

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7204676号

(P7204676)

(45)発行日 令和5年1月16日(2023.1.16)

(24)登録日 令和5年1月5日(2023.1.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 19/056(2006.01)

C 0 7 H 19/056

C S P

A 6 1 K 31/4192(2006.01)

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 K 31/7056(2006.01)

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 20 (全92頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-562001(P2019-562001)

(86)(22)出願日 平成30年5月11日(2018.5.11)

(65)公表番号 特表2020-519625(P2020-519625
A)

(43)公表日 令和2年7月2日(2020.7.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/032349

(87)国際公開番号 WO2018/209255

(87)国際公開日 平成30年11月15日(2018.11.15)

審査請求日 令和3年5月10日(2021.5.10)

(31)優先権主張番号 62/505,544

(32)優先日 平成29年5月12日(2017.5.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 518314109

ガレクティン・サイエンス・リミテ
ッド・ライアビリティ・カンパニー
G a l e c t i n S c i e n c e s ,
L L Cアメリカ合衆国30071ジョージア州
ノアクロス、ピーチトゥリー・インダス
トリアル・ブルバード4960番、ス
ウィート240

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 エリーザー・ゾマー

アメリカ合衆国02458マサチューセ
最終頁に続く

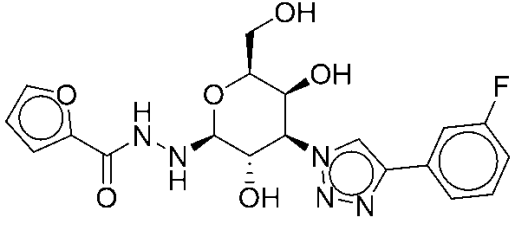
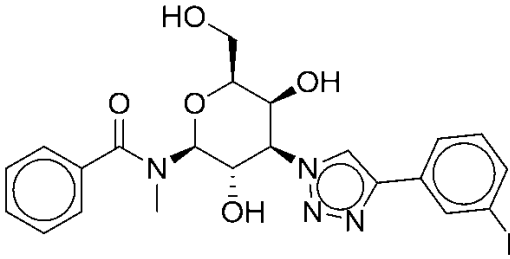
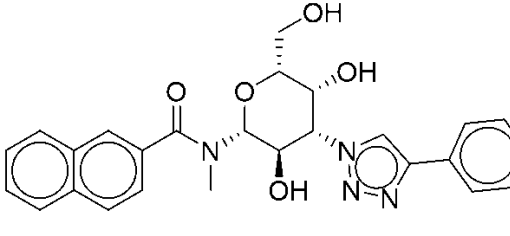
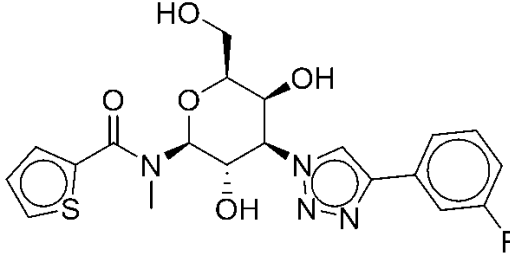
(54)【発明の名称】 疾患の予防および治療用の化合物およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記表に記載する構造式で示される化合物：

【表 1】

10

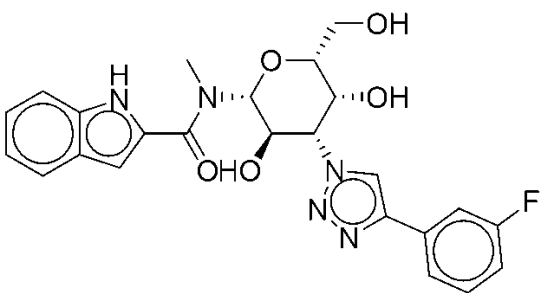
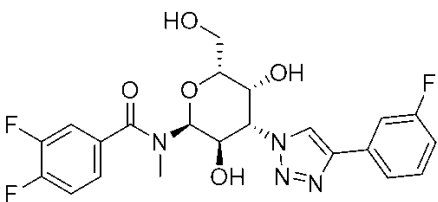
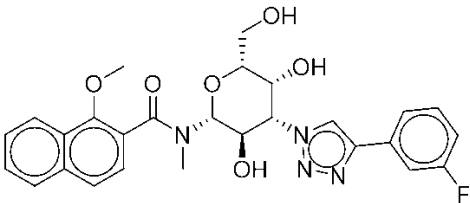
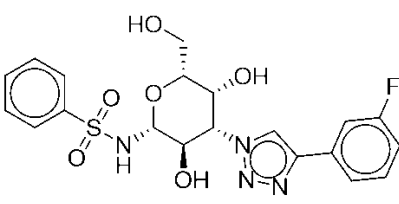
20

30

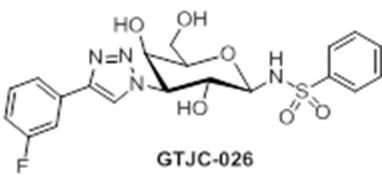
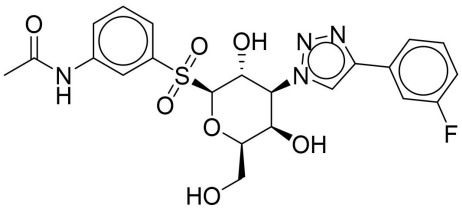
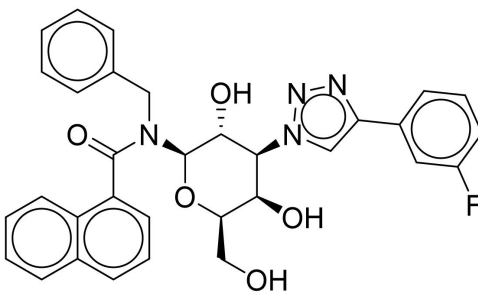
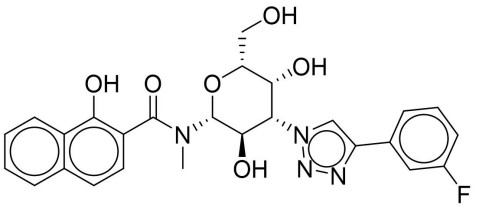
40

50

【表 2】

	10
	20
	30
	40
	50

【表 3】

 GTJC-026	
	
	
	

10

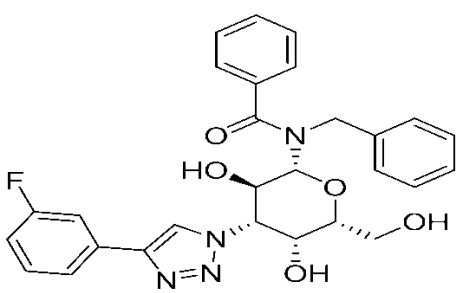
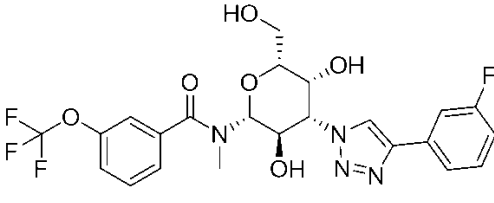
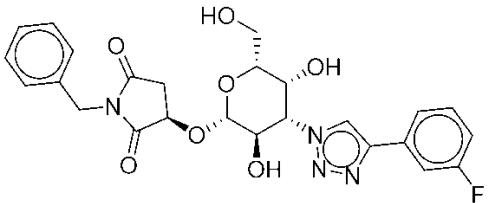
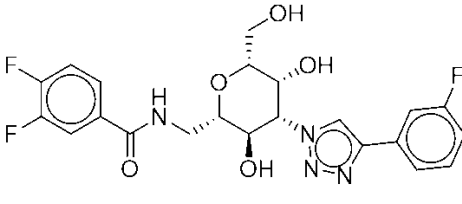
20

30

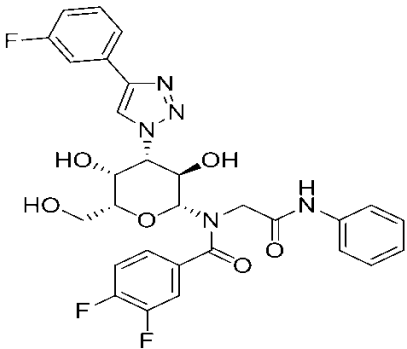
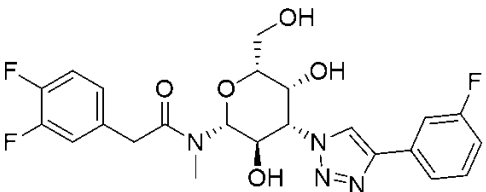
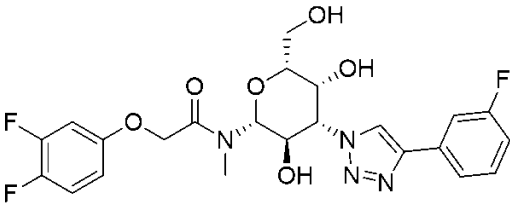
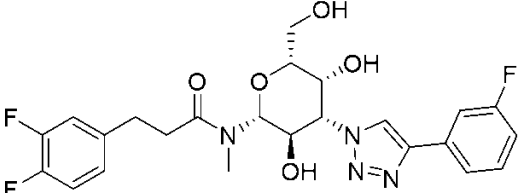
40

50

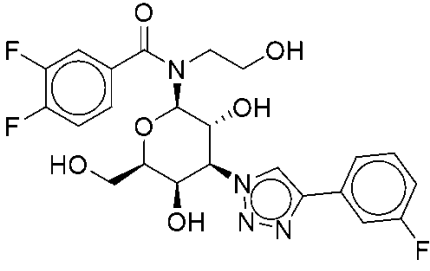
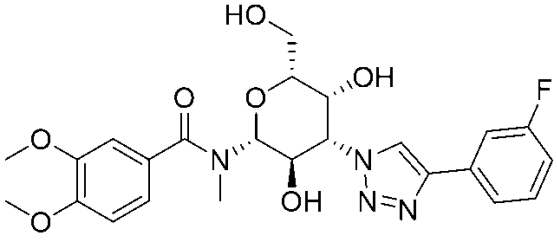
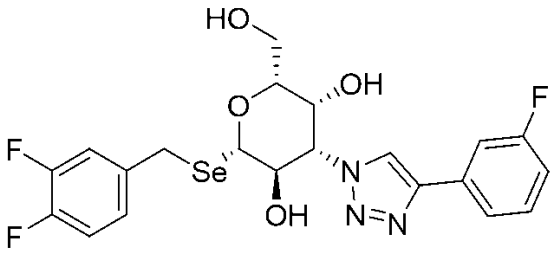
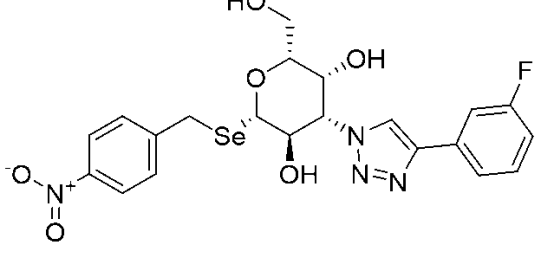
【表 4】

	10
	20
	30
	40
	50

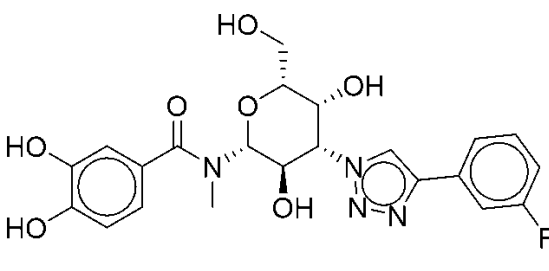
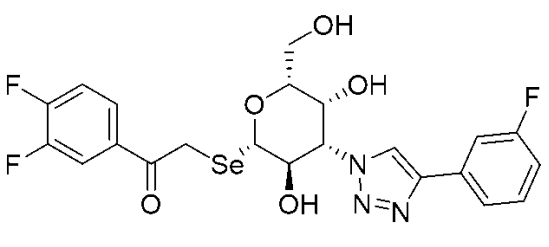
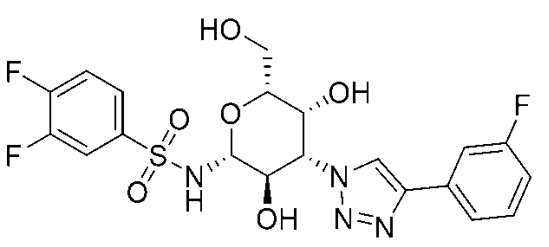
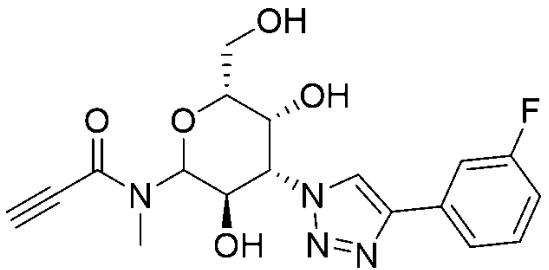
【表 5】

	10
	20
	30
	40
	50

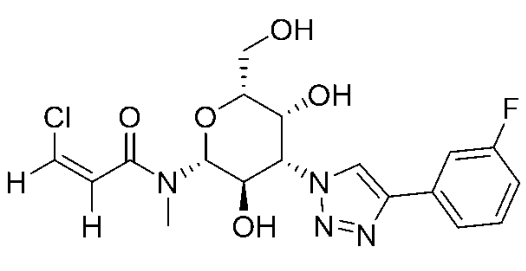
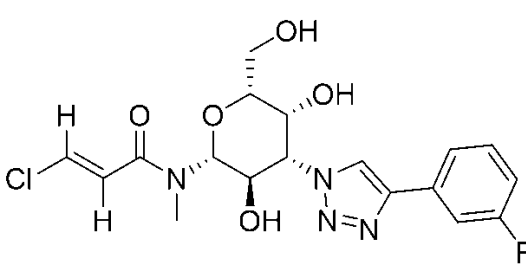
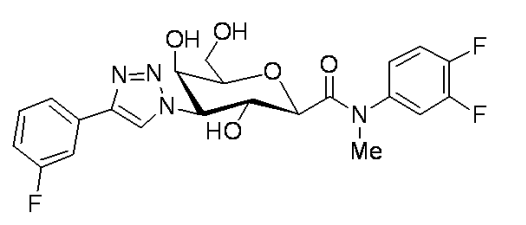
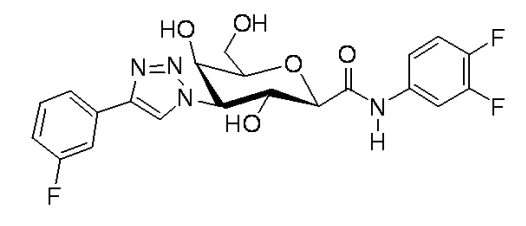
【表 6】

	10
	20
	30
	40

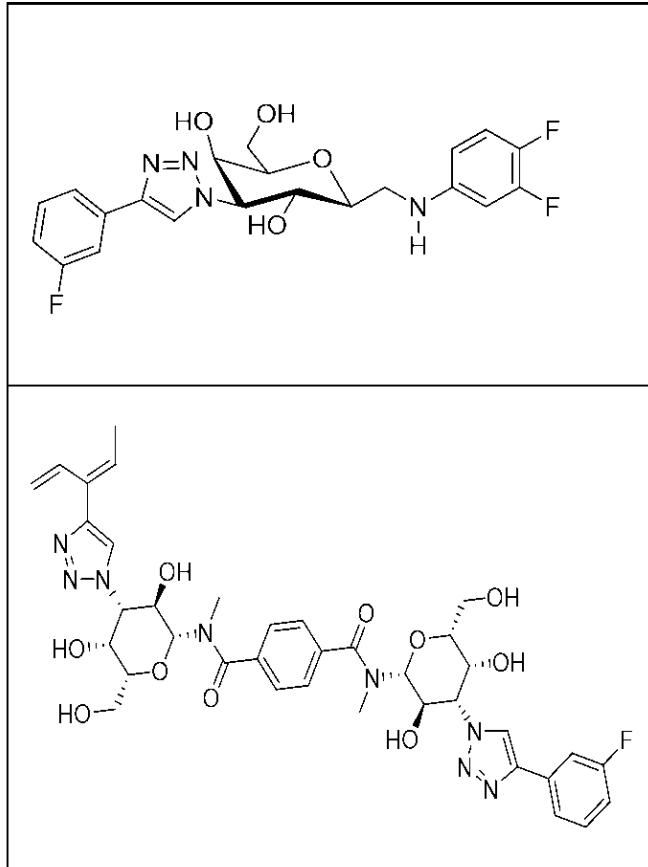
【表 7】

	10
	20
	30
	40

【表 8】

	10
	20
	30
	40
	50

【表 9】



10

20

から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 2】

結晶形態である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

遊離形態である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

遊離形態が無水物である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

遊離形態が水和物である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

ガレクチン-3、ガレクチン-1、ガレクチン-8、ガレクチン-9 またはその組み合わせと結合する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

ガレクチン-3 に対して約 1 nM ～ 約 50 μM のアフィニティを有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

治療的に効果的な量の請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、および医薬的に許容されるアジュバント、賦形剤、剤形用担体またはその組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

治療的に効果的な量の請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、および治療的に効果的な量の抗炎症薬、ビタミン、調合薬、栄養価のある薬、サプリメント、またはその組み合わせを含む、医薬組成物。

30

40

50

【請求項 10】

疾患の治療を必要とする対象において該疾患を治療するための、請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

疾患が、高ガレクチン-3 に起因する病理学的疾患と関連付けられる障害である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎、線維症、肝硬変、炎症性障害、自己免疫障害、腫瘍性症状、代謝性障害またはがんである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

炎症性障害が、炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、関節炎、関節リウマチ、喘息または潰瘍性結腸炎である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

線維症が、肝線維症、腎線維症、肺線維症または心臓線維症である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

自己免疫障害が、関節リウマチまたは多発性硬化症である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

疾患が、心不全、不整脈または尿毒性心筋症である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

疾患が、慢性腎疾患および慢性肺疾患である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

疾患が、皮膚自己免疫性、増殖性および線維性障害である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

疾患が、乾癬またはアトピー性皮膚炎である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

疾患が、良性腫瘍性疾患または悪性腫瘍性疾患である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明者)

Eliezer Zomer、Peter G. Traber、Raphael Nir、Sharon Shechter、Joseph M. Johnson、Ryan George

(関連出願)

本願は、2017年5月12日付け出願の米国仮特許出願番号62/505,544の利益、およびそれについて優先権を主張するものであり、そのすべての開示を出典明示により本明細書の一部とする。

【0002】

(発明の分野)

本発明の態様は、1または複数のガラクトース結合タンパク質（ガレクチン（Galectin）とも称される）が、少なくともある程度にて介在する種々の障害を治療するための化合物、医薬組成物、該化合物の製造方法および該障害の治療方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ガレクチンは、ベーターガラクトース含有の複合糖質と結合する、一連のS型レクチンである。現在、15種の哺乳動物ガレクチンが単離されている。ガレクチンは、細胞接着、細胞増殖の制御、アポトーシス、炎症、線維成長、腫瘍成長および進行などの異なる生物学的プロセスを制御する。ガレクチンは、炎症、線維形成、細胞接着、細胞増殖、転移

10

20

30

40

50

形成、血管形成、がんおよび免疫抑制に関与することが明らかにされた。

【発明の概要】

【0004】

本発明の態様は、治療製剤にて用いるための、化合物、あるいは一の化合物を非経口投与用または腸内投与用に許容される医薬担体中を含む、組成物に関する。ある実施態様において、組成物は、静脈内、皮下、経皮を介して非経口的に、または経口経路で投与され得る。

【0005】

本発明の態様は、レクチンタンパク質が、発症機序において一の役割を果たす、種々の障害（慢性炎症性疾患、線維症およびがんを含むが、これらに限定されない）を治療するための化合物または組成物に関する。ある実施態様において、該化合物は、炎症、線維形成、血管形成、がんの進行および転移に至る病態生理学的経路を制御することが知られている、糖タンパク質の、レクチンまたはガレクチンタンパク質との相互作用を模倣する能力を有する。

【0006】

本発明のある実施態様によれば、該化合物は、アミド $-N(-R_a)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、ヒドラジド $-N(-H)-N(-H)-$ および／またはアミノ酸を含む、少なくとも2個の原子のA-Mスペーサーを介してコンジュゲートしたピラノシルおよび／またはフラノシル構造を含む。

【0007】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、アミド $-N(-R_a)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、カルボヒドラジド $-C(=O)-NH-NH-$ 、スルホヒドラジド $-S(=O)_2-NH-NH-$ 、またはホスホン酸ジヒドラジド $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$ スペーサーあるいは上記した基のいずれかの組み合わせからなる。

【0008】

ある実施態様において、該スペーサーはピラノシルおよび／またはフラノシル構造のアノマー炭素と連結する。

【0009】

ある実施態様において、該化合物は有機置換基を含む。ある実施態様において、特定の芳香族置換基が、ガラクトースの核に、あるいはピラノシルおよび／またはフラノシル構造のアノマー炭素の「AM」リンカーと連結し得る。かかる芳香族置換は、該化合物の、レクチンの糖鎖認識部位(CRD)からなるアミノ酸残基（例、アルギニン、トリプトファン、ヒスチジン、グルタミン酸等）との、または隣接するCRD中にあるアミノ酸残基との相互作用を強化し、かくして会合および結合特異性を強固にし得る。

【0010】

ある実施態様において、有機置換基は、単糖類、二糖類、オリゴ糖類、あるいはイミノ糖またはチオ糖の糖質などのヘテロ配糖体を含む。

【0011】

ある実施態様において、該化合物は、2個のガラクトシドがA-Mスペーサーで結ばれている、対称ジガラクトシドである。さらには、別の実施態様において、該化合物は非対称糖質からなり得る。例えば、ガラクトシドは、各々、異なる芳香族または脂肪族置換基、あるいはC5酸素がSと置換されている（5-チオ-D-ガラクトース）またはNと置換されている（5-イミノ-D-ガラクトース）、ガラクトースのヘテロ原子誘導体を有

10

20

30

40

50

し得る。

【0012】

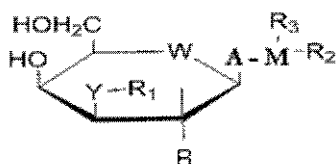
理論に束縛されるものではないが、A-Mスペーサーは、糖質を認識ことが知られているレクチンまたはガレクチンとの特異的相互作用についてその化学的、物理的およびアロステリックな特性を維持しながら、化合物を代謝的に安定的にすると思量される。ある実施態様において、本発明のガラクトアミド (GalactoAmide) およびガラクトスルホンアミド (GalactoSulfonamide) は、O-グリコシド結合を有する化合物よりも代謝的により安定的である。

【0013】

本発明の態様は、式1：

【化1】

式1



[式中：

Aは、NRa、CRb、PRc、およびアミノ酸からなる群より選択され、

Mは、NRa、CRb、PRc、ORd、SRe、アミノ酸、および3個以上の原子のヘテロ環置換基を含む疎水性炭化水素誘導体からなる群より選択され、

Raは、H、H2、CH3、COOH、NH2、COMe、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Rbは、H、H2、O、OH、CH3、COOH、NH2、COMe、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Rcは、O2、PO2、OH、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Rdは、HおよびCH3、およびその組み合わせからなる群より選択され、

Reは、OH、O2、S、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Bは、OH、NH2、NHAc、またはNH-アルキルであり、ここで該アルキルは1~18個の炭素を含み、

Wは、O、S、CH2、NH、またはSeからなる群より選択され、

Yは、O、S、NH、CH2、Se、S、P、アミノ酸、ならびに分子量が約50-2000Dのヘテロ環置換基を含む、疎水性鎖状および疎水性環状炭化水素誘導体、およびその組み合わせからなる群より選択され、

R1、R2、およびR3は、H、O2、CO、NH2、SO2、SO、PO2、PO、CH3、鎖状炭化水素、および環状炭化水素からなる群より独立して選択され、および

該炭化水素は、a) 少なくとも3個の炭素のアルキル基、少なくとも3個の炭素のアルケニル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロゲンで置換されたアルキル基、b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、

少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたフェニル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたフェニル基、c) ナフチル基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたナフチル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたナフチル基、d) ヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたヘテロアリール基、およびe) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、デオキシガラクトース、置換D-ガラクトース、C3-[1,2,3]-トリアゾール-1-イル-置換D-ガラクトース、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、およびヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ基、置換アミノ基、イミノ基、または置換イミノ基、の1つである]

で示される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

【0014】

ある実施態様において、A-Mは、アミド $-N(-Ra)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、ヒドラジド $-N(-H)-N(-H)-$ 、およびアミノ酸、またはその組み合わせを含む、少なくとも2個の原子のスペーサーを表している。

【0015】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、アミド $-N(-Ra)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、カルボヒドラジド $-C(=O)-NH-NH-$ 、スルホノヒドラジド $-S(=O)_2-NH-NH-$ 、またはホスホン酸ジヒドラジド $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$ スペーサー、あるいは上記したスペーサーのいずれの組み合わせからも構成される。

【0016】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、単結合または二重結合によって連結した2個以上の原子： $C-C$ 、 $C=C$ 、 $C-P$ 、 $C-N$ 、 $C-O$ 、 $N-C$ 、 $N-N$ 、 $N=N$ 、 $N-S$ 、 $N-P$ 、 $S-N$ 、 $P-O$ 、 $O-P$ 、 $S-C$ 、 $S-N$ 、 $S-S$ またはその組み合わせ、を含む。

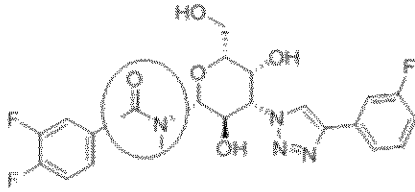
【0017】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、アノマー炭素と連結し、C、N、OまたはSなどの1または複数の原子と連結した、 PO_2 または PO_2-PO_2 結合を含む。ある実施態様において、CまたはNがアノマー炭素と連結し、 PO_2 または PO_2-PO_2 がCまたはNと連結する。

【0018】

ある実施態様において、 R_1 および R_2 と連結するメチルアミドである $A-M$ は N' -メチルアミド-3,4-ジフルオロベンゼンであり、 $Y-R_1$ はトリアゾール-3-フルオロベンゼンである。

【化2】



10

【0019】

ある実施態様において、 $A-M$ スペーサーは、ガラクトース、ヒドロキシルシクロヘキサン、芳香族部分、アルキル基、アリール基、アミン基、またはアミド基と連結する。

【0020】

ある実施態様において、 $A-M$ スペーサーは、2個のガラクトシドまたはその置換誘導体を対称的に連結する。

【0021】

ある実施態様において、 $A-M$ スペーサーは、2個のガラクトシドまたはその置換誘導体を非対称的に連結する。

20

【0022】

ある実施態様において、ガラクトシドのアノマー炭素は、単結合または二重結合によって連結した2個以上の原子のスペーサー： $C-C$ 、 $C=C$ 、 $C-P$ 、 $C-N$ 、 $C-O$ 、 $N-C$ 、 $N-N$ 、 $N=N$ 、 $N-S$ 、 $N-P$ 、 $S-N$ 、 $P-O$ 、 $O-P$ 、またはその組み合わせを有する。

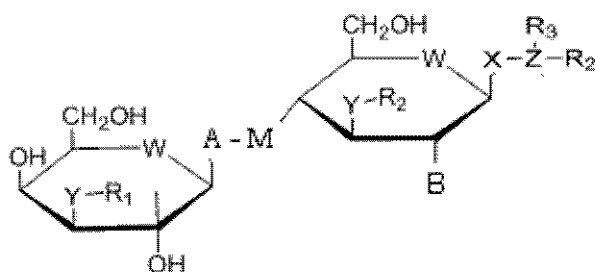
【0023】

本発明の態様は、式2：

【化3】

式2

30



40

〔式中：

A は、 NR_a 、 CR_b 、 PR_c 、またはアミノ酸からなる群より独立して選択され、

M は、 NR_a 、 CR_b 、 PR_c 、 OR_d 、 SRe 、アミノ酸、または3個以上の原子のヘテロ環状置換基を含む、疎水性炭化水素誘導体からなる群より選択され、

R_a は、 H 、 H_2 、 CH_3 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $COMe$ 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

R_b は、 H 、 H_2 、 O 、 OH 、 CH_3 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $COMe$ 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

R_c は、 O_2 、 PO_2 、 OH 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

R_d は、 H および CH_3 からなる群より選択され、

50

R_eは、OH、O₂、S、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、
Bは、OH、NH₂、NHAc、またはNH-アルキルであり、ここで該アルキルは1
～18個の炭素を含み、

Wは、O、S、CH₂、NH、およびSeからなる群より選択され、

Xは、O、N、S、CH₂、NH、およびPO₂からなる群より選択され、

YおよびZは、O、S、C、NH、CH₂、Se、S、P、アミノ酸、ならびに分子量
が約50～2000のヘテロ環置換基を含む、疎水性鎖状および疎水性環状炭化水素誘導
体、およびその組み合わせからなる群より選択され、

R₁、R₂、R₃は、CO、O₂、SO₂、SO、PO₂、PO、CH、水素、疎水性鎖
状炭化水素、および疎水性環状炭化水素からなる群より独立して選択され、ここで該炭化
水素は：

a) 少なくとも3個の炭素のアルキル基、少なくとも3個の炭素のアルケニル基、カルボ
キシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少な
くとも3個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキ
ル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボ
キシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ
基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロ
ゲンで置換されたアルキル基；

b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲン
で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少な
くとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換された
フェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアル
キルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換され
たフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個
のカルボニル基で置換されたフェニル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置
換されたフェニル基；

c) ナフチル基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1
個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたナフ
チル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のスルホ基
で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なく
とも1個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ
基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少
なくとも1個のカルボニル基で置換されたナフチル基、および少なくとも1個の置換カル
ボニル基で置換されたナフチル基；

d) ヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、
少なくとも1個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルコキシ
基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたヘテロアリ
ール基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアミ
ノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたヘ
テロアリール基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、
少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボ
ニル基で置換されたヘテロアリール基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換
されたヘテロアリール基；

e) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、置換D-ガラクトース、C₃-[
1,2,3]-トリアゾール-1-イル-置換D-ガラクトース、水素、アルキル基、アル
ケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ基、置
換アミノ基、イミノ基、または置換イミノ基
の1つである]

で示される化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物に関する。

[0024]

10

20

30

40

50

ある実施態様において、A-Mは、アミド $-N(Ra)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(O)-O-P(=O)(O)-$ 、カルボヒドラジド $-C(=O)-NH-NH-$ 、スルホノヒドラジド $-S(=O)_2-NH-NH-$ 、およびホスホン酸ジヒドラジド $-P(=O)(NH-NH_2)(NH-NH-)$ またはその組み合わせを含む、少なくとも2個の原子のスペーサーを示す。

【0025】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、単結合または二重結合によって連結した2個以上の原子： $C-C$ 、 $C=C$ 、 $C-P$ 、 $C-N$ 、 $C-O$ 、 $N-C$ 、 $N-N$ 、 $N=N$ 、 $N-S$ 、 $N-P$ 、 $S-N$ 、 $P-O$ 、 $O-P$ 、 $S-C$ 、 $S-N$ 、 $S-S$ またはその組み合わせ、を含む。

10

【0026】

ある実施態様において、少なくとも2個の原子のA-Mスペーサーは、ガレクチンCRDエピトープに対して約1 nM～約50 μMの相互関係があるように構成される回転自由度および長さを有する。

