(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7547345号
(P7547345)

(45)発行日　令和6年9月9日(2024.9.9)

(24)登録日　令和6年8月30日(2024.8.30)

(51)国際特許分類

C07D 405/04 (2006.01)	C07D 405/04	CSP
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	
A61K 31/4192(2006.01)	A61K 31/4192	
A61K 31/427(2006.01)	A61K 31/427	

請求項の数　52　（全98頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-537087(P2021-537087)
(86)(22)出願日　令和1年12月26日(2019.12.26)
(65)公表番号　特表2022-516075(P2022-516075A)
(43)公表日　令和4年2月24日(2022.2.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/068597
(87)国際公開番号　WO2020/139960
(87)国際公開日　令和2年7月2日(2020.7.2)
審査請求日　令和4年12月19日(2022.12.19)
(31)優先権主張番号　62/785,588
(32)優先日　平成30年12月27日(2018.12.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/927,192
(32)優先日　令和1年10月29日(2019.10.29)
最終頁に続く

(73)特許権者　506167421
グリコミメティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９７０８
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　マグナニ， ジョン エル．
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８７８， ゲーサーズバーグ， ドウ レーン １２８１９
(72)発明者　ピーターソン， ジョン エム．
最終頁に続く

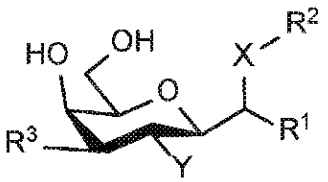
(54)【発明の名称】　ガレクチン－３阻害性Ｃ－グリコシド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物：

【化１１６】



(I)

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

式中、

R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＯＺ^1、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＮ、および－ＮＺ^{1}Ｚ^{2}基から選択され、

１）ここでＺ^{1}およびＺ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｃ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{2\sim12}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6\sim18}$アリール、およびＣ$_{1\sim13}$ヘテロアリール基から選択されるか、または

２）Z^1はＨであり、Z^2は$C_{1～3}$アルキル、$C_{2～12}$ヘテロシクリル、$C_{6～18}$アリール、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、

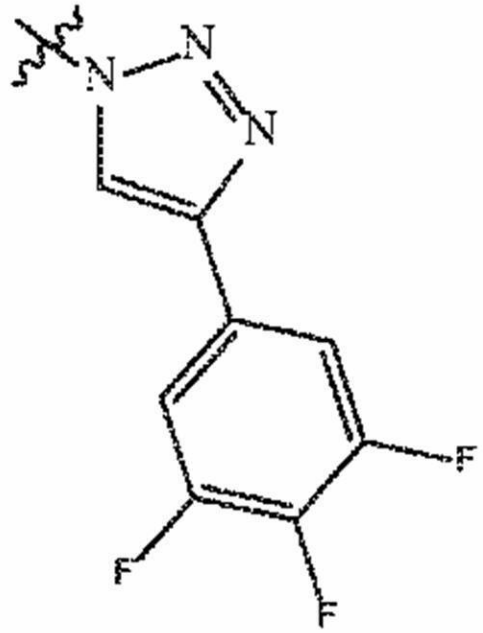
ここでZ^1およびZ^2の前記$C_{2～12}$ヘテロシクリル、$C_{6～18}$アリールおよび$C_{1～13}$ヘテロアリール基は、ハロ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{6～18}$アリール、－ＯＴ^1、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＴ^1、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＴ^{1}Ｔ^2、－ＣＮ、－ＳＴ^1、Ｓ（Ｏ）Ｔ^1、および－SO_2T^1基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでＴ^{1}およびＴ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、および$C_{1～8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはＴ^{1}およびＴ^{2}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成するか、または

３）Z^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

R^2は、$C_{7～19}$アリールアルキル、および$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで前記$C_{7～19}$アリールアルキルおよび$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基は、ハロ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{6～18}$アリール、－ＯZ^3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯZ^3、－Ｃ（＝Ｏ）ＮZ^3Z^4、および－SO_2Z^3基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでZ^3およびZ^4は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、および$C_{1～8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはZ^3およびZ^4は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

R^3は、

【化１１６－１】



であり；

Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ－、および－Ｎ（R^5）－から選択され、ここでR^5は、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～8}$アルケニル、$C_{2～8}$アルキニル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{2～8}$ハロアルケニル、および$C_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され；

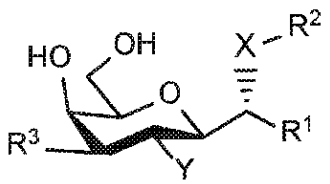
Ｙは、Ｈ、ハロ、および－ＯZ^9基から選択され、ここでZ^9は、Ｈおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択され；

ここでZ^1、Z^2、Z^3、Z^4、およびZ^9のそれぞれは、ハロおよび－ＯR^6基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでR^6は独立して、ＨおよびＣ$_{1～8}$アルキル基から選択される、

少なくとも１つの化合物。

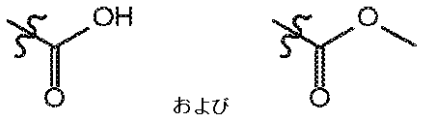
【請求項２】

式（ＩＡ）の化合物：
【化１１７】



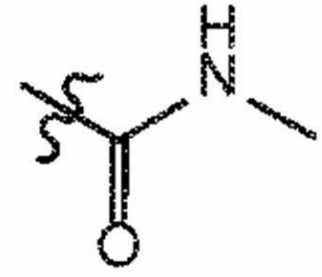
(IA)

、およびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項３】
式（ＩＡ）の化合物から選択される、請求項２に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項４】
R^1が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－NZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1\sim8}$アルキル基から選択されるか、またはZ^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成する、請求項１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項５】
R^1が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱが、－ＯZ^1基から選択され、ここでZ^1は、Ｈおよび$C_{1\sim6}$アルキル基から選択される、請求項１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項６】
R^1が、
【化１１８】

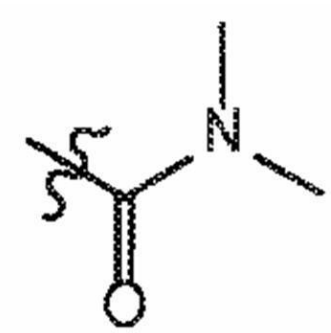


および

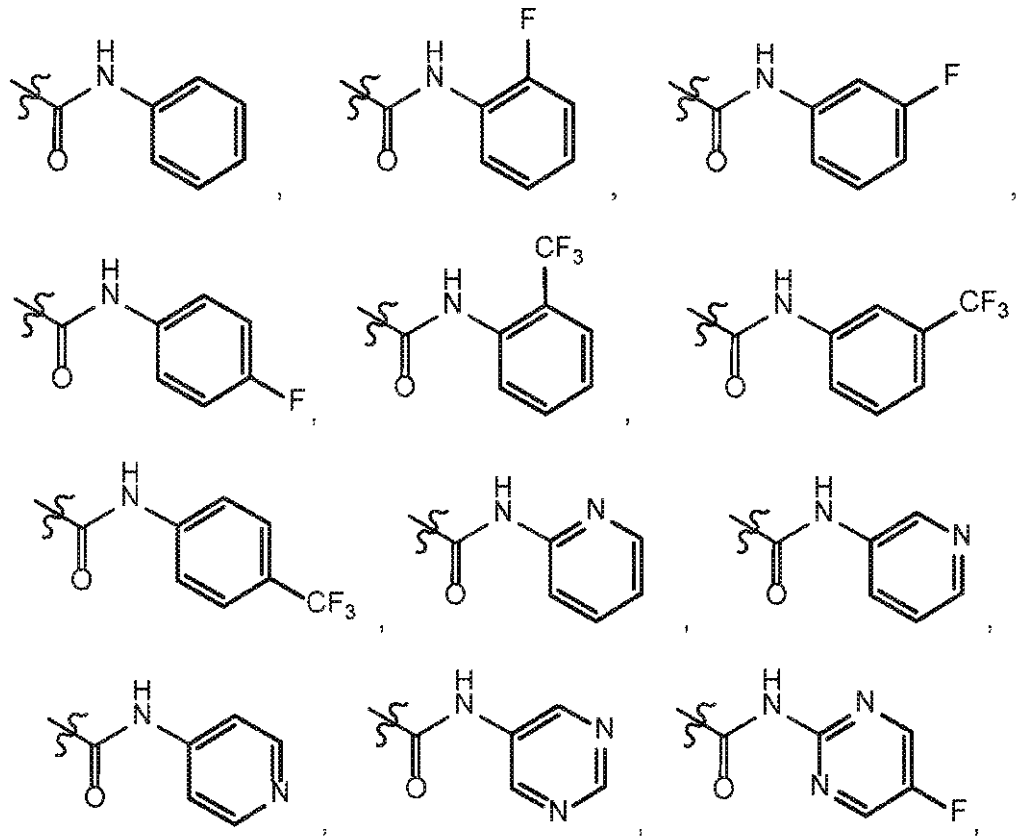
から選択される、請求項５に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項７】
R^1が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱが、－NZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1はＨであり、Z^2は$C_{1\sim3}$アルキル基から選択される、請求項１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項８】
R^1が、
【化１１９】



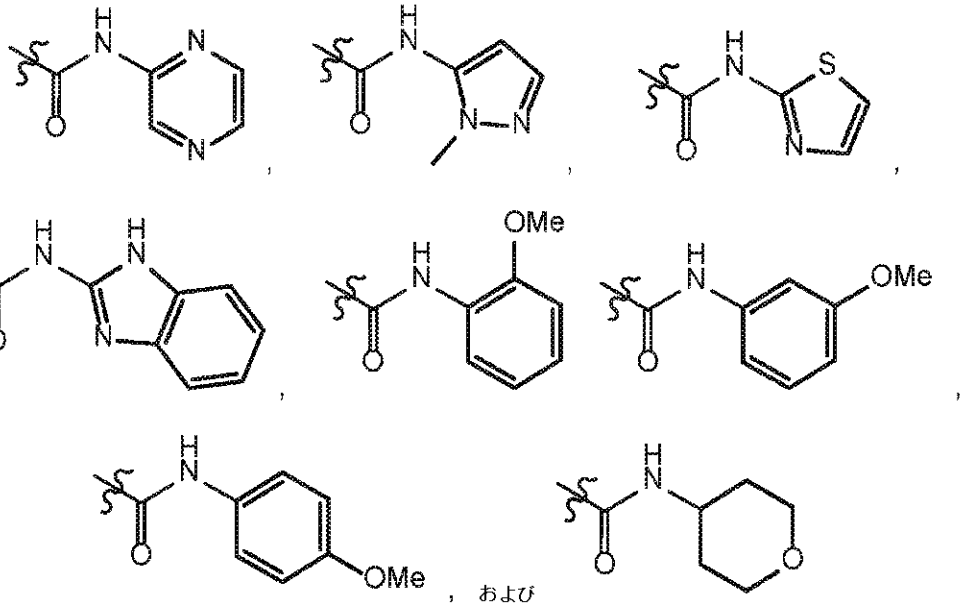
である、請求項７に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項９】
Ｒ^{1}が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮＺ^{1}Ｚ^{2}基から選択され、ここでＺ^{1}およびＺ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～18}$アリール、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される、請求項１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{1}が、
【化１１９－１】



