FIG. 11

30

【図12】

化合物65の仮想合成



a) H₂, Pd(OH)₂/C, H₂O, rt; b) NaOMe, MeOH, rt; c) 37, Ac₂O, CH₂Cl₂; d) NaOMe, MeOH, rt; e) 1-エチル-3-フルオロベンゼン, CuSO₄, THPTA, アスコルビン酸ナトリウム, rt; f) NaOMe, MeOH, rt; g) 1-エチル-3-フルオロベンゼン, CuSO₄, THPTA, アスコルビン酸ナトリウム, rt; h) NaOMe, MeOH, rt; i) Dess-Martinペルヨジナム, CH₂Cl₂; j) 化合物 26, HATU, DIPEA, DMSO; k) NaOMe, MeOH, rt; l) H₂, Pd(OH)₂/C, 1-エチルアミン, HATU, DIPEA, DMSO

FIG. 12

40

50

【図 13】

化合物68および69の仮想合成

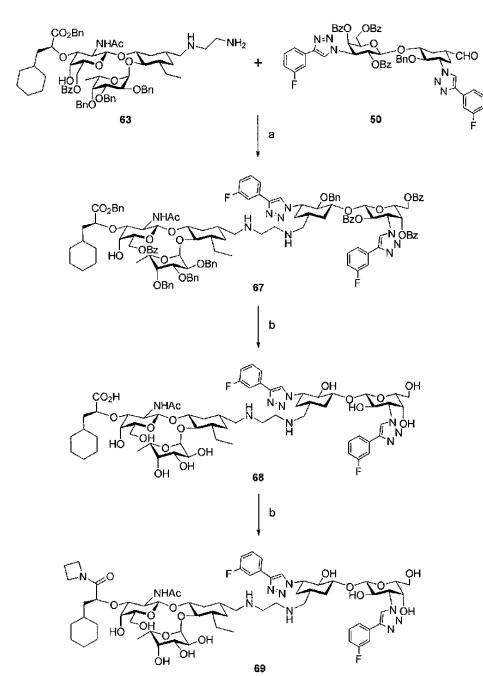
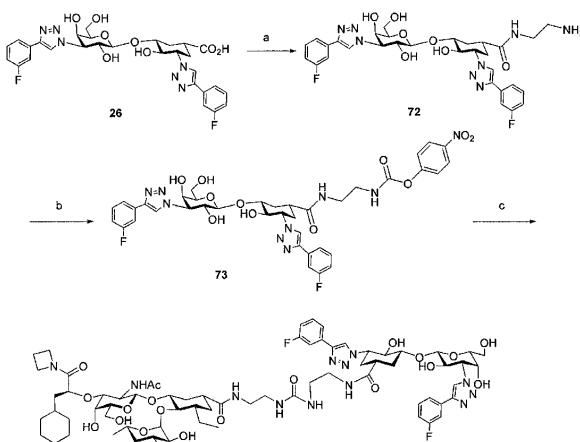
a) NaCNBH₃, DMSO; b) i. H₂, Pd/C, MeOH; ii. NaOMe, MeOH; c) アゼチジン, HATU, DIPEA, DMSO

FIG. 13

【図 15】

化合物74の仮想合成

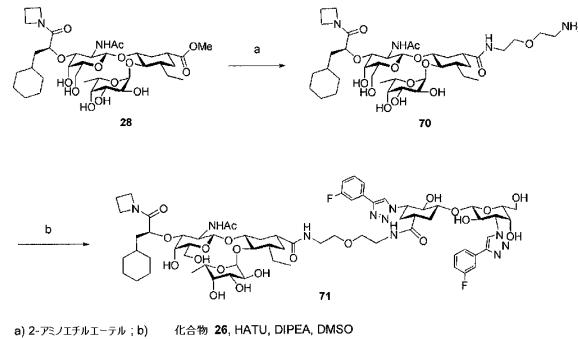


a) i. FMOC-エチレングリシン, HATU, DIPEA, DMF, rt; ii. ピペリジン; b) 亜鉛ビス-p-ニトロフェニル, DMSO, rt; c) 化合物 28, DMSO, 70°C

FIG. 15

【図 14】

化合物71の仮想合成



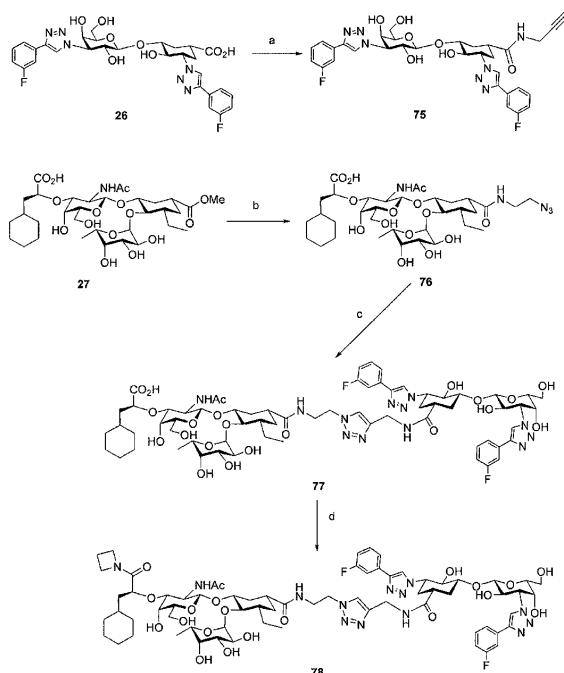
10

FIG. 14

20

【図 16】

化合物77および78の仮想合成



30

40

FIG. 16

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 K 31/7056(2006.01)	A 6 1 K 31/7056
C 0 7 H 17/065(2006.01)	C 0 7 H 17/065

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 7 3 , スレート ヒル, ポスト ロード 2 2 0

(72)発明者 サーカー, アルン ケー.

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 7 8 , ノース ポトマック, ストーンカッター ドライブ
1 4 1 1 0

(72)発明者 ヴォーラ, ユスフバーイ ユー.

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 7 4 , ジャーマンタウン, ピナクル ドライブ 1 2 9 1 0

(72)発明者 ヤン, ホン - ウン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2 , マールボロ, アバロン ドライブ 1 2 アパートメント ナンバー 8

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 7 / 0 9 5 9 0 4 (WO , A 1)
国際公開第2 0 1 0 / 1 2 6 8 8 8 (WO , A 1)
国際公開第2 0 1 8 / 0 6 8 0 1 0 (WO , A 1)
米国特許出願公開第2 0 1 5 / 0 2 8 4 4 2 0 (U S , A 1)
国際公開第2 0 1 4 / 0 7 0 9 9 1 (WO , A 1)
国際公開第2 0 0 7 / 0 2 8 0 5 0 (WO , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 0 7 H 1 9 / 0 5 6
C 0 7 H 1 7 / 0 6 5
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 5 / 0 4
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 7 / 0 2
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 5 / 0 8
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 1 / 0 2
A 6 1 K 3 1 / 7 0 5 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)