【0027】

ある実施態様において、ヘテロ環状置換基を含む、疎水性鎖状および環状炭化水素は、分子量が約50～200Dである。

20

【0028】

本発明の態様は、表1の式で示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

【0029】

ある実施態様において、該化合物は遊離形態である。ある実施態様において、遊離形態は無水物である。ある実施態様において、遊離形態は、水和物などの溶媒和物である。

【0030】

ある実施態様において、式(1)または式(2)の化合物は結晶形態である。

【0031】

本発明の態様のうちいくつかは、ヒトなどの哺乳動物において治療剤として用いるための、式(1)の化合物に関する。

30

【0032】

本発明の態様のうちいくつかは、式(1)または式(2)の化合物を含み、所望により担体または賦形剤などの医薬的に許容される添加剤を含んでもよい、医薬組成物に関する。

【0033】

ある実施態様において、本発明の化合物は1または複数のガレクチンと結合する。ある実施態様において、該化合物はガレクチン-3、ガレクチン-1、ガレクチン-8、および/またはガレクチン-9と結合する。

【0034】

ある実施態様において、本発明の化合物は、ガレクチン-3に対して高選択性および高アフィニティを有する。ある実施態様において、本発明の化合物はガレクチン-3に対して約1 nM～約50 μMのアフィニティを有する。

40

【0035】

本発明の態様は、本発明の化合物を含む組成物に関する。ある実施態様において、該組成物は治療的に効果的な量の化合物、および医薬的に許容されるアジュバント、賦形剤、剤形用担体またはその組み合わせを含む。ある実施態様において、該組成物は、治療的に効果的な量の化合物、および治療的に効果的な量の抗炎症薬、ビタミン、調合薬、栄養価のある薬、サプリメント、またはその組み合わせを含む。

【0036】

本発明の態様は、疾患の治療を必要とする対象において、該疾患を治療するのに使用さ

50

れ得る化合物、組成物および方法に関する。本発明の態様は、ガレクチンが発症にて少なくともいくつか関与する疾患の治療にて使用され得る化合物、組成物および方法に関する。

【0037】

本発明の態様は、疾患の治療を必要とする対象における該疾患の治療方法に関する。ある実施態様において、対象は哺乳動物である。ある実施態様において、対象はヒトである。

【0038】

ある実施態様において、該化合物、組成物および方法は、肝線維症、炎症性および自己免疫性障害、腫瘍性症状またはがんと共にまたは無しで、非アルコール性脂肪性肝炎を治療するのに使用され得る。

【0039】

ある実施態様において、該化合物、組成物および方法は、肝線維症、腎線維症、肺線維症、または心臓線維症を治療するのに使用され得る。

【0040】

ある実施態様において、該組成物または化合物は、肝臓、腎臓、肺および心臓を含むが、これらに限定されない、臓器での抗線維性活性の強化能を有する。

【0041】

ある実施態様において、該化合物、組成物および方法は、アテローム性動脈硬化症および肺高血圧を含む、血管系の炎症性障害の治療にて使用され得る。

【0042】

ある実施態様において、該化合物、組成物および方法は、心不全、不整脈および尿毒性心筋症を含む、心臓障害の治療にて使用され得る。

【0043】

ある実施態様において、該化合物、組成物および方法は、糸球体腎症および間質性腎炎を含む、腎疾患の治療にて使用され得る。

【0044】

ある実施態様において、該化合物、組成物および方法は、乾癬および強皮症を含むが、これらに限定されない、炎症性、増殖性および線維性皮膚障害の治療にて使用され得る。

【0045】

ある実施態様において、本発明は、肝臓、腎臓、肺および心臓を含むが、これらに限定されない、臓器にて抗線維性活性を強化することにより、ガレクチンが発症にて少なくともある程度関与する炎症性および線維性障害を治療する方法に関する。

【0046】

ある実施態様において、本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を治療するための治療活性を有する、組成物または化合物に関する。別の態様において、本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に付随する病理および疾患の活動性を減少させるための方法に関する。

【0047】

ある実施態様において、本発明は、関節炎、関節リウマチ、喘息および炎症性腸疾患を含むが、これらの限定されない、ガレクチンがその発症機序に少なくともある程度関与している炎症性および自己免疫性障害を治療するための化合物、組成物および方法に関する。

【0048】

ある実施態様において、本発明は、ガレクチンの増大によって促進される工程を阻害することにより、ガレクチンがその発症機序に少なくともある程度関与している腫瘍性症状（例、良性または悪性腫瘍性疾患）を治療するための組成物または化合物に関する。ある実施態様において、本発明は、ガレクチンの増大によって促進される工程を阻害することにより、ガレクチンがその発症機序に少なくともある程度関与している腫瘍性症状（例、良性または悪性腫瘍性疾患）を治療する方法に関する。ある実施態様において、該組成物または化合物は、腫瘍細胞浸潤、転移および心血管形成を治療または予防するのに使用され得る。ある実施態様において、該組成物または化合物は原発性および続発性がんの治療にて使用され得る。

10

20

30

40

50

【0049】

ある実施態様において、治療的に効果的な量の該化合物または該組成物は、治療的に効果的な量の抗炎症薬、ビタミン、他の調合薬および栄養価のある薬またはサプリメント、あるいは限定しないその組み合わせと、合わせるのが相性がよく、効果的であり得る。

【0050】

本発明のいくつかの態様は、ガレクチンの結合に関与する障害を治療するための方法にて使用するための式(1)または式(2)の化合物に関する。本発明のいくつかの態様は、ガレクチン-3のリガンドとの結合に関連する障害を治療する方法にて用いるための式(1)または式(2)の化合物に関する。

【0051】

本発明のいくつかの態様は、ヒトでのガレクチン-3などのガレクチンのインスリン受容体またはTGF β 1受容体との結合に関する障害の治療方法であって、治療的に効果的な量の式(1)または式(2)の少なくとも1つの化合物をその必要とするヒトに投与することを含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0052】

この特許または出願ファイルはカラー作成された少なくとも1枚の図面を含む。本特許または特許出願の刊行物のカラー図面のコピーは、要求、および必要な料金の支払いに応じて、特許庁によって提供されるであろう。

【0053】

添付した図面を参照して、本発明をさらに詳しく説明する。ここで、類似する構造は数枚の図面にわたって同様の番号で言及される。図面は、一般に、発明の本質を説明することに重点を置く代わりに、必ずしも縮尺比に従って図示されるものではない。

【0054】

【図1A】ガレクチン-3糖鎖認識部位(CRD)結合ポケットと、可能性のある3つの相互作用の部位との、高解像度3D構造を示す。

【0055】

【図1B】ガレクチン-3のC-末端にあり、ラクトース単位と結合する、CRDポケットを示す。

【0056】

【図2】ガレクチン-3CRDの部位付近にある、結合を強化するために共同して作用する可能性のあるアミノ酸のマッピングを示す。

【0057】

【図3A】いくつかの実施態様に係るガラクトスクシンイミド連結した化合物の、イン・シリコにおける3Dモデルで予測されるドッキングポーズを示す。

【0058】

【図3B】いくつかの実施態様に係るガラクトアミド連結した化合物の、イン・シリコにおける3Dモデルで予測されるドッキングポーズを示す。

【0059】

【図4】図4A-4Kは、いくつかの実施態様に係る、典型的なガラクトアミド化合物の合成を記載する。

【0060】

【図5A】いくつかの実施態様に係る、特異的抗-ガレクチン-3モノクローナル抗体結合アッセイ(ELISAフォーマット)を用いるガレクチン結合部分の阻害を示す。

【0061】

【図5B】いくつかの実施態様に係る、インテグリン-ガレクチン-3機能的アッセイ(CRD ELISAフォーマット)を用いるガレクチンの阻害を示す。

【0062】

【図6A】いくつかの実施態様に係る、抗-ガレクチン活性な化合物をスクリーニングするための蛍光共鳴エネルギー移動分析アッセイ(FRETフォーマット)を示す。

10

20

30

40

50

【0063】

【図6B】いくつかの実施態様に係る、CRDと特異的に結合する化合物を検出する蛍光偏光アッセイフォーマットを示す。

【0064】

【図7A】複数のガラクトアミド誘導体についてエライザMAbとエライザインテグリンアッセイとの間の修正を示す。

【0065】

【図7B】いくつかの実施態様に係る、エライザインテグリン-GaL-3およびエライザMAb-GaL-3アッセイによる、化合物IC50（50%スコアの阻害濃度）の例を提供する。

【0066】

【図8A】いくつかの実施態様に係る化合物（600シリーズ）による蛍光リガンドのCRD特異的結合の蛍光偏光の減少を示す。

【0067】

【図8B】本発明のいくつかの実施態様に係る化合物（600シリーズ）によるガレクチン-3のインテグリン-aMB2との相互作用の標的とする阻害の例を示す。

【0068】

【図9】ガレクチン-3のインテグリン-aVB6との相互作用の本発明の化合物（600シリーズ）による、いくつかの実施態様に係る、標的とする阻害の例を示す。

【0069】

【図10】図10Aおよび10Bは、いくつかの実施態様に係る化合物および化合物IC50（600シリーズ）による、炎症性マクロファージ（LPSストレス付与のTHP-1細胞培養物）によるサイトカインMCP-1分泌の阻害の例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0070】

本発明の詳細な実施態様を本明細書にて開示するが、その開示の実施態様は、種々の形態にて具現化され得る、本発明の単なる例示であると理解されるべきである。加えて、本発明の種々の実施態様との関連で付与される実施例は、各々、例示であって、限定を意図とするものではない。さらには、図面はスケールに合わせる必要はなく、ある特徴を誇張して特定の構成要素の細部を示すこともできる。加えて、図面に示されるいずれの寸法、仕様等も、例示であって、限定を意図とするものではない。従って、本明細書に開示の個々の構造および機能についての詳細は、限定的に解釈されるべきではなく、単に本発明を様々に利用するために当業者に教示するための代表的な基準であると解釈されるべきである。

【0071】

刊行物の本明細書での引用は、本明細書にて引用されるいずれの刊行物も関連ある先行文献であると認識されないものと、あるいは引用される刊行物が本願のクレームの特許性に対して考えられる情報であると認識されないものとする。

【0072】

明細書および特許請求の範囲を通して、以下の用語は、文脈でそうでないと明記されない限り、本明細書において明確に関連した意味を持つ。本明細書にて使用される「1の実施態様にて」および「ある実施態様において」なる語は、同じ実施態様に言及するものであってもよいが、必ずしもそうである必要はない。さらには、本明細書にて使用される「もう一つ別の実施態様」および「ある別の実施態様」なる語は、異なる実施態様を言うかもしれないが、必ずしもそうである必要はない。かくして、以下に記載されるように、本発明の種々の実施態様は、本発明の範囲または精神を逸脱することなく、容易に組み合わせることができる。

【0073】

加えて、本明細書にて使用される「または」なる語は包括的「OR」演算子であり、文脈でそうでないと明記されない限り、「および／または」なる語と同意義である。「に基

10

20

30

40

50

づく」なる語は、排他的ではなく、文脈でそうでないと明記されない限り、記載されない付加的な要素についても可能となる。さらには、明細書を通して、「a」、「an」および「the」の意味は複数形を包含する。

【0074】

特記されない限り、本明細書中に表されるすべてのパーセントは重量／重量である。

【0075】

本発明の態様は、ガラクトース（またはヘテログリコシド）のアノマー炭素にて、「アミド」または「スルホンアミド」連結で結合したガラクトース（またはヘテログリコシド）コアの単糖類、二糖類およびオリゴ糖類の組成物に関する。ある実施態様において、「AM」含有の分子は、糖質を認識することが知られているレクチンとの特異的相互作用について化学的、物理的およびアロステリック特性を維持しながら、該化合物を代謝的に活性にする。ある実施態様において、ガラクトースコアに付加された特異的芳香族置換は、レクチンの糖鎖認識部位（CRD）からなるアミノ酸残基（例、アルギニン、トリプトファン、ヒスチジン、グルタミン酸等）とのそれらの相互作用を強化し、かくして会合および結合特異性を強固にすることによって、「アミド」結合したピラノシルおよび／またはフラノシル構造のアフィニティをさらに強化する。

【0076】

ガレクチン

ガレクチン（ガラプチンまたはS-レクチンとしても公知）は、ベーターガラクトシドと結合する、レクチンのファミリーである。一般名としてのガレクチンは、1994年に、動物レクチンのファミリーについて提案された（Barondes, S. H.ら、Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. Cell 76, 597-598, 1994）。該ファミリーは、ベーターガラクトシドに対してアフィニティのある、少なくとも1つの特徴的な糖鎖認識部位（CRD）を有すること、特定の配列因子を共有することで定義される。さらなる構造的特徴付けにより、ガレクチンは、（1）単一CRDを有するガレクチン、（2）2個のCRDがリンカーペプチドによって接合したガレクチン、および（3）1個のCRDが異なる型のN-末端ドメインに接合した、1つの構成員（ガレクチン-3）の群、を含む3つの下位群に分割される。ガレクチンの糖鎖認識部位は約135個のアミノ酸のベーターサンドイッチである。2枚のシートは、凹面（S-面とも称される）を形成する6本のストランド、および凸面、F-面を形成する5本のストランドでわずかに湾曲している。凹面は、その中で糖質が結合する、溝を形成する（Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F (2004)、「Introduction to galectins」, Glyco conj. J. 19 (7-9) : 433-40）。

【0077】

成長、分化、形態形成、腫瘍転移、アポトーシス、RNAスプライシング等を含む、多種多様な生物学的現象がガレクチンと関連付けられることが明らかにされた。

【0078】

一般に、糖鎖部位（carbohydrate domain）は糖タンパク質と結合したガラクトース残基と結合する。ガレクチンは、ラクトース〔（β-D-ガラクトシド）-D-グルコース〕、N-アセチルラクトサミン、ポリ-N-アセチルタクトサミン、ガラクトマンナン、またはペクチンのフラグメントにあるような他の有機化合物と結合したガラクトース残基に対してアフィニティを示す。しかしながら、ガラクトースそれ自体はガレクチンと結合しないことに留意すべきである。

【0079】

植物ポリサッカリド様ペクチンおよび修飾ペクチンは、恐らく、巨大分子との関連で、動物細胞の場合の糖タンパク質よりもむしろこの場合は複合タンパク質との関連で提供されるガラクトース残基を含有することに基づいて、ガレクチンタンパク質に結合することが明らかにされた。

【0080】

1または2個の糖鎖部位をタンデムに有する、少なくとも15種の哺乳動物ガレクチン

タンパク質が同定された。

【0081】

ガレクチンタンパク質は細胞内空間にて見つかり、そこで該タンパク質は多数の機能を付与され、またそこから異なる機能を有する細胞外空間に分泌される。細胞外空間では、ガレクチンタンパク質は、機能を制御し得る糖タンパク質の間の相互作用を促進すること、あるいは内在性膜糖タンパク質受容体の場合には、細胞内シグナル伝達を調整することを含め、ガラクトース含有の糖タンパク質との相互作用によって媒介される複数の機能を有し得る (Satoら、「Galectins as danger signals in host-pathogen and host-tumor interactions: new members of the growing group of Alarmins」 In 「Galectins」 (Klyosovら編)、John Wiley and Sons, 115-145, 2008、Liuら、「Galectins in acute and chronic inflammation」 Ann. N.Y. Acad. Sci. 1253: 80-91, 2012)。細胞外空間にあるガレクチンタンパク質は、さらには、細胞-細胞と、細胞マトリックスの相互作用を促進し得る (Wangら、「Nuclear and cytoplasmic localization of galectin-1 and galectin-3 and their roles in pre-mRNA splicing」 In 「Galectins」 (Klyosovら編)、John Wiley and Sons, 87-95, 2008)。細胞内空間に関して、細胞内ベヒクルのトラフィッキングは糖タンパク質との相互作用と関連付けられるようであるが、ガレクチンの機能はタンパク質-タンパク質の相互作用とさらに関連付けられるようである。

10

【0082】

ガレクチンはホモ二量体化を促進する部位を有することが明らかにされた。かくして、ガレクチンは糖タンパク質の間の「分子接着剤」としての作用能を有する。ガレクチンは、核および細胞質を含む、複数の細胞コンパートメントにて確認されており、細胞外空間に分泌され、そこでそれらは細胞表面および細胞外マトリックス糖タンパク質と相互に作用する。分子相互作用の作用機序はローカリゼーションに依存し得る。ガレクチンは細胞外空間にて糖タンパク質と相互作用し得るが、ガレクチンの細胞内空間での他のタンパク質との相互作用は、一般に、タンパク質部位を介して起こる。細胞外空間における細胞表面受容体の会合は、受容体のシグナル化またはリガンドとの相互作用能を増大または減少させ得る。

20

【0083】

ガレクチンタンパク質は、炎症、線維症、自己免疫症および腫瘍形成に付随する疾患を含むが、これらに限定されない、動物およびヒトの多数の病態にて著しく増大する。ガレクチンは、下記のように、疾患病因と直接関与する。例えば、ガレクチンに依存するかもしれない病態として、急性および慢性炎症、アレルギー性障害、喘息、皮膚炎、自己免疫疾患、炎症性および変性性関節炎、免疫介在性神経疾患、複数の器官 (肝臓、肺、腎臓、脾臓および心臓を含むが、これらに限定されない) の線維症、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、心不全、眼炎症性疾患、多種多様ながんが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0084】

病態との関与に加えて、ガレクチンは、免疫細胞の、ワクチン接種、外因性病原体およびがん細胞の応答を調節する際の重要な調節分子である。

40

【0085】

当業者にとって、ガレクチンと結合し、および／またはガレクチンの糖タンパク質に対するアフィニティを改変させ、ガレクチンの間のヘテロ-またはホモ-型の相互作用を減少させるか、あるいは別の方法でガレクチンタンパク質の機能、合成または代謝性を改変させる化合物が、ガレクチン依存性疾患において重要な治療効果を有する可能性のあることは、明らかであろう。

【0086】

ガレクチン-1およびガレクチン-3などのガレクチンタンパク質が、炎症、線維症、および腫瘍形成にて著しく増大していることが分かった (Itoら、「Galectin-1 as a potential target for cancer therapy: role in the tumor microenvironment」、Cancer

50

Metastasis Rev. PMID : 22706847 (2012)、Nangia-Makkerら、「Galectin-3 binding and metastasis」 Methods Mol. Biol. 878 : 251-266, 2012、Canesinら、「Galectin-3 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome」 Tumour Biol. 31 : 277-285, 2010、Wanningerら、「Systemic and hepatic vein galectin-3 are increased in patients with alcoholic liver cirrhosis and negatively correlate with liver function」 Cytokine. 55 : 435-40, 2011)。その上、実験によって、ガレクチン、特にガレクチン-1 (g a l - 1) およびガレクチン-3 (g a l - 3) が、これらの種の疾患の病因に直接関与していることが分かった (Toussaintら、「Galectin-1, a gene preferentially expressed at the tumor margin, promotes glioblastoma cell invasion」、Mol. Cancer. 11 : 32, 2012、Liuら 2012、Newlaczyら、「Galectin-3-a jack-of-all-trades in cancer」 Cancer Lett. 313 : 123-128, 2011、Banhら、「Tumor galectin-1 mediates tumor growth and metastasis through regulation of T-cell apoptosis」 Cancer Res. 71 : 4423-31, 2011、Lefrancら、「Galectin-1 mediated biochemical controls of melanoma and glioma aggressive behavior」 World J. Biol. Chem. 2 : 193-201, 2011、Forsmanら、「Galectin-3 aggravates joint inflammation and destruction in antigen-induced arthritis」 Arthritis Reum. 63 : 445-454, 2011、de Boerら、「Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure」 Curr. Heart Fail. Rep. 7, 1-8, 2010、Uelandら、「Galectin-3 in heart failure : high levels are associated with all-cause mortality」 Int J. Cardiol. 150 : 361-364, 2011、Ohshimaら、「Galectin-3 and its binding protein in rheumatoid arthritis」 Arthritis Rheum. 48 : 2788-2795, 2003)。

【0087】

血清中にて高レベルのガレクチン-3 がより攻撃的な形態の心不全などのいくつかのヒト疾患と関連していることが明らかにされ、このことによって、ガレクチン-3 試験を用いてリスクの高い患者を識別することが患者を治療する際の重要な部分となる。ガレクチン-3 試験はどの患者が入院または死亡のリスクがより高いかを専門医が決定するのに有用であり得る。例えば、BGM Galectin-3 (登録商標) Testは、血清または血漿中のガレクチン-3 を定量的に測定するインビトロ診断装置であり、慢性心不全と診断される患者の予後を評価する際の補助器具として臨床評価と合わせて使用され得る。内因性タンパク質のガレクチン-3 の濃度を測定することを用いて、心臓再同期療法を受けている患者における疾患の進行または治療効果を予測またはモニター観察することができる (米国特許第8,672,857号 (その内容を出典明示により本明細書の一部とする) を参照のこと)。

【0088】

ガレクチン-8 (g a l - 8) は、肺がんにて過剰発現され、異種移植グリア芽腫の浸潤領域にあることが分かった。

【0089】

ガレクチン-9 (g a l - 9) は、免疫炎症疾患より生じる病変の制御に関与しており、一般に炎症に関係していると思慮される。G a l - 9 は特定の活性化細胞のアポトーシスを媒介しているようである。

【0090】

本発明の態様は、炎症疾患、線維症、腫瘍疾患またはそれらの組み合わせなどのヒト障害に関与するガレクチンと結合する化合物に関する。ある実施態様において、該化合物は、ガレクチン-1 (g a l - 1)、ガレクチン-3 (g a l - 3)、ガレクチン-8 (g a l - 8) および／またはガレクチン-9 (g a l - 9) などのガレクチンと結合する。

【0091】

ガレクチン阻害剤

ガレクチン-1 および／またはガレクチン-3 との結合能を有する天然オリゴ糖リガンド、例えば、グアガムより由来のペクチンおよびガラクトマンナンの修飾形態が、記載さ

10

20

30

40

50

れている（WO 2013040316、US 20110294755、WO 2015138438を参照のこと）。合成ジガラクトシド様ラクトース、N-アセチルラクトサミン（LacNAc）およびチオラクトースは肺線維症および他の線維性疾患に対して効果的である（WO 2014067986A1）。

【0092】

タンパク質結晶学の進歩および多数のガレクチンの糖鎖認識部位（CRD）の高解像度3D構造の利用可能性により、CRDに対するアフィニティが強化され、ガラクトースまたはラクトースよりも大きなアフィニティを有する多くの誘導体が生成された（WO 2014067986A）。これらの化合物は、ヒト突発性肺線維症（IPF）を模倣すると考えられる、肺線維症の動物実験の治療にて効果的であることが分かった。例えば、3-フルオロフェニル-2,3-トリアゾール基で置換したチオ-ジガラクトピラノシル（TD-139）はガレクチン-3と結合し、肺線維症のマウス実験にて効果的であると報告されている。該化合物は、気管内注入装置または噴霧器を用いる肺投与を必要とした（米国特許第8703720号、米国特許第7700763号、米国特許第7638623号、米国特許第7230096号を参照のこと）。

【0093】

本発明の態様は、ガレクチンタンパク質の天然のリガンドを模倣する新規な化合物に関する。ある実施態様において、該化合物はガレクチン-3の天然リガンドを模倣する。ある実施態様において、該化合物はガレクチン-1の天然リガンドを模倣する。

【0094】

ある実施態様において、該化合物は、ガラクトースのアノマー炭素に結合したガラクトース-AMコアからなるモノマー、ダイマーまたはオリゴマー構造を有しており、それは該分子の残部とのリンカーとして供する。ある実施態様において、ガラクトース-AMコアは（ガレクチン-3の高解像度3D構造において図1A、1Bにて図示されるように）ガレクチンCRDと結合し、一緒になって該化合物のCRDに対するアフィニティを強化し得る、他の糖類／アミノ酸／酸／基と結合してもよい。ある実施態様において、ガラクトース-AMコアは（ガレクチン-3の高解像度3D構造において図1A、1B & 図2にて図示されるように）ガレクチンCRDの「部位B」にて結合し、一緒になって該化合物のCRDに対するアフィニティを強化し得る、他の糖類／アミノ酸／酸／基と結合してもよい。

【0095】

ある態様によれば、該化合物は部位Aおよび／または部位Cと相互作用する置換基を有し、CRDとの会合をさらに改良し、そのガレクチン依存性病状を標的とする治療薬としての可能性を拡大することができる。ある実施態様において、本明細書にて記載されるように置換基はイン・シリコ分析（コンピューター支援分子モデリング）を通して選択され得る。ある実施態様において、置換基は目的とするガレクチンタンパク質との結合アッセイを用いてさらにスクリーニングされ得る。例えば、該化合物は、ガレクチン-3結合アッセイおよび／または培養された活性化マクロファージのインビトロ炎症および線維性モデルを用いてスクリーニングされ得る（Macrophage polarization minireview、AbD Serotecを参照のこと）。

【0096】

いくつかの態様によれば、該化合物は、コアとなるガラクトース-AMの1または複数の特異的置換基を含む。例えば、コアのガラクトース-AMは、CRDの範囲内に位置付けられる残基と相互に作用する特定の置換基で置換され得る。かかる置換基は、化合物の会合および潜在的効能を、ならびに薬物能特性を劇的に増大させ得る（図3A、3B）。

【0097】

ガラクトシド化合物

有機および無機の、大抵の「アミド」および「スルホン」化合物は、食事から容易に吸収され、肝臓代謝作用のための主たる器官に移される。「アミド」化合物の一般的代謝作用は、化学特性に応じて、3つの主たる経路、すなわちレドックス活性な「アミド」化

10

20

30

40

50

合物、メチルアミドの前駆体、およびアミノ酸とのコンジュゲーション、の経路を進む。

【0098】

AMスペーサー

本発明の態様は、ピラノシルおよび／またはフラノシルのアノマー炭素にて「A-M」スペーサーと結合するピラノシルおよび／またはフラノシルガラクトース構造を含む化合物に関する。

【0099】

ある実施態様において、A-Mは、アミド $-N(-Ra)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、ヒドラジド $-N(-H)-N(-H)-$ 、およびアミノ酸、またはその組み合わせを含む、少なくとも2個の原子のスペーサーを示す。

【0100】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、アミド $-N(-Ra)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、カルボヒドラジド $-C(=O)-NH-NH-$ 、スルホノヒドラジド $-S(=O)_2-NH-NH-$ 、またはホスホン酸ジヒドラジド $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$ スペーサーまたはそれらのいずれかの組み合わせを含む。

【0101】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、単結合または二重結合によって連結した2個以上の原子： $C-C$ 、 $C=C$ 、 $C-P$ 、 $C-N$ 、 $C-O$ 、 $N-C$ 、 $N-N$ 、 $N=N$ 、 $N-S$ 、 $N-P$ 、 $S-N$ 、 $P-O$ 、 $O-P$ 、 $S-C$ 、 $S-N$ 、 $S-S$ またはその組み合わせを含む。

【0102】

ある実施態様において、A-Mスペーサーは、アノマー炭素と連結し、C、N、OまたはSなどの1または複数の原子と連結した、 PO_2 または PO_2-PO_2 結合を含む。ある実施態様において、CまたはNがアノマー炭素と連結し、 PO_2 または PO_2-PO_2 がCまたはNと連結する。

【0103】

理論に束縛されるものではないが、A-Mは、より大きな回転自由度および長さを有し、かくしてガレクチンCRDエピトープおよび周辺のアミノ酸部位に対してより近く、密接な相互作用を付与する、少なくとも2個の原子のスペーサーを示す。アミド $-N(-Ra)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、カルボヒドラジド $-C(=O)-NH-NH-$ 、スルホノヒドラジド $-S(=O)_2-NH-NH-$ 、およびホスホン酸ジヒドラジド $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$ のようなスペーサーはガレクチンとの相互作用を増大させる。

【0104】

本発明の態様は、ピラノシルおよび／またはフラノシルのアノマー炭素にて「アミド」または「スルホン」型構造物に結合したピラノシルおよび／またはフラノシルガラクトース構造物を含む化合物に関する。本明細書にて使用されるような、アミド結合はC-N結合($R-C(O)-NH-R$)をいう。ある実施態様において、アミド結合はスルホンアミド結合であり得る。ある実施態様において、スルホン結合は、一般式： $R-S(=O)_2-R'$ を有し得る。本明細書にて使用されるような、アミド結合はC-N結合($R-C($

10

20

30

40

50

O) -NH-R) をいう。ある実施態様において、アミド結合は $N-SO_2$ (スルホンアミド結合) または一般式: $R-N-S(=O)_2-R'$ であり得る。ある実施態様において、 $C-SO_2$ (スルホン結合) は一般式: $R-C-S(=O)_2-R'$ を有し得る。

【0105】

ある実施態様において、特定の芳香族置換基がガラクトースコアまたはヘテログリコシドコアに付加され、「アミド」結合したピラノシルおよび／またはフラノシル構造のアフィニティをさらに増大させることができる。かかる芳香族置換基は、該化合物の、レクチンの糖鎖認識部位(CRD)からなるアミノ酸残基(例、アルギニン、トリプトファン、ヒスチジン、グルタミン酸等)との相互作用を増大させ、かくしてその会合および結合特性を強化し得る。

10

【0106】

ある実施態様において、該化合物は、ガラクトースの、またはヘテログリコシドのアノマー炭素にて「アミド」または「スルホン」原子と結合したガラクトースまたはヘテログリコシドコアの単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含む。

【0107】

ある実施態様において、該化合物は、2個のガラクトシドが1または複数の「アミド」および／または「スルホン」結合で結ばれている、対称ジガラクトシドである。ある実施態様において、該化合物は、2個のガラクトシドが1または複数の「スルホンアミド」結合で結ばれている、対称ジガラクトシドである。ある実施態様において、該化合物は、2個のガラクトシドが1または複数の「アミド」結合で結ばれており、「アミド」がガラクトースのアノマー炭素と結ばれている、対称ジガラクトシドである。ある実施態様において、該化合物は、2個のガラクトシドが1または複数の「アミド」結合および1または複数のスルホン結合で結ばれており、「アミド」がガラクトースのアノマー炭素と結ばれている、対称ジガラクトシドである。さらに別の実施態様において、該化合物は非対称ジガラクトシドであり得る。例えば、該化合物はガラクトースコアに異なる芳香族または脂肪族置換基を有し得る。

20

【0108】

ある実施態様において、該化合物は、単一ガラクトシドがガラクトースのアノマー炭素にて1または複数の「アミド」または「スルホン」を有する、非対称ガラクトシドである。ある実施態様において、ガラクトシドは、ガラクトースのアノマー炭素に結合した1または複数の「アミド」を、および該「アミド」に結合した1または複数の硫黄を有する。ある実施態様において、該化合物は、ガラクトースコア上に異なる芳香族または脂肪族置換基を有し得る。

30

【0109】

理論に束縛されるものではないが、AM連結を含有する化合物は、糖質を認識することが知られているレクチンまたはガレクチンとの特異的相互作用についてその化学的、物理的およびアロステリックな特性を維持しながら、該化合物を代謝的に安定的にすると思量される。ある実施態様において、本発明のジガラクトシドまたはガラクトースのオリゴ糖類はO-グリコシド結合を有する化合物よりも代謝的により安定的である。ある実施態様において、本発明のジガラクトシドまたはガラクトースのオリゴ糖類はO-グリコシド結合を有する化合物よりも代謝的により安定的であり、ガラコシダーゼ消化に対して大きく耐性がある。ある実施態様において、本発明のジガラクトシドまたはガラクトースのオリゴ糖類はS-グリコシド結合を有する化合物よりも代謝的により安定的である。

40

【0110】

本発明の態様は、ガラクトシド構造をベースとした、[AM]を別のガラクトース、ヒドロキシシクロヘキサン、芳香族部分、アルキル、アリアル、アミン、またはアミド基に「アミド」型架橋した、化合物に関する。