である、請求項９に記載の少なくとも１つの化合物。
【請求項１１】
Ｒ^{1}が、
【化１２０】



【化１２１】

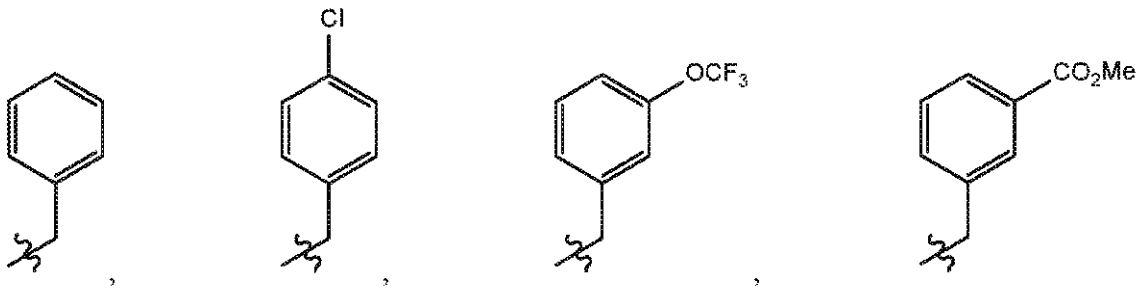


から選択される、請求項１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

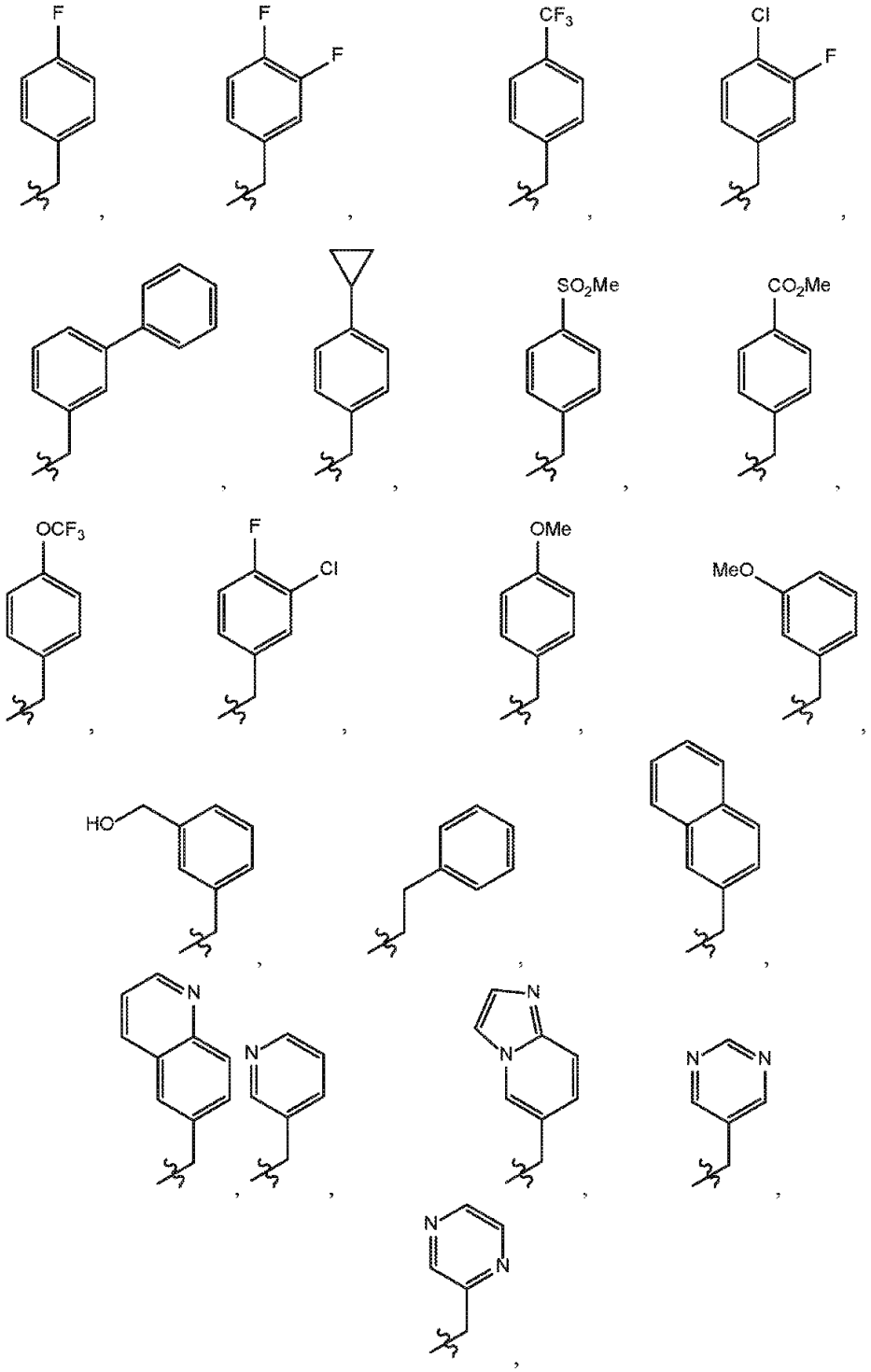
【請求項１２】

Ｒ^{2}が、

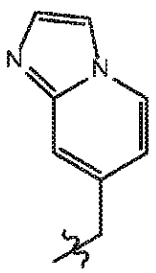
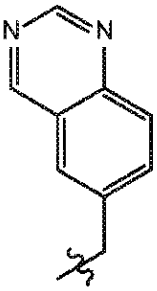
【化１２２】



【化１２３】



【化１２４】


,
および


から選択される、請求項１から１１のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１３】

Ｘが、－Ｏ－である、請求項１から１２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１４】

Ｘが、－Ｓ－である、請求項１から１２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１５】

Ｘが、－Ｃ－である、請求項１から１２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１６】

Ｙが、Ｈである、請求項１から１５のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１７】

Ｙが、ハロ基から選択される、請求項１から１５のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１８】

Ｙが、フルオロである、請求項１７に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項１９】

Ｙが、－ＯＺ^{9}基から選択される、請求項１から１５のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項２０】

Ｙが、－ＯＨである、請求項１９に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項２１】

Ｙが、－ＯＭｅである、請求項１９に記載の少なくとも１つの化合物。

【請求項２２】

請求項１から２１のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの追加の薬学的に許容される成分を含む組成物。

【請求項２３】

ガレクチン－３によって媒介される機能の阻害が有用である、少なくとも１種の疾患、障害、および／または状態の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。

【請求項２４】

少なくとも１種の炎症性疾患、障害、および／または状態の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。

【請求項２５】

がんの処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。

【請求項２６】

前記がんが、固形腫瘍がんから選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記がんが、骨がん、直腸結腸がん、および膵臓がんから選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２８】
前記がんが液体腫瘍がんから選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項２９】
前記がんが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、および多発性骨髄腫から選択される、請求項２５に記載の組成物。
【請求項３０】
がんの処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含み、前記組成物が、（ｉ）化学療法および（ｉｉ）放射線療法から選択される少なくとも１種の療法と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。
【請求項３１】
がん細胞の転移の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項３２】
肝臓、リンパ節、肺、骨、および／または骨髄へのがん細胞の浸潤を阻害するための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項３３】
造血幹細胞の生存を増強させるための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項３４】
前記組成物が、がんを有しており、ならびに、化学療法および／または放射線療法を受けたことがある、または受ける予定である対象に投与される、請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
骨髄から細胞を動員するための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項３６】
前記細胞が、造血細胞および腫瘍細胞から選択される、請求項３５に記載の組成物。
【請求項３７】
血栓症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項３８】
少なくとも１種の心血管疾患またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項３９】
前記少なくとも１種の心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症および心筋梗塞から選択される、請求項３８に記載の組成物。
【請求項４０】
対象において移植された組織の拒否を阻害する組成物であって、前記対象が、前記移植された組織のレシピエントであり、前記組成物が、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項４１】
移植片対宿主病またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項４２】

病的血管新生の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項４３】
前記病的血管新生が、眼において起こる、請求項４２に記載の組成物。
【請求項４４】
前記病的血管新生が、がんを有する対象において起こる、請求項４２に記載の組成物。
【請求項４５】
てんかん症候群の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項４６】
神経変性の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項４７】
前記神経変性疾患がα－シヌクレイノパチーである、請求項４６に記載の組成物。
【請求項４８】
線維症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項４９】
前記線維症が肺線維症である、請求項４８に記載の組成物。
【請求項５０】
前記線維症が心臓線維症である、請求項４８に記載の組成物。
【請求項５１】
肝障害またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための組成物であって、請求項１から２１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項５２】
前記肝障害が非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項５１に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２０１９年１０月２９日に出願された米国仮出願第６２／９２７，１９２号および２０１８年１２月２７日に出願された米国仮出願第６２／７８５，５８８号の、米国特許法第１１９条（ｅ）に基づく利益を主張し、これらの出願は、それらの全体が参考として本明細書に援用される。
【０００２】
例えば、炎症性疾患、線維症およびがんを含めた、ガレクチン－３の活性に伴う少なくとも１種の疾患、障害、および／または状態を処置および／または予防するための化合物、組成物、および方法が本明細書で開示される。
【背景技術】
【０００３】
組織が感染または損傷を受けた場合、炎症過程は白血球および他の免疫系構成成分を感染または損傷部位に向かわせる。このプロセス中において、白血球は微生物の貪食および消化において重要な役割を果たす。感染または損傷を受けた組織への白血球の動員は、有効な免疫防御を増大させるために重大である。
【０００４】
ガレクチンは、特徴的な炭水化物認識ドメイン（ＣＲＤ）を有するタンパク質である（Ｂａｒｏｎｄｅｓ，Ｓ．Ｈ．、Ｃｏｏｐｅｒ，Ｄ．Ｎ．Ｗ．、Ｇｉｔｔ，Ｍ．Ａ．、およびＬｅｆｆｌｅｒ，Ｈ．（１９９４年）．Ｇａｌｅｃｔｉｎｓ．Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｌａｒｇｅ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｌｅｃｔｉｎｓ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９巻：２０８０７～２０８１０頁；Ｌｅｆｆｌｅｒ，Ｈ．、Ｃａｒｌｓｓｏｎ，Ｓ．、Ｈｅｄｌｕｎｄ，Ｍ．、Ｑｉａｎ，Ｙ．および

Ｐｏｉｒｉｅｒ，Ｆ．（２００４年）Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ ｇａｌｅｃｔｉｎｓ．Ｇｌｙｃｏｃｏｎｊ．Ｊ．１９巻：４３３～４４０頁）。ガレクチンサブユニットは、１つまたは２つのいずれかのＣＲＤを、単一のペプチド鎖内に含み得る。モノ－ＣＲＤガレクチンは、脊椎動物において、単量体または二量体として存在し得る。ガレクチン－３は、溶液中では単量体であるが、リガンドと遭遇すると、凝集して多量体になり得る。ガレクチンは、細胞質タンパク質として合成される。証拠は、炎症、線維症、がん、および他の障害におけるガレクチンの役割を示唆する（例えば、米国特許第７，６３８，６２３号を参照されたい）。

【０００５】

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

【０００６】

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

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

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

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【文献】米国特許第７，６３８，６２３号明細書

【非特許文献】

【０００８】

【文献】Ｂａｒｏｎｄｅｓ，Ｓ．Ｈ．、Ｃｏｏｐｅｒ，Ｄ．Ｎ．Ｗ．、Ｇｉｔｔ，Ｍ．Ａ．、およびＬｅｆｆｌｅｒ，Ｈ．（１９９４年）．Ｇａｌｅｃｔｉｎｓ．Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｌａｒｇｅ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｌｅｃｔｉｎｓ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９巻：２０８０７～２０８１０頁

【文献】Ｌｅｆｆｌｅｒ，Ｈ．、Ｃａｒｌｓｓｏｎ，Ｓ．、Ｈｅｄｌｕｎｄ，Ｍ．、Ｑｉａｎ，Ｙ．およびＰｏｉｒｉｅｒ，Ｆ．（２００４年）Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ ｇａｌｅｃｔｉｎｓ．Ｇｌｙｃｏｃｏｎｊ．Ｊ．１９巻：４３３～４４０頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

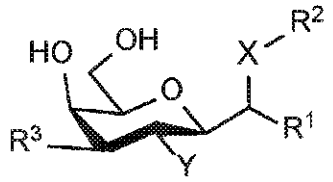
【０００９】

ガレクチン－３の、１つまたはそれより多くのリガンドへの結合の阻害が役割を果たし得る、少なくとも１種の疾患、障害、および／または状態を処置および／または予防する（すなわち、発生または再発の可能性を低下させる）ための化合物、組成物、および方法が開示される。

【００１０】

式（Ｉ）の化合物：

【化１】



(I)

、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が開示され、

式中、R^1、R^2、R^3、Ｘ、およびＹは、本明細書中で定義されている。

【００１１】

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

【００１２】

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

【００１３】

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

【００１４】

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

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１】図１は、化合物１３および１４の合成を例示する図である。

【００１６】

【図２Ａ】図２Ａは、化合物１６の合成を例示する図である。

【００１７】

【図２Ｂ】図２Ｂは、化合物２４の合成を例示する図である。

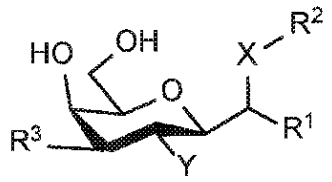
【００１８】

【図３】図３は、化合物４０および４１の合成を例示する図である。

【００１９】

【図４】図４は、化合物４８の合成を例示する図である。

【００２０】
【図５】図５は、化合物４９の合成を例示する図である。
【００２１】
【図６－１】図６は、化合物６９の合成を例示する図である。
【図６－２】図６は、化合物６９の合成を例示する図である。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
ガレクチン－３の阻害剤、それを含む医薬組成物、およびそれを使用してガレクチン－３によって媒介される機能を阻害するための方法が本明細書で開示される。本開示の化合物および組成物は、１つまたはそれより多くのリガンドへのガレクチン－３の結合を阻害することにより処置可能である少なくとも１種の疾患、障害、および／または状態を処置および／または予防するのに有用であり得る。
【００２３】
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物：
【化２】



(I)

、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物が開示され、
式中、
R^1は、－ＣＮ、－CH_2CN、および－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－OZ^1、－ＮＨＯＨ、－$NHOCH_3$、－ＮＨＣＮ、および－NZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim18}$アリール、および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基から選択され、ここで$C_{2\sim12}$ヘテロシクリル、$C_{6\sim18}$アリール、および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基は、ハロ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{6\sim18}$アリール、$-OT^1$、$-C(=O)OT^1$、$-C(=O)NT^1T^2$、－ＣＮ、$-ST^1$、$S(O)T^1$、および$-SO_2T^1$基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでT^1およびT^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル、および$C_{1\sim8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはT^1およびT^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成するか、またはZ^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；
R^2は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル、$C_{2\sim8}$ハロアルキニル、$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル、$C_{6\sim18}$アリール、$C_{1\sim13}$ヘテロアリール、$C_{7\sim19}$アリールアルキル、および$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{2\sim8}$アルケニル、$C_{2\sim8}$アルキニル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル、$C_{2\sim8}$ハロアルキニル、$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル、$C_{6\sim18}$アリール、$C_{1\sim13}$ヘテロアリール、$C_{7\sim19}$アリールアルキル、および$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基は、ハロ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{6\sim18}$アリール、$-OZ^3$、$-C(=O)OZ^3$、$-C(=O)NZ^3Z^4$、および$-SO_2Z^3$基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換され

ており、ここでZ^3およびZ^4は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、H、$C_{1～8}$アルキル、および$C_{1～8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはZ^3およびZ^4は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

R^3は、$C_{6～18}$アリールおよび$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、ここで$C_{6～18}$アリールおよび$C_{1～13}$ヘテロアリール基は、R^4、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、－C（＝O）OZ^5、および－C（＝O）NZ^5Z^6基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでR^4は、ハロ、$C_{1～8}$アルキル、－OZ^7、－C（＝O）OZ^7、および－C（＝O）NZ^7Z^8基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されている$C_{6～18}$アリール基から独立して選択され、ここでZ^5、Z^6、Z^7およびZ^8は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Hおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択されるか、またはZ^5およびZ^6は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し、そして／またはZ^7およびZ^8は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

Xは、－O－、－S－、－C－、および－N（R^5）－から選択され、ここでR^5は、H、$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～8}$アルケニル、$C_{2～8}$アルキニル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{2～8}$ハロアルケニル、および$C_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され；

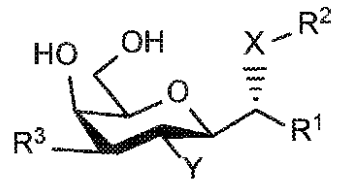
Yは、H、ハロ、および－OZ^9基から選択され、ここでZ^9は、Hおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択され；

ここでZ^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8、Z^9、T^1、およびT^2のそれぞれは、ハロおよび－OR^6基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでR^6は独立して、Hおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択される。

【００２４】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、式（ＩＡ）の化合物：

【化３】



(IA)

、式（ＩＡ）のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

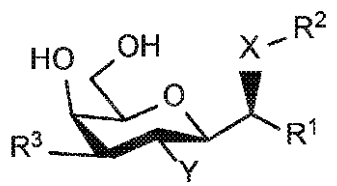
【００２５】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、式（ＩＡ）の化合物から選択される。

【００２６】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、式（ＩＢ）の化合物：

【化４】



(IB)

式（ＩＡ）のプロドラッグ、および上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【００２７】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、式（ＩＢ）の化合物から選択される。

【００２８】

一部の実施形態では、R^1は、－ＣＮ、－CH_2ＣＮ、および－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＯZ^1、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＯCH_3、－ＮＨＣＮ、および－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択されるか、またはZ^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成する。

【００２９】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＯZ^1、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＯCH_3、－ＮＨＣＮ、および－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択されるか、またはZ^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成する。

【００３０】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＯZ^1および－ＮZ^1Z^2基から選択される。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＯZ^1基から選択される。一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択される。

【００３１】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～12}$ヘテロシクリル、$C_{6～18}$アリール、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。

【００３２】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択される。

【００３３】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{2～12}$ヘテロシクリル、$C_{6～18}$アリール、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。

【００３４】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{2～12}$ヘテロシクリル基から選択される。

【００３５】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{6～18}$アリール基から選択される。

【００３６】

一部の実施形態では、R^1は、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。

【００３７】

一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つはＨである。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2のそれぞれがＨである。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の１つの

みがＨである。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～12}$ヘテロシクリル、$C_{6～18}$アリール、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1はＨであり、Z^2は、$C_{1～8}$アルキル、$C_{2～12}$ヘテロシクリル、$C_{6～18}$アリール、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1はＨであり、Z^2は、$C_{1～8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1はＨであり、Z^2は、$C_{2～12}$ヘテロシクリル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1はＨであり、Z^2は、$C_{6～18}$アリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1はＨであり、Z^2は、$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。

【００３８】

一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2のそれぞれが、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の１つのみが、$C_{1～8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～6}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2のそれぞれが、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～6}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の１つのみが、$C_{1～6}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2のそれぞれが、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の１つのみが、$C_{1～4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、メチル、エチル、プロピル、およびブチル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2のそれぞれが、同一であっても異なっていてもよく、独立して、メチル、エチル、プロピル、およびブチル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の１つのみが、メチル、エチル、プロピル、およびブチル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1はＨであり、Z^2は、メチル、エチル、プロピル、およびブチル基から選択される。

【００３９】

一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{2～12}$ヘテロシクリル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{2～8}$ヘテロシクリル基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{4～6}$ヘテロシクリル基から選択される。

【００４０】

一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{6～18}$アリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{6～12}$アリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{6～10}$アリール基から選択される。

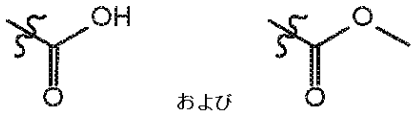
【００４１】

一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～9}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、Z^1およびZ^2の少なくとも１つは、同一であっても異なっていてもよく、独立して、$C_{1～5}$ヘテロアリール基から選択される。