【0111】

本明細書にて使用されるような、「アルキル基」なる語は、1~12個の炭素原子、例えば1~7個または1~4個の炭素原子を含むことを意味する。ある実施態様において、

50

アルキル基は直鎖であっても分岐鎖であってもよい。ある実施態様において、アルキル基はまた、3～7個の炭素原子、好ましくは3、4、5、6、または7個の炭素原子を含むサイクルを形成してもよい。かくして、アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、*n*-ヘプチル、2-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、および1-メチルシクロプロピルのいずれも包含する。

【0112】

本明細書にて使用されるような、「アルケニル基」なる語は、2～12個の、例えば2～7個の炭素原子を含むことを意味する。アルケニル基は少なくとも1個の二重結合を含む。ある実施態様において、アルケニル基は、ビニル、アリル、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、2,2-ジメチルエテニル、2,2-ジメチルプロパー-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-2-エニル、2,3-ジメチルブター-1-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、プロパー-1,2-ジエニル、4-メチルヘキサ-1-エニル、シクロプロパー-1-エニル基等のいずれも包含する。

【0113】

本明細書にて使用されるような、「アルコキシ基」なる語は、1または複数の不飽和炭素原子を含んでもよい、1～12個の炭素原子を含有するアルコキシ基に関する。ある実施態様において、アルコキシ基は、1または複数の不飽和炭素原子を含んでもよい、1～7個、または1～4個の炭素原子を含有する。かくして、「アルコキシ基」なる語は、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、イソプロボキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロボキシ基、*n*-ヘキソキシ基、2-メチルペントキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、*n*-ヘプトキシ基、2-メチルヘキソキシ基、2,2-ジメチルペントキシ基、2,3-ジメチルペントキシ基、シクロプロボキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、および1-メチルシクロプロピルオキシ基を包含する。

【0114】

本明細書にて使用されるような、「アリール基」なる語は、4～12個の炭素原子を含むことを意味する。該アリール基はフェニル基またはナフチル基であってもよい。上記の基は、有機化学の分野の範囲内で他のいずれか既知の置換基で自然に置換されてもよい。該基はまた、2以上の該置換基で置換されてもよい。置換基の例は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ニトロ、スルホ、アミノ、ヒドロキシおよびカルボニル基である。ハロゲン置換基はブロモ、フルオロ、ヨードおよびクロロであり得る。アルキル基は、上記されるように、1～7個の炭素原子を含有する。アルケニルは、上記されるように、2～7個、好ましくは2～4個の炭素原子を含有する。アルコキシは、下記されるように、1～7個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を含有し、それは不飽和炭素原子を含有してもよい。トリフルオロメチルなどの置換基の組み合わせも存在し得る。

【0115】

本明細書にて使用されるような、「ヘテロアリール基」なる語は、4～18個の炭素原子を含むいずれのアリール基も含み、ここで環の少なくとも1個の原子はヘテロ原子であり、すなわち炭素ではないものとする。ある実施態様において、ヘテロアリール基はピリジンまたはインドール基であってもよい。

【0116】

上記した基は、有機化学の分野の範囲内で他のいずれか既知の置換基で置換されてもよい。該基はまた、2以上の該置換基で置換されてもよい。置換基の例は、ハロゲン、アルコキシ、ニトロ、スルホ、アミノ、ヒドロキシおよびカルボニル基である。ハロゲン置換基はブロモ、フルオロ、ヨードおよびクロロであり得る。アルキル基は、上記されるよう

10

20

30

40

50

に、1～7個の炭素原子を含有する。アルケニルは、上記されるように、2～7個、例えば2～4個の炭素原子を含有する。アルコキシは、下記されるように、1～7個の炭素原子、例えば1～4個の炭素原子を含有し、それは不飽和炭素原子を含有してもよい。ある実施態様において、置換基は、

a) 少なくとも3個の炭素のアルキル基、少なくとも3個の炭素のアルケニル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロゲンで置換されたアルキル基（ハロゲンはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード基であり得る）；

b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたフェニル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたフェニル基；

c) ナフチル基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたナフチル基 および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたナフチル基；

d) ヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたヘテロアリール基；および

e) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、置換D-ガラクトース、C3-[1,2,3]-トリアゾール-1-イル置換D-ガラクトース、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ基、置換アミノ基、イミノ基または置換イミノ基を含み得る。

ここで、NR_xは、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、およびヘテロサイクルからなる群より選択される。

[0117]

本明細書にて使用されるような、「アルコキシ基」なる語は、1～7個の炭素原子を含むアルコキシ基に関し、1または複数の不飽和炭素原子を含んでもよい。ある実施態様において、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含み、1または複数の不飽和炭素原子を含んでもよい。かくして、「アルコキシ基」なる語は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペン

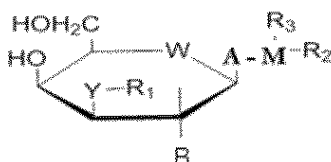
トキシ基、イソペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキソキシ基、2-メチルペントキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、n-ヘプトキシ基、2-メチルヘキソキシ基、2,2-ジメチルペントキシ基、2,3-ジメチルペントキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、および1-メチルシクロプロピルオキシ基を包含する。

【0118】

モノマー化合物

ある実施態様において、該化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物は、式1：

【化4】



〔式中：

Aは、NRa、CRb、PRc、およびアミノ酸からなる群より独立して選択され、

Mは、NRa、CRb、PRc、ORd、SReアミノ酸、および3個以上の原子のヘテロ環状置換基を含む、疎水性炭化水素誘導体からなる群より独立して選択され、

Raは、H、H2、CH3、COOH、NH2、COMe、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Rbは、H、H2、O、OH、CH3、COOH、NH2、COMe、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Rcは、O2、PO2、OH、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Rdは、H、CH3、その組み合わせからなる群より選択され、

Reは、OH、O2、S、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Bは、OH、NH2、NHAc、またはNH-アルキルであり、ここで該アルキル基は1～18個の炭素を含み、

Wは、O、S、CH2、NH、およびSeからなる群より選択され、

Yは、O、S、NH、CH2、Se、S、P、アミノ酸、ならびに分子量が約50～2000Dのヘテロ環置換を含む、疎水性鎖状および疎水性環状炭化水素誘導体およびその組み合わせからなる群より選択され、

R1、R2、およびR3は、H、O2、CO、NH2、SO2、SO、PO2、PO、CH3、鎖状炭化水素、および環状炭化水素からなる群より独立して選択され、および

ここで、炭化水素は、a) 少なくとも3個の炭素のアルキル基、少なくとも3個の炭素のアルケニル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロゲンで置換されたアルキル基、b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたフェ

10

20

30

40

50

ニル基 および少なくとも 1 個の置換カルボニル基で置換されたフェニル基、 c) ナフチル基、少なくとも 1 個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のアルコキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のスルホ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のジアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも 1 個のカルボニル基で置換されたナフチル基 および少なくとも 1 個の置換カルボニル基で置換されたナフチル基、 d) ヘテロアリール基、少なくとも 1 個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のニトロ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも 1 個のカルボニル基で置換されたヘテロアリール基および少なくとも 1 個の置換カルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および e) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、デオキシガラクトース、置換 D-ガラクトース、C3-[1,2,3]-トリアゾール-1-イル-置換 D-ガラクトース、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ基、置換アミノ基、イミノ基、または置換イミノ基、の 1 つである]

で示される。

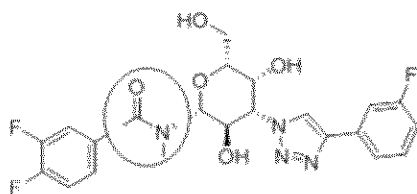
【0119】

ある実施態様において、A-M は、アミド -N(-R_a)-C(=O)-、スルホンアミド -N(-H)-S(=O)₂-, メチルエーテル -C(-H₂)-O-, メチルエステル -C(=O)-O-, カルボスルホン -C(-H₂)-S(=O)(=O)-、ホスフェート -O-P(=O)(-OH)-、ジホスフェート -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-、ヒドラジド -N(-H)-N(-H)-、アミノ酸、またはその組み合わせを含む、少なくとも 2 個の原子のスペーサーを示す。

【0120】

ある実施態様において、該化合物は、AM-R₁ が、例えば N'-メチルアミド-3,4-ジフルオロベンゼンであり、Y-R₁ がトリアゾール-3-フルオロベンゼンである、一般式 (1) :

【化 5】



で示される。

【0121】

ダイマー化合物

ある実施態様において、該化合物はダイマーのポリヒドロキシル化シクロアルカン化合物である。

【0122】

ある実施態様において、該化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和物は、式 2 :

10

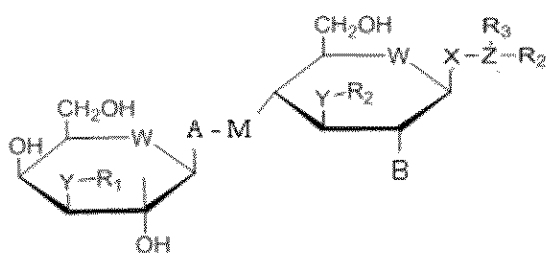
20

30

40

50

【化 6】



〔式中：〕

A-Mは、アミド $-N(-R_a)-C(=O)-$ 、スルホンアミド $-N(-H)-S(=O)_2-$ 、メチルエーテル $-C(-H_2)-O-$ 、メチルエステル $-C(=O)-O-$ 、カルボスルホン $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ 、ホスフェート $-O-P(=O)(-OH)-$ 、ジホスフェート $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ 、カルボヒドラジド $-C(=O)-NH-NH-$ 、スルホノヒドラジド $-S(=O)_2-NH-NH-$ 、ヒドラジド $-N(-H)-N(-H)-$ 、ホスホン酸ジヒドラジド $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$ またはその組み合わせ、を含む、少なくとも2個の原子のスペーサーを示し、

ここでAは、 NR_a 、 CR_b 、 PR_c 、およびアミノ酸より独立して選択され、

ここでMは、 NR_a 、 CR_b 、 PR_c 、 OR_d 、 SRe 、アミノ酸、および3個以上の原子のヘテロ環状置換基を含む疎水性炭化水素誘導体より独立して選択され、

R_a は、 H 、 H_2 、 CH_3 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $COMe$ 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

R_b は、 H 、 H_2 、 O 、 OH 、 CH_3 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $COMe$ 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

R_c は、 O_2 、 PO_2 、 OH 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

R_d は、 H 、 CH_3 およびその組み合わせからなる群より選択され、

Re は、 OH 、 O_2 、 S 、ハロゲンおよびその組み合わせからなる群より選択され、

Bは、 OH 、 NH_2 、 $NHAc$ 、または $NH-1\sim 18$ 個の炭素のアルキルであり、

Wは、 O 、 S 、 CH_2 、 NH 、または Se からなる群より選択され、

Xは、 O 、 N 、 S 、 CH_2 、 NH 、および PO_2 からなる群より選択され、

YおよびZは、 O 、 S 、 C 、 NH 、 CH_2 、 Se 、 S 、 P 、アミノ酸、ならびに分子量が約50-2000のヘテロ環状置換基を含む、疎水性鎖状および疎水性環状炭化水素誘導体、およびその組み合わせからなる群より選択され、

R_1 、 R_2 、 R_3 は、 CO 、 O_2 、 SO_2 、 SO 、 PO_2 、 PO 、 CH 、水素、疎水性鎖状炭化水素、および疎水性環状炭化水素からなる群より独立して選択され、ここで該炭化水素は：

a) 少なくとも3個の炭素のアルキル基、少なくとも3個の炭素のアルケニル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロゲンで置換されたアルキル基；

b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のア

ルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたフェニル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたフェニル基；

c) ナフチル基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたナフチル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたナフチル基；

d) ヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたヘテロアリール基；ならびに

e) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、置換D-ガラクトース、C3-[1,2,3]-トリアゾール-1-イル-置換D-ガラクトース、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ基、置換アミノ基、イミノ基、または置換イミノ基の1つである]

で示される。

【0123】

ある実施態様において、該化合物は、下記の一般式：

【表1】

式4	式5

【式中：

A-Mは、アミド、サルフェート、スルホンアミド、炭素エステルであり、および／またはAM-ベンゼン-AM構造物などのアリール誘導体（実施例14、スキーム6）を包含し、

Wは、O、N、S、CH₂、NH、およびSeからなる群より選択され、

YおよびZは、O、S、C、NH、CH₂、NR、Se、またはアミノ酸からなる群より選択され、

R₁、R₂、R₃、およびR₄（R_x）は、CO、SO₂、SO、PO₂、PO、CH、水素、分子量が約50-200Dのヘテロ環置換基を含む、

a) 少なくとも3個の炭素のアルキル基、少なくとも3個の炭素のアルケニル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルキル基、アミノ基で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも3個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロゲンで置換されたアルキル基、

b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたフェニル基および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたフェニル基、

c) ナフチル基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたナフチル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたナフチル基、

d) ヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および

e) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、置換D-ガラクトース、C3-[1,2,3]-トリアゾール-1-イル置換D-ガラクトース、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ基、置換アミノ基、イミノ基、または置換イミノ基を含むが、これらに限定されない、疎水性鎖状および疎水性環状基、からなる群より独立して選択され、

R_xは、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、およびヘテロサイクルからなる群より選択される]で示される。

【0124】

本明細書にて使用されるような、「アルキル基」なる語は、1-7個の炭素原子を含有し、1または複数の不飽和炭素原子を含んでもよい、アルキル基に関する。ある実施態様において、アルキル基は、1-4個の炭素原子を含有し、1または複数の不飽和炭素原子を含んでもよい。アルキル基にある炭素原子は直鎖または分岐鎖を形成してもよい。該アルキル基にある炭素原子はまた、3、4、5、6または7個の炭素原子を含有するサイクルを形成してもよい。かくして、本明細書にて使用される「アルキル基」なる語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2

10

20

30

40

50

ーメチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、および1-メチルシクロプロピルを包含する。

【0125】

理論に束縛されるものではないが、ガラクトースーアミドまたはスルホンをベースとする本明細書に記載のリンカー化合物は、例えば、置換されていない芳香族環、炭素-酸素系、炭素-窒素系等、その構造が加水分解（代謝作用）および酸化されにくいいため、安定性が向上する。

【0126】

合成経路

本発明の化合物は次の一般的な方法および操作により製造され得る。典型的または好ましいプロセス条件（例えば、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力、pH等）が付与されている場合、特記されない限り、他のプロセス条件も使用され得ることを認識すべきである。最適反応条件は、個々の反応物、使用の溶媒、およびpH等で変化するかもしれないが、そのような条件は慣用的な最適化操作によって当業者が決定し得る。

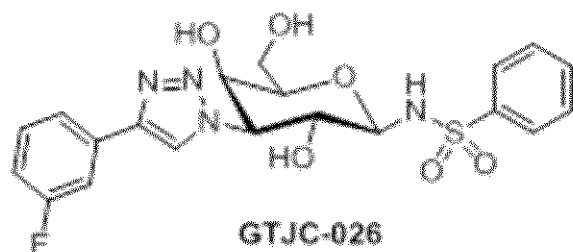
【0127】

ある実施態様において、該化合物は、実施例14にて付与され、図4に示される合成経路を用いて合成された。

【0128】

例えば、化合物G631（ガラクトスルホンアミド、GTJC-026）は、実施例14のスキーム11にて示されるように（図4にて図示されるように）製造された。

【化7】



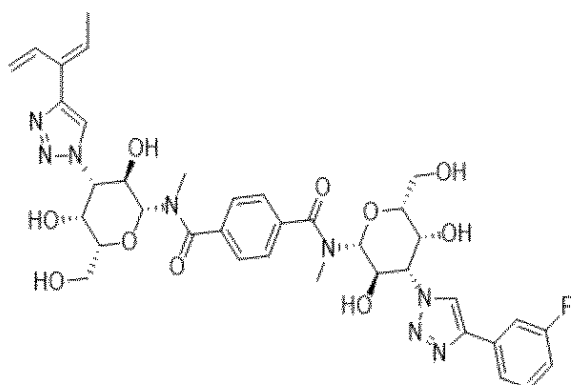
【0129】

ある実施態様において、ジ-ガラクトアミド化合物は、実施例14のスキーム6にて付与され、図4にて図示される合成経路を用いて製造された。

【0130】

例えば、化合物G637（アリールアミド連結したジ-ガラクトアミド、GTJC-013-12）は、実施例14のスキーム6にて示され、図4にて図示されるように製造された。

【化8】



【0131】

医薬組成物

本発明の態様は医薬を製造するための本明細書に記載の化合物の使用に関する。

【0132】

本発明の態様は本明細書に記載の1または複数の化合物を含む医薬組成物に関する。ある実施態様において、該医薬組成物は1または複数の次の医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、賦形剤、および担体を含む。

【0133】

ある実施態様において、本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、経口、静脈内、局所、腹腔内、経鼻、バツカル、舌下、または皮下投与用に、あるいは例えば、エアロゾル、空中浮遊微細粉末の形態にて気道を介して投与するための、または眼を通して眼内に、硝子体内に、または角膜に投与するために適応させてもよい。

10

【0134】

ある実施態様において、本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、散剤、注射用液、噴霧用液、軟膏、経皮用パッチまたは坐剤の形態であってもよい。

【0135】

治療方法

本発明のいくつかの態様は、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の組成物の、ガレクチンのリガンドとの結合に関連する障害の治療における使用に関する。ある実施態様において、ガレクチンはガレクチン-3である。

20

【0136】

本発明のいくつかの態様は、ガレクチンのリガンドとの結合に関連する種々の障害を治療する方法に関する。ある実施態様において、該方法はその必要とする対象にて治療的に効果的な量の本明細書に記載の少なくとも1の化合物を投与することを含む。ある実施態様において、その必要とする対象は、ガレクチン-3のレベルが高いヒトである。ガレクチン、例えばガレクチン-3のレベルは当該分野にて既知のいずれかの方法を用いて定量され得る。

【0137】

ある実施態様において、障害は炎症性障害、例えば炎症性腸疾患、クローン病、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性結腸炎である。

30

【0138】

ある実施態様において、障害は、線維症、例えば肝線維症、肺線維症、腎線維症、心線維症または器官の正常な機能を損なうその器官の線維症である。

【0139】

ある実施態様において、障害はがんである。

【0140】

ある実施態様において、障害は関節リウマチおよび多発性硬化症などの自己免疫疾患である。

【0141】

ある実施態様において、障害は心臓病または心不全である。

40

【0142】

ある実施態様において、障害は代謝性障害、例えば糖尿病である。

【0143】

ある実施態様において、関連する障害は、眼の血管形成などの病的血管形成、眼の血管形成に付随する疾患または症状、およびがんである。

【0144】

ある実施態様において、本発明の化合物は、アミドまたはスルホンアミド型連結を介して有機置換基に接合した、「ガラクトアミド (GalactoAmide)」および／または「ガラクトスルホンアミド (GalactoSulfonamide)」と称される、一般構造式： $R' - Gal -$

50

AM-R' (ここで、「AM」は「アミド」または「スクホンアミド」型連結で、R' および R'' は有機置換基である) で示される、ピラノシルおよび／またはフラノシル構造を含む。

【0145】

ある実施態様において、該化合物は、「AM」型連結によりピラノシルおよび／またはフラノシルのアノマー炭素を介して有機置換基と連結した、機能的ガラクトース様ピラノシルおよび／またはフラノシル構造からなる。本明細書にて使用されるような、「AM」連結は、単純なアミド連結に限定されるものではなく、次のいずれかの連結：N'-メチルアミド、スルホンアミド、C-アミド、O-スクシンイミド、アセトヒドラジド、ベメチルアミド、N-エチルベンゼン-アミド、N-エチルアミド、N-メトキシプロパン-アミド、N-メトキシプロパノール-アミド、メチル-硫黄またはスルホンリンカーあるいは上記したリンカーのいずれかの組み合わせ、とすることができる

【0146】

ある実施態様において、有機置換基は、ガラクトースコアに、あるいはピラノシルおよび／またはフラノシル構造のアノマー炭素の「AM」リンカーに連結した特定の芳香族置換基である。かかる芳香族置換基は、該化合物の、レクチンの糖鎖認識部位(CRD)からなるアミノ酸残基(例、アルギニン、トリプトファン、ヒスチジン、グルタミン酸等)との、あるいは隣接するCRDにあるアミノ酸残基との相互作用を強化し、そうして会合および結合特異性を強くすることができる。

【0147】

ある実施態様において、該有機置換基は、ガラクトースコアのアノマー炭素にある「アミド」リンカーと結合した、単糖類、二糖類、オリゴ糖類あるいは酸素を窒素または硫黄原子と置き換えたイミノ糖またはチオ糖の糖質などのヘテロ配糖体を含む。

【0148】

ある実施態様において、該化合物は対称的ジガラクトシドであり、ここで2つのガラクトシドは「アミド」リンカーにより結合する。さらに別の実施態様において、該化合物は、非対称の糖質からなり得る。例えば、ガラクトシドは、各々、異なる芳香族または脂肪族置換基を有することができ、あるいはC5の酸素がSと置き換えられている(5-チオ-D-ガラクトース)またはNと置き換えられている(5-イミノ-D-ガラクトース)とすることができる。

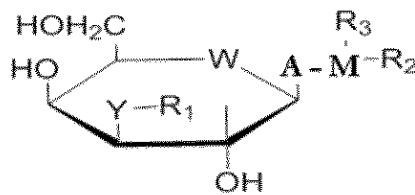
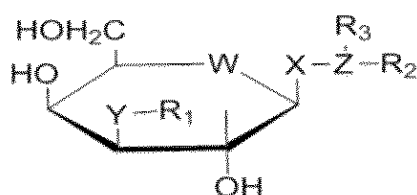
【0149】

理論に束縛されるものではないが、「アミド」ベースのリンカーを含有する分子を含む化合物は、糖質を認識することが知られているレクチンまたはガレクチンとの特異的相互作用についてその化学的、物理的およびアロステリックな特性を維持しながら、該化合物を代謝的に安定的にすると思量される。ある実施態様において、本発明のガラクトアミドおよびガラクトスルホンアミドは、O-グリコシド結合を有する化合物よりも代謝的に安定している。

【0150】

本発明の態様は、式：

【化9】



10

20

30

40

50

[式中：

XはNH、NCH₂、SNH、SO₂、CH₂、COH、Se、またはアミノ酸であり、
Zは、C、NH、O、S、SO₂、COH、Seからなる連結より、置換基R₂およびR₃との「AM」アミド型連結、例えばアミド、N'-メチルアミド、スルホンアミド、カルボスルホン、スルホネート、アセトヒドラジド連結を形成するように独立して選択され、
Wは、O、N、S、CH₂、NH、およびSeからなる群より選択され；
Yは、O、S、C、NH、CH₂、Se、およびアミノ酸からなる群より選択され；
R₁、R₂、R₃、およびR₄は、H、CO、SO₂、SO、PO₂、PO、CH、ならびに分子量が約50-200Dのヘテロ環置換基を含む、疎水性鎖状および疎水性環状炭化水素からなる群より選択される]

で示される化合物あるいはその医薬的に許容される塩または溶媒和に関する。

【0151】

ある実施態様において、AM連結は、SeまたはSe-Se結合およびCまたはNなどの1または複数の原子を含む。ある実施態様において、Seはアノマー炭素と直接に連結し、C、NまたはOと連結することができる。ある実施態様において、Seは第2の位置にあり、CまたはNがアノマー炭素と連結することもできる。

【0152】

ある実施態様において、疎水性鎖状および環状炭化水素は：a) 少なくとも4個の炭素のアルキル基、少なくとも4個の炭素のアルケニル基、カルボキシ基で置換された少なくとも4個の炭素のアルキル基、カルボキシ基で置換された少なくとも4個の炭素のアルケニル基、アミノ基で置換された少なくとも4個の炭素のアルキル基、アミノ基で置換された少なくとも4個の炭素のアルケニル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも4個の炭素のアルキル基、アミノおよびカルボキシ基の両方で置換された少なくとも4個の炭素のアルケニル基、および1または複数のハロゲンで置換されたアルキル基、b) 少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたフェニル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたフェニル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたフェニル基、c) ナフチル基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたナフチル基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたナフチル基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたナフチル基、d) ヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のハロゲンで置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルコキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のニトロ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のスルホ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のジアルキルアミノ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換されたヘテロアリール基、少なくとも1個のカルボニル基で置換されたヘテロアリール基、および少なくとも1個の置換カルボニル基で置換されたヘテロアリール基、およびe) サッカリド、置換サッカリド、D-ガラクトース、置換D-ガラクトース、C3-[1,2,3]-トリアゾール-1-イル-置換D-ガラクトース、水素、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロサイクルおよび誘導体、アミノ

10

20

30

40

50

基、置換アミノ基、イミノ基、または置換イミノ基、の1つを含み得る。

【実施例】

【0153】

実施例1：ガレクチンの生理的リガンドとの結合での化合物の阻害

ガレクチンタンパク質（ガレクチン-3およびガレクチン-1を含むが、限定されない）は、哺乳動物種（齧歯動物、霊長類およびヒトを含むが、限定されない）において生物学的に関連する複数の結合リガンドを有する。ガレクチンは、 β -ガラクトシド含有糖類を含む糖タンパク質と結合する、糖結合タンパク質である。ガレクチンタンパク質がこれらのリガンドと結合した結果として、細胞中および細胞上にて、そして組織および全生物にて過多の生物学的作用（細胞の生存およびシグナル伝達を制御する作用、細胞増殖および走化性に影響を与える作用、サイトカイン分泌に干渉する作用、細胞-細胞および細胞-マトリックスの相互作用を媒介する作用、または腫瘍の進行および転移に影響を及ぼす作用）がもたらされる。加えて、ガレクチンタンパク質の正常な発現の変化は複数の疾患（炎症、線維症、および腫瘍性疾患を含むが、限定されない）での病理学的作用に関与する（図8B、9を参照のこと）。

【0154】

ガレクチン-3機能活性および本発明の化合物の中和作用をスクリーニングするために、特異的モノクローナル抗体を選択し、図5Aにて説明されるように、エライザ（ELISA）フォーマットを用いる分析アッセイを開発した。エライザをベースとするこの抗体の阻害を、インテグリン α mB2のガレクチン-3に対する阻害と比較し、図7Aおよび図7Bで表されるように、0.95より優れた良好な回帰因子を有した。

【0155】

本明細書にて記載される化合物は、ガレクチンタンパク質（ガレクチン-3を含むが、限定されない）の糖鎖認識部位と結合し、生物学的に関連するリガンドとの相互作用を破壊するように設計される。それらは、正常な発現レベルにある病理プロセスにおいて、あるいはそれらが生理学的レベルを超えて増加する状況において関与する可能性のあるガレクチンタンパク質の機能を阻害するものとする。

【0156】

細胞の正常な機能、および疾患の病変において重要である、ガレクチンタンパク質に対するいくつかのリガンドとして、限定されないが、TIM-3（T細胞免疫グロブリンチン-3）、CD8、T細胞受容体、インテグリン、ガレクチン-3結合タンパク質、TGF- β 受容体、ラミニン、フィブロネクチン、BCR（B細胞受容体）、CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球-結合タンパク質-4）、EGFR（上皮成長因子受容体）、FGFR（線維芽細胞増殖因子受容体）、GLUT-2（グルコース輸送体-2）、IGFR（インスリン様成長因子受容体）、種々のインターロイキン、LPG（リポホスホグリカン）、MHC（主要組織適合性複合体）、PDGFR（血小板由来成長因子受容体）、TCR（T細胞受容体）、TGF- β （形質転換成長因子- β ）、TGF β R（形質転換成長因子- β 受容体）、CD98、Mac3抗原（CD107b（表面抗原分類107b））としても知られるリソソーム膜タンパク質2（LAMP2）が挙げられる。

【0157】

実験を行い、ガレクチンタンパク質とこれらの種々な生物学的リガンドとの細胞機能を媒介する物理的相互作用を評価した。これらの実験は種々のガレクチン-3リガンドの間の相互作用を評価するように設計され、本明細書にて記載の化合物が図5Bにて示される分析アッセイフォーマットのようにこれらの相互作用を阻害し得るかどうかを測定した。

【0158】

これらのアッセイフォーマットを用いた場合、本明細書にて記載の化合物は、ガレクチンタンパク質のそのリガンド（種々のインテグリン分子（ α V β 3、 α V β 6、 α M β 2、 α 2 β 3等）を含むが、これらに限定されない）との相互作用を約5nM～約40 μ Mの範囲にあるIC50で阻害する。ある実施態様において、IC50は約5nM～約20nMである。ある実施態様において、IC50は約5nM～約100nMである。ある実

施態様において、IC₅₀は約10 nM～約100 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約50 nM～約5 μMである。ある実施態様において、IC₅₀は約0.5 μM～約10 μMである。ある実施態様において、IC₅₀は約5 μM～約40 μMである（図7Aおよび図7Bにて列挙されるとおりである）。本発明の代表的な化合物のガレクチン-3のインテグリンαMβ2との相互作用の阻害効果のさらなる例を図8Bに、ガレクチン-3のインテグリンαVβ6との阻害を図9に示す。

【0159】

実施例2：ガレクチンの標識プローブとの結合での化合物の阻害

ガレクチン-3および他のガレクチンタンパク質に結合するフルオレセイン標識のプローブが開発され、これらのプローブを用い、蛍光偏光法を利用してリガンドのガレクチンタンパク質に対する結合アフィニティを測定する、アッセイを確立した（Sorme P.ら、*Anal Biochem.* 2004 Nov 1; 334 (1): 36-47）。

【0160】

本明細書にて記載される化合物は、このアッセイフォーマット（図6B）を用いた場合、ガレクチン-3、ならびに他のガレクチンタンパク質に対してアビッドに（avidly）結合し、高アフィニティのプローブと、約5 nM～約40 μMのIC₅₀（50%阻害の濃度）で置き換わった。ある実施態様において、IC₅₀は約5 nM～約20 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約5 nM～約100 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約10 nM～約100 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約50 nM～約5 μMである。ある実施態様において、IC₅₀は約0.5 μM～約10 μMである。ある実施態様において、IC₅₀は約5 μM～約40 μMである。

【0161】

本発明の代表的な化合物を合成し（図4）、蛍光偏光アッセイでの阻害活性を示す（図8A）。

【0162】

実施例3：FRETアッセイを用いるガレクチンの結合での化合物の阻害

ガレクチンタンパク質（ガレクチン-3を含むが、限定されない）のモデルとしての蛍光標識したプローブとの相互作用を評価するために、FRETアッセイ（蛍光共鳴エネルギー移動）アッセイを開発した（図6Aを参照のこと）。このアッセイを用いた場合、本明細書にて記載の化合物は、ガレクチン-3、ならびに他のガレクチンタンパク質とアビッドに結合し、このアッセイを用いると、高アフィニティのプローブと、約5 nM～約40 μMのIC₅₀（50%阻害の濃度）で置き換わった。ある実施態様において、IC₅₀は約5 nM～約20 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約5 nM～約100 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約10 nM～約100 nMである。ある実施態様において、IC₅₀は約50 nM～約5 μMである。ある実施態様において、IC₅₀は約0.5 μM～約10 μMである。ある実施態様において、IC₅₀は約5 μM～約40 μMである。

【0163】

実施例4：ガレクチンタンパク質のアミノ酸残基と結合する化合物

異核NMR分光法を用い、本明細書に記載の化合物と、ガレクチン分子（ガレクチン-3を含むが、限定されない）との相互作用を評価し、ガレクチン-3分子上の残基との相互作用を査定した。