【００４２】

一部の実施形態では、R^1は、

【化５】

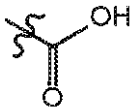


から選択される。

【００４３】

一部の実施形態では、R^1は、

【化６】

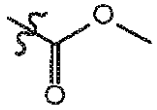


である。

【００４４】

一部の実施形態では、R^1は、

【化７】

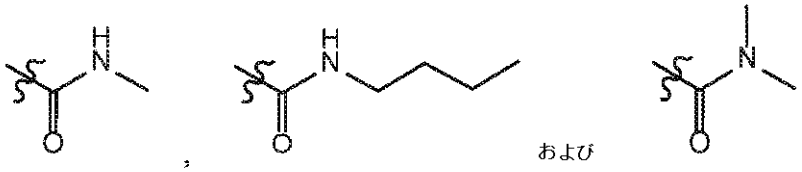


である。

【００４５】

一部の実施形態では、R^1は、

【化８】

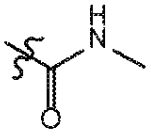


から選択される。

【００４６】

一部の実施形態では、R^1は、

【化９】

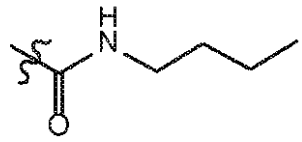


である。

【００４７】

一部の実施形態では、R^1は、

【化１０】

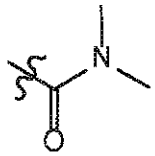


である。

【００４８】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１１】

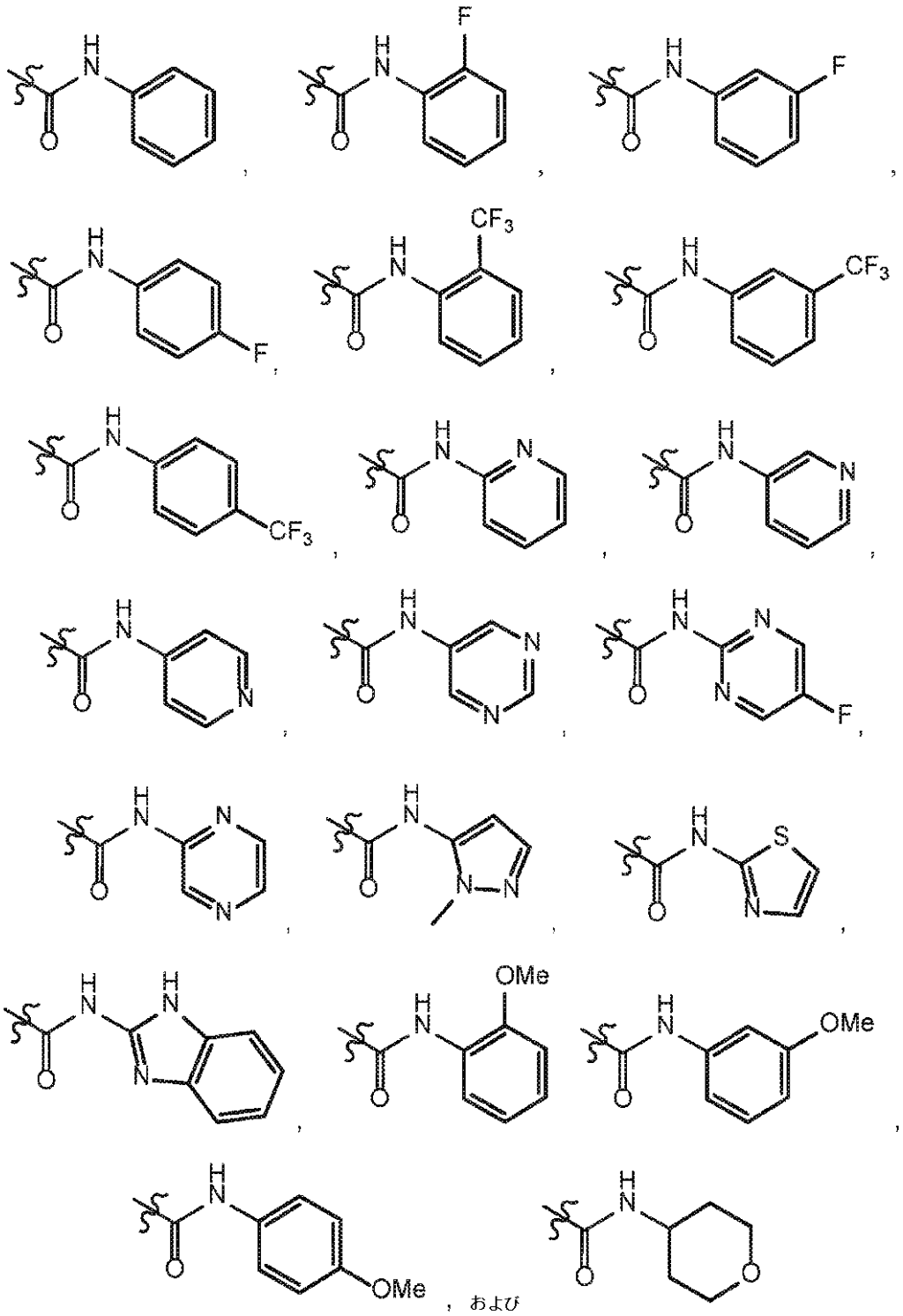


である。

【００４９】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１２】

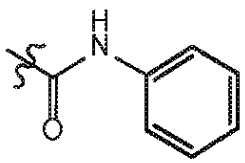


から選択される。

【００５０】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１３】

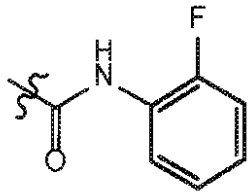


である。

【００５１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１４】

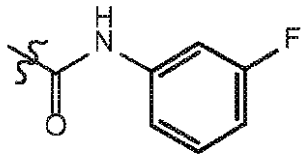


である。

【００５２】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１５】

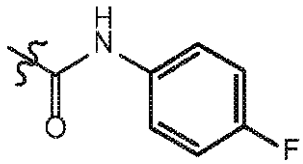


である。

【００５３】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１６】

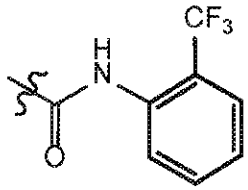


である。

【００５４】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１７】

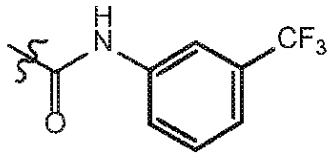


である。

【００５５】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１８】

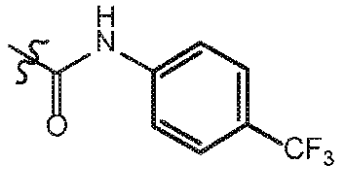


である。

【００５６】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１９】

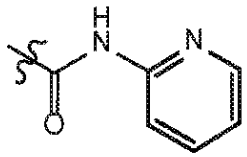


である。

【００５７】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２０】

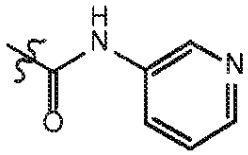


である。

【００５８】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２１】

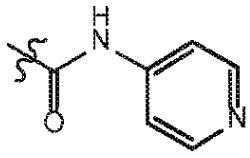


である。

【００５９】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２２】

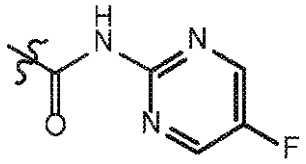


である。

【００６０】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２３】

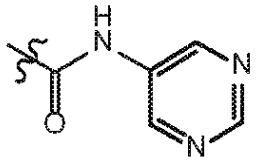


である。

【００６１】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２４】

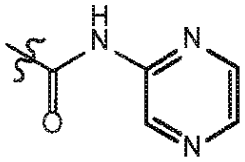


である。

【００６２】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２５】

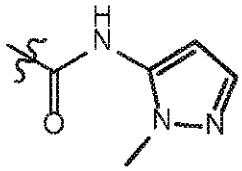


である。

【００６３】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２６】

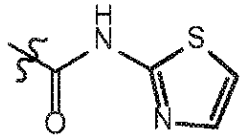


である。

【００６４】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２７】

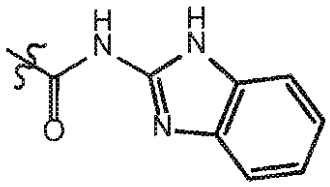


である。

【００６５】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２８】

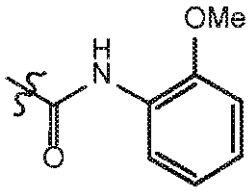


である。

【００６６】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化２９】

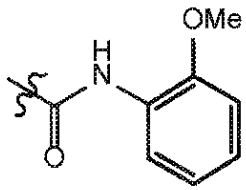


である。

【００６７】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３０】

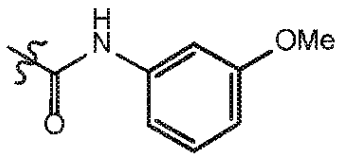


である。

【００６８】

一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３１】

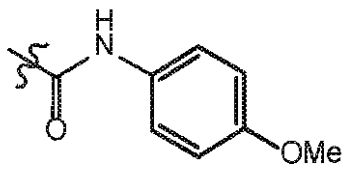


である。

【００６９】

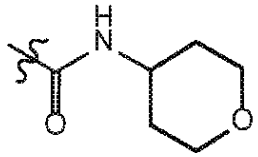
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化３２】



である。

【００７０】
一部の実施形態では、R^1は、
【化３３】



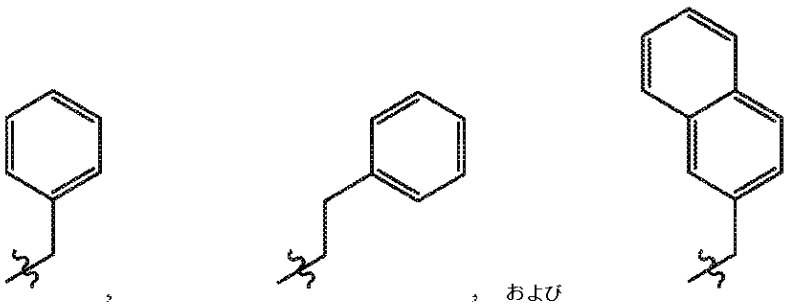
である。
【００７１】
一部の実施形態では、R^2は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル、$C_{7\sim19}$アリールアルキル、および$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル、$C_{7\sim19}$アリールアルキル、および$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基は、ハロ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{6\sim18}$アリール、－ＯＺ^3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^3、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{3}Ｚ^4、および－ＳＯ$_2$Ｚ^{3}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでＺ^{3}およびＺ^{4}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル、および$C_{1\sim8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはＺ^{3}およびＺ^{4}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成する。
【００７２】
一部の実施形態では、R^2は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル、および$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{4\sim8}$シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2はＨである。一部の実施形態では、R^2は、$C_{1\sim8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{1\sim4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、メチル、エチル、プロピル、およびブチル基から選択される。一部の実施形態では、R^2はメチルである。一部の実施形態では、R^2は、$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{4\sim8}$シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、シクロヘキシルメチルおよびシクロプロピルメチルから選択される。一部の実施形態では、R^2はシクロプロピルメチルである。
【００７３】
一部の実施形態では、R^2は、$C_{7\sim19}$アリールアルキルおよび$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7\sim19}$アリールアルキルおよび$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基は、非置換である。一部の実施形態では、R^2は、$C_{7\sim19}$アリールアルキルおよび$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7\sim19}$アリールアルキルおよび$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基は、ハロ、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{6\sim18}$アリール、－ＯＺ^3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^3、および－ＳＯ$_2$Ｚ^{3}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。
【００７４】
一部の実施形態では、R^2は、$C_{7\sim19}$アリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{7\sim15}$アリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{7\sim11}$アリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{2\sim14}$ヘテロアリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{4\sim14}$ヘテロアリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{2\sim10}$ヘテロアリールアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2は、$C_{4\sim10}$ヘテロアリールアルキル基から選択される。
【００７５】

一部の実施形態では、R^2は、$C_{7～19}$アリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7～19}$アリールアルキル基は、非置換である。一部の実施形態では、R^2は、$C_{7～11}$アリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7～11}$アリールアルキル基は、非置換である。

【００７６】

一部の実施形態では、R^2は、

【化３４】



から選択される。

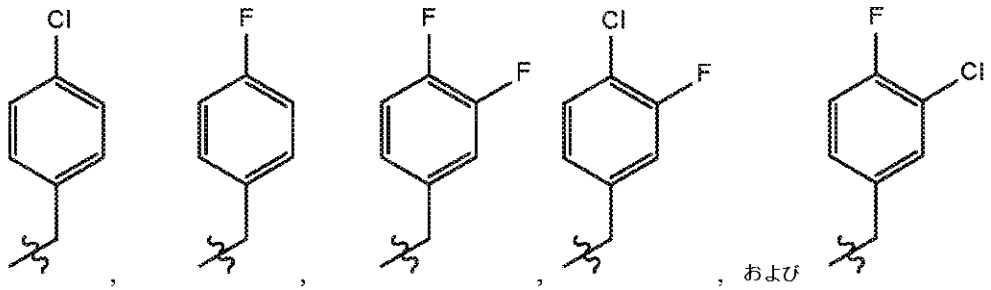
【００７７】

一部の実施形態では、R^2は、$C_{7～19}$アリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7～19}$アリールアルキル基は、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、ハロ基は、独立して、フルオロおよびクロロから選択される。一部の実施形態では、少なくとも１つのハロ基は、フルオロである。一部の実施形態では、少なくとも１つのハロ基は、クロロである。

【００７８】

一部の実施形態では、R^2は、

【化３５】



から選択される。

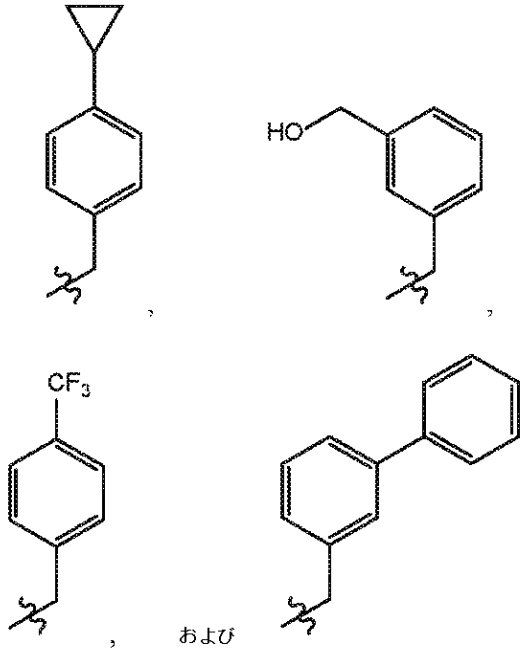
【００７９】

一部の実施形態では、R^2は、$C_{7～19}$アリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7～19}$アリールアルキル基は、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、および$C_{6～18}$アリール基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、R^2はベンジルであり、ここでベンジルは、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、および$C_{6～18}$アリール基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。

【００８０】

一部の実施形態では、R^2は、

【化３６】



から選択される。

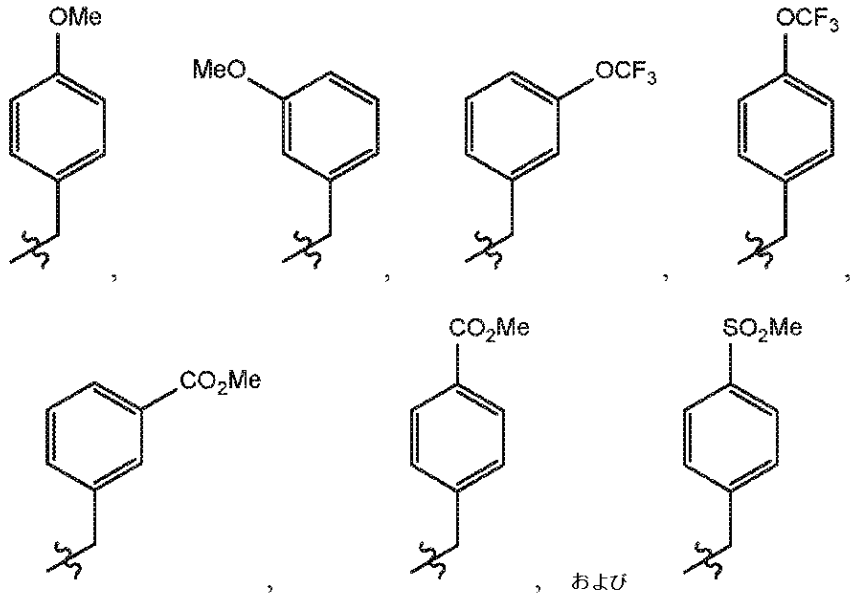
【００８１】

一部の実施形態では、R^2は、$C_{7～19}$アリールアルキル基から選択され、ここで$C_{7～19}$アリールアルキル基は、－OZ^3、－C（＝O）OZ^3、および－SO_2Z^3基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されており、ここでZ^3は、独立して、H、$C_{1～8}$アルキル、および$C_{1～8}$ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^2はベンジルであり、ここでベンジルは、－OZ^3、－C（＝O）OZ^3、および－SO_2Z^3基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、Z^3は、H、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^3はHである。一部の実施形態では、Z^3は、$C_{1～4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^3はメチルである。一部の実施形態では、Z^3は、$C_{1～4}$ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^3は－CF_3である。

【００８２】

一部の実施形態では、R^2は、

【化３７】



から選択される。

【００８３】

一部の実施形態では、R^2は、$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基は、非置換である。一部の実施形態では、R^2は、$C_{2～10}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{2～10}$ヘテロアリールアルキル基は、非置換である。一部の実施形態では、R^2は、$C_{4～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{4～14}$ヘテロアリールアルキル基は、非置換である。一部の実施形態では、R^2は、$C_{4～10}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{4～10}$ヘテロアリールアルキル基は、非置換である。

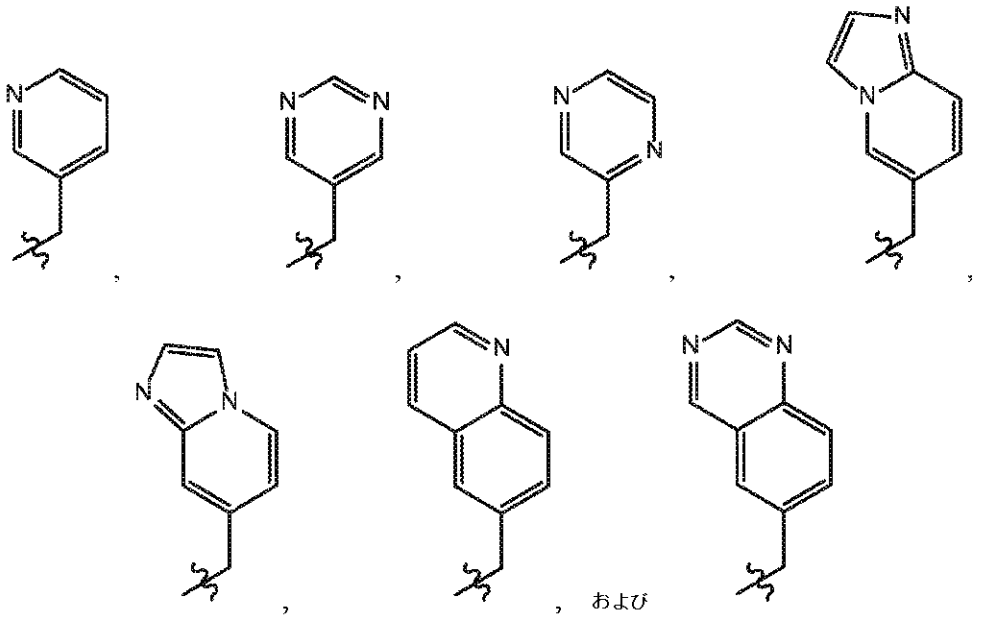
【００８４】

一部の実施形態では、R^2は、$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基は、ハロ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{6～18}$アリール、－OZ^3、－C（＝O）OZ^3、および－SO_2Z^3基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでZ^3は、独立して、Hおよび$C_{1～8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Z^3は、Hおよびメチルから選択される。一部の実施形態では、Z^3はHである。一部の実施形態では、Z^3はメチルである。

【００８５】

一部の実施形態では、R^2は、

【化３８】



から選択される。

【００８６】

一部の実施形態では、R^3は、R^4、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^5、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{5}Ｚ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されている$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R^3は、R^4、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^5、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{5}Ｚ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R^3は、$C_{2～6}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R^3は、$C_{2～4}$ヘテロアリール基から選択される。

【００８７】

一部の実施形態では、R^3は、R^4から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されている$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R^3は、R^4から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されている$C_{2～4}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R^3は、R^4から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される。一部の実施形態では、R^3は、R^4から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている$C_{2～4}$ヘテロアリール基から選択される。

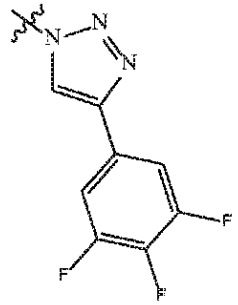
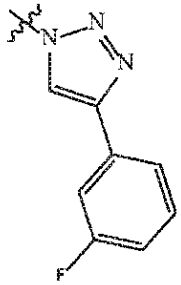
【００８８】

一部の実施形態では、R^4は、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されている$C_{6～18}$アリール基から選択される。一部の実施形態では、R^4は、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されているフェニルから選択される。一部の実施形態では、R^4は、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている$C_{6～18}$アリール基から選択される。一部の実施形態では、R^4は、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されているフェニルから選択される。一部の実施形態では、少なくとも１つのハロ基は、フルオロである。

【００８９】

一部の実施形態では、R^3は、

【化３９】

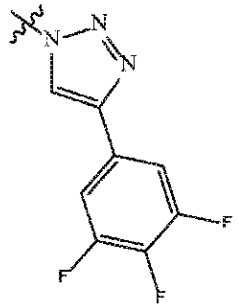

および


から選択される。

【００９０】

一部の実施形態では、R^3は、

【化４０】

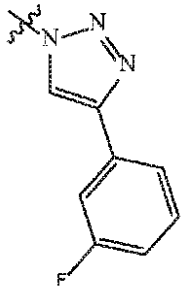


である。

【００９１】

一部の実施形態では、R^3は、

【化４１】



である。

【００９２】

一部の実施形態では、Ｘは、－Ｃ－、－Ｏ－、－Ｓ－、および－Ｎ（R^5）－から選択され、ここでR^5は、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、および$C_{1～8}$ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、Ｘは－Ｃ－である。一部の実施形態では、Ｘは－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｘは－Ｓ－である。一部の実施形態では、Ｘは－Ｎ（R^5）－である。一部の実施形態では、R^5は、Ｈ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキル基から選択される。一部の実施形態では、R^5はＨである。一部の実施形態では、R^5は、$C_{1～4}$アルキル基から選択される。

【００９３】

一部の実施形態では、ＹはＨである。一部の実施形態では、Ｙは、ハロ基から選択され

る。一部の実施形態では、ＹはフルオロＣである。一部の実施形態では、Ｙは、－ＯＺ^{9}基から選択される。一部の実施形態では、Ｚ^{9}は、ＨおよびＣ$_{1～4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Ｙは－ＯＨである。一部の実施形態では、Ｙは－ＯＭｅである。

【００９４】

一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、Ｚ^{9}、Ｔ^{1}、およびＴ^{2}のそれぞれが、非置換である。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、Ｚ^{9}、Ｔ^{1}、およびＴ^{2}の少なくとも１つは、置換されている。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、Ｚ^{9}、Ｔ^{1}、およびＴ^{2}の少なくとも１つは、ハロおよび－ＯＲ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、Ｚ^{9}、Ｔ^{1}、およびＴ^{2}の少なくとも１つは、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、Ｚ^{9}、Ｔ^{1}、およびＴ^{2}の少なくとも１つは、－ＯＲ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。

【００９５】

一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、およびＺ^{9}のそれぞれが、非置換である。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、およびＺ^{9}の少なくとも１つは、置換されている。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、およびＺ^{9}の少なくとも１つは、ハロおよび－ＯＲ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、およびＺ^{9}の少なくとも１つは、ハロ基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、およびＺ^{9}の少なくとも１つは、－ＯＲ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されている。一部の実施形態では、Ｒ^{6}はＨである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、独立して、Ｃ$_{1～8}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル基から選択される。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、独立して、メチル、エチル、プロピル、およびブチル基から選択される。一部の実施形態では、ハロ基はフルオロである。

【００９６】

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

【００９７】

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

【００９８】

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

【００９９】

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

【０１００】

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

【０１０１】

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

【０１０２】

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

【０１０３】

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

【０１０４】

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

【０１０５】

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

【０１０６】

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

【０１０７】

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

【０１０８】

一部の実施形態では、がん細胞の骨髄への浸潤の発生の可能性を低減させるための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物の有

効量、および／または少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【０１０９】

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

【０１１０】

一部の実施形態では、対象におけるＴ細胞のチェックポイント阻害を処置および／または予防するための方法が開示され、方法は、それを必要とする対象に、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物の有効量、および／または少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

【０１１１】

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

【０１１２】

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

【０１１３】

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

【０１１４】

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

【０１１５】

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

【０１１６】

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

【０１１７】

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

【０１１８】

一部の実施形態では、α－シヌクレイノパチー（α－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎｏｐａｔｈｙ）の処置および／または予防のための方法であって、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物

の有効量および／または少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が開示される。

【０１１９】

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

【０１２０】

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

【０１２１】

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

【０１２２】

本明細書において用語が範囲として（例えば、$C_{1\sim4}$アルキル）または「～の範囲である」と特定される場合にはいつでも、その範囲は、範囲の各要素を独立して開示し、含む。非限定的例として、$C_{1\sim4}$アルキル基は、独立して、C_1アルキル基、C_2アルキル基、C_3アルキル基、およびC_4アルキル基を含む。別の非限定的例として、「ｎは０～２の範囲の整数である」とは、独立して、０、１、および２を含む。

【０１２３】

「少なくとも１つ」および「１つまたはそれより多く」という用語は、同義であることが意図され、そして１より少なくなく、おそらくそれより多い、例えば、１、２、３などをいう。例えば、「少なくとも１つの$C_{1\sim4}$アルキル基」という用語は、１つまたはそれより多くの$C_{1\sim4}$アルキル基、例えば、１つの$C_{1\sim4}$アルキル基、２つの$C_{1\sim4}$アルキル基などを指す。

【０１２４】

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

【０１２５】

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

【０１２６】

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

【０１２７】
「アリール」という用語は、少なくとも６個の炭素原子および少なくとも１つの芳香族環を含む炭化水素環系基を含む。アリール基は、縮合または架橋した環系を含んでもよい、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得る。アリール基の非限定的例として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、およびトリフェニレンから誘導されるアリール基が挙げられる。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、アリール基は任意選択で置換されていてもよい。
【０１２８】
「ガレクチン－３アンタゴニスト」、「ガレクチン－３阻害剤」および「ガレクチン－３の阻害剤」という用語は、本明細書で交換可能なように使用され、ガレクチン－３のみの阻害剤、ならびにガレクチン－３と、１つまたはそれより多くの他のガレクチン（例えば、ガレクチン－１、ガレクチン－２、ガレクチン－４、ガレクチン－５、ガレクチン－６、ガレクチン－７、ガレクチン－８、ガレクチン－９、ガレクチン－１０、ガレクチン－１１、およびガレクチン－１２）との阻害剤を含む。
【０１２９】
「糖模倣性」という用語は、少なくとも１つの置換基が置き換えられて、または少なくとも１つの環が修飾されて（例えば、環酸素に対する炭素の置換）、完全には炭水化物でない化合物を生成する、任意の天然または非天然の炭水化物化合物を含む。
【０１３０】
「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。
【０１３１】
「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義されたような少なくとも１つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されたようなアルキル基を含む。ハロアルキル基の非限定的例として、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、および１，２－ジブロモエチルが挙げられる。「フルオロアルキル」は、少なくとも１つのハロゲンがフルオロである、ハロアルキルである。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ハロアルキル基は任意選択で置換されていてもよい。
【０１３２】
「ハロアルケニル」という用語は、本明細書で定義されたような少なくとも１つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されたようなアルケニル基を含む。ハロアルケニル基の非限定的例として、フルオロエテニル、１，２－ジフルオロエテニル、３－ブロモ－２－フルオロプロペニル、および１，２－ジブロモエテニルが挙げられる。「フルオロアルケニル」は、少なくとも１つのフルオロ基で置換されているハロアルケニルである。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ハロアルケニル基は任意選択で置換されていてもよい。
【０１３３】
「ハロアルキニル」という用語は、本明細書で定義されたような少なくとも１つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されたようなアルキニル基を含む。非限定的例として、フルオロエチニル、１，２－ジフルオロエチニル、３－ブロモ－２－フルオロプロピニル、および１，２－ジブロモエチニルが挙げられる。「フルオロアルキニル」は、少なくとも１つのハロゲンがフルオロである、ハロアルキニルである。明細書中で別途具体的に述べられていない限り、ハロアルキニル基は、任意選択で置換されていてもよい。
【０１３４】
「ヘテロアリール」という用語は、１～１３個の環炭素原子、ならびにＮ、Ｏ、およびＳからそれぞれ独立して選択される１～６個の環ヘテロ原子、および少なくとも１つの芳香族環を含む５～１４員の環状基を含む。明細書中で別途具体的に述べられていない限り