【0164】

均一に¹⁵N-標識したGal-3を、以前にGal-1の生成について記載されるように、BL21（DE3）コンピテント細胞（Novagen）にて発現させ、最小培地にて増殖させ、ラクトースアフィニティカラムで精製し、ゲル濾過カラムで分画させた（Nesmelova IV、Pang M、Baum LG、Mayo KH、29 kDaのヒトガレクチン-1タンパク質ダイマーについての¹H、¹³C、および¹⁵Nバックボーンおよび側鎖化学シフトアサインメント（¹H, ¹³C, and ¹⁵N backbone and side-chain chemical shift assignments for the 29 kDa human galectin-1 protein dimer.） *Biomol NMR Assign* 200

10

20

30

40

50

8 Dec ; 2 (2) : 203-205) 。

【 0 1 6 5 】

均一に ^{15}N -標識したガレクチン-3を、95% H_2O / 5% D_2O の混合液を用いて調製した、20mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)に2mg/mlの濃度で溶かす。 ^1H - ^{15}N -HSQC NMR実験を用いて本明細書に記載の一連の化合物の結合を検討した。組換えヒトGal-3についての ^1H および ^{15}N 共鳴帰属がこれまでに報告されていた(Ippel Hら、36プロリン含有の全長29kDaヒトキメラ型ガレクチン-3についての(1)H、(13)C、および(15)N主鎖および側鎖の化学シフト帰属((1)H, (13)C, and (15)N backbone and side-chain chemical shift assignments for the 36 proline-containing, full length 29 kDa human chimera-type Galectin-3), Biomol NMR Assign 2015 Apr ; 9 (1) : 59-63) 。

10

【 0 1 6 6 】

NMR実験を、H/C/Nのトリプル共鳴プローブおよびx/y/zのトリプル軸パルス磁場勾配ユニットを装着した、ブルカー(Bruker)製600MHz、700MHzまたは850MHz分光器にて30℃で行う。勾配の感度を強化した二次元 ^1H - ^{15}N HSQCのバージョンを、各々、窒素およびプロトンの次元にて、256(t1) x 2048(t2)のコンプレックスデータポイントで適用する。NMRFineを用いることで生データを変換して処理し、NMRviewを用いることで解析した。

【 0 1 6 7 】

これらの実験は、本明細書にて記載される化合物とガラクトースとの間で、ガレクチン-3の糖鎖結合領域にある結合残基での違いを示す。

20

【 0 1 6 8 】

実施例5：ガレクチン結合阻害と関連付けられるサイトカイン発現の細胞活性

実施例1は、本願の化合物の、生理的リガンドのガレクチン分子との結合を阻害する能力を記載する。この実施例の実験では、それらの結合相互作用の機能的関連性を評価する。

【 0 1 6 9 】

ガレクチン-3と相互に作用し、本明細書にて記載の化合物によって阻害されるものの1つがTGF- β 受容体である。従って、化合物の細胞系におけるTGF- β 受容体の活性に対する効果を評価するための実験を行う。種々のTGF- β 応答細胞系(LX-2およびTHP-1細胞を含むが、限定されない)を、TGF- β で処理し、該細胞の応答をセカンドメッセンジャーシステムの活性化(種々の細胞内SMADタンパク質のリン酸化を含むが、限定されない)を観察することで測定する。TGF- β が種々の細胞系にてセカンドメッセンジャーシステムを活性化することが確立された後、細胞を本明細書にて記載の化合物で処理する。この実験はこれらの化合物がTGF- β シグナル伝達経路を阻害することを示し、実施例1に記載の結合の相互作用の阻害が細胞モデルにて生理学的役割を有することが確認される。

30

【 0 1 7 0 】

また、細胞アッセイを行い、ガレクチン-3の種々のインテグリン分子との相互作用を阻害する生理学的有意性を評価する。細胞-細胞の相互作用の研究を血管内皮細胞ならびに他の細胞系に結合する単球を用いて行う。細胞の本明細書にて記載の化合物での処理がインテグリン依存性相互作用を阻害することが判明し、実施例1に記載の結合相互作用の阻害が細胞モデルにて生理学的役割を有することを確認する。

40

【 0 1 7 1 】

ガレクチン-3の種々のインテグリンおよび実施例1にて定義される他の細胞表面分子との相互作用を阻害することの生理学的有意性を評価するために細胞運動性アッセイを行う。細胞研究は半透過性膜分離ウェル装置にて複数の細胞系を用いて行われる。細胞を本明細書に記載の化合物で処理することで細胞運動性が阻害されることが判明し、実施例1に記載の結合相互作用の阻害が細胞モデルにて生理学的役割を有することを確認する。

【 0 1 7 2 】

実施例6：インビトロ炎症性モデル(単球ベースのアッセイ)

50

マクロファージ偏光のモデルをセットアップし、T H P - 1 単球の培養物より出発して、P M A (ホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセート) を 2 - 4 日間用いてそれを炎症性マクロファージに分化させる。マクロファージの分化 (M 0) した時点で、マクロファージの活性化 (M 1) のために L P S または L P S と I F N - ガンマを用いてそのマクロファージを 1 - 3 日間炎症段階へと誘発する。サイトカインおよびケモカインのアレイを分析し、T H P - 1 誘導のマクロファージの炎症段階への偏光を確認する。抗ガレクチン - 3 化合物のマクロファージ偏光に対する影響は、第 1 に、比色法 (テトラゾリウム試薬の使用) を用いて細胞の生存をモニター観察し、増殖性または細胞傷害性アッセイ (Promega, The CellTiter 96 (登録商標) Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay) であって、新規なテトラゾリウム化合物 [3 - (4, 5 - ジメチル - 2 - イル) - 5 - (3 - カルボキシメトキシフェニル) - 2 - (4 - スルホフェニル) - 2 H - テトラゾリウム、内部塩; M T S]、および電子結合試薬 (フェナジンエトスルフェート; P E S) を含有するアッセイ) において生存細胞の数を測定し、炎症段階をケモカイン単球化学誘因物質のタンパク質 - 1 (M C P - 1 / C C L 2)、すなわち細胞の炎症過程にある単球 / マクロファージの移動および浸潤を制御する重要なタンパク質を定量的に測定することにより査定される。他のサイトカインおよびケモカインの発現および分泌についての追跡試験をリード活性化化合物に対して行う。結果をいくつかの実施態様に係る化合物について図 1 0 A に示されるように M C P - 1 の減少割合で表す。

【0173】

方法における工程例:

- 1) T H P - 1 細胞をゲンタマイシン含有の培地にて培養する
- 2) T H P - 1 細胞を 9 6 ウェルプレートのウェルに 2, 0 0 0 個細胞 / ウェルで移し、5 - 5 0 n g / m l の P M A を含有するアッセイ培地にて 2 日間インキュベートする
- 3) 試験化合物の連続希釈を L P S (1 - 1 0 n g / m l) 含有の培地にて行う
- 4) 各ウェルに、化合物 / L P S 溶液 (1 0 0 m l) を、ゲンタマイシンおよび 5 - 2 0 n g / m l の P M A も含有する、最終アッセイ容量が 2 0 0 m l の各ウェルに添加する
- 5) 細胞を最大で 8 日間までインキュベートする
- 6) バイオマーカーアッセイを行うのに、隔日で、2 0 - 6 0 μ l のサンプルを取り出す
- 7) 最後に、1 5 m l の Promega Substrate CellTiter 96 Aqueous One Solution を製造し、各ウェルに加え、細胞傷害性を (4 9 0 n m で) モニター観察する
- 8) 細胞バイオマーカーを評価する場合、細胞を 1 x P B S で洗浄し、2 0 0 μ l のライシス緩衝液で 1 時間抽出する。抽出物を 1 0 分間遠沈させ、1 2 0 μ l のサンプルを上部より取り出す。試験するまで、サンプルはすべて - 7 0 ° C で貯蔵する (図 1 0 を参照のこと)。

【0174】

実施例 7: 細胞培養線維形成モデル

線維形成星細胞培養物 (L X - 2 細胞を含むが、限定されない) を用いて実験を行い、本明細書に記載の化合物の細胞作用を評価する。L X - 2 細胞は無血清培地および異なる割合の T H P - 1 細胞調整培地でスパイクされた培地を用いる培養液において活性化される。L X - 2 細胞の活性化は種々のウェル規定マーカー (T I M P - 1 を含むが、限定されない) によってモニター観察される。実証可能な L X - 2 細胞の活性化が処理した後で 2 4 時間までにははっきりと分かる。細胞を本明細書にて記載の化合物で処理することで活性化の阻害が見いだされ、細胞モデルにて生理学的役割が確認される。

【0175】

実施例 8: 肝線維症のインビボ動物モデル

N A S H マウス線維症モデル

N A S H モデルは新生児マウス [C 5 7 B L / 6 J マウス] を使用する。誕生してから 2 日後に糖尿病を誘発するストレプトゾトシン (Sigma, St. Louis, MO) 溶液を皮下に単回注射することで疾患を誘発した。4 週間経過後、高脂肪食 (H F D、脂肪より由来の k c a l の 5 7 %) を、添付したグラフのタイムラインで説明されるように、1 2 週間、

多くても16週間導入する。体重1kg当たりのmgの単位として算定される、ビヒクルおよび試験物質を様々な用量で、経口的に、またはSQで、あるいは静脈内に毎週投与する。動物のケアは動物使用のための許容される指針に準じたプロトコルに従う。動物を3時間絶食させ、ついでエーテル麻酔下での直接の心穿刺を通して放血させることで死亡させる。

【0176】

処理に入る前に、血漿中ALTレベルおよび体重に基づいて、マウスの処理群への無作為化を行う。最低でも3つの処理群が研究対象である。

【0177】

群1：12匹の正常なマウスに、いずれの処理も行わず、自由裁量で通常の食餌を供給する。

【0178】

群2：12匹のNASHマウスに6～12週にわたって週に1回ビヒクル（0.9%塩化ナトリウム）を静脈内投与する。

【0179】

群3：12匹のNASHマウスに6～12週にわたって週に1回ビヒクル（0.9%塩化ナトリウム）中の試験物質を静脈内投与する。

【0180】

処理した4週間後にマウスを殺す。

【0181】

本明細書に記載のセレノーガラクトシド化合物は、コラーゲンで測定した場合にビヒクル対照と比べて10%ないし80%、あるいは群1にて確立されるほぼ正常なコラーゲンレベルまで、肝線維症を軽減させる。

【0182】

一般的生化学試験

例えば、簡単測糖Gチェッカー（G Checker）（Sanko Junyaku Co. Ltd.、日本）を用いて全血サンプル中の糖尿病性空腹時血糖を測定する。

【0183】

血漿中のAST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン、およびTGのレベルを、例えば、FUJI DRY CHEM 7000（Fuji Film、日本）で測定して肝機能を評価する。

【0184】

肝臓生化学：肝臓でのヒドロキシプロリン含量を定量し、コラーゲン含量を定量的評価に付するために、凍結した肝臓サンプル（40～70mg）を標準的アルカリ-酸加水分解方法に付して処理し、ヒドロキシプロリン含量を全肝臓タンパク質に対して正規化する。

【0185】

全肝臓脂質-抽出物をFolch法により尾状葉より得、トリグリセリドE-テスト（Wako、日本）を用いて肝TGレベルを測定する。

【0186】

組織病理学および免疫組織化学的分析肝臓切片をBouin溶液中に予め固定した肝組織のパラフィンブロックより切り取り、Lillie-Mayerのヘマトキシリン（Muto Pure Chemicals、日本）およびエオシン溶液（Wako、日本）を用いて染色する。

【0187】

コラーゲン沈着を可視化するのに、Bouin固定肝切片をピクローシリウスレッド溶液（Waldeck GmbH & Co. KG、ドイツ）を用いて染色する。NAFLD活性評点（NAS）も確立された基準に従って判断される。

【0188】

SMA、F4/80、ガレクチン-3、CD36 およびiNOSに関する免疫組織化学は、炎症および線維症の程度で示されるように、各陽性領域より推定され得る。

【0189】

ラット繊維症/肝硬変モデル（TAAモデル）：

10

20

30

40

50

これらの実験は、動物研究施設（Jackson Laboratory）より入手した雄のSprague-Dawleyラット（体重160～280g）を用い、それらをthe Guide for the Care and Use of Laboratory Animals（Institute of Laboratory Animal Resources, 1996, Nat. Acad. Press）およびInstitutional Animal Care and Use committee（IACUC）に従って維持する。実験の最後に、フェノバルビタール麻酔下にて動物を殺す。

【0190】

2週間の順化期間の後、8週間の誘導期間を開始する。その間には、すべてのラットは0.9%セイラインに溶かしたチオアセトアミド（TAA、Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA）の滅菌溶液にて腹腔内（IP）注射に供され、最初の週に450mg/kgの投与量で週に2回または3回のIP注射で、つづいて400mg/kgの投与計画で7週間投与される。線維化の進行を評価するために、2匹のラットを4週および8週で殺し、肝臓を組織学的に試験した。肝硬変を発症させるのに、TAAを腹腔内（IP）に最大で11～12週間まで投与する。線維症では8週間で十分である。処理は8週目に開始して4週間であり、ビヒクル対照群には0.9%NaClを腹腔内に週に2回で4週間投与する。実験用の試験物質は、線維症または肝硬変で、各々、8週目または11週目に開始して腹腔内に週に2回または1回投与される。処理期間の最後に、ラットを1～5%のイソフルオランを用いて吸入を介して麻酔下に置き、開腹術を行う。殺す際に、門静脈に導入した16G血管カテーテルを用いて門脈圧を測定し、ウォーターカラムの高さを測定する。肝臓を摘出し、秤量し、最大葉からのピースをさらなる分析に用いる。脾臓も摘出し、捨てる前に秤量する。

【0191】

実験から由来のシリウスレッド染色した肝断片の代表的な組織構造は、抗線維化効果について統計上許容し得る、コラーゲンの平均にて20%の減少を示す。線維化を架橋するストランドは線維化の前段階を示す（これらはコラーゲン線維のストランドである）。

【0192】

生化学試験：

【0193】

NASHモデルなどで、種々の診断試験を行い、繊維症に起因する肝臓の損傷の程度を評価する。

【0194】

血漿中のAST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン、およびTGのレベルを、例えば、FUJIDRYCHEM7000（Fuji Film、日本）で測定して肝機能を評価する。

【0195】

肝臓生化学：肝臓でのヒドロキシプロリン含量を定量し、コラーゲン含量を定量的評価に付すために、凍結した肝臓サンプル（40～70mg）を標準的アルカリ酸加水分解方法に付して処理し、ヒドロキシプロリン含量を全肝臓タンパク質に対して正規化する。

【0196】

全肝臓脂質－抽出物をFolch法により尾状葉より得、トリグリセリドE-テスト（Wako、日本）を用いて肝TGレベルを測定する。

【0197】

組織病理学および免疫組織化学的分析肝臓切片をBouin溶液中に予め固定した肝組織のパラフィンブロックより切り取り、Lillie-Mayerのヘマトキシリン（Muto Pure Chemicals、日本）およびエオシン溶液（Wako、日本）を用いて染色する。

【0198】

コラーゲン沈着を可視化するのに、Bouin固定肝切片をピクローシリウスレッド溶液（Waldeck GmbH & Co. KG、ドイツ）を用いて染色する。NAFLD活性評点（NAS）も確立された基準に従って判断される。

【0199】

SMA、F4/80、ガレクチン-3、CD36 およびiNOSに関する免疫組織化学は、炎症および線維症の程度で示されるように、各陽性領域より推定され得る。

【0200】

肝線維症の胆管モデル

これらの実験は、本明細書に記載の化合物の、胆管の結紮に続く、または胆管線維症を引き起こす薬物での治療の後の肝臓の線維症に対する効能を評価するために行われる。本明細書に記載の化合物で処理した動物は、ビヒクル対照と比べて肝線維症が軽減することを示す。

【0201】

実施例9：肺線維症のインビボ動物モデル

これらの実験は、本明細書に記載の化合物の、ブレオマイシン誘発の肺線維症の防止に対する効能を評価するために行われる。気管内セイライン注入による未処理の対照群は10匹のマウスからなる。ゆっくりした気管内注入によって、0日目にブレオマイシンを他の群の肺に投与する。1、2、6、9、13、16および20日目に、マウスにビヒクルまたは本明細書に記載の化合物を種々の用量で1日に1回（静脈内、腹腔内、皮下または経口的に）投与する。動物の体重を測定し、呼吸窮迫について毎日評価する。21日目に、すべての動物を殺し、湿った肺の重量を測定する。殺した後、血清を調製するために後眼窩の出血を介して採血した。右肺葉をその後のヒドロキシプロリン分析のために瞬間凍結に付し、一方で左肺葉は通気して、組織学分析のために10%ホルマリンに固定される。ホルマリン固定の肺は、慣用的な組織学的評価のために処理される。

10

【0202】

実施例10：腎線維症のインビボ動物モデル

これらの実験は、片側尿管結紮のモデルを用いて本明細書に記載の化合物の腎線維症に対する、および糖尿病性腎症に対する効能を評価するために行われる。本明細書に記載の種々の化合物で処理した動物は、ビヒクル対照と比べて腎線維症が軽減することを示す。

20

【0203】

実施例11：心血管線維症のインビボ動物モデル

これらの実験は、心不全、心室細動、肺高血圧、およびアテローム性動脈硬化症のモデルを用いて本明細書に記載の化合物の、心臓および血管の線維症に対する効能を評価するために行われる。本明細書に記載の種々の化合物で処理した動物は、ビヒクル対照と比べて心血管線維症が軽減することを示す。

【0204】

実施例12：VEGF-A誘発の血管形成

血管内皮増殖因子（VEGF）のVEGF受容体-2（VEGFR-2）を介するシグナル伝達が血管形成の主たる経路である。ガレクチンタンパク質はシグナル伝達経路にとって重要である。本明細書に記載の化合物は、損傷に応答したマウス角膜の新血管形成を阻害し得る。

30

【0205】

実施例13：化合物の吸収、分配、代謝および排せつの評価

本明細書に記載の化合物を物理化学的特性（溶解性（熱力学および動力学的方法）、種々のpH変化、生物関連媒体（FaSSIF、FaSSGF、FeSSIF）中の溶解性、LogD（オクタノール／水およびシクロヘキサン／水）、血漿中化学安定性、および血液分配を含むが、限定されない）について評価する。

40

【0206】

本明細書に記載の化合物をインビトロにおける浸透性（PAMPA（並行人工膜透過性アッセイ）、Caco-2、およびMDCK（野生型）を含むが、限定されない）について評価する。

【0207】

本明細書に記載の化合物を、動物薬物動態特性（マウス（Swiss Albino、C57、Balb/C）、ラット（Wistar、Sprague Dawley）、ウサギ（New Zealand white）、イヌ（Beagle）、カニクイザル等における種々の経路、すなわち、経口、静脈内、腹腔内、皮下投与による薬物動態、組織分布、脳／血漿の割合、胆汁排泄、および質量平衡を含むが、

50

限定されない)について評価する。

【0208】

本明細書に記載の化合物を、タンパク質結合(血漿タンパク質結合(限外濾過および平衡透析)およびマイクロソームタンパク質結合を含むが、限定されない)について評価する。

【0209】

本明細書に記載の化合物を、インビトロでの代謝作用(シトクロムP450阻害、シトクロムP450時間依存性阻害、代謝安定性、肝マイクロソーム代謝作用、S-9断片代謝作用、冷凍保存肝細胞での効果、血漿安定性およびGSHトラッピングを含むが、限定されない)について評価する。

【0210】

本明細書に記載の化合物を、代謝物の同定(インビトロでの同定(マイクロソーム、S-9および肝細胞)およびインビボサンプルを含むが、限定されない)について評価する。

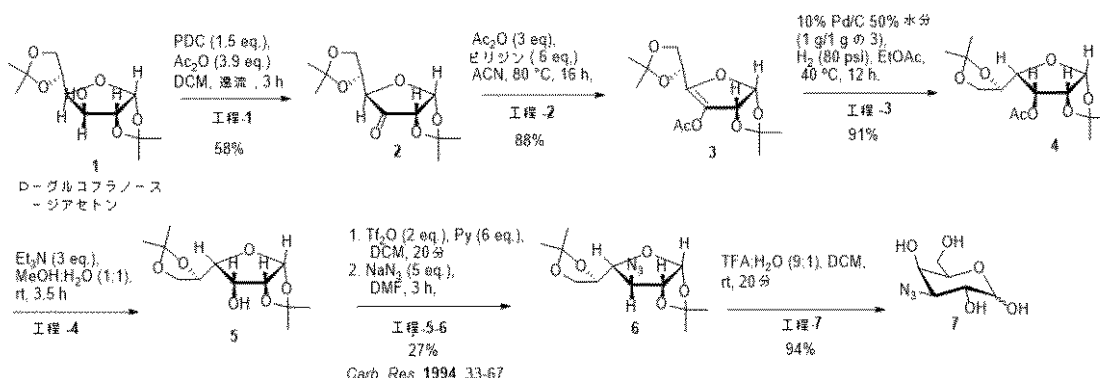
【0211】

実施例14: ガラクトアミドおよびガラクトスルホンアミド化合物の合成

ある実施態様に係る化合物の非限定的な例が表1および図4に表示される。

スキーム1: C₃-N₃-ガラクトシド中間体(図4A)の合成

【化10】



【0212】

工程1:

(3aR,5R,6aS)-5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2,2-ジメチルジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6(5H)-オン:

【0213】

(3aR,5S,6S,6aR)-5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-オール(1000g、3846ミリモル)のDCM(8000mL)中の攪拌した溶液に、Ac₂O(3.9当量)を、つづいてPDC(1.5当量)を室温で2時間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を3時間還流させた。終了した後、粗生成物をSiO₂カラム(60-120メッシュ、15kg)を通し、酢酸エチル(40L)で溶出した。溶媒を蒸発させて表記化合物(580g、58%)を粘着性のある黄色の液体として得た。¹H NMR(400MHz;CDCl₃): δ 6.13(d, J=4.4Hz, 1H)、4.35-4.42(m, 3H)、4.01-4.07(m, 2H)、1.54(s, 3H)、1.44(s, 3H)、1.36(s, 3H)、1.31(s, 3H)

【0214】

工程2:

(3aR,6aR)-5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2,2-ジメチル-3a,6a-ジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イルアセテート:

(3aR,5R,6aS)-5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-

イル) - 2,2-ジメチルジヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-6 (5 H) - オン (580 g) の A C N およびピリジン中の攪拌した溶液に、A c 2 O を加え、該反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。出発材料が消費された後 (T L C でモニター観察)、該反応混合物を真空下で濃縮し、トルエン (3 x 250 mL) と一緒に蒸留し、表記化合物 (595 g、粗製、88%) を暗褐色の粘着性のある液体として得た。

¹H-NMR (400 MHz; C D C l 3) : d 6.03-6.02 (d, 1 H)、5.39-5.38 (d, J=5.4 Hz, 1 H)、4.7 (t, 1 H)、4.0-4.10 (m, 2 H)、2.23 (s, 3 H)、1.54 (s, 3 H)、1.46 (s, 3 H)、1.44 (s, 3 H)、1.37 (s, 3 H)

【0215】

工程3:

(3 a R, 5 S, 6 R, 6 a R) - 5 - ((R) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-6-イルアセテート:

(3 a R, 6 a R) - 5 - ((S) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) - 2,2-ジメチル-3 a, 6 a-ジヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-6-イルアセテート (595 g) の E t O A c (8 倍容量) 中の攪拌した溶液に、10% P d / C (200 g、50% 含水) を加え、該反応混合物を H 2 雰囲気下 (80 p s i) で 40 °C で 12 時間にわたって攪拌した。終了した後、該反応混合物をセライトを通して濾過し、E t O A c (5 x 300 mL) で洗浄し、真空下で濃縮して表記化合物 (544 g、91%) を粘着性のある黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz; C D C l 3) : d 5.80 (d, J=4.0 Hz, 1 H)、5.04 (t, J=12.3 Hz, 1 H)、4.78-4.81 (m, 1 H)、4.58-4.64 (m, 1 H)、4.01-4.13 (m, 2 H)、3.5 (t, J=15.7 Hz, 1 H)、2.16 (s, 3 H)、1.57 (s, 3 H)、1.43 (s, 3 H)、1.37 (s, 3 H)、1.34 (s, 3 H)

【0216】

工程4:

(3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) - 5 - ((R) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-6-オール:

(3 a R, 5 S, 6 R, 6 a R) - 5 - ((R) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-6-イルアセテート (544.0 g) の M e O H : H 2 O (1900 mL : 1900 mL) 中の攪拌した溶液に、E t 3 N (3.0 当量) を加え、該反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を真空下で濃縮し、トルエン (3 x 500 mL) と一緒に蒸留させ、表記化合物 (510 g、粗製物) を黒色の固体として得た。該粗製物を精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (400 MHz; C D C l 3) : d 5.78 (d, J=4.0 Hz, 1 H)、4.66 (t, J=10.2 Hz, 1 H)、4.44-4.50 (m, 1 H)、4.2 (m, 1 H)、3.9 (m, 1 H)、3.03-3.09 (m, 1 H)、3.70 (t, J=4.5 Hz, 1 H)、1.44 (s, 3 H)、1.42 (s, 3 H)、1.37 (s, 3 H)

【0217】

工程5および6

(3 a R, 5 R, 6 S, 6 a R) - 6 - アジド-5 - ((R) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール:

(3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) - 5 - ((R) - 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-6-オール (510 g) の D C M : ピリジン (3.0 当量) 中の攪拌した溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 / D C M を -20 °C でゆっくりと添加し、該反応混合物を同

10

20

30

40

50

じ温度で30分間撹拌した。終了した後、該反応混合物を氷冷1N HClでクエンチさせ(pH約6)、水層をDCM(2x1000mL)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させて濃縮した。この粗残渣をDMFに溶かし、NaN₃(5.0当量)を0℃で少しずつ添加し、その同じ温度で3時間撹拌した。終了した後、該反応混合物を氷水(500mL)中に注ぎ、酢酸エチル(2x1000mL)で抽出した。有機層を合わせ、氷冷水(3x500mL)で再び洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させて濃縮した。該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[順相、シリカゲル(100-200メッシュ)、ヘキサン中0~5% EtOAcの勾配]に付して精製し、表記化合物(150g、27%)を淡黄色のガムとして得た。1H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 5.80(d, J=3.8Hz, 1H)、4.60-4.63(m, 1H) 4.35-4.39(m, 1H)、4.10(t, J=3.6Hz, 1H)、3.94(d, J=2.8Hz, 1H)、3.89-3.93(m, 2H)、1.58(s, 3H)、1.55(s, 3H)、1.45(s, 3H)、1.36(s, 3H)

【0218】

工程7:

(3R,4S,5R,6R)-4-アジド-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリオール

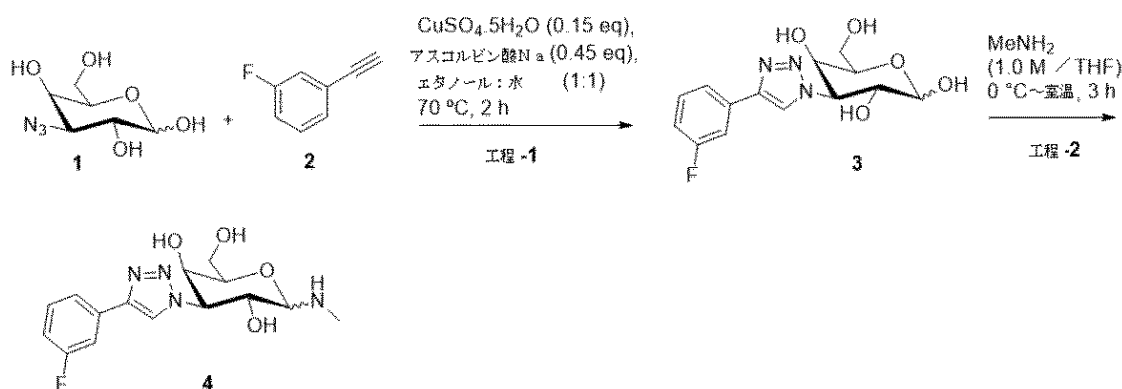
(3aR,5R,6S,6aR)-6-アジド-5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール(150g)のDCM(500mL)中溶液に、水中90% TFAを-20℃でゆっくりと添加し、同じ温度で15分間撹拌した。終了した後、該反応混合物を真空中で濃縮し、トルエン(3x500mL)と一緒に蒸留させ、(3R,4S,5R,6R)-4-アジド-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリオール(100g、94%)を黄色の固体として得た。

1H-NMR(400MHz; CDCl₃): δ 5.23(d, J=3.44Hz, 1H)、4.59(d, J=7.64Hz, 1H)、4.64(t, J=15.7Hz, 2H)、3.87-3.93(m, 1H)、3.58(t, J=17.7Hz, 1H)、3.48-3.56(m, 1H)

【0219】

スキーム2: 「ガラクトアミド」中間体の合成(図4A)

【化11】



【0220】

工程1:

(3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリオール(3):

CuSO₄·5H₂O(638mg、1.64ミリモル)およびアスコルビン酸ナトリウム(870mg、4.39ミリモル)を、(3R,4S,5R,6R)-4-アジド-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリオール(2.0g、9.75

ミリモル) および 1-エチニル-3-フルオロベンゼン (2.46 g、19.51ミリモル) の EtOH-H₂O (1:1、20 mL) 中溶液に、室温にて加え、該反応混合物を 70℃で5時間加熱した。終了した後、該反応混合物を室温に冷却した。揮発物を蒸発させ、水性部分を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮して、残渣を Et₂O でトリチュレートし、表記化合物 (2.8 g、90%) を黄色の固体として得た。ESIMS m/z 326 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、アノマー混合物、α:β=1:1): δ 3.37-3.46 (m, 3H)、3.49-3.57 (m, 3H)、3.66 (t, J=6.1 Hz, 1H)、3.86-3.89 (m, 1H)、3.92-3.96 (m, 2H)、4.03 (t, J=6.2 Hz, 1H)、4.25-4.32 (m, 1H)、4.53-4.61 (m, 2H)、4.66 (t, J=5.5 Hz, 1H)、4.71 (dd, J=11.0 & 3.1 Hz, 1H)、4.84-4.89 (m, 2H)、5.11-5.17 (m, 3H)、5.23 (d, J=5.7 Hz, 1H)、6.71 (d, J=4.5 Hz, 1H)、6.93 (d, J=6.1 Hz, 1H)、7.14 (t, J=8.5 Hz, 2H)、7.46-7.51 (m, 2H)、7.69 (d, J=10.2 Hz, 2H)、7.73 (d, J=7.8 Hz, 2H)、8.57 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)

【0221】

工程2:

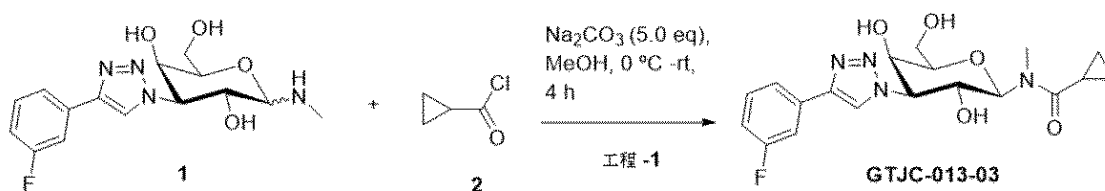
(2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-6-(メチルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジオール (4):

メチルアミン (THF 中 1.0 M、10.0 mL) を (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリオール (950 mg、2.91ミリモル) の THF (4 mL) 中溶液に 0℃で添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。終了した後、揮発物を減圧下で蒸発させ、表記化合物 (900 mg、粗製物) を緑色がかった固体として得た。ESIMS m/z 347.12 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 2.04 (s, 3H)、2.06 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)、2.76-2.80 (m, 1H)、4.03-4.17 (m, 3H)、5.44-5.53 (m, 3H)、7.27 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.75 (d, J=8.1 Hz, 2H)

【0222】

スキーム3: G623の合成 (図4B)