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

【０１３５】

明細書中で別途具体的に述べられていない限り、置換基は、必要に応じて置換されていてもよい。

【０１３６】

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

【０１３７】

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

【０１３８】
「置換されている」という用語は、任意の上記の基において、少なくとも１個の水素原子が、非水素原子、例えば、ハロゲン原子、例えば、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩなど；例えば、ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基の中の酸素原子；例えば、チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基の中の硫黄原子；例えば、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、Ｎ－酸化物、イミド、およびエナミンなどの基の中の窒素原子；例えば、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基の中のケイ素原子；ならびに様々な他の基の中の他のヘテロ原子で置き換えられている状況を含む。「置換されている」はまた、任意の上記の基において、少なくとも１個の水素原子が、ヘテロ原子、例えば、オキソ、カルボニル、カルボキシル、およびエステル基の中の酸素、ならびに例えば、イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基の中の窒素へのより高い次元の結合（例えば、二重結合または三重結合）で置き換えられている状況を含む。

【０１３９】
本開示は、その範囲内に化合物のすべての可能な幾何異性体、例えば、ＺおよびＥ異性体（ｃｉｓおよびｔｒａｎｓ異性体）、ならびに化合物のすべての可能な光学異性体、例えばジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む。さらに、本開示は、その範囲内に、個々の異性体とその任意の混合物、例えばラセミ混合物との両方を含む。個々の異性体は、対応する異性体形態の出発材料を使用して得ることができ、またはこれらは従来の分離方法に従い最終化合物の調製後に分離することができる。光学異性体、例えば、エナンチオマーをその混合物から分離するために、従来の分離方法、例えば分別結晶化を使用することができる。

【０１４０】
本開示は、その範囲内にすべての可能な互変異性体を含む。さらに、本開示は、その範囲内に個々の互変異性体とその任意の混合物との両方を含む。

【０１４１】
式（Ｉ）の化合物は、図１～５に示されている通り調製することができる。当業者は、これらの化合物を類似の方法で、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることによって生成することができることを理解されたい。当業者であれば、適当な開始構成成分を使用し、必要な場合、合成パラメーターを修正することによって、本明細書で具体的に例示されていない他の式（Ｉ）の化合物を生成することができることもまた理解されたい。一般的に、開始構成成分は、例えば、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ、Ｍａｔｒｉｘ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＴＣＩ、およびＦｌｕｏｒｏｃｈｅｍ ＵＳＡなどの供給元から入手してもよいし、ならびに／または当業者に公知のソースに従い合成してもよいし（例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、第５版（Ｗｉｌｅｙ、２０００年１２月）を参照されたい）、ならびに／または本明細書に記載されているように調製してもよい。

【０１４２】
当業者であればまた、本明細書に記載されているプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、たとえ具体的に記載されていなくても、適切な保護基で保護されることが必要であり得ることを認識している。このような官能基として、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、およびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシに対する適切な保護基として、これらに限定されないが、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノに対する適切な保護基として、これらに限定されないが、ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトに対する適切な保護基の非限定的例として、

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

【０１４３】

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

【０１４４】

当業者に公知の方法は、様々な参照用の本、論文、およびデータベースを介して特定することができる。本開示の化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述する、または調製について記載している論文への参照を提供する、適切な参照用の本および専門書として、例えば、「Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｓ．Ｒ．Ｓａｎｄｌｅｒら、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ」第２版、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８３年；Ｈ．Ｏ．Ｈｏｕｓｅ、「Ｍｏｄｅｒｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ」第２版、Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｉｎｃ．、Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ、Ｃａｌｉｆ．、１９７２年；Ｔ．Ｌ．Ｇｉｌｃｈｒｉｓｔ、「Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」第２版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９２年；Ｊ．Ｍａｒｃｈ、「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ」第４版、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９２年が挙げられる。本開示の化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述する、または調製について記載している論文への参照を提供する、追加の適切な参照用の本および専門書として、例えば、Ｆｕｈｒｈｏｐ，Ｊ．およびＰｅｎｚｌｉｎ Ｇ．「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ｃｏｎｃｅｐｔｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｓｔａｒｔｉｎｇ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ」、第２版、改訂版、および拡大版、（１９９４年）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＩＳＢＮ：３－５２７－２９０７４－５；Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｒ．Ｖ．「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ａｎ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ Ｔｅｘｔ」、（１９９６年）Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、ＩＳＢＮ ０－１９－５０９６１８－５；Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ」第２版（１９９９年）Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、ＩＳＢＮ：０－４７１－１９０３１－４；Ｍａｒｃｈ，Ｊ．「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔ

ｒｕｃｔｕｒｅ」第４版（１９９２年）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＩＳＢＮ：０－４７１－６０１８０－２；Ｏｔｅｒａ，Ｊ．（編）「Ｍｏｄｅｒｎ Ｃａｒｂｏｎｙｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（２０００年）Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、ＩＳＢＮ：３－５２７－２９８７１－１；Ｐａｔａｉ，Ｓ.「Ｐａｔａｉ’ｓ １９９２ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐｓ」（１９９２年）Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ ＩＳＢＮ：０－４７１－９３０２２－９；Ｑｕｉｎ，Ｌ．Ｄ．ら、「Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｏｒｇａｎｏｐｈｏｓｐｈｏｒｕｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（２０００年）Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、ＩＳＢＮ：０－４７１－３１８２４－８；Ｓｏｌｏｍｏｎｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇ.「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」第７版（２００年）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＩＳＢＮ：０－４７１－１９０９５－０；Ｓｔｏｗｅｌｌ，Ｊ．Ｃ.、「Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」第２版（１９９３年）Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、ＩＳＢＮ：０－４７１－５７４５６－２；「Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ：Ｓｔａｒｔｉｎｇ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅｓ：Ａｎ Ｕｌｌｍａｎｎ’ｓ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ」（１９９９年）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＩＳＢＮ：３－５２７－２９６４５－Ｘ、全８巻；「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ」（１９４２～２０００年）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、全５５巻超；ならびに「Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐｓ」Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、全７３巻が挙げられる。

【０１４５】

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

【０１４６】

ガレクチン－３のアンタゴニストについてスクリーニングするために阻害アッセイを使用することができる。例えば、アッセイは、本明細書に記載されている化合物の、ガレクチン－３とＧａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃ炭水化物構造との相互作用を阻害する能力を特徴づけるように実施することができる。阻害アッセイは、IC_{50}値の測定を可能にする競合的結合アッセイであってよい。例として、Ｇａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーをマトリックス上に固定化してもよく、非特異的結合を減少させる組成物を添加してもよく、ガレクチン－３基の存在下で、固定化したＧａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーへの、ガレクチン－３の結合を可能にするのに十分な条件下でおよび十分な時間にわたって、固定化したＧａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーを候補の化合物と接触させてもよく、固定化したＧａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーを洗浄してもよく、固定化したＧａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーに結合しているガレクチン－３の量を検出してもよい。このようなステップの変化形は、当業者により容易におよび慣用的に達成できる。

【０１４７】

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

【０１４８】

本明細書に記載されており、そして当技術分野における少なくとも一つのアッセイおよび技法により特徴づけられる化合物の供給源は、その化合物で処置された対象から得た生物学的試料であってよい。アッセイにおいて使用することができる細胞はまた、生物学的試料において提供されてもよい。「生物学的試料」は対象からの試料を含んでもよく、血

液試料（この血液試料から血清または血漿を調製できる）、生検検体、１種またはそれより多くの体液（例えば、肺洗浄、腹水、粘膜洗浄液、滑液、尿）、骨髄、リンパ節、組織外植片、器官培養物、あるいは対象もしくは生物学的供給源に由来する任意の他の組織または細胞調製物であり得る。生物学的試料は、形態学的完全性または物理的な状態が、例えば、解剖、解離、可溶化、分画化、均質化、生化学的もしくは化学的抽出、微粉粉砕、凍結乾燥、超音波処理、または対象もしくは生物学的供給源に由来する試料を処理するための任意の他の手段により破砕されている、組織または細胞調製物をさらに含む。一部の実施形態では、対象または生物学的供給源は、ヒトもしくは非ヒト動物、初代細胞培養物（例えば、免疫細胞）、または、これらに限定されないが、染色体的に統合されたもしくはエピソーム組み換え型の核酸配列を含有し得る遺伝子操作細胞系、不死化もしくは不死化可能な細胞系、体細胞ハイブリッド細胞系、分化もしくは分化可能な細胞系、形質転換細胞系などを含めた培養馴化細胞系であってよい。

【０１４９】

本明細書に記載されているように、ガレクチン－３アンタゴニストを特徴づけるための方法は動物モデル研究を含む。当技術分野で使用されている液性がんに対する動物モデルの非限定的例として、多発性骨髄腫（例えば、ＤｅＷｅｅｒｄｔ、Ｎａｔｕｒｅ、４８０巻：Ｓ３８～Ｓ３９頁（２０１１年１２月１５日）ｄｏｉ：１０．１０３８／４８０Ｓ３８ａ；２０１１年１２月１４日オンラインで公開；Ｍｉｔｓｉａｄｅｓら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．、２００９年、１５巻：１２１００２１（２００９年）を参照されたい）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（Ｚｕｂｅｒら、Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ．、２００９年４月１日；２３巻（７号）：８７７～８８９頁）が挙げられる。急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）に対する動物モデルは、当業者により、２０年より長く使用されている。固形腫瘍がんに対する多くの例示的動物モデルは、慣用的に使用されており、当業者には周知である。

【０１５０】

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

【０１５１】

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

候群、潰瘍性大腸炎、虚血性発作後の糖尿病および再灌流傷害、血管系ステントに伴う再狭窄の予防、および望ましくない血管新生、例えば、腫瘍成長に伴う血管新生に対するものなどが挙げられる。

【０１５２】

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

【０１５３】

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

【０１５４】

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

【０１５５】

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

【０１５６】

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

【０１５７】

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

【０１５８】

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

【０１５９】

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

【０１６０】

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

【０１６１】

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

【０１６２】

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

【０１６３】

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

【０１６４】

本明細書に記載されているように、少なくとも１つの本開示の化合物または少なくとも１つのこのような化合物を含む医薬組成物は、少なくとも１つの追加の抗がん剤と組み合わせて投与してもよい。化学療法は１種またはそれより多くの化学療法剤を含み得る。例えば、化学療法剤、放射線療法剤、ホスホイノシチド－３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、およびＶＥＧＦの阻害剤は、本明細書に記載されている式（Ｉ）の化合物と組み合わせて使用することができる。ＰＩ３Ｋ阻害剤の非限定的例として、Ｅｘｅｌｉｘｉｓにより「

ＸＬ４９９」と命名された化合物が挙げられる。ＶＥＧＦ阻害剤の非限定的例として、「ｃａｂｏ」と呼ばれる化合物（これまではＸＬ１８４として公知）が挙げられる。他の多くの化学療法剤は有機小分子である。当業者により理解されているように、化学療法はまた、協調的に投与される２種またはそれよりも多くの化学療法用分子の併用を指すこともでき、これを併用化学療法と呼ぶことができる。多くの化学療法薬がオンコロジー技術で使用されており、これらは、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、植物アルカロイドおよびトポイソメラーゼ阻害剤を含む。