【化12】



【0223】

工程1:

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド (GTJC-013-03):

Na₂CO₃ (235 mg、2.212ミリモル) およびシクロプロパンカルボニルクロリド 2 (94 mg、0.885ミリモル) を、(2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(ヒドロキシ

メチル) - 6 - (メチルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジオール 1 (150 mg、0.442 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液に 0 °C で添加した。該反応混合物を室温で撹拌した。終了した後、該反応混合物を水 (5 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、減圧下にて 45 °C で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、DCM 中 4 % メタノールで溶出して精製し、表記化合物 (35 mg、19 %) を白色の固体として得た。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₁₉H₂₃FN₄O₅として、計算値: 406.17、測定値: 407.36 [M+H]⁺; LCMS: m/z 407 [M+H]⁺ (ES⁺): 89.73 % (3.92 分) および 7.08 % (4.14 分)

10

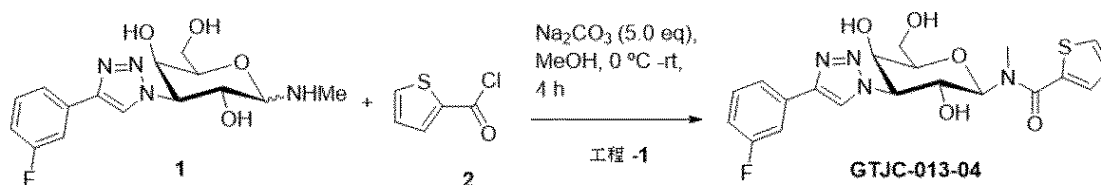
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、アノマー混合物、α:β = 1:9): δ 8.72 (s, 1H)、7.69–7.76 (m, 2H)、7.43–7.52 (m, 1H)、7.13–7.17 (m, 1H)、5.54–5.57 (m, 1H)、5.34 (d, 0.9H, J₁₋₂ = 6.4 Hz, α-H-1)、5.33 (d, 0.1H, J₁₋₂ = 2.7 Hz, β-H-1)、4.96–5.00 (m, 1H)、4.48–4.82 (m, 2H)、3.74–3.92 (m, 2H)、3.48–3.53 (m, 2H)、3.13 (s, 3H)、2.08 (m, 1H)、0.75–0.85 (m, 4H)

【0224】

スキーム 4: G620 の合成 (図 4B)

【化13】

20



【0225】

工程 1:

N - ((2R, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4 - (4 - (3-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 5-ジヒドロキシ-6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - N-メチルチオフェン-2-カルボキシアミド (GTJC-013-04):

30

Na₂CO₃ (47.04 mg、0.4437 ミリモル) およびチオフェン-2-カルボニルクロリド 2 (43.19 mg、0.2958 ミリモル) を、(2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - (4 - (3-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (メチルアミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 5-ジオール 1 (50 mg、0.1479 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液に 0 °C で添加した。該反応混合物を室温で撹拌した。終了した後、該反応混合物を水 (5 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、減圧下にて 45 °C で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、DCM 中 2 % メタノールを用いて精製し、表記化合物 (15 mg、23 %) を白色の固体として得た。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₀H₂₁FN₄O₅Sとして、計算値: 448.12、測定値: 449.35 [M+H]⁺; LCMS: m/z 449 [M+H]⁺;

40

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、単一β異性体): δ 8.66 (s, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.75–7.82 (m, 2H)、7.63 (d, 1H)、7.47–7.52 (m, 1H)、7.13–7.17 (m, 2H)、5.60 (s, 1H)、5.35 (d, J₁₋₂ = 6.5 Hz, α-H-1)、5.19 (s, 1H)、4.91–4.94 (m, 1H)、4.86 (m, 1H)、4.52–4.54 (m, 1H)、3.90 (m, 1H)

50

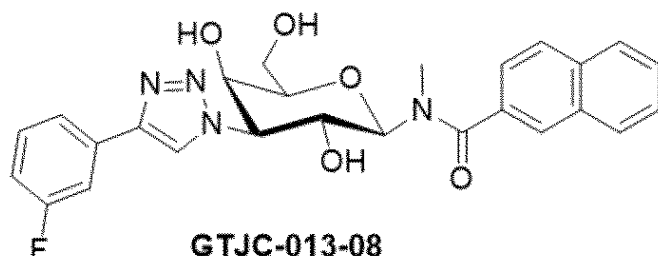
、 3.79 (m, 1H)、3.52–3.56 (m, 2H)、3.06 (s, 3H)

【0226】

G617の合成(図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチル-2-ナフタミド(GTJC-013-08)

【化14】



10

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：85mg；収率：23%

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.13 (s, 3H)、3.52–3.60 (m, 2H)、3.66–3.72 (m, 1H)、3.79–3.83 (m, 1H)、4.50–4.56 (m, 1H)、4.72–4.77 (m, 1H)、4.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、5.01 (t, $J=5.3$ Hz, 1H)、5.33 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、5.55 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)、7.13–7.18 (m, 1H)、7.46–7.52 (m, 1H)、7.58–7.74 (m, 5H)、7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)

20

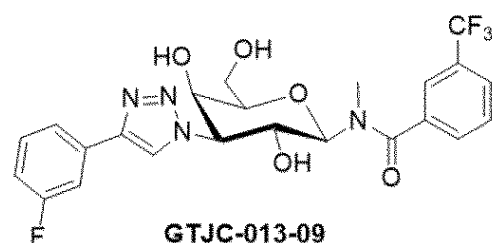
【0227】

G627の合成(図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(GTJC-013-09)

30

【化15】



40

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：40mg；収率：13%

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: $C_{23}H_{22}F_4N_4O_5$ として、計算値：510.15、測定値：511.37 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (アノマー混合物 $\alpha:\beta=1:8$): δ 8.73 (s, 1H)、7.87–7.93 (m, 3H)、7.67–7.74 (m, 3H)、7.47–7.52 (m, 1H)、7.13–7.18 (m, 1H)、5.60 (d, $J=1-2$

50

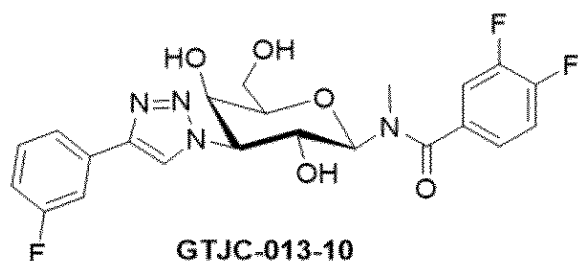
= 6.68 Hz, α -H-1)、5.34 (d, 1H)、5.01 (d, J_{1-2} = 4.7 Hz, β -H-1)、4.43–4.83 (m, 4H)、3.53–3.58 (m, 4H)、3.08 (s, 3H)

【0228】

G628の合成 (図4B)

3,4-ジフルオロ-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルベンズアミド (GTJC-013-10)

【化16】



GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：25mg；収率：9%

α 、 β 異性体は分取性HPLCに付して分離される。

LCMS (β 異性体) : m/z 479 [M+H]⁺ (ES⁺)、4.65分 (98.44%)

LCMS (α 異性体) : m/z 479 [M+H]⁺ (ES⁺)、4.79分 (97.98%)

¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆、単一 β 異性体) δ 8.73 (s, 1H)、7.72–7.74 (m, 1H)、7.62–7.67 (m, 1H)、7.57–7.60 (m, 1H)、7.50–7.54 (m, 2H)、7.42–7.47 (m, 1H)、7.12–7.17 (m, 1H)、5.58–5.62 (m, 1H)、5.34 (d, 1H, J = 6.68 Hz)、4.82–4.99 (m, 2H)、4.78 (d, 1H, J_{1-2} = 11.9 Hz, α -H-1)、4.45–4.52 (m, 1H)、3.82–3.96 (m, 1H)、3.49–3.60 (m, 3H)、3.05 (s, 3H)

¹H-NMR (400MHz；DMSO-d₆、単一 α 異性体) δ 9.00 (s, 1H)、7.72–7.74 (m, 1H)、7.66–7.68 (m, 1H)、7.49–7.62 (m, 3H)、7.42 (m, 1H)、7.16–7.21 (m, 1H)、6.21 (bs, 1H)、5.17–5.29 (m, 3H)、4.78–4.83 (m, 1H)、4.62–4.64 (m, 1H)、4.45 (d, 1H, J_{1-2} = 8.12 Hz, β -H-1)、3.38–3.41 (m, 2H)、3.28–3.33 (m, 2H)、3.05 (s, 3H)

【0229】

G622の合成 (図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキシアミド (GTJC-013-11)

10

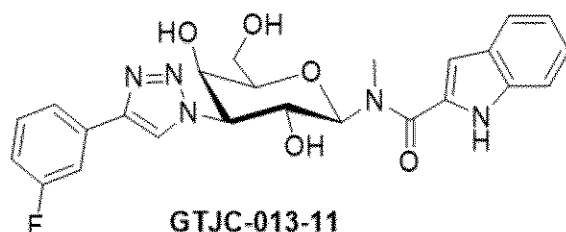
20

30

40

50

【化17】



GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

10

外観：白色の固体；合成：12mg；収率：8%

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: $C_{24}H_{24}FN_5O_5$ として、計算値：481.18、測定値：482.38 $[M+H]^+$ ；LCMS： m/z 482 ($M+H$)⁺ (ESI) 4.78分で93.64%；¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆、単一β異性体)：δ 11.58 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、7.71–7.73 (m, 1H)、7.62–7.68 (m, 2H)、7.49–7.52 (m, 1H)、7.44–7.47 (m, 1H)、7.19–7.22 (m, 1H)、7.13–7.17 (m, 1H)、7.06–7.08 (m, 1H)、7.03 (s, 1H)、5.60 (s, 2H)、5.36 (d, 1H, $J_{1-2}=6.52$ Hz, α-H-1)、4.94 (m, 2H)、4.55 (m, 1H)、3.84–3.91 (m, 2H)、3.55–3.64 (m, 2H)、3.10 (s, 3H)

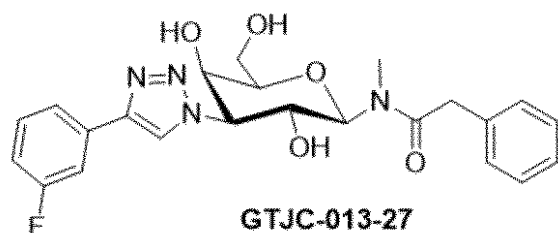
20

【0230】

G641の合成 (図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチル-2-フェニルアセトアミド (GTJC-013-27)：

【化18】



30

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：30mg；収率：23%

ESIMS： m/z 347.12 $[M+1]^+$ ；¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆)：δ 3.49–3.61 (m, 4H)、3.72 (t, $J=6.2$ Hz, 2H)、3.99 (dd, 6.6 & 2.9 Hz, 2H)、4.36–4.43 (m, 2H)、4.70 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)、4.82 (dd, 10.5 & 2.8 Hz, 2H)、5.19 (d, $J=9.7$ Hz, 2H)、5.31 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、5.40 (d, $J=6.6$ Hz, 2H)、7.12–7.17 (m, 2H)、7.46–7.51 (m, 2H)、7.66 (dd, $J=10.2$ & 2.3 Hz, 2H)、7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、8.67 (s, 2H)

40

【0231】

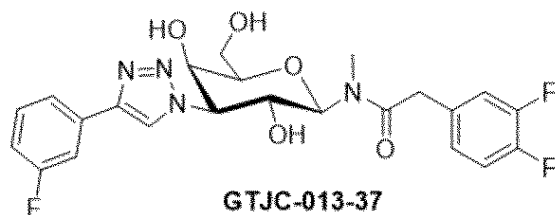
G649の合成 (図4B)

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-

50

(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルアセトアミド (GTJC-013-37)

【化19】



10

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：25mg；収率：17%

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₃H₂₃F₃N₄O₅として、計算値：492.16、測定値：493.5 [M+H]⁺

LCMS: m/z 493.5 [M+H]⁺ (ES⁺) 88.40% (4.75分) および 9.81% (4.88分)

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆、アノマー混合物、α:β=1:9): δ 8.74 (s, 1H)、7.69-7.76 (m, 2H)、7.49-7.53 (m, 1H)、7.31-7.39 (m, 2H)、7.28-7.29 (m, 2H)、5.59 (d, 1H, J₁₋₂=9.48Hz, α-H-1)、4.70-5.36 (m, 5H)、3.76-3.94 (m, 4H)、3.45-3.51 (m, 2H)、3.03 (s, 3H)

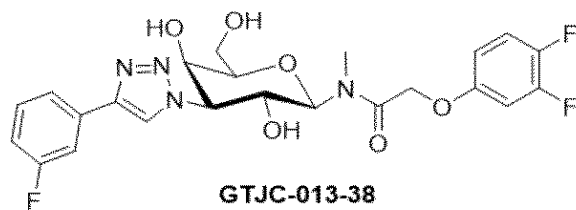
20

【0232】

G651の合成 (図4B)

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルアセトアミド (GTJC-013-38)

【化20】



30

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：15mg；収率：11%

40

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₃H₂₃F₃N₄O₆として、計算値：508.16、測定値：509.52 [M+H]⁺

LCMS: m/z 509.5 [M+H]⁺ (ES⁺) 91.95% (4.86分) & 6.98% (4.96分)

¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆、アノマー混合物 α:β=1:13): δ 8.77 (s, 2H)、7.74-7.76 (m, 2H)、7.69-7.72 (m, 2H)、7.47-7.53 (m, 2H)、7.30-7.37 (m, 2H)、7.13-7.18 (m, 2H)、7.02-7.08 (m, 2H)、6.76-6.80 (m, 2H)、5.73 (d, 1H, J₁₋₂=6.8Hz, α-H-1)、5.37-5.41 (m, 2H)、5.29-5.31 (m, 1H)、5.02-5.04 (m, 1H)、4.91-4.98 (m, 5H)、4.

50

7.6–4.79 (m, 2H)、4.70–4.72 (m, 1H)、4.37–4.44 (m, 2H)、3.91–3.96 (m, 3H)、3.79–3.82 (m, 1H)、3.50–3.56 (m, 2H)、3.00 (s, 2H)、2.88 (s, 3H)

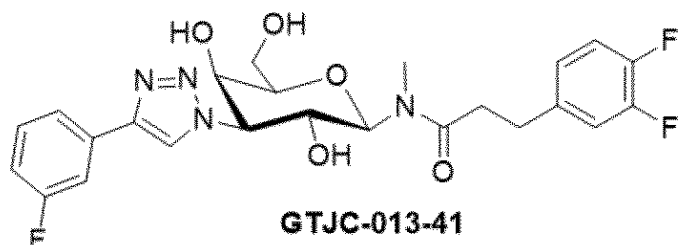
【0233】

G652の合成(図4B)

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルプロパンアミド(GTJC-013-41):

【化21】

10



GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

20

外観: 白色の固体; 合成: 11mg; 収率: 9%

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₄H₂₅F₃N₄O₅として、計算値: 506.18、測定値: 507.52 [M+H]⁺; LCMS: m/z 507.5 [M+H]⁺ (ESI+) 75.38% (5.04分)、7.07% (5.15分)、15.93% (5.28分)

¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆, 3異性体の混合物): δ 8.71 (s, 1H)、7.51–7.77 (m, 2H)、7.37–7.49 (m, 1H)、7.29–7.35 (m, 2H)、7.14–7.26 (m, 2H)、5.48 (d, 1H, J₁₋₂=6.92 Hz, α-H-1)、4.68–5.32 (m, 4H)、4.40–4.50 (m, 1H)、3.51–3.99 (m, 4H)、2.54–2.89 (m, 7H)

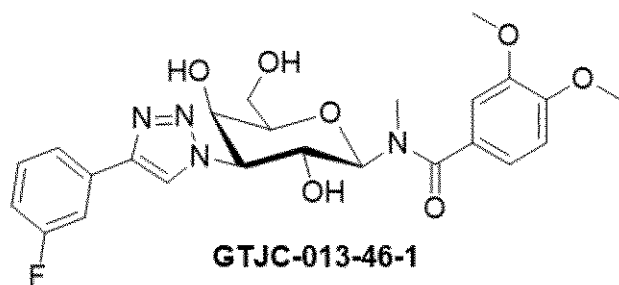
【0234】

30

G658の合成(図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3,4-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド(GTJC-013-46-1):

【化22】



40

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観: 白色の固体; 合成: 110mg; 収率: 37%

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₄H₂₇FN₄O₇として、計算値: 502.19、測定値: 503.52 [M+H]⁺; LCMS: m/z 503.5 (M+H)⁺ (ESI+)

50

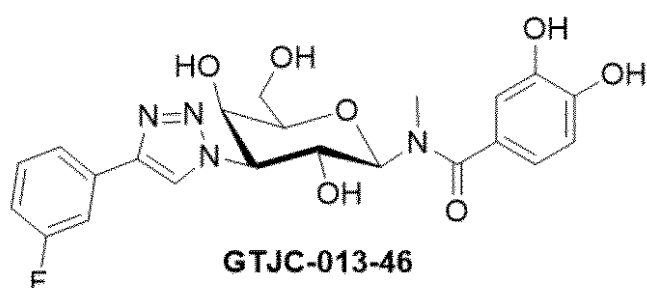
) 4.25分で95.21%; ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6 、単一 β 異性体) : δ 8.71 (s, 1H)、7.68–7.75 (m, 2H)、7.46–7.52 (m, 1H)、7.12–7.18 (m, 3H)、7.01 (d, $J=8.28$ Hz, 1H)、5.55 (d, 1H, $J_{1-2}=6.36$ Hz, $\alpha\text{-H-1}$)、5.32 (d, $J=6.64$ Hz, 1H)、4.90–4.92 (m, 1H)、4.83 (m, 2H)、4.45–4.52 (m, 1H)、3.79–3.85 (m, 7H)、3.61–3.67 (m, 1H)、3.32–3.59 (m, 2H)、3.02 (s, 3H)

【0235】

G655の合成(図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシ-N-メチルベンズアミド (GTJC-013-46) :

【化23】



GTJC-013-23について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：18mg；収率：24%

HRMS (ESI) $[M+H]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7$ として、計算値：474.16、測定値：475.50 $[M+H]^+$

LCMS : m/z 475.5 $[M+H]^+$ (ES+) 98.93% (3.86分)

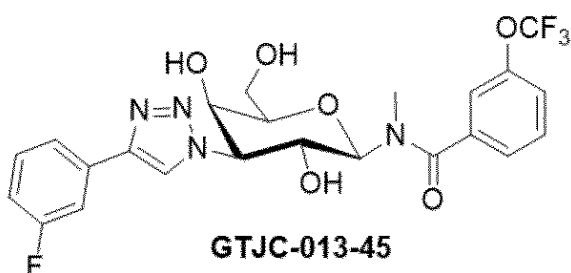
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6 、単一 β 異性体) : δ 9.11 (bs, 2H)、8.71 (s, 1H)、7.74 (d, 1H, $J=7.68$ Hz)、7.69 (d, $J=10.32$ Hz, 1H)、7.46–7.52 (m, 1H)、7.12–7.17 (m, 1H)、6.94 (s, 2H)、6.73–6.75 (m, 1H)、5.51 (d, 1H, $J_{1-2}=6.01$ Hz, $\alpha\text{-H-1}$)、5.29 (bs, 1H)、4.45–4.85 (m, 4H)、3.86 (bs, 1H)、3.57 (m, 3H)、2.98 (s, 3H)

【0236】

G642の合成(図4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチル-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (GTJC-013-45)

【化24】



10

20

30

40

50

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：50mg；収率：33%

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₃H₂₂F₄N₄O₆として 計算値：526.15、測定値：527.47 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆、アノマー混合物)：δ 8.82 (s, 1H)、7.83–7.93 (m, 3H)、7.69–7.77 (m, 3H)、7.49–7.52 (m, 1H)、7.13–7.18 (m, 1H)、5.60 (d, 1H, J₁₋₂=6.68 Hz, α-H-1)、5.34 (d, J=6.6 Hz, 1H)、5.14 (d, 1H, J₁₋₂=4.0 Hz, β-H-1)、4.47–4.61 (m, 4H)、3.39–3.60 (m, 4H)、3.08 (s, 3H)

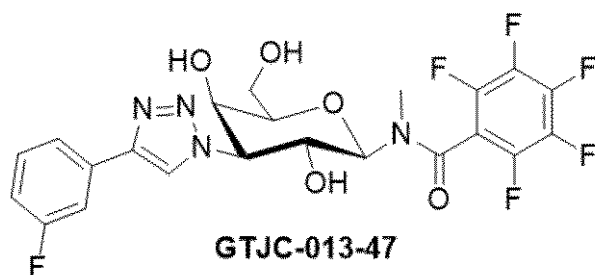
10

【0237】

G650の合成 (図4B)

2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルベンズアミド (GTJC-013-47) の合成

【化25】



20

GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：30mg；収率：19%

30

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₂H₁₈F₆N₄O₅として、計算値：532.12、測定値：533.48 [M+H]⁺；

LCMS: m/z 533.4 [M+H]⁺ (ES⁺) 82.08% (5.04分) & 14.98% (5.15分)

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆、アノマー混合物、α:β=1:6)：δ 8.71 (s, 1H)、7.55–7.74 (m, 2H)、7.47–7.52 (m, 1H)、7.13–7.21 (m, 1H)、5.37 (d, 1H, J₁₋₂=6.6 Hz, α-H-1)、4.37–5.62 (m, 5H)、3.32–3.69 (m, 4H)、3.07 (s, 3H)

【0238】

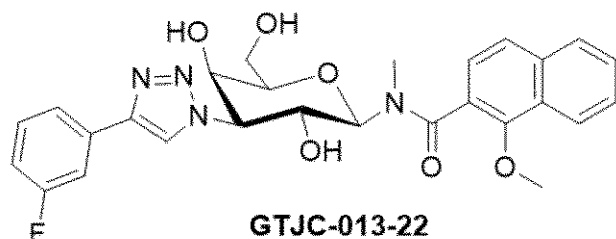
G629の合成 (図4B)

40

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1-メトキシ-N-メチル-2-ナフタミド (GTJC-013-22)

50

【化26】



GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：110mg；収率：35%

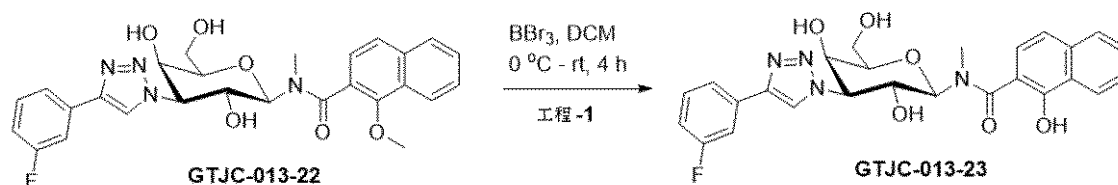
ESIMS: m/z 347.12 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.49–3.61 (m, 4H)、3.72 (t, $J=6.2$ Hz, 2H)、3.99 (dd, 6.6 & 2.9 Hz, 2H)、4.36–4.43 (m, 2H)、4.70 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)、4.82 (dd, 10.5、2.8 Hz, 2H)、5.19 (d, $J=9.7$ Hz, 2H)、5.31 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、5.40 (d, $J=6.6$ Hz, 2H)、7.12–7.17 (m, 2H)、7.46–7.51 (m, 2H)、7.66 (dd, $J=10.2$ & 2.3 Hz, 2H)、7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、8.67 (s, 2H)

【0239】

スキーム5 (図4C)

G635の合成

【化27】



N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1-ヒドロキシ-N-メチル-2-ナフタミド (GTJC-013-23):

【0240】

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1-メトキシ-N-メチル-2-ナフタミド (80mg、0.1532ミリモル)のDCM (4mL)中溶液に、 BBr_3 (115.4mg、0.4597ミリモル)を0°Cで添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。終了した後、該反応混合物をNaHCO₃飽和溶液 (6mL)でクエンチさせてpHを約8に調整し、その水層をDCM (3 x 10mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、DCM中3%メタノールで溶出して精製し、表記化合物 (13mg、17%)を白色の固体として得た。ESIMS: m/z 347.12 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.49–3.61 (m, 4H)、3.72 (t, $J=6.2$ Hz, 2H)、3.99 (dd, 6.6、2.9 Hz, 2H)、4.36–4.43 (m, 2H)、4.70 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)、4.82 (dd, 10.5 & 2.8 Hz, 2H)、5.19 (d, $J=9.7$ Hz, 2H)、5.31 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、5.40 (

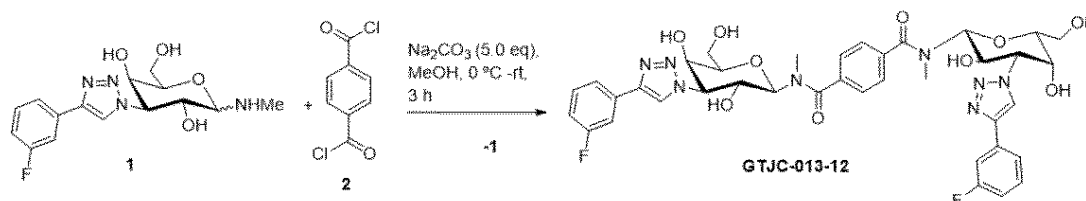
d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H)、7.12–7.17 (m, 2 H)、7.46–7.51 (m, 2 H)、7.66 (dd, $J = 10.2 \text{ \& } 2.3 \text{ Hz}$, 2 H)、7.72 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H)、8.67 (s, 2 H)

【0241】

スキーム6 (図4D)

G637の合成

【化28】



10

N1,N4-ビス((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N1,N4-ジメチルテレフタルアミド (GTJC-013-12) :

(2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-6-(メチルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジオール (140 mg、0.4142ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液に、 Na_2CO_3 (220 mg、2.0710ミリモル) およびテレフタルイルジクロリド (172 mg、0.8284ミリモル) を 0°C で添加した。該反応混合物を室温で攪拌した。終了した後、該反応混合物を水 (5 mL) でクエンチさせ、 EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、減圧下の 45°C で濃縮した。該残渣を分取性HPLCに付して精製し、表記化合物 (3 mg) を白色の固体として得た。HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$ として、計算値 : 806.28、測定値 : 807.71 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS : m/z 807.7 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ESI) 98.10% (4.49分) ; ^1H NMR (400 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$ 、 β 異性体) : d 8.73 (s, 2 H)、7.65–7.74 (m, 8 H)、7.47–7.52 (m, 2 H)、7.13–7.17 (m, 2 H)、5.64 (d, 2 H, $J_{1-2} = 6.48 \text{ Hz}$, $\alpha\text{-H-1}$)、5.34–5.36 (m, 2 H)、4.76–4.81 (m, 4 H)、4.49–4.53 (m, 2 H)、3.61–3.73 (m, 2 H)、3.54–3.58 (m, 6 H)、3.08 (s, 6 H)

20

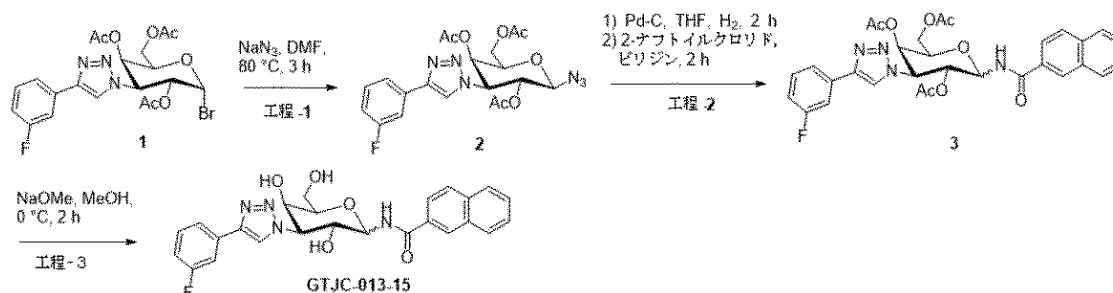
30

【0242】

スキーム7 (図4E)

G638の合成

【化29】



40

【0243】

工程-1 :

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(アセトキシメチル)-6-アジド-4-(4-(3

50

－フルオロフェニル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)テトラヒドロ－2H－ピラン－3,5－ジイル ジアセテート：

(2R,3R,4S,5R,6R)－2－(アセトキシメチル)－6－ブromo－4－(4－(3－フルオロフェニル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)テトラヒドロ－2H－ピラン－3,5－ジイル ジアセテート(1.92g、3.74ミリモル)のDMF(20mL)中溶液に、NaN₃(1.21g、18.7ミリモル)を室温で添加した。該反応混合物を80℃で3時間加熱した。終了した後、該反応混合物を室温に冷却し、冷水(20mL)でクエンチさせた。水層をEtOAc(2×20mL)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮した。その粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[順相、シリカゲル(100－200メッシュ)、ヘキサン中0～50%EtOAcの勾配]に付して精製し、表記化合物(670mg、38%)を白色の固体として得た。ESI MS m/z 477 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 1.95(s, 3H)、2.07(s, 6H)、4.17－4.24(m, 3H)、4.81(d, J=8.5Hz, 1H)、5.17(dd, J=11.3&3.1Hz, 1H)、5.59(d, J=2.9Hz, 1H)、5.62－5.70(m, 1H)、7.02－7.06(m, 1H)、7.35－7.41(m, 1H)、7.52(t, J=7.7Hz, 2H)、7.80(s, 1H)

【0244】

工程－2：

(3R,4S,5R,6R)－2－(2－ナフタミド)－6－(アセトキシメチル)－4－(4－(3－フルオロフェニル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)テトラヒドロ－2H－ピラン－3,5－ジイル ジアセテート：

(2R,3R,4S,5R,6R)－2－(アセトキシメチル)－6－アジド－4－(4－(3－フルオロフェニル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)テトラヒドロ－2H－ピラン－3,5－ジイル ジアセテート(100mg、0.21ミリモル)のTHF(5mL)中溶液に、Pd-C(20mg、10%、乾燥)を添加し、該反応混合物をH₂(1気圧)下の室温で2時間攪拌した。終了した後、ピリジン(0.05mL、0.63ミリモル)を該反応混合物に加え、0℃に冷却し、2－ナフトイルクロリド(80mg、0.42ミリモル)をゆっくりと添加し、室温で2時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を濾過し、EtOAc(3×10mL)で洗浄した。有機層を合わせ、水(10mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して表記化合物(158mg、粗製物)を白色の粘着性のある固体として得た。ESI MS: m/z 605 [M+H]⁺

【0245】

工程－3：

N－((3R,4S,5R,6R)－4－(4－(3－フルオロフェニル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)－3,5－ジヒドロキシ－6－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－2－ナフタミド(GTJC-013-15)：

(3R,4S,5R,6R)－2－(2－ナフタミド)－6－(アセトキシメチル)－4－(4－(3－フルオロフェニル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)テトラヒドロ－2H－ピラン－3,5－ジイル ジアセテート(4、158mg、0.26ミリモル)のMeOH(5mL)中溶液に、NaOMe(0.26mL、1M、0.26ミリモル)を0℃で添加した。該反応混合物を0℃で2時間攪拌した。終了した後、該反応混合物をアンバーライト15で酸性にし(pH約6)、濾過した。MeOH(3×10mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[順相、シリカゲル(100－200メッシュ)、DCM中0～10%MeOH勾配]に付して精製し、表記化合物(60mg、48%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z 479 (M+H)⁺; (ES⁺) 70.96%(4.80分)および23.57%(4.87分); ¹H NMR(400MHz; DMSO-d₆): δ 3.53(t, J=5.9Hz, 2H)、3.83(t, J=6.1Hz, 1H)、3.97－4.02(m, 2H)、4.39－4.44(m, 1H)、4.70－4.74(m, 1H)、4.93(dd, J=10.8、2.8Hz,

10

20

30

40

50

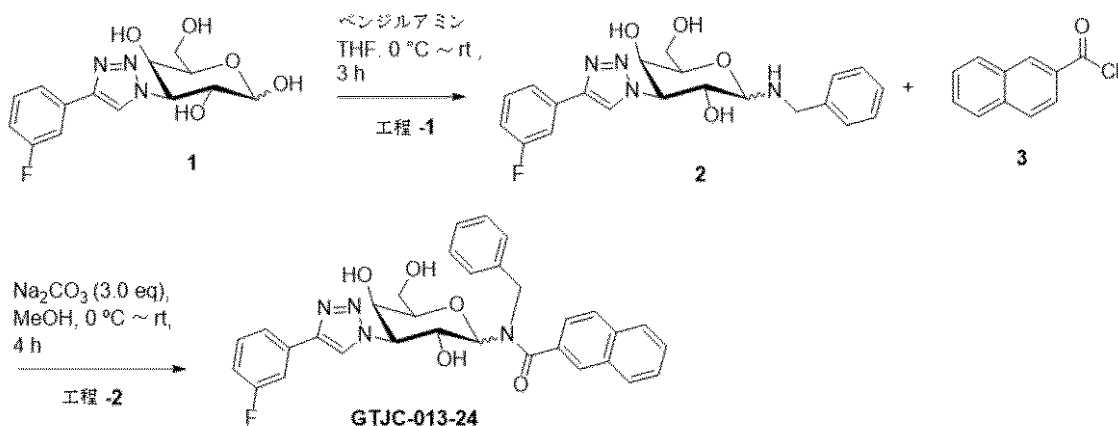
1 H)、5.28 (d, J = 6.7 Hz, 1 H)、5.36 (d, J = 6.7 Hz, 1 H)、7.16 (td, J = 8.8、2.5 Hz, 1 H)、7.46–7.52 (m, 1 H)、7.59–7.66 (m, 2 H)、7.69–7.76 (m, 2 H)、7.96–8.07 (m, 4 H)、8.50、8.60 (各一重項、1 H)、9.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)

【0246】

スキーム8 (図4F)

G633の合成

【化30】



【0247】

工程-1:

(3R,4S,5R,6R)-2-(ベンジルアミノ)-4-(4-(3-フルオロフェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジオール:

ベンジルアミン (87.1 mg、0.8136ミリモル) を (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリオール (250 mg、0.7396ミリモル) の THF (2 mL) 中溶液に添加し、該混合物を室温で2時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を濃縮し、残渣を Et2O でトリチュレートし、表記化合物 (150 mg) を明黄色の固体として得た。その粗材料を次の工程に用いた。ESI MS: m/z 353 [M+H]⁺

【0248】

工程2:

N-ベンジル-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2-ナフタミド:

Na2CO3 (115.04 mg、1.0869ミリモル) および 2-ナフトイルクロリド (190.99 mg、0.7246ミリモル) を (3R,4S,5R,6R)-2-(ベンジルアミノ)-4-(4-(3-フルオロフェニル))-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジオール (150 mg、0.3623ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液に 0°C で添加した。該反応混合物を室温で攪拌した。終了した後、該反応混合物を水 (5 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na2SO4) させ、濾過し、減圧下にて 45°C で濃縮した。残渣を分取性 HPLC に付して精製し、表記化合物のアノマー混合物 (3 mg) を白色の固体として得た。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C32H29FN4O5 として、計算値: 568.21、測定値: 569.53 [M+H]⁺; LCMS: m/z 569.5 [M+H]⁺ (ES+) 96.83% (5.59分)

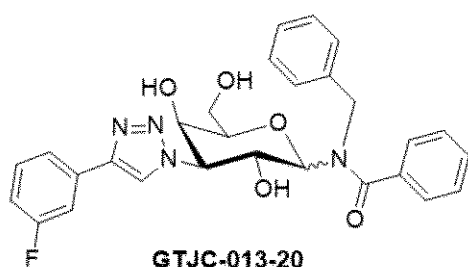
¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆、単一β異性体) : δ 8.70 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.07–8.08 (m, 1H)、7.98–8.01 (m, 2H)、7.51–7.71 (m, 7H)、7.46–7.51 (m, 1H)、7.31–7.35 (m, 2H)、7.20–7.24 (m, 1H)、7.12–7.17 (m, 1H)、5.66 (bs, 1H)、5.32 (bs, 1H)、5.06 (d, 1H, J₁₋₂=7.72 Hz, α-H-1)、4.86–4.89 (m, 1H)、4.77–4.79 (m, 1H)、4.65–4.69 (m, 1H)、4.54–4.59 (m, 1H)、3.83 (s, 1H)、3.62–3.70 (m, 2H)、3.56–3.58 (m, 1H)

【0249】

G639の合成

N-ベンジル-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンズアミド (GTJC-013-20)

【化31】



GTJC-013-24について用いられる標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体；合成：1 mg

ESI MS : 949 [M+H]⁺; LCMS : m/z 697 (M+H)⁺ (ES⁺) 96.37% (4.51分)

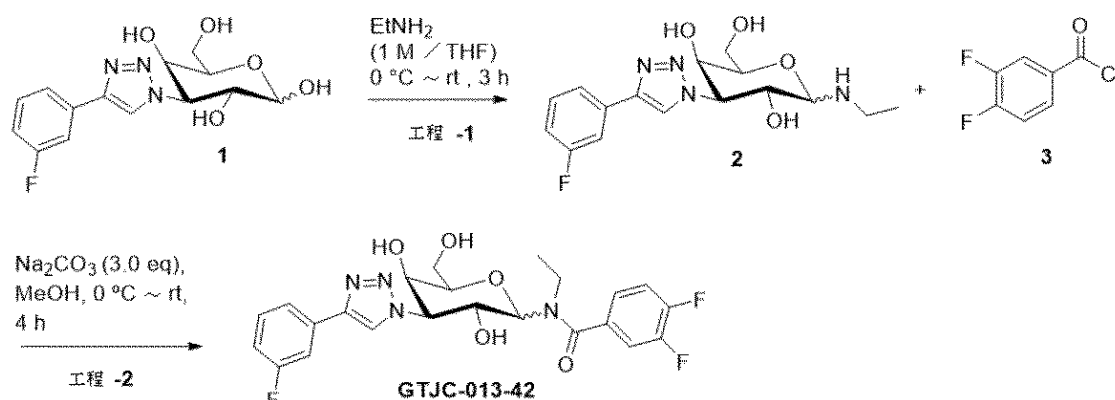
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 3.49–3.61 (m, 4H)、3.72 (t, J=6.2 Hz, 2H)、3.99 (dd, 6.6 & 2.9 Hz, 2H)、4.36–4.43 (m, 2H)、4.70 (t, J=5.5 Hz, 1H)、4.82 (dd, 10.5 & 2.8 Hz, 2H)、5.19 (d, J=9.7 Hz, 2H)、5.31 (d, J=7.2 Hz, 2H)、5.40 (d, J=6.6 Hz, 2H)、7.12–7.17 (m, 2H)、7.46–7.51 (m, 2H)、7.66 (dd, J=10.2 & 2.3 Hz, 2H)、7.72 (d, J=7.8 Hz, 2H)、8.67 (s, 2H)

【0250】

スキーム9 (図4G)

G643の合成

【化32】



10

20

30

40

50

工程 1 :

(3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - (エチルアミノ) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジオール (2) :

(3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 3, 5 - トリオール (3, 150 mg, 1.53 ミリモル) のエチルアミン (THF 中 1.0 M, 2 mL) 中溶液を室温で 2 時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を真空下で濃縮した。得られた粗残渣を Et₂O でトリチュレートし、表記化合物 (100 mg, 粗製物) を明黄色の固体として得た。該材料をさらに精製することなく次の工程に用いた。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₁₆H₂₁FN₄O₄ として、計算値: 352.15、測定値: 353.33 [M+H]⁺; ESI MS: m/z 353 [M+H]⁺

[0251]

工程 - 2 :

N - エチル - 3, 4 - ジフルオロ - N - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) ベンズアミド (GTJC-013-42) :

(3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - (エチルアミノ) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジオール (100 mg, 0.2840 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液に、Na₂CO₃ (90.04 mg, 0.8522 ミリモル) および 3, 4 - ジフルオロベンゾイルクロリド (99.99 mg, 0.5681 ミリモル) を 0 °C で添加した。該反応混合物を室温で攪拌した。3 時間後、該反応混合物を水 (5 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。溶媒を減圧下の 45 °C で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、DCM 中 4.5 % メタノールを用いて精製し、表記化合物 (15 mg, 11 %) を白色の固体として得た。

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₃H₂₃F₃N₄O₅ として、計算値: 492.16、測定値: 493.47 [M+H]⁺

LCMS: m/z 493.4 [M+H]⁺ (ES⁺)、5.28 分 (93.45 %) & 5.39 分 (6.26 %)

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆, アノマー混合物 α:β = 1:15): δ 8.75 (s, 1H)、7.71-7.76 (m, 1H)、7.65-7.69 (m, 1H)、7.48-7.59 (m, 3H)、7.41-7.47 (m, 1H)、7.12-7.17 (m, 1H)、5.50 (d, 1H, J₁₋₂ = 6.92 Hz, α-H-1)、5.34 (d, J = 6.48 Hz, 1H)、4.62-4.79 (m, 3H)、4.42-4.49 (m, 1H)、3.82 (bs, 1H)、3.66-3.69 (m, 1H)、3.32-3.54 (m, 4H)、1.25 (m, 3H)

[0252]

スキーム 10 (図 4 H)

G654 の合成

10

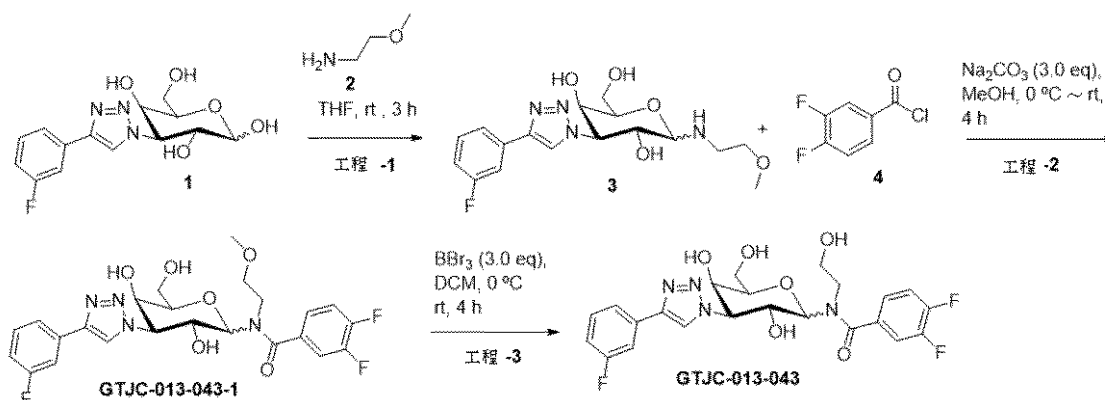
20

30

40

50

【化 3 3】



10

【0253】

工程 1 :

(2R,3R,4S,5R,6R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3,5 - ジオール (3) :

2 - メトキシエタン - 1 - アミン 2 (93.25 mg、1.226 ミリモル) を (3R,4S,5R,6R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2,3,5 - トリオール (1、200 mg、0.613 ミリモル) の THF (5 mL) 中溶液に加え、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を Et₂O でトリチュレートし、表記化合物 (170 mg、粗製物) を明黄色の固体として得た。該材料を次の工程に適用した。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₁₇H₂₃FN₄O₅ として、計算値: 382.17、測定値: 383.17 [M+H]⁺; ESIMS: m/z 383 [M+H]⁺

20

【0254】

工程 2 :

3,4 - ジフルオロ - N - ((2R,3R,4S,5R,6R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3,5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド (GTJC-013-43-1) :

(2R,3R,4S,5R,6R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3,5 - ジオール (150 mg、0.3926 ミリモル) のメタノール (3 mL) 中溶液に、Na₂CO₃ (124.8 mg、1.1780 ミリモル) および 3,4 - ジフルオロベンゾイルクロリド (138.02 mg、0.7853 ミリモル) を 0 °C で添加した。該反応混合物を室温で攪拌した。3 時間後、該反応混合物を水 (5 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。溶媒を減圧下の 45 °C で除去し、該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、DCM 中 2 % メタノールを用いて精製し、表記化合物 (110 mg、54 %) を白色の固体として得た。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₄H₂₅F₃N₄O₆ として、計算値: 522.17、測定値: 523.58 [M+H]⁺;

30

40

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆、D₂O、β 異性体): δ 8.76 (s, 1H)、7.71 - 7.75 (m, 1H)、7.68 - 7.71 (m, 1H)、7.56 - 7.68 (m, 3H)、7.47 - 7.51 (m, 1H)、7.12 - 7.17 (m, 1H)、5.47 (d, 1H, J₁₋₂ = 6.44 Hz, α-H-1)、5.36 (d, J = 6.56 Hz, 1H)、4.83 - 4.85 (m, 1H)、4.76 - 4.78 (m, 2H)、4.43 - 4.5

50

0 (m, 1H)、3.83–3.88 (m, 2H)、3.48–3.56 (m, 6H)、3.29 (s, 3H)

【0255】

工程3:

3,4-ジフルオロ-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド (GTJC-013-43):

3,4-ジフルオロ-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (80mg、0.1532ミリモル)のDCM (4mL)中溶液に、BBr₃ (115.4mg、0.4597ミリモル)を0℃で添加した。該反応混合物を室温で3時間攪拌した。終了した後、該反応混合物をNaHCO₃飽和溶液 (6mL)でクエンチさせてpH約8に調整し、DCM (3×25mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させて濾過し、減圧下の45℃で濃縮した。該残渣を分取性HPLCを用いて精製し、表記化合物 (6mg、8%)を白色の固体として得た。HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₃H₂₃F₃N₄O₆として、計算値: 508.16、測定値: 509.5 [M+H]⁺

LCMS: m/z 509.5 (M+H)⁺ (ES⁺) 59.89% (4.57分)、29.86% (4.66分)、9.66% (4.76分)

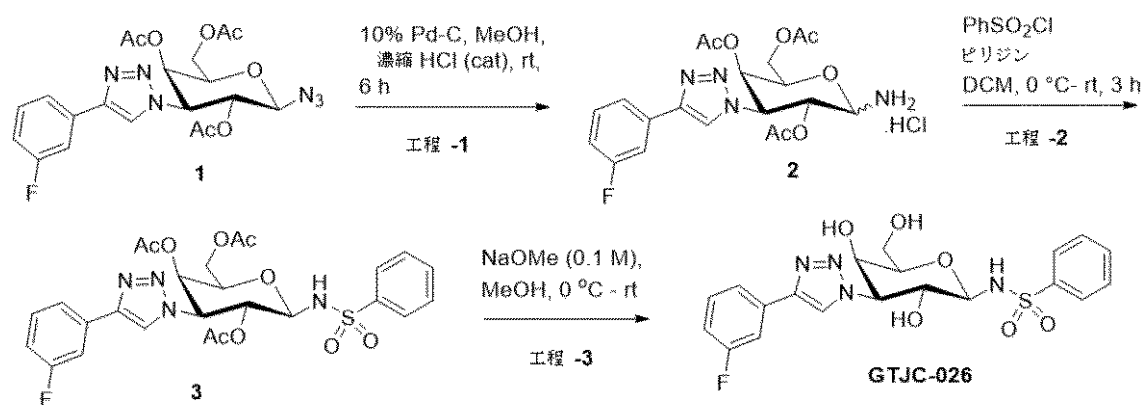
¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆、3種の異性体の混合物): δ 8.69 (s, 1H)、7.45–7.77 (m, 6H)、7.13–7.18 (m, 1H)、5.56 (d, 1H, J₁₋₂=6.16Hz, α-H-1)、5.37 (d, J=6.4Hz, 1H)、4.41–5.04 (m, 5H)、3.48–4.28 (m, 8H)

【0256】

スキーム11 (図4I)

G631の合成

【化34】



【0257】

工程1:

(2R,3R,4S,5R)-2-(アセトキシメチル)-6-アミノ-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート・塩酸塩 (3):

10% Pd-C (50mg) および濃HCl (2滴)を(2R,3R,4S,5R)-2-(アセトキシメチル)-6-アジド-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート (115mg、0.2415モル)のメタノール (3mL)中溶液に添加した。該混合物

を水素雰囲気下（バルーン圧）の室温で2時間撹拌した。終了した後、該反応混合物をセライトを通して濾過し、メタノール（10 mL）で洗浄した。濾液を集め、真空下で濃縮し、表記化合物（93 mg、86%）をオフホワイトの固体として得た。該残渣をさらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 2.04（s, 3H）、2.06（s, 3H）、2.18（s, 3H）、2.45（s, 3H）、2.76–2.80（m, 1H）、4.03–4.17（m, 3H）、5.44–5.53（m, 3H）、7.27（d, J=8.1 Hz, 2H）、7.75（d, J=8.1 Hz, 2H）

【0258】

工程2：

（2R,3R,4S,5R,6R）-2-（アセトキシメチル）-4-（4-（3-フルオロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-6-（フェニルスルホンアミド）テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート（4）：

（2R,3R,4S,5R）-2-（アセトキシメチル）-6-アミノ-4-（4-（3-フルオロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート・塩酸塩（3、93 mg 0.1913ミリモル）のDCM（5 mL）中溶液に、ピリジン（46 mg、0.5740ミリモル）および塩化ベンゼンスルホニルクロリド（50.69 mg、0.2870ミリモル）を0℃で添加した。該反応混合物を室温で3時間撹拌した。終了した後、該反応混合物を水（3 mL）でクエンチさせ、DCM（3 x 15 mL）で抽出した。有機相を合わせ、乾燥（Na₂SO₄）させ、真空下で濃縮し、表記化合物（130 mg、粗製物）をオフホワイトの半固体として得た。HRMS（ESI）[M+H]⁺：C₂₆H₂₇N₄O₉Sとして、計算値：590.15、測定値：591.32 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 3.49–3.61（m, 4H）、3.72（t, J=6.2 Hz, 2H）、3.99（dd, 6.6 & 2.9 Hz, 2H）、4.36–4.43（m, 2H）、4.70（t, J=5.5 Hz, 1H）、4.82（dd, 10.5 & 2.8 Hz, 2H）、5.19（d, J=9.7 Hz, 2H）、5.31（d, J=7.2 Hz, 2H）、5.40（d, J=6.6 Hz, 2H）、7.12–7.17（m, 2H）、7.46–7.51（m, 2H）、7.66（dd, J=10.2 & 2.3 Hz, 2H）、7.72（d, J=7.8 Hz, 2H）、8.67（s, 2H）

【0259】

工程3：

N-（（2R,3R,4S,5R,6R）-4-（4-（3-フルオロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-3,5-ジヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（GTJC-026）：

（2R,3R,4S,5R,6R）-2-（アセトキシメチル）-4-（4-（3-フルオロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-6-（フェニルスルホンアミド）テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート（120 mg、0.203ミリモル）のMeOH（5 mL）中溶液に、NaOMe（0.46 mL、1 M、0.46ミリモル）を0℃でゆっくりと添加した。該反応混合物を室温で2時間撹拌した。終了した後、該反応混合物をアンバーライト15樹脂で酸性にし（pH約5）、濾過し、MeOH（3 x 5 mL）で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を分取性HPLCに付して精製し、表記化合物のアノマー混合物（GTJC-026-P1、3 mg、4種の異性体の混合物、GTJC-026-P2、1 mg、アノマー混合物、α：β=1：12）を白色の固体として得た。

HRMS（ESI）[M+H]⁺：C₂₀H₂₁N₄O₆Sとして、計算値：464.12、測定値：465.42 [M+H]⁺；

LCMS：（GTJC-026-P1）m/z 465.4 [M+H]⁺（ES⁺） 58.97%（4.33分）、27.97%（4.38分）、6.57%（4.55分）& 2.61%（4.74分）

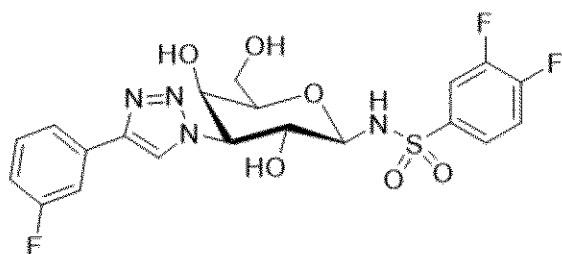
¹H NMR（GTJC-026-P1）（400 MHz；DMSO-d₆、4種の異性

体の混合物) : d 8.60 (s, 0.5 H)、8.58 (s, 0.5 H)、7.87–7.90 (m, 2 H)、7.62–7.74 (m, 2 H)、7.46–7.61 (m, 4 H)、7.12–7.16 (m, 1 H)、5.38 (d, 1 H, $J_{1-2}=7.12$ Hz, α -H-1)、3.63–5.39 (m, 7 H)、3.10–3.13 (m, 2 H)、2.49–2.58 (m, 1 H) ; LCMS : (GTJC-026-P2) m/z 465.38 [M+H]⁺、(ES⁺) 89.0% (4.33分) および 7.34% (4.38分)

¹H NMR (GTJC-026-P2) (400 MHz ; DMSO-d₆、アノマー混合物、 α : β = 1 : 12) : d 8.76 (bs, 1 H)、8.48 (s, 1 H)、7.89 (d, $J=7.32$, 2 H)、7.68–7.72 (m, 2 H)、7.46–7.62 (m, 4 H)、7.12–7.17 (m, 1 H)、5.40 (d, 1 H, $J_{1-2}=7.12$ Hz, α -H-1)、5.26 (d, $J=5.7$, 1 H)、4.83–4.86 (m, 1 H)、4.69 (d, $J=8.56$, 1 H)、4.40–4.52 (m, 1 H)、3.89–3.90 (m, 1 H)、3.62–3.65 (m, 1 H)、3.09–3.14 (m, 1 H)、2.50 (s, 1 H) [0260]

G630の合成

N-((2R,3R,4S,5R,6R) -4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシー-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (GTJC-055) : [化35]



GTJC-026について使用される標準的操作に従って合成した。

外観：白色の固体

合成：(GTJC-055-P1、3種の異性体、15 mg) および (GTJC-055-P2、4種の異性体、8 mg)

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : C₂₀H₁₉F₃N₄O₆Sとして、計算値：500.10、測定値：501.20 [M+H]⁺ ;

LCMS (GTJC-055-P1) : m/z 501 [M+H]⁺ (ES⁺)、78.32% (4.66分)、7.41% (4.72分) & 12.44% (4.83分)

¹H NMR (GTJC-055-P1) (400 MHz ; DMSO-d₆) : d 8.55 (s, 1 H)、7.81–7.91 (m, 1 H)、7.60–7.74 (m, 4 H)、7.46–7.51 (m, 1 H)、7.12–7.17 (m, 1 H)、5.43 (d, 1 H, $J_{1-2}=7.12$ Hz, α -H-1)、5.26 (d, 1 H, $J=5.88$ Hz)、4.83–4.86 (m, 1 H)、4.67–4.69 (m, 1 H)、4.54–4.57 (m, 1 H)、4.01–4.04 (m, 1 H)、3.89 (bs, 1 H)、3.66–3.69 (m, 1 H)、3.32–3.37 (m, 1 H)、3.16–3.19 (m, 1 H)

LCMS (GTJC-055-P2) : m/z 501 [M+H]⁺ (ES⁺)、62.43% (4.66分)、24.51% (4.72分)、5.63% (4.85分) & 3.81% (5.04分)

¹H NMR (GTJC-055-P2) (400 MHz、DMSO-d₆) d 8.50 (s, 1 H)、7.83–7.94 (m, 1 H)、7.60–7.74 (m, 5 H)、7.46–7.51 (m, 1 H)、7.17–7.27 (m, 1 H)、5.43 (d, 1 H, $J_{1-2}=7.2$ Hz, α -H-1)、5.24–5.27 (m, 1 H)、4.83–4.86 (m, 1 H)、4.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H)、4.46–4.57 (m, 1 H)、4.02–4.

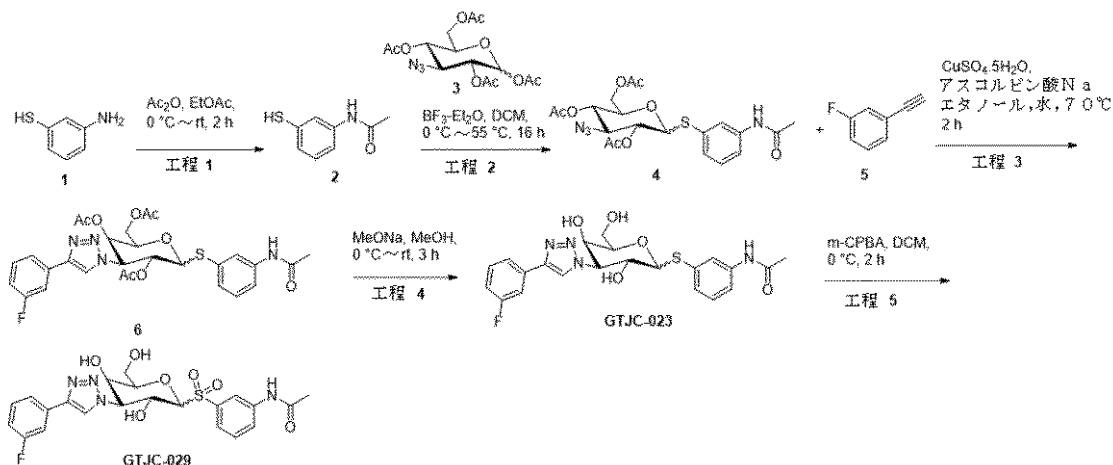
0.4 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、3.66–3.67 (m, 1H)、3.31–3.35 (m, 1H)、3.16–3.19 (m, 1H)

【0261】

スキーム12 (図4J)

G632の合成

【化36】



10

20

【0262】

工程1:

N-(3-メルカプトフェニル)アセトアミド(2):

3-アミノベンゼンチオール(2g、16.0ミリモル)のEtOAc(50mL)中溶液に、Ac2O(1.66mL、17.6ミリモル)を0°Cでゆっくりと添加し、該反応混合物を室温で2時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を水(40mL)でクエンチさせた。有機層を分離した後、水層をEtOAc(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥(Na2SO4)させ、真空下で濃縮して表記化合物(2.23g、83%)を明褐色の粘着性のある固体として得た。ESI-MS: m/z 166 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 2.02(s, 3H)、5.39(bs, 1H)、6.94(d, J=7.6Hz, 1H)、7.14(t, J=8.0Hz, 1H)、7.23(d, J=8.0Hz, 1H)、7.60(s, 1H)、9.90(s, 1H)

30

【0263】

工程2:

(3R,4S,5R,6R)-2-((3-アセトアミドフェニル)チオ)-6-(アセトキシメチル)-4-アジドテトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイルジアセテート(4):

N-(3-メルカプトフェニル)アセトアミド(2、161mg、0.96ミリモル)および(3R,4S,5R,6R)-6-(アセトキシメチル)-4-アジドテトラヒドロ-2H-ピラン-2,3,5-トリイルトリアセテート(180mg、0.48ミリモル)のDCM(20mL)中溶液に、BF₃·Et₂O(304mg、0.96ミリモル)を0°Cでゆっくりと添加し、該反応混合物を55°Cで16時間加熱した。終了した後、該反応混合物を水(10mL)でクエンチさせ、DCM(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮した。該粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[順相、シリカゲル(100–200メッシュ)、ヘキサン中0%–70% EtOAcの勾配]に付して精製し、表記化合物(177mg、77%)をオフホワイトの固体として得た。該粗残渣をさらに精製することなく次の工程に用いた。ESI-MS: m/z 481 [M+H]⁺

40

【0264】

50

工程 3 :

(3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - ((3 - アセトアミドフェニル) チオ) - 6 - (アセトキシメチル) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート (6) :

(3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - ((3 - アセトアミドフェニル) チオ) - 6 - (アセトキシメチル) - 4 - アジドテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート (230 mg, 0.48 ミリモル) および 1 - エチニル - 3 - フルオロベンゼン (121 mg, 0.96 ミリモル) の EtOH (5 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、アスコルビン酸ナトリウム (43 mg, 0.21 ミリモル) および CuSO₄ · 5H₂O (32 mg, 0.07 ミリモル) を室温にて添加した。該反応混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。終了した後、該反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、EtOAc (3 x 10 mL) で洗浄し、真空下で濃縮して表記化合物 (243 mg, 84 %) をオフホワイトの固体として得た。該粗残渣をさらに精製することなく次の工程に用いた。ESI MS : m/z 601 [M+H]⁺

[0265]

工程 4 :

N - (3 - ((3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) フェニル) アセトアミド (GTJC-023) の合成 :

(3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - ((3 - アセトアミドフェニル) チオ) - 6 - (アセトキシメチル) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 5 - ジイル ジアセテート (180 mg, 0.3 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中溶液に、NaOMe (0.3 mL, 1 M, 0.3 ミリモル) を 0 °C でゆっくりと添加し、室温で 3 時間撹拌した。終了した後、該反応混合物をアンバーライト 15 樹脂で酸性にし (pH 約 5)、濾過し、MeOH (3 x 10 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。該粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [順相、シリカゲル (100 - 200 メッシュ)、DCM 中 0 % ~ 10 % MeOH の勾配] に付して精製した。得られた白色の固体を Et₂O でトリチュレートし、表記化合物 (68 mg, 48 %) を白色の固体として得た。

LCMS : m/z 475 (M+H)⁺、75.88 % (4.40 分) および 22.76 % (4.63 分)

¹H NMR (400 MHz ; DMSO-d₆) : δ 2.04 (s, 3H)、3.35 - 4.05 (シグナルの重複, m, 4H)、4.12 - 5.67 (シグナルの重複, m, 6H)、7.23 - 7.31 (m, 3H)、7.36 - 7.52 (m, 2H)、7.67 - 7.76 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、8.69、8.88 (各一重項, 1H)、9.96、10.01 (各一重項, 1H)

[0266]

工程 5 :

N - (3 - ((3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) スルホニル) フェニル) アセトアミド (GTJC-029) :

N - (3 - ((3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) チオ) フェニル) アセトアミド (30 mg, 0.063 ミリモル) の DCM (4 mL) 中溶液に、m-CPBA (15 mg, 0.063 ミリモル) を 0 °C で添加し、同じ温度で 2 時間撹拌した。終了した後、該反応混合物を水性 NaOH (10 mL, 2 M) でクエンチさせ、該水層を DCM (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮し

た。該残渣をEt₂Oでトリチュレートし、表記化合物(16mg、50%)を白色の固体として得た。

LCMS: m/z 475 [M+H]⁺ (ES⁺)、22.84% (4.18分)、64.79% (4.29分)、8.33% (4.41分)、2.40% (4.91分)