【０１６５】

本開示の化合物または少なくとも１つのこのような化合物を含む医薬組成物は、抗がん剤から独立して機能し得、または、例えば、抗がん剤の有効性を増強することにより抗がん剤と協同して機能し得、または逆もまた同様である。したがって、化学療法薬（複数可）および／もしくは放射線療法で処置するおよび／もしくは処置する予定の対象において、造血幹細胞（ＨＳＣ）の生存を増強する（すなわち、生存の可能性を増強、促進、改善し、統計的にまたは生物学的に有意な方式で増強する）ならびに／または維持するための方法であって、それぞれが本明細書に記載されているような少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を投与することを含む方法が本明細書に提供される。一部の実施形態では、対象は、化学療法と放射線療法の両方を受けている、および／または受ける予定である。また、対象において、化学療法薬（複数可）および／または放射線療法に対する、造血幹細胞（ＨＳＣ）の化学感受性および／または放射線感受性をそれぞれ減少させる（すなわち、統計的または生物学的に有意な方式で、減少させる、阻害する、減退させる）ための方法も本明細書に提供される。化学療法および放射線療法の繰り返されるサイクルは、多くの場合、骨髄を回復させ、補充するＨＳＣの能力を減退させるため、本明細書に記載されている糖模倣性化合物は、１回より多くのサイクル、例えば、少なくとも２、３、４回またはそれよりも多くのサイクルの化学療法および／または放射線療法を受ける予定の対象に対して有用であり得る。ＨＳＣは骨髄中に存在し、免疫系および血液を補充するのに必要とされる細胞を産生する。解剖学的に、骨髄は、骨の内皮洞に隣接している血管性ニッチを含む（例えば、Ｋｉｅｌら、Ｃｅｌｌ、１２１巻：１１０９～２１頁（２００５年）；Ｓｕｇｉｙａｍａら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ、２５巻：９７７～８８頁（２００６年）；Ｍｅｎｄｅｚ－Ｆｅｒｒｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ、４６６巻：８２９～３４頁（２０１０年）；Ｂｕｔｌｅｒら、Ｃｅｌｌ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ、６巻：２５１～６４頁（２０１０年）を参照されたい）。さらに、ガレクチン－３は、造血を妨害し、そして骨髄前駆細胞の最終分化を促進することが、最近報告されている（例えば、Ｂｒａｎｄら、Ｃｅｌｌ Ｔｉｓｓｕｅ Ｒｅｓ ３４６巻：４２７～３７頁（２０１１年）を参照されたい）。

【０１６６】

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

【０１６７】

転移すること、内皮細胞に接着すること、または骨髄に浸潤することを防ぐ（すなわち、阻害する、減速させる）ことができるがん細胞（本明細書では腫瘍細胞とも呼ばれる）として、固形腫瘍および液体腫瘍（血液の悪性腫瘍を含む）の細胞が挙げられる。固形腫瘍の例は本明細書に記載されており、直腸結腸がん、肝臓がん、胃がん、肺がん、脳がん、腎臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮がん、子

宮内膜がん、黒色腫、乳がん、および膵臓がんが挙げられる。液体腫瘍は、血液、骨髄、およびリンパ節で生じ、白血病（例えば、ＡＭＬ、ＡＬＬ、ＣＬＬ、およびＣＭＬ）、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、および骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）が挙げられる。本明細書で使用される場合、がん細胞という用語は、成熟したもの、前駆体、およびがん幹細胞を含む。

【０１６８】

骨は、がんが原発性腫瘍の場所を一度離れると浸潤する一般的な場所である。一度がんが骨の中に存在するようになると、がんは頻繁に、個体に対する疼痛の原因となる。加えて、影響を受けた特定の骨が骨髄における血液細胞の産生のための供給源である場合、個体は様々な血液細胞に関連した障害を発症し得る。乳房および前立腺がんは、骨に移動する固形腫瘍の例である。急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および多発性骨髄腫（ＭＭ）は、骨に移動する液体腫瘍の例である。骨に移動するがん細胞は通常、骨髄の骨内膜領域に移動する。一度がん細胞が髄内へ浸潤すると、細胞は静止状態となり、化学療法から保護される。本開示の化合物は、骨髄への播種性がん細胞（ｄｉｓｓｅｍｉｎａｔｅｄ　ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌ）の浸潤を遮断することができる。様々な対象が化合物を用いた処置から恩恵を受けることができる。このような対象の例として、骨に移動する傾向のあるがん種を有する個体であって、腫瘍が依然として局所的であるか、または腫瘍が散在しているが、骨に未だ浸潤していない、またはこのようながん種を有する個体が寛解状態にあるような個体が挙げられる。

【０１６９】

本明細書に記載されているガレクチン－３のアンタゴニスト（例えば、式（Ｉ）の化合物）を使用した処置に応答する可能性が最も高いがん患者集団は、ガレクチン－３の作用機序に基づき特定することができる。例えば、患者は、Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　ＡＲＣＨＩＴＥＣＴガレクチン－３アッセイ（これは、血清または血漿中のガレクチン－３を決定して、心不全患者を適切な処置について階層化するために使用され得る）などの診断アッセイによって、血清または血漿中で検出されるガレクチン－３のレベルに基づいて、処置について決定され得る。

【０１７０】

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

【０１７１】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物を使用する方法は、造血細胞、例えば、造血幹細胞および前駆細胞など、ならびに白血球（顆粒球を含む、例えば、好中球など）を動員するのに有用であり、これらは、式（Ｉ）の化合物の投与を受けた対象から収集され（すなわち、採取、入手する）、後になって、同じ対象（自己ドナー）に戻されるか、または異なる対象（同種異系ドナー）に投与される。造血幹細胞補充および造血幹細胞移植は、本明細書に記載されているようにおよび当技術分野で、いくつかの疾患（がんを含む）を処置するために成功裏に使用されている。例として、幹細胞補充療法または移植は、対象の骨髄除去に続いて行われ、例えば、高用量の化学療法および／または放

射線療法の投与と共に生じる。望ましくは、同種異系ドナーは、十分なＨＬＡ抗原をレシピエント／対象と共有して、レシピエント（すなわち、造血幹細胞移植を受ける対象）における宿主対移植片疾患の危険性を最小化する。ドナー対象（自己または同種異系の）から造血細胞を得ることは、アフェレーシスまたは白血球除去療法で実施される。潜在的ドナーとそのレシピエントのＨＬＡ分類およびアフェレーシスまたは白血球除去療法は臨床的技術において慣用的に実施されている方法である。

【０１７２】

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

【０１７３】

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

【０１７４】

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

【０１７５】

式（Ｉ）の化合物は、造血細胞を動員する１種またはそれより多くの他の薬剤と組み合わせて使用することができる。このような薬剤として、例えば、Ｇ－ＣＳＦ；ＡＭＤ３１００または他のＣＸＣＲ４アンタゴニスト；ＧＲＯ－β（ＣＸＣＬ２）およびＮ末端４－

アミノ短縮型（ＳＢ－２５１３５３）；ＩＬ－８ＳＤＦ－１αペプチド類似体、ＣＴＣＥ－００２１およびＣＴＣＥ－０２１４；ならびにＳＤＦ１類似体、Ｍｅｔ－ＳＤＦ－１β（例えば、Ｐｅｌｕｓ、上記およびその中に引用された参考文献を参照されたい）が挙げられる。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、例えば、式（Ｉ）の化合物の非存在下で必要とされる用量よりも低い用量のＧＣＳＦまたはＡＭＤ３１００の投与を可能にし得る、当技術分野で使用されている他の動員剤と共に投与することができる。別の動員剤（複数可）と組み合わせて式（Ｉ）の化合物を投与するための適当な治療的レジメンは、臨床的技術分野の当業者により容易に決定することができる。

【０１７６】

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

【０１７７】

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

【０１７８】

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

【０１７９】

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

【０１８０】

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

【０１８１】

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

【０１８２】

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

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

【０１８３】

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

【０１８４】

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

【０１８５】

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

【０１８６】

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

【０１８７】

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

【０１８８】

アテローム性動脈硬化性プラークは、安定しているまたは不安定である（すなわち、不安定化しやすい）と特徴づけることができる。不安定なアテローム性動脈硬化性プラーク

は、破壊または断裂されやすいことがあり、これによって、血栓形成性物質（すなわち、血栓）（例えば、コラーゲン）が血液循環へと曝露される。これによって、局所動脈または末端動脈内の血液流入の遮断（虚血）が生じる可能性があり、これは、心血管合併症、例えば、心筋梗塞（ＭＩ）などをもたらし得る。

【０１８９】

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

【０１９０】

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

【０１９１】

一部の実施形態では、対象内の少なくとも１つのアテローム性動脈硬化性プラークの安定性は増加する。アテローム性動脈硬化性プラーク（すなわち、安定した表現型）の安定的特徴の非限定的例として、アテローム性動脈硬化性プラークのより小さなプラークサイズ、壊死性コアサイズ（例えば、壊死性コア領域により測定）の減少（すなわち、低減、減弱、より小さくなる）、およびより厚い線維性被膜が挙げられる（例えば、Ｍｏｏｒｅ　Ｋ．Ｊ．ら、Ｃｅｌｌ、１４５巻：３４１～３５５頁（２０１１年）を参照されたい）。

【０１９２】

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

【０１９３】

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

【０１９４】

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

【０１９５】

一部の実施形態では、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物は、血管形成術、ステント手術、アテローム切除

術、バイパス手術、または他の血管補正技術の後に投与される。

【０１９６】

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

【０１９７】

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

【０１９８】

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

【０１９９】

一部の実施形態では、心臓リモデリングに関連する疾患、障害、または状態の処置のための方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物の有効量、および／または少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【０２００】

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

【０２０１】

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

【０２０２】

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

【０２０３】

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

【０２０４】

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

【０２０５】

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

【０２０６】

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

【０２０７】

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

【０２０８】

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

【０２０９】

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

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

【０２１０】

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

【０２１１】

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

【０２１２】

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

【０２１３】

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

【０２１４】

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

【０２１５】

一部の実施形態では、線維症は、黄斑変性、グレーヴズ病の眼球突出症、増殖性硝子体

網膜症、前嚢白内障、角膜線維症、外科手術に起因する角膜瘢痕、トラベクレクトミーにより誘導される線維症、進行性網膜下線維症、多発性肉芽腫性脈絡網膜炎、広角緑内障線維柱帯切開術（ｗｉｄｅ　ａｎｇｌｅ　ｇｌａｕｃｏｍａ　ｔｒａｂｅｃｕｌｏｔｏｍｙ）に起因する線維症、および他の眼の線維症が挙げられるが、これらに限定されない状態から生じる、眼の線維症である。

【０２１６】

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

【０２１７】

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

【０２１８】

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

【０２１９】

「処置する」および「処置」という用語は、当業者であれば理解しているように、対象の疾患、障害、および／または状態の医学的対応を含む（例えば、Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙを参照されたい）。一般的に、適当な用量および処置レジメンは、本開示の化合物の少なくとも１つを、療法的および／または防止的利益を得るのに十分な量で提供する。療法的処置と防止または予防手段との両方に対して、療法的および／または防止的利益として、例えば、臨床成績の改善が挙げられ、その目的は所望しない生理学的変化もしくは障害を予防もしくは減速もしくは軽くすること、またはこのような障害の拡大もしくは重症度を予防もしくは減速もしくは軽くすることである。本明細書中で論じたように、対象を処置することから得られる有益なまたは所望の臨床結果として、これらに限定されないが、処置すべき疾患、状態、および／もしくは障害から生じるもしくはこれらに伴う症状の寛解、軽くすること、もしくは軽減；症状の発症の低減；生活の質の改善；疾患を患っていない状態の延長（すなわち、それに基づいて疾患の診断がなされる、対象が提示する症状の可能性または傾向を低減させる）；疾患範囲の減退；疾患状態の安定化（すなわち、悪化させない）；疾患進行の遅延もしくは減速；病態の回復もしくは緩和；および寛解（部分的または全部）、（検出可能または検出不能であろうと）；ならびに／または全生存期間が挙げられる。「処置」は対象が処置を受けていなかった場合、予想された生存と比較した延命を含むことができる。

【０２２０】

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

【０２２１】

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

【０２２２】
少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物もまた本明細書に提供されている。一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１つの追加の薬学的に許容される成分をさらに含む。
【０２２３】
医薬組成物では、本開示の化合物いずれか１つもしくはそれより多くは、塩などの薬学的に許容される誘導体の形態で投与することができ、ならびに／またはそれもしくはそれらはまた、単独でおよび／もしくは適当に結合させて、および他の薬学的活性のある化合物と組み合わせて使用することができる。
【０２２４】
有効量または治療有効量とは、単一用量としてまたは一連の用量の一部として対象に投与した場合に少なくとも１つの治療上の効果をもたらすのに有効である、少なくとも１種の本開示の化合物、あるいは、少なくとも１種のそのような化合物を含む医薬組成物の量を指す。最適な用量は一般的に、実験モデルおよび／または治験を使用して決定することができる。本明細書に記載されている治療剤のそれぞれ（予防的利点のために投与した場合を含む）に対する前臨床および臨床研究のデザインおよび実施は、十分に関連技術分野の当業者の範囲内である。治療剤に最適な用量は、対象の体質量、体重、および／または血液量に依存し得る。一般的には、ある用量で存在する、本明細書に記載されているような式（Ｉ）の少なくとも１種の化合物の量は、対象の体重１ｋｇ当たり約０．１ｍｇ～約１００ｍｇの範囲であり得る。有効な治療を提供するのに十分な最小用量が一部の実施形態において使用され得る。対象は一般的に、処置されているかまたは予防されている疾患、障害、および／または状態に対して適切なアッセイを使用して治療上の有効性についてモニターすることができ、このアッセイは当業者にはよく知られており、本明細書に記載されている。対象に投与する化合物のレベルは、対象由来の生物学的流体中、例えば、血液、血液画分（例えば、血清）中、および／または尿中、および／または他の生物学的試料中の化合物（または化合物の代謝物）のレベルを測定することによってモニターすることができる。化合物、またはその代謝物を検出するために当技術分野で実施されているいずれの方法も、治療的レジメンの経過中に化合物のレベルを測定するために使用することができる。
【０２２５】
本明細書に記載されている化合物の用量は、対象の状態、すなわち、疾患の段階、疾患により引き起こされた症状の重症度、全般的な健康状態、ならびに年齢、性別、および体重、ならびに医学的技術分野の当業者には明らかな他の要素に依存し得る。同様に、疾患、障害および／または状態を処置するための治療剤の用量は、医学的技術分野の当業者により理解されているパラメーターに従い決定することができる。
【０２２６】
医薬組成物は、処置すべき疾患、障害および／または状態に対して任意の適当な方式で、医学的技術分野の当業者により決定された通りに投与され得る。適当な用量ならびに投与の適切な継続時間および頻度は、患者の状態，患者の疾患の種類および重症度、活性成分の特定の形態、および投与方法を含めた、本明細書中で論じられたような要素により決定される。一般的に、適当な用量（または有効用量）および処置レジメンは、本明細書に記載されている組成物（複数可）を、治療上および／または予防上の利点（例えば、改善された臨床での転帰、例えば、より頻繁な、完全もしくは部分的な寛解、または疾患を患っていないおよび／もしくは全生存期間の延長、または症状の重症度を低下させること、または上に詳細に記載されている他の利点）を提供するのに十分な量で提供される。
【０２２７】
本明細書に記載されている医薬組成物は、化合物の有効量を効果的に送達するいくつかの経路のうちのいずれか一つにより、それを必要とする対象に投与され得る。適切な投与経路の非限定的な例として、局所的、経口、鼻、髄腔内、経腸、口腔、舌下、経皮的、直腸、経膣、眼内、結膜下、舌下、および非経口投与（これらは、皮下、静脈内、筋肉内、

胸骨内、空洞内、道内（ｉｎｔｒａｍｅａｔａｌ）、および尿道内への注射および／または点滴を含む）などが挙げられる。

【０２２８】

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

【０２２９】

組成物における使用のための、当業者に公知の任意の適切な賦形剤または担体を、本明細書に記載されている組成物において利用することができる。治療的使用のための賦形剤は周知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｇｅｎｎａｒｏ、２１版、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂ．Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ（２００５年））に記載されている。一般的に、賦形剤の種類は、投与形式、ならびに活性成分（複数可）の化学組成に基づいて選択され得る。組成物は、特定の投与形式用に製剤化することができる。非経口投与に対して、医薬組成物は、水、生理食塩水、アルコール、脂肪、ワックス、および緩衝剤をさらに含んでもよい。経口投与に対して、医薬組成物は、例えば、前記の成分、賦形剤および担体の任意のものから選択される少なくとも１種の成分、例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、カオリン、グリセリン、デンプンデキストリン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、グルコース、スクロースおよび炭酸マグネシウムなどをさらに含んでもよい。

【０２３０】

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

【０２３１】

経口製剤に対して、本開示の化合物のうちの少なくとも１種を、単独で、あるいは、錠剤、散剤、顆粒剤および／またはカプセル剤を作製するのに適当な少なくとも１種の添加物、例えば、任意の１種もしくはそれより多くの従来の添加物、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、着色剤、および香味剤と組み合わせて使用することができる。医薬組成物は、胃の環境の低いｐＨからの活性成分の保護および／または腸溶コーティ

ングを提供し得る少なくとも１種の緩衝剤を含むように製剤化され得る。医薬組成物は、経口送達用に、少なくとも１種の香味剤を用いて、例えば、液体、固体もしくは半固体製剤で、および／または腸溶コーティングを用いて、製剤化することができる。

【０２３２】

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

【０２３３】

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

【０２３４】

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

【０２３５】

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

Ｐｈａｒｍ．、１９２巻：１４７～５８頁（１９９９年）において記載されている。

【０２３６】

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

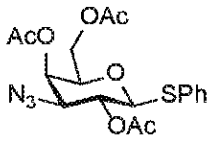
【実施例】

【０２３７】

（実施例１）

化合物１３の合成

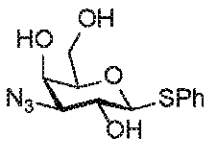
【化４２】



2

化合物２：化合物１（１．５ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解させた。チオフェノール（０．９ｇ、０．８２ｍＬ、８．０４ｍｍｏｌ）を添加し、その後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート（１．７９ｇ、１．４９ｍＬ、１２．０６ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応混合物を室温で２日間撹拌した。この反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液の添加によりクエンチし、分液漏斗に移し、そしてＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２をオフホワイトの固体（１．１ｇ、６５％収率）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{18}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_3$Ｏ$_7$Ｓのｍ／ｚ計算値：４２３．４、実測値４２４．１（Ｍ＋１）；４４６．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化４３】

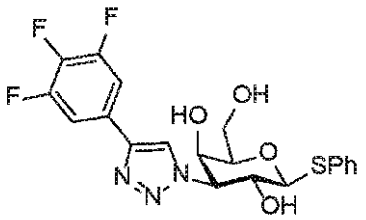


3

【０２３８】

化合物３：化合物２（１．１ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）をメタノール（２５ｍＬ）に室温で溶解させた。ナトリウムメトキシド（０．１ｍＬ、ＭｅＯＨ中２５％溶液）を添加し、そしてこの反応混合物を室温で２時間撹拌した。この反応混合物をアンバーリスト酸性樹脂の添加により中和し、濾過し、そして濃縮して、粗製３を得、これをさらに精製せずに次のステップに使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{12}$Ｈ$_{15}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$Ｓのｍ／ｚ計算値：２９７．３、実測値２９８．１（Ｍ＋１）；３２０．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化４４】

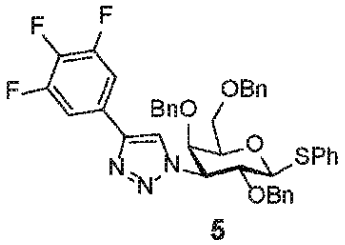


4

【０２３９】

化合物４：粗製化合物３（２．６０ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリフルオロフェニル－１－アセチレン（２．５当量）、ＴＨＰＴＡ（０．１１当量）、および硫酸銅（ＩＩ）（０．１）をメタノール（１５ｍＬ）に室温で溶解させた。水に溶解させたアスコルビン酸ナトリウム（２．４当量）を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じた沈殿物を濾過により集め、ヘキサンおよび水で洗浄し、乾燥させて、化合物４を淡黄色固体（１．２ｇ、２工程で１００％収率）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{20}H_{18}F_3N_3O_4S$のｍ／ｚ計算値：４５３．１、実測値４５４．２（Ｍ＋１）；４７６．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【化４５】

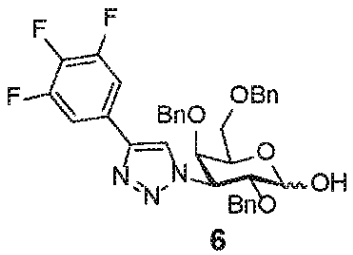


5

【０２４０】

化合物５：化合物４（１．２ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。水素化ナトリウム（６０％油分散体、４７７ｍｇ、１１．９３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を３０分間撹拌した。臭化ベンジル（１．４２ｍＬ、１１．９３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして一晩撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチし、分液漏斗に移し、そしてエーテルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物５（１．８ｇ、９４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{41}H_{36}F_3N_3O_4S$のｍ／ｚ計算値：７２３．２、実測値７２４．３（Ｍ＋１）；７４６．３（Ｍ＋Ｎａ）。

【化４６】



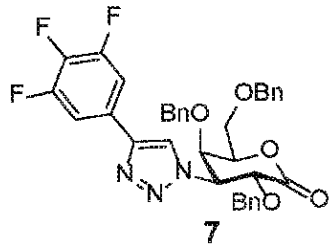
6

【０２４１】

化合物６：化合物５（１．８ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）をアセトン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。トリクロロイソシアヌル酸（６３７ｍ

ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を氷浴上で３時間撹拌した。そのアセトンを減圧中で除去し、そしてその残渣をＤＣＭで希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。その有機相を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物６（１．５ｇ、９５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{35}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_3$Ｎ$_3$Ｏ$_5$のｍ／ｚ計算値：６３１．２、実測値６３２．２（Ｍ＋１）；６５４．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【化４７】

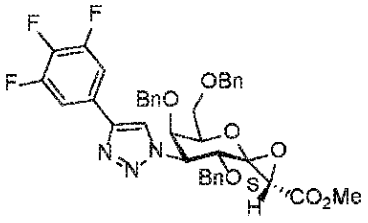


7

【０２４２】

化合物７：化合物６（１．０ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。デス・マーチンペルヨージナン（１．０ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を添加し、そして混合物を室温まで昇温させ、そして一晩撹拌した。この反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液の添加によりクエンチし、分液漏斗に移し、そしてＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物７（５２０ｍｇ、５２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{35}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_3$Ｎ$_3$Ｏ$_5$のｍ／ｚ計算値：６２９．２、実測値６５２．２（Ｍ＋Ｎａ）；６６２．２（Ｍ＋ＭｅＯＨ＋１）；６８４．２（Ｍ＋ＭｅＯＨ＋Ｎａ）。

【化４８】



8

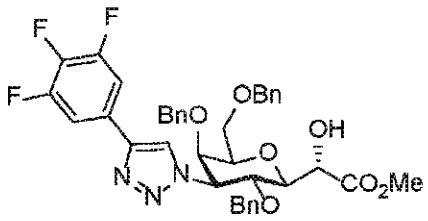
【０２４３】

化合物８：０．５ｍＬのＴＨＦに溶解させたブロモ酢酸メチル（２５３ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を、－７８℃まで冷却したリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．６５ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）に、滴下により添加した。この反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いでＴＨＦ（２．０ｍＬ）に溶解させた化合物７（２６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。この反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液の添加によりクエンチし、そして室温まで温めた。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物８（１８３ｍｇ、６４％収率）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.38 - 7.22 (m, 9H), 7.15 - 7.11 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (dd, J =

9.5, 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ３８Ｈ３４Ｆ３Ｎ