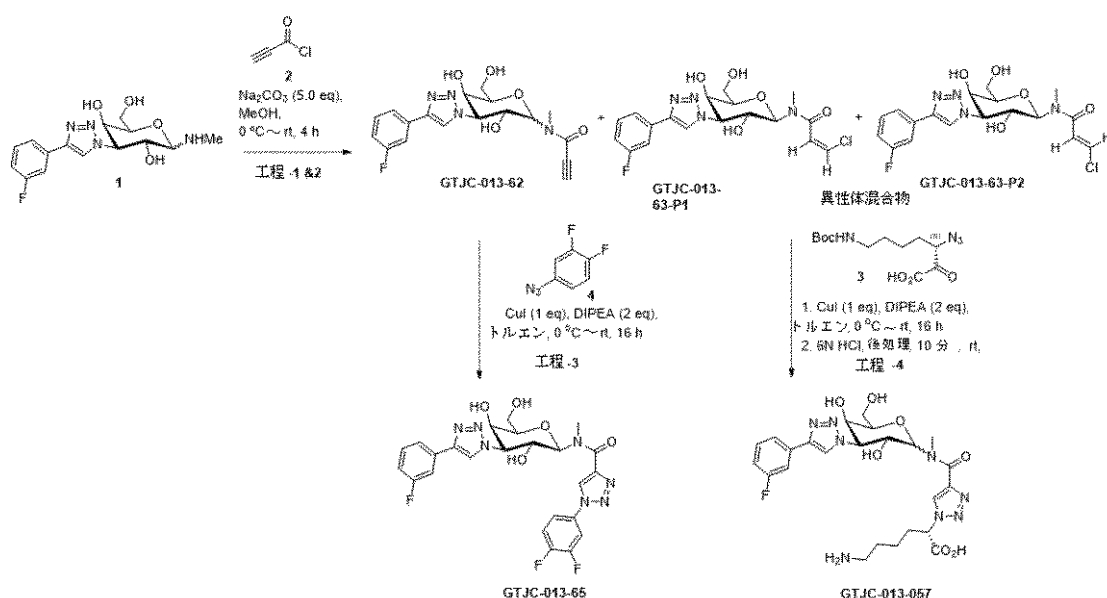
¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 2.07、2.08 (各一重項、3H)、3.26–3.31 (m, 1H)、3.40–4.74 (シグナルの重複、m, 6H)、4.96 (dd, J=10.6 & 2.3 Hz, 1H)、5.22–5.98 (シグナルの重複、m, 2H)、7.13–7.17 (m, 1H)、7.46–7.62 (m, 3H)、7.67–7.78 (m, 2H)、7.83–7.88 (m, 1H)、8.20、8.21、8.27 (各一重項、1H)、8.67、8.68、8.77 (各一重項、1H)、10.29、10.30、10.34 (各一重項、1H)

【0267】

スキーム13 (図4K)

G670の合成

【化37】



【0268】

工程1および2:

N-((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルプロピオールアミド (GTJC-013-62):

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-6-(メチルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジオール (300mg、0.8875ミリモル)のMeOH (10mL)中溶液に、Na₂CO₃ (940mg、8.8757ミリモル)を加え、該反応混合物を0°Cに冷却した。プロピオロイルクロリド (156mg、1.7751ミリモル)を0°Cでゆっくりと添加し、該反応混合物を室温で2時間攪拌した。終了した後、該反応混合物を真空下で濃縮した。該粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [順相、シリカゲル (100–200メッシュ)、DCM中0~10% MeOHの勾配] に付して精製し、白色の固体としてのN-((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルプロピオールアミド (GTJC-013-62、単一β異性体、2mg)、白色の固体としての(Z

) - 3 - クロロ - N - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - N - メチルアクリルアミド (G T J C - 0 1 3 - 6 3 - P 1、単一β異性体、2 mg) および白色の固体としての (E) - 3 - クロロ - N - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - N - メチルアクリルアミド (G T J C - 0 1 3 - 6 3 - P 2、単一β異性体、1 mg) の混合物を得た。

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₁₈H₁₉FN₄O₅として、計算値: 390.13、測定値: 391.16 [M+H]⁺

LCMS (GTJC-013-62): m/z 391 [M+H]⁺ (ES⁺) 95.11 % (3.88分)

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) (GTJC-013-62、単一β異性体): δ 8.74 (s, 1H)、7.73-7.75 (m, 1H)、7.68-7.70 (m, 1H)、7.47-7.52 (m, 1H)、7.13-7.17 (m, 1H)、5.66 (d, 1H, J₁₋₂ = 6.12 Hz, α-H-1)、3.80-5.51 (m, 7H)、3.51-3.53 (m, 2H)、3.15-3.17 (m, 2H)、2.89 (s, 2H)

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₁₈H₂₀ClFN₄O₅として、426.11、測定値: 427.11 [M+H]⁺

LCMS (GTJC-013-63-P1): m/z 427.1 [M+H]⁺ (ES⁺) 93.52 % (3.96分)

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) (GTJC-013-63-P1、単一β異性体): δ 8.73 (s, 1H)、7.53-7.75 (m, 1H)、7.68-7.70 (m, 1H)、7.47-7.52 (m, 1H)、7.13-7.17 (m, 1H)、6.74-6.76 (m, 1H)、6.65-6.67 (m, 1H)、5.60 (d, 1H, J₁₋₂ = 8.6 Hz, α-H-1)、5.30-5.37 (m, 1H)、4.91-4.95 (m, 2H)、4.74 (m, 1H)、4.37 (m, 1H)、3.92 (m, 1H)、3.81 (t, J = 5.96 Hz, 1H)、3.51 (m, 2H)、2.90 (s, 3H)

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₁₈H₂₀ClFN₄O₅として、計算値: 426.11、測定値: 427.14 [M+H]⁺

LCMS (GTJC-013-63-P2): m/z 427.1 [M+H]⁺ (ES⁺)、90.74 % (4.22分)

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) (GTJC-013-63-P2、単一β異性体): δ 8.74 (s, 1H)、7.73-7.75 (m, 1H)、7.68-7.71 (m, 1H)、7.47-7.52 (m, 1H)、7.31-7.34 (m, 1H)、7.13-7.17 (m, 1H)、7.09 (m, 1H)、5.59 (m, 1H)、5.38 (m, 1H)、5.22 (d, 1H, J₁₋₂ = 8.84 Hz, α-H-1)、4.98 (m, 1H)、4.76 (m, 1H)、4.39 (m, 1H)、3.92-3.93 (m, 2H)、3.04 (m, 2H)、2.90 (s, 3H)

(S) - 6 - アミノ - 2 - (4 - ((3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) (メチル) カルバモイル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ヘキサン酸 (GTJC-057):

N - ((3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - N - メチルプロピオールアミド (100 mg 0.2564ミリモル) のトルエン (5 mL) 中溶液に、DIPEA (66.15 mg、0.5128ミリモル)、CuI (48.50 mg、0.2564ミリモル) および (S) - 3 - アジド - 7 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - オキソヘプタン酸 (92.7 mg、0.3076ミリモル) を0℃で添加した。該反応混合物を室温で攪拌した。12時間

10

20

30

40

50

後、該反応混合物をHCL (5 mL) でクエンチさせ、次に30分間攪拌した。水層を分離し、有機化合物をDCM中5% MeOH (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下の45℃の温度で除去し、表記化合物 (GTJC-057、単一β異性体、15 mg、5.2%) を白色の固体として得た。

HRMS (ESI) [M+H]⁺: C₂₄H₃₁FN₈O₇として、計算値: 562.23、測定値: 563.38 [M+H]⁺

LCMS: m/z 563.3 (M+H)⁺ (ES⁺) 98.41% (3.13分)

¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆、単一β異性体): δ 8.77 (s, 1H)、8.42 (m, 1H)、7.68–7.75 (m, 2H)、7.38–7.57 (m, 1H)、7.12–7.16 (t, J=8.42 Hz, 1H)、5.72 (d, 1H, J₁₋₂=7.8 Hz, α-H-1)、5.64 (m, 1H)、5.25–5.35 (m, 1H)、4.61–4.70 (m, 1H)、4.51 (bs, 1H)、3.93 (m, 1H)、3.71 (m, 1H)、3.54 (m, 2H)、3.31–3.35 (m, 2H)、3.26–3.31 (m, 2H)、3.05 (s, 2H)、2.78 (m, 1H)、2.49–2.54 (m, 2H)、2.44 (s, 1H)、2.13–2.24 (m, 1H)、1.55–1.59 (m, 1H)、1.29 (m, 1H)

表1: ガレクチン-3を阻害するいくつかの実施態様に係る代表的化合物

10

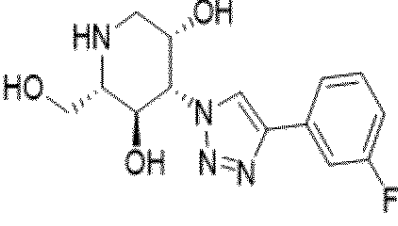
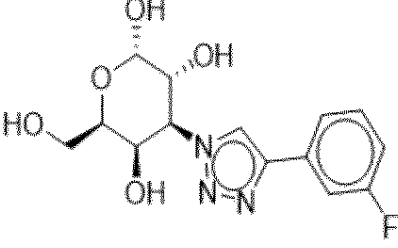
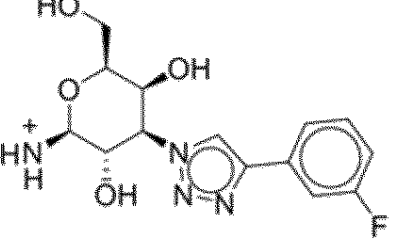
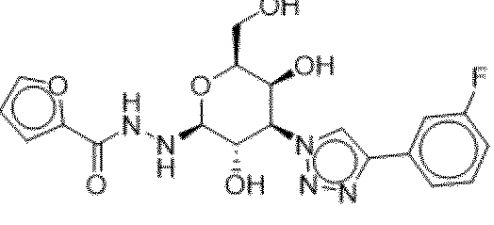
20

30

40

50

【表 2】

構造式	商品コード
	G603 中間体 1 イミノガラクトース誘導体
	G606 中間体 2 カルボガラクトース誘導体
	G609 中間体 3 アミノガラクトース
	G611

10

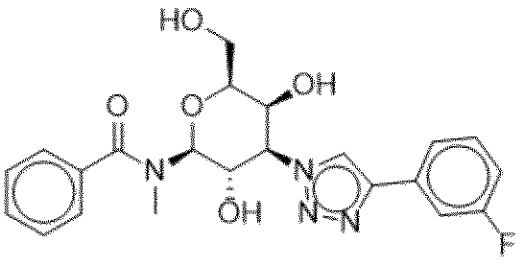
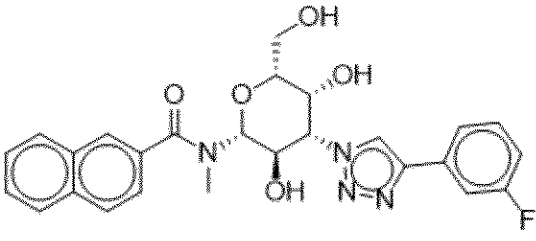
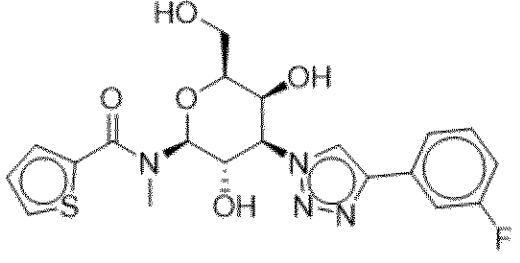
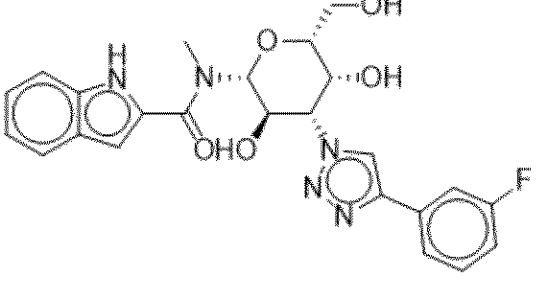
20

30

40

50

【表 3】

	G610
	G617
	G620
	G622

10

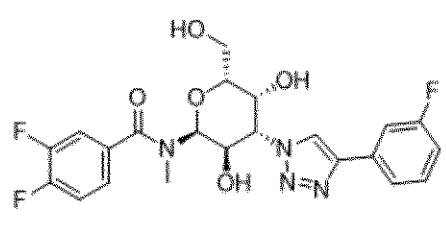
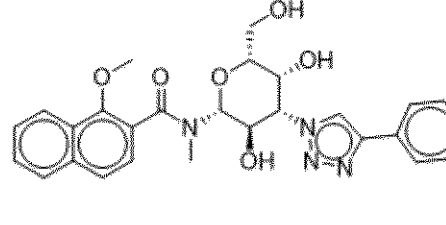
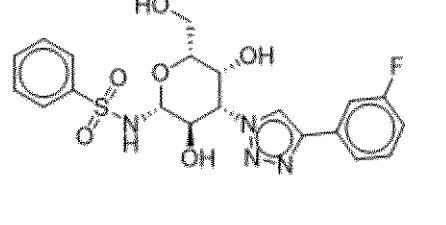
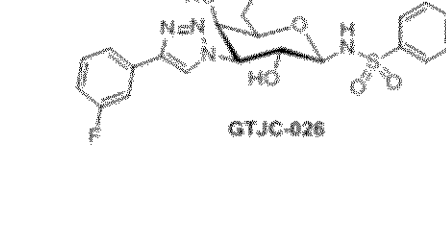
20

30

40

50

【表 4】

 G628	
 G629	
 G630	
 GTJC-026 G631	

10

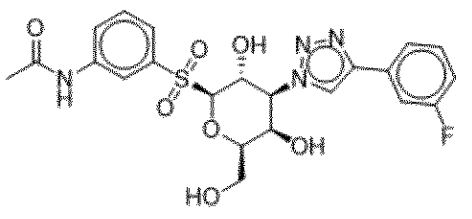
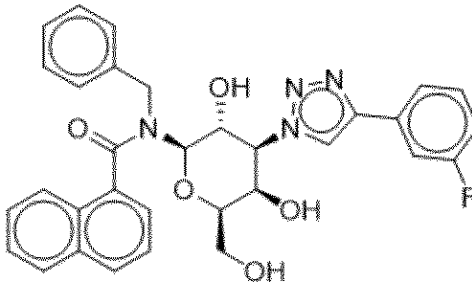
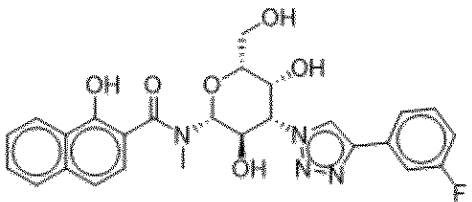
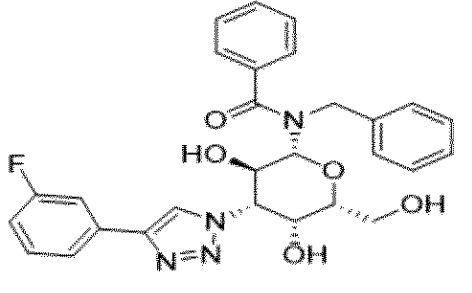
20

30

40

50

【表 5】

	G632
	G633
	G635
	G639

10

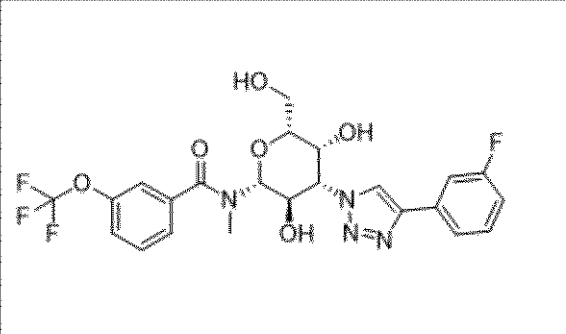
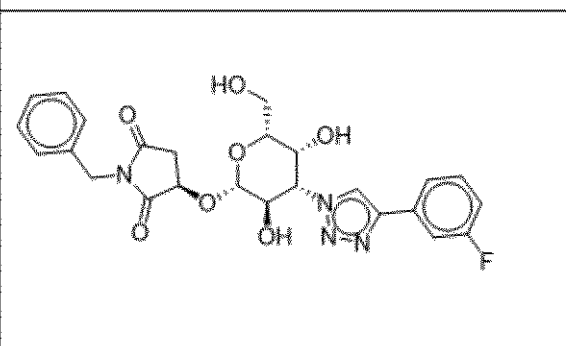
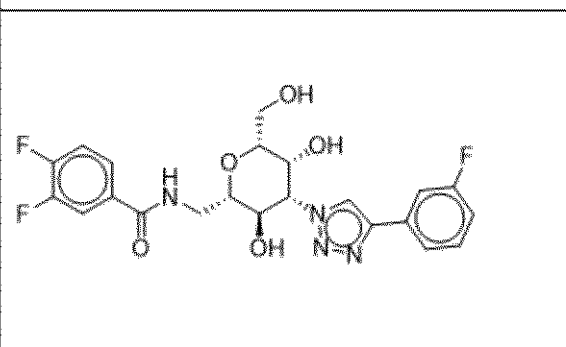
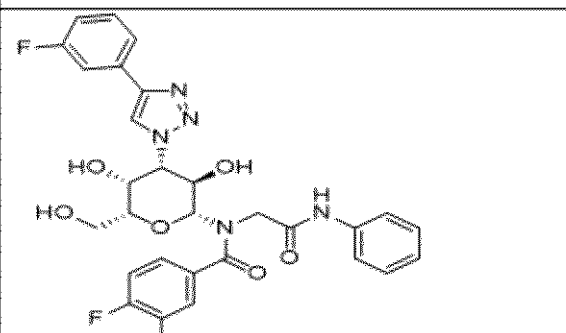
20

30

40

50

【表 6】

	G642
	G646
	G647
	G648

10

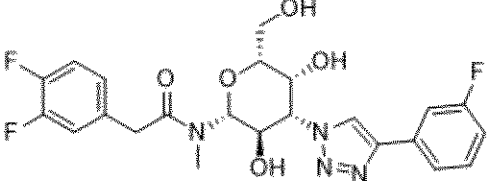
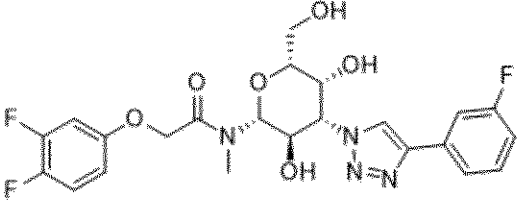
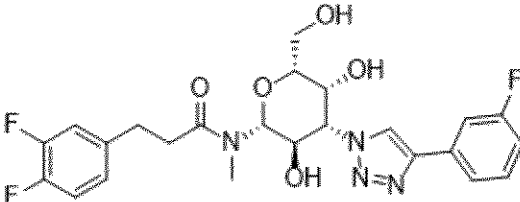
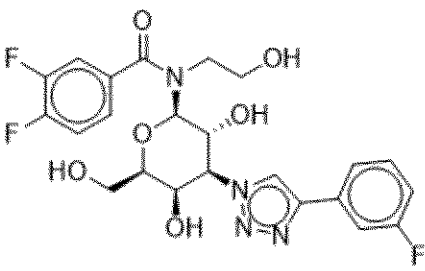
20

30

40

50

【表 7】

	G649
	G651
	GS-052
	G653

10

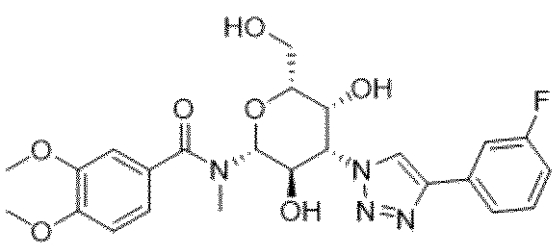
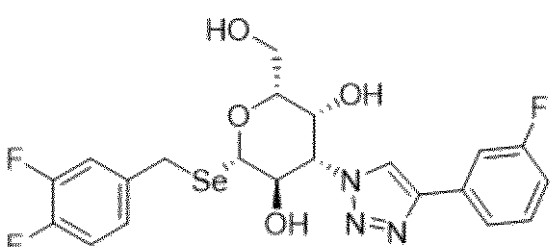
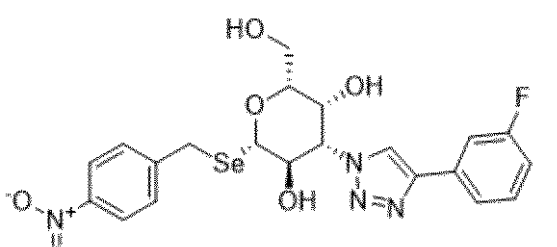
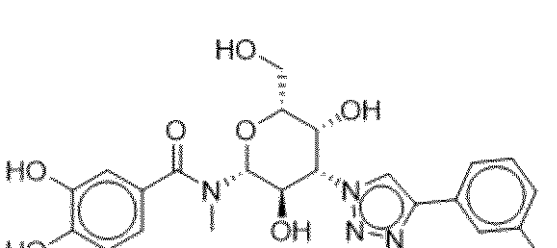
20

30

40

50

【表 8】

	G655
	G656
	G657
	G658

10

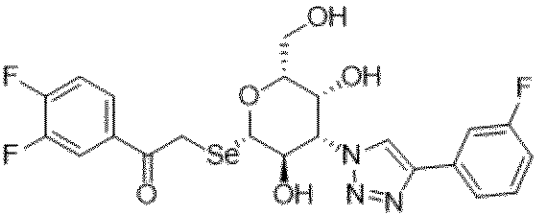
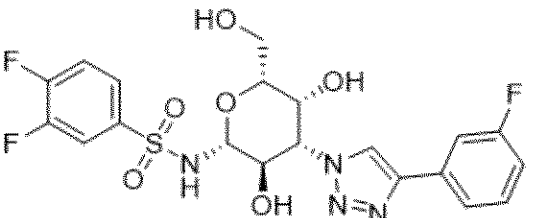
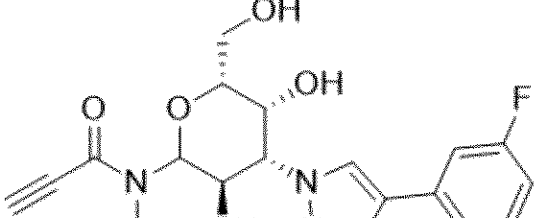
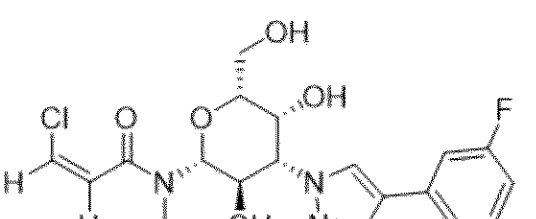
20

30

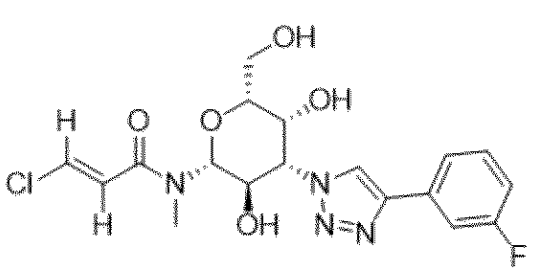
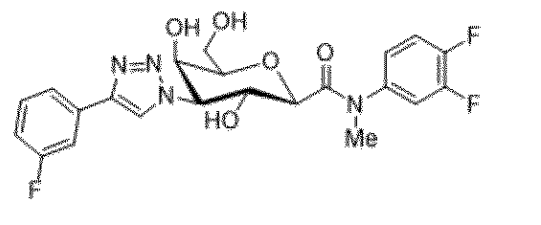
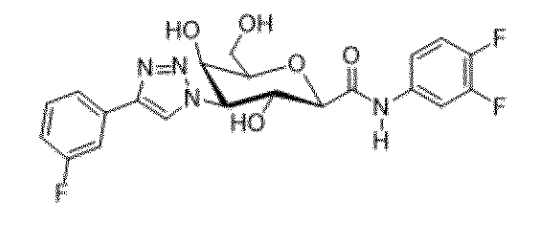
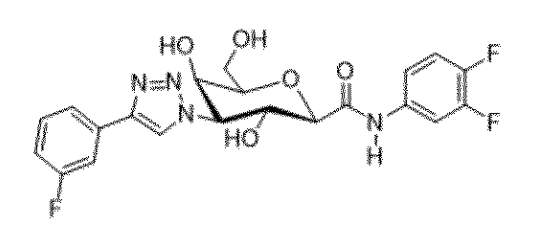
40

50

【表 9】

	G662
	G666
	G667
	G668

【表 10】

	G669
	G678
	G678
	G679

10

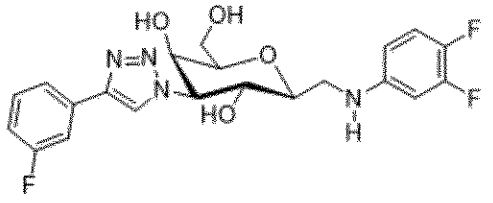
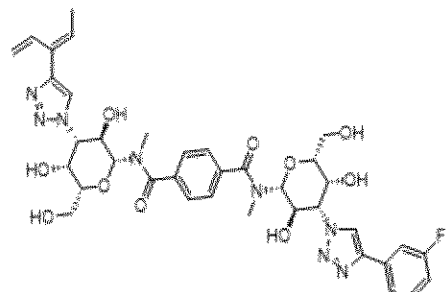
20

30

40

50

【表 1 1】

	G680
	G637

10

20

30

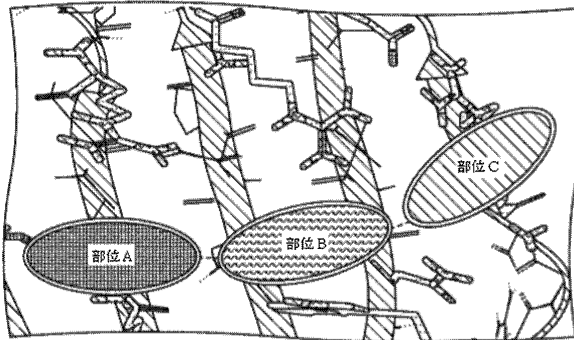
40

50

【図面】

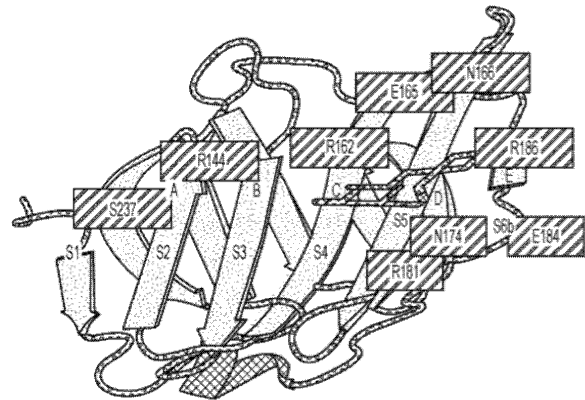
【図 1 A】

ガレクチン-3 糖鎖認識部位 (CRD) — 3つの可能性のある相互作用の部位



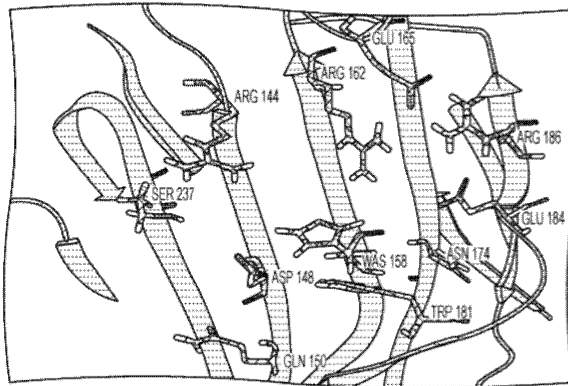
【図 1 B】

ガレクチン-3 の C-末端に位置する糖鎖認識部位 (CRD)



【図 2】

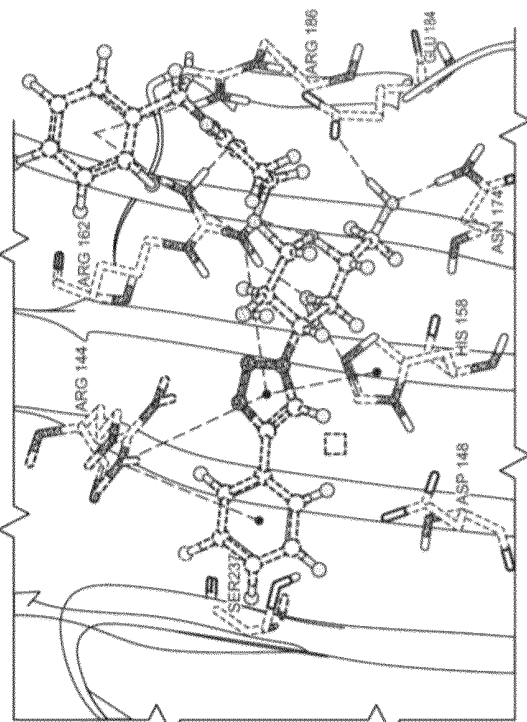
ガレクチン-3 CRD の部位付近にある共同して作用する可能性のあるアミノ酸



【図 3 A】

ガラクトスクシニンミド連結した化合物の予測されるドッキングポーズ

タイトル: GTJC-006-001



10

20

30

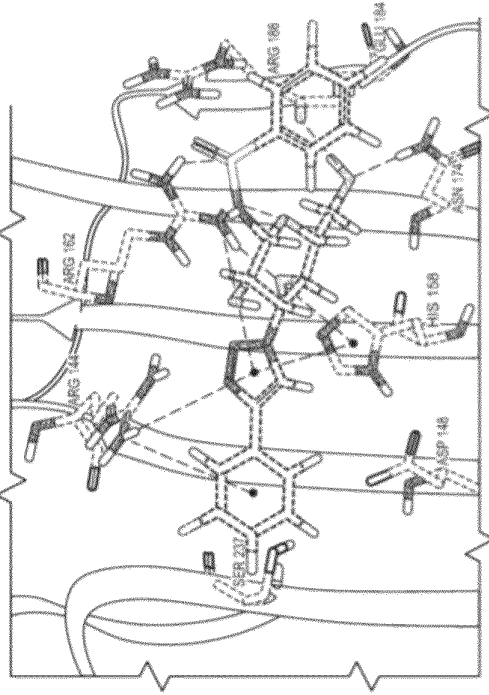
40

50

【図 3 B】

ガラクトアミド連結した化合物の予測されるドッキングポーズ

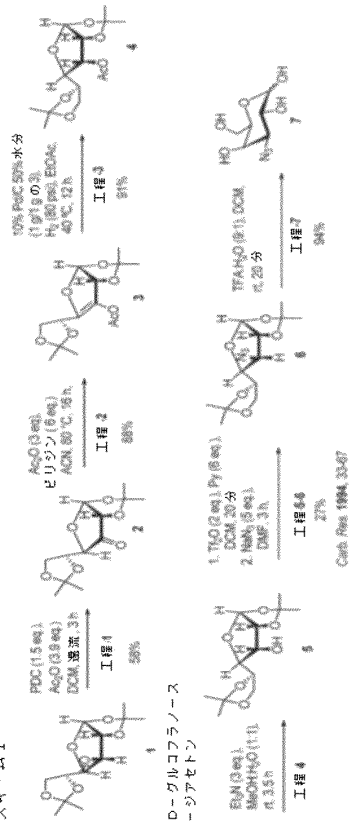
タイトル: G J J C-055



【図 4】

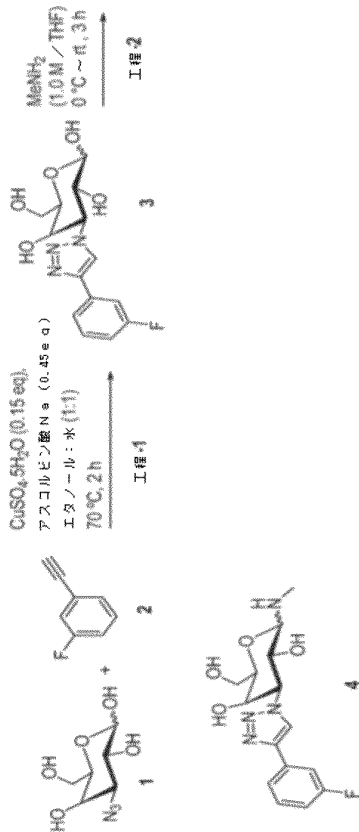
ガラクトアミドおよびガラクトスルホンアミド組成物の合成

中間化合物の合成:
スキーム 1



【図 5】

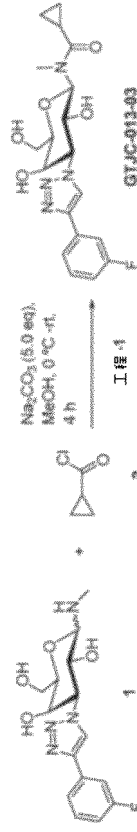
スキーム 2



【図 6】

化合物: G T J C-013シリーズ:

スキーム 3-化合物: G 623



10

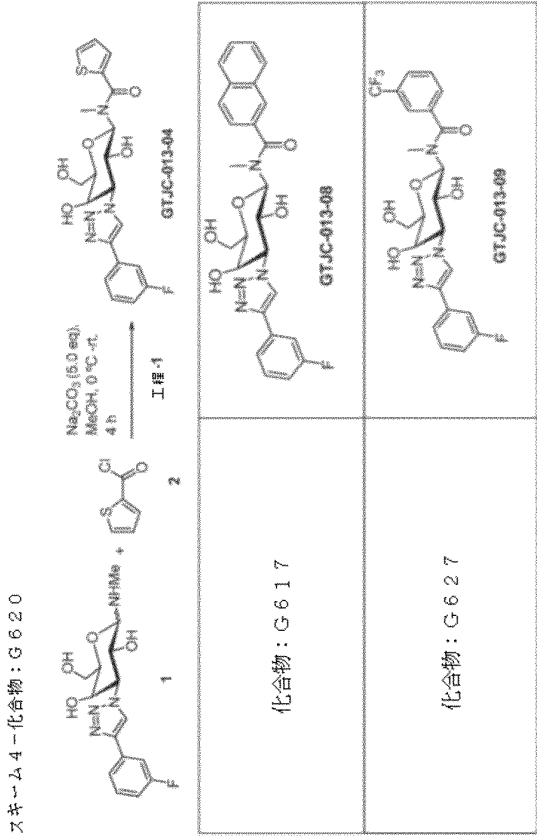
20

30

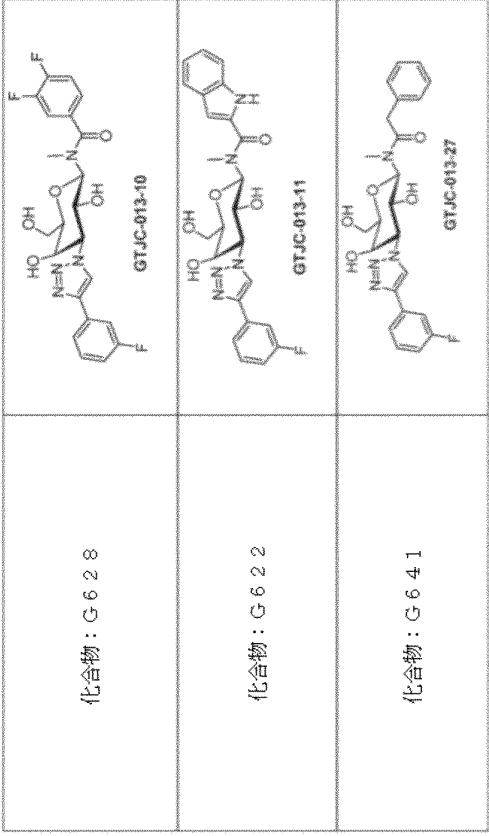
40

50

【図 7】

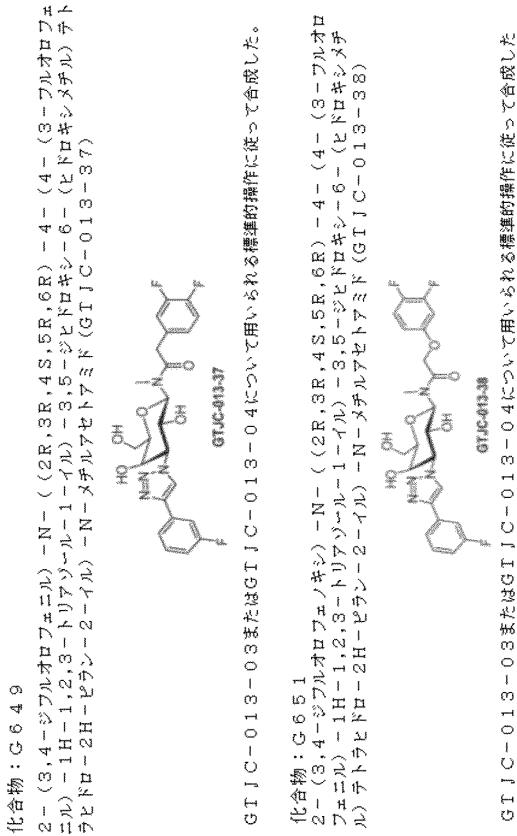


【図 8】

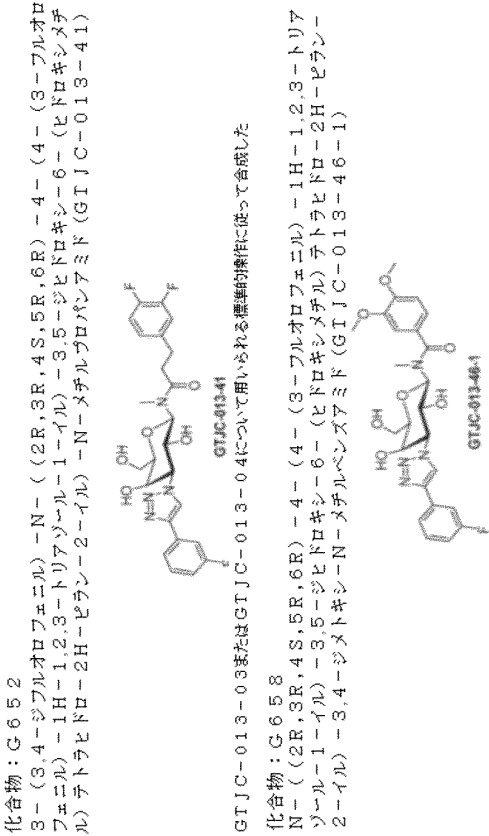


全ての化合物はGTJC-013-03またはGTJC-013-04について使用される標準的操作に従って合成された

【図 9】



【図 10】



10

20

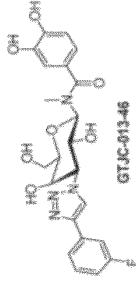
30

40

50

【図 1 1】

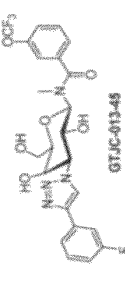
化合物 : G 6 5 5
 N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシ-N-メチルベンズアミド (GTJC-013-46)



GTJC-013-23について用いられる標準的條件に従って合成した

化合物 : G 6 4 2

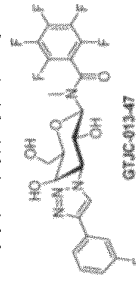
N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチル-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (GTJC-013-45)



GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的條件に従って合成した

【図 1 2】

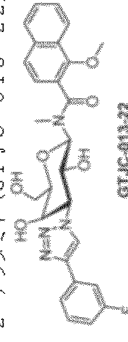
化合物 : G 6 5 0
 2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-メチルベンズアミド (GTJC-013-47)



GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的條件に従って合成した

化合物 : G 6 2 9

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1-メトキシ-N-メチル-2-ナフタミド (GTJC-013-22)

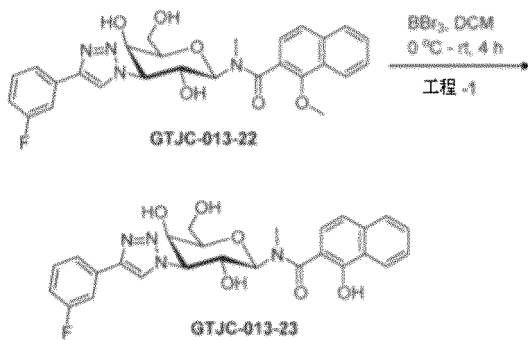


GTJC-013-03またはGTJC-013-04について用いられる標準的條件に従って合成した

【図 1 3 A】

化合物 : G 6 3 5

スキーム 5

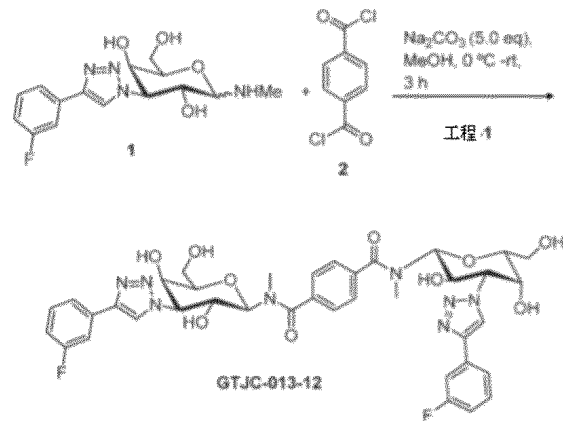


N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1-ヒドロキシ-N-メチル-2-ナフタミド (GTJC-013-23) :

【図 1 3 B】

化合物 : G 6 3 7

スキーム 6



N1,N4-ビス((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N1,N4-ジメチルテレフタルアミド (GTJC-013-12) :

10

20

30

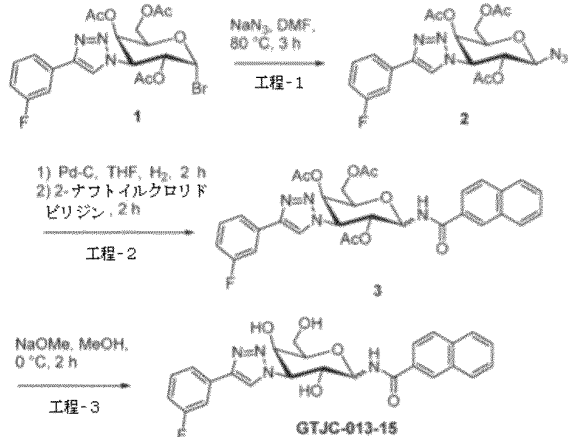
40

50

【図 13 C】

化合物：G 6 3 8

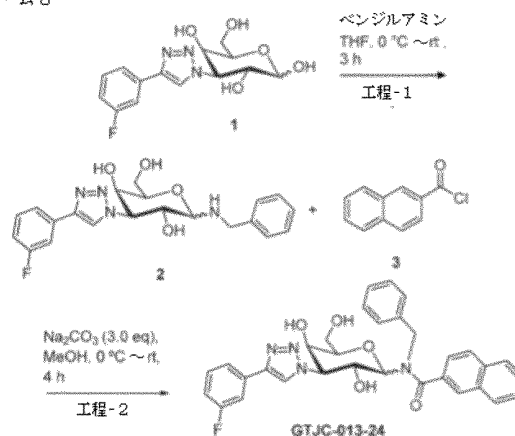
スキーム 7



【図 13 D】

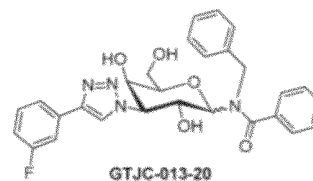
化合物：G 6 3 3

スキーム 8



化合物：G 6 3 9

N-ベンジル-N-((2R,3R,4S,5R,6R) -4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ベンズアミド (GTJC-013-20)

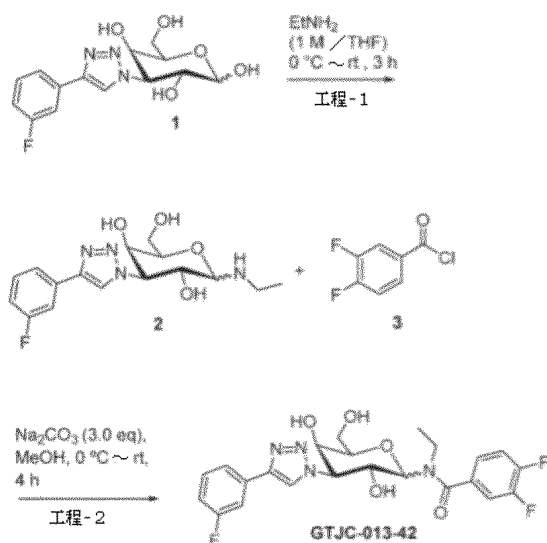


GTJC-013-24について用いられる標準的操作に従って合成した

【図 13 E】

化合物：G 6 4 3

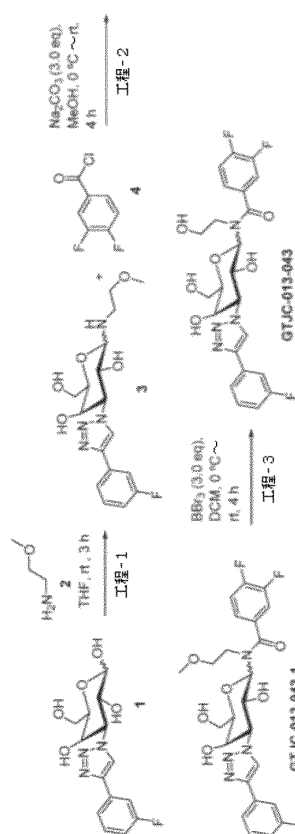
スキーム 9



【図 13 F】

化合物：G 6 5 3

スキーム 10



10

20

30

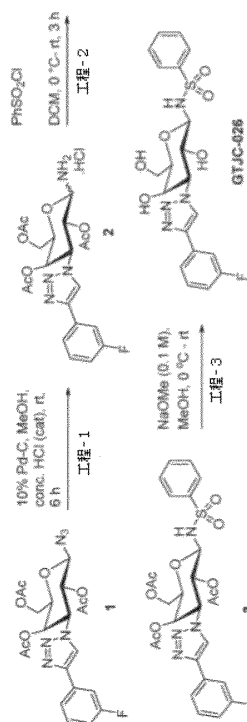
40

50

【図 13 G】

化合物: G630

又并、ム、11



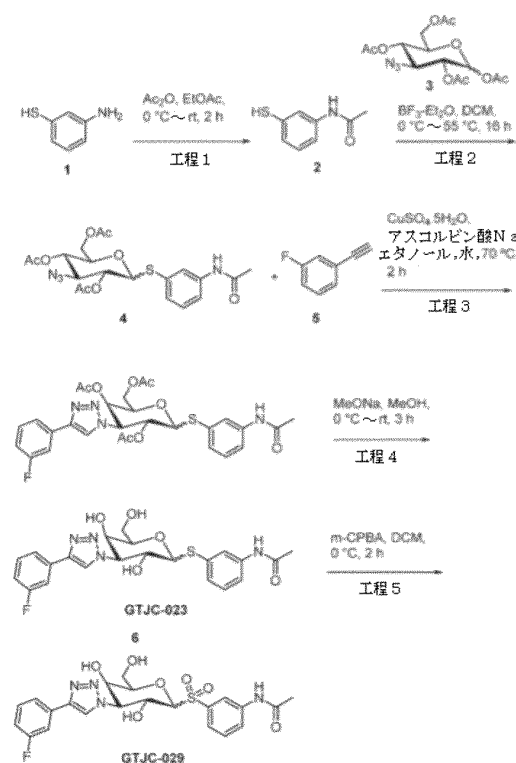
化合物: GGGG

N-(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピリデン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (GTJC-055) :

【図 13 H】

化合物：G 6 3 2

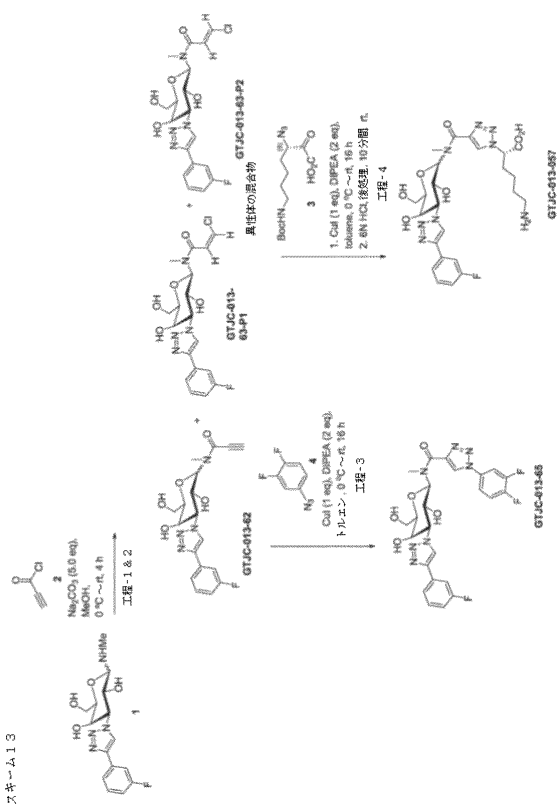
スキーム 12



【図 14】

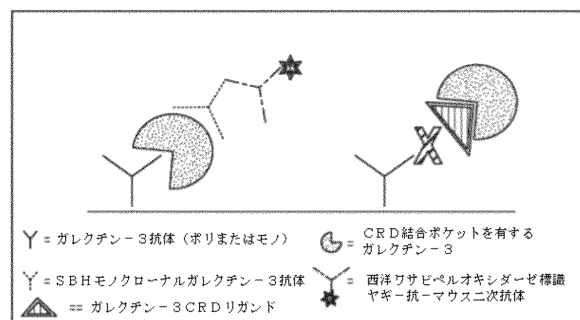
化合物: G670

スキム13



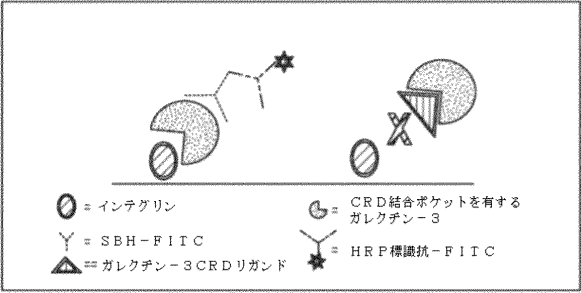
【図 15 A】

ELISA Mab 抗-ガレクチン-3アッセイフォーマット-ガレクチン-3
特異的結合アッセイ

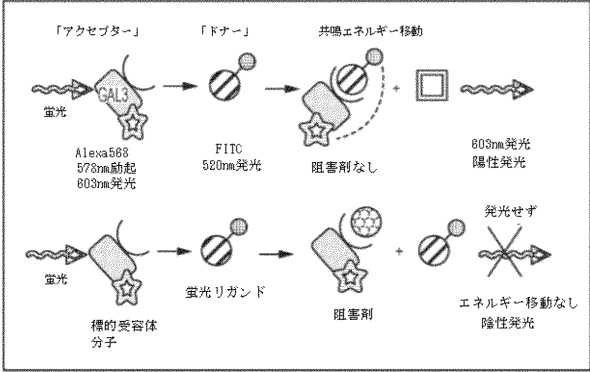


【図 1 5 B】

ELISA インテグリン-ガレクチン-3 阻害アッセイフォーマット-
生理学的アッセイ



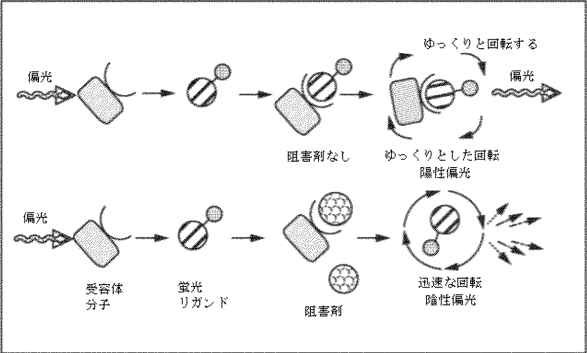
【図 1 6 A】



10

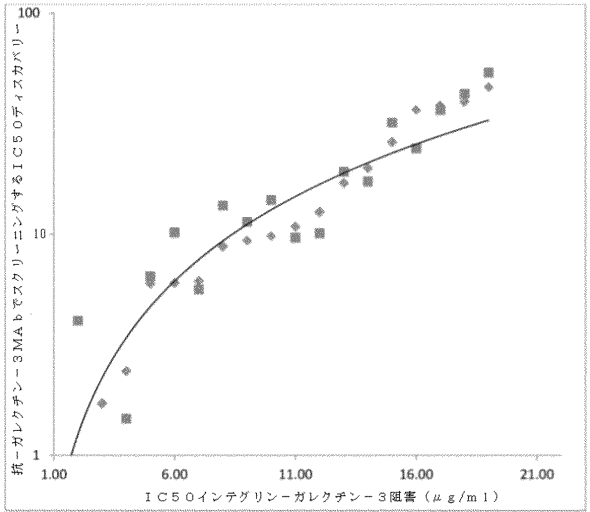
【図 1 6 B】

蛍光偏光アッセイフォーマット-CRD結合特異性試験



【図 1 7 A】

ELISA MA bとELISA インテグリンαMB2アッセイの間の相関関係



20

30

40

50

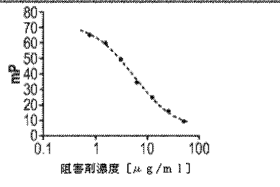
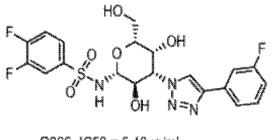
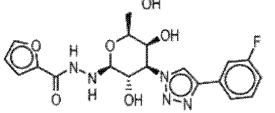
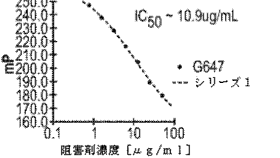
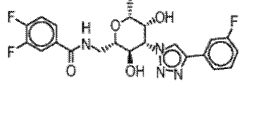
【図 17 B】

インテグリンαMB2-Gα1-3およびMAb-Gα1-3ELISAアッセイにて蛍光偏光を遮蔽する化合物の例による化合物のIC50阻害の例

GTJC合成コードによる一覧	ID	インテグリン-Gα1-3	MAb-Gα1-3
GTJC-013	G610	8.8	13.48
GTJC-014	G611	9.8	14.28
GTJC-013-10	G628	0.99	4.06
GTJC-013-12	G637	7.9	5.2
GTJC-013-20 (2 Deriv.)	G639	19.87	17.31
GTJC-013-20 (2 Deriv.)	G640	46.24	53.8
GTJC-013-27	G641	36.46	24.43
GTJC-013-45	G642	10.82	9.64
GTJC-013-42	G643	12.6	10.1
GTJC-006-001(3 Deriv.)	G646	5.98	6.45
GTJC-013-16	G647	6.02	10.19
GTJC-013-21	G648	39.65	43.15
GTJC-013-37	G649	26.08	31.95
GTJC-013-41	G652	38.23	36.4
GTJC-013-43	G653	17.02	19.14
GTJC-013-43-001	G654	9.33	11.38
GTJC-013-46	G655	6.14	5.61

【図 18】

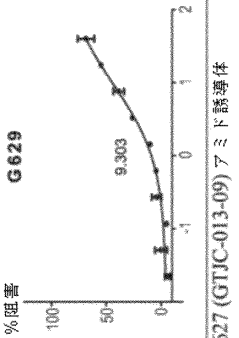
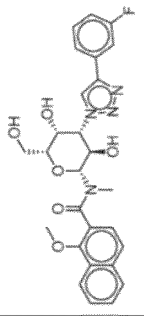
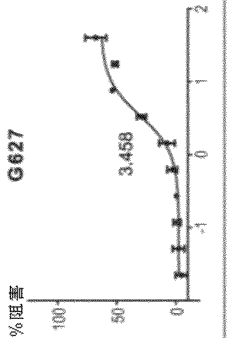
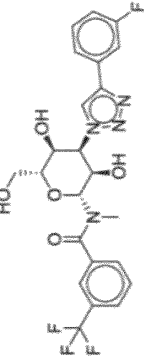
CRD特異的アッセイにて蛍光偏光を遮蔽する化合物の例

G666 - (GTJC-055) スルホンアミド誘導体	FP IC50 = 5.48 ug/mL
	 G666-IC50 = 5.48ug/mL
G611 - (GTJC-014) とドラジン誘導体	FP IC50 = 35
Week FP	
G647 - (GTJC-013-16) カルボアミド誘導体	FP = 10.5 ug/mL
	 G662-IC50 = 9.3ug/mL

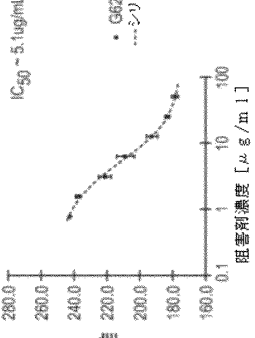
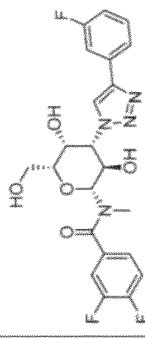
10

20

【図 19】

G629 (GTJC-013-22) アミド誘導体	FP IC50 = 9.3 ug/mL
	
G627 (GTJC-013-09) アミド誘導体	FP IC50 = 3.46 ug/mL
	

【図 20】

G628-B (GTJC-013-10-P1) アミド誘導体	FP IC50 = 5.1 ug/mL
	

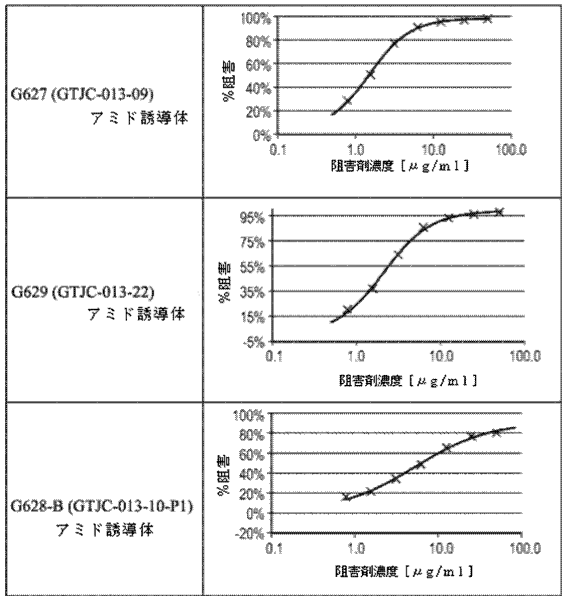
30

40

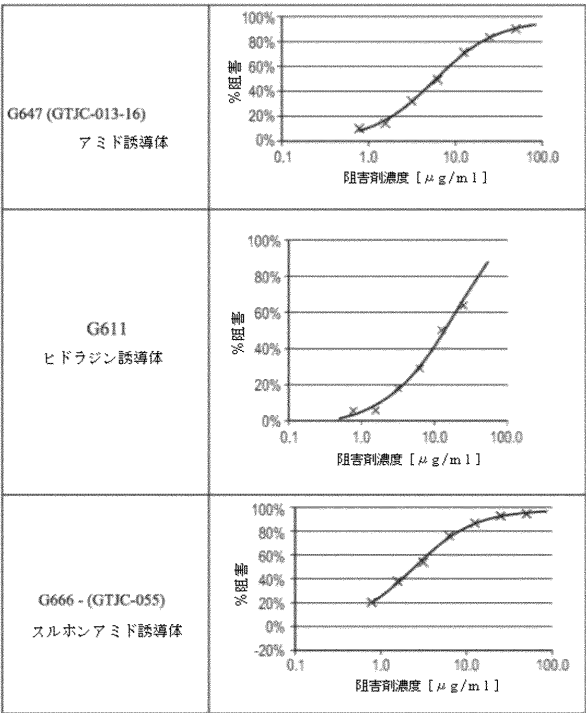
50

【図 2 1】

インテグリン-αMB 2のGa 1-3との結合を阻害する化合物の例



【図 2 2】

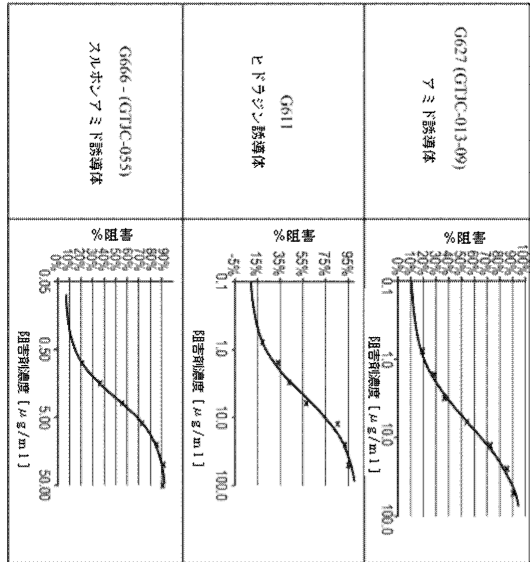


10

20

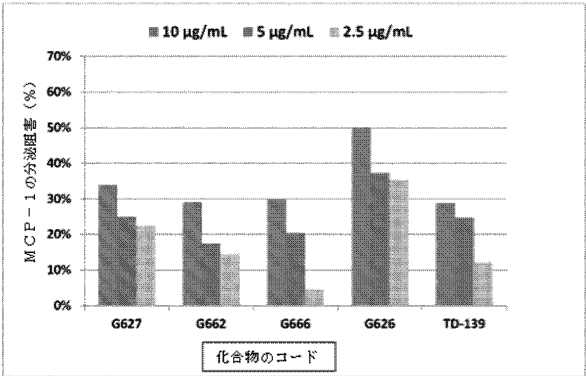
【図 2 3】

インテグリンα VB 6のGa 1-3との結合を阻害する化合物の例



【図 2 4 A】

炎症性マクロファージ [LPSストレスのTHP-1細胞] により分泌されるMCP-1の阻害

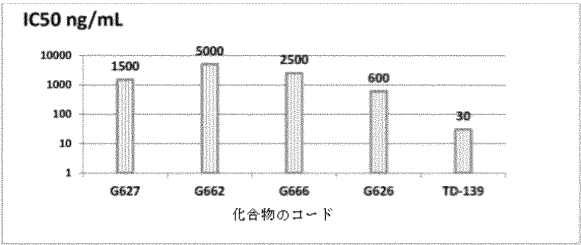


30

40

50

【図 2 4 B】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	
		C 0 7 D	405/14	
		C 0 7 D	409/14	

ッツ州ニュートン、ケンリック・ストリート 3 7 4 番

(72)発明者

ピーター・ジー・トレーバー

アメリカ合衆国 3 0 0 2 2 ジョージア州アルファレッタ、ラコスタ・レイン 5 2 7 2 番

(72)発明者

ラファエル・ニール

アメリカ合衆国 0 2 4 9 2 マサチューセッツ州ニーダム、ブライドル・トレイル・ロード 2 2 7 番

(72)発明者

シャロン・シェクター

アメリカ合衆国 0 1 8 1 0 マサチューセッツ州アンドーバー、リバー・ロード 1 9 8 番

(72)発明者

ジョセフ・エム・ジョンソン

アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州アーリントン、バーナム・ストリート 1 5 番

(72)発明者

ライアン・ジョージ

アメリカ合衆国 0 1 7 0 2 マサチューセッツ州フレイミングハム、ウースター・ロード 1 6 2 2 番
、アパートメント 6 2 5 ビー

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 7 / 1 5 2 0 4 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 7 3 9 7 (WO, A 2)

MURPHY, PV et al., Development of Carbohydrate-Based Scaffolds for Restricted Presentation of Recognition Groups. Extension to Divalent Ligands and Implications for the Structure of Dimerized Receptors, The Journal of Organic Chemistry, 2003年, Vol. 68, pp. 5692-5704

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 H

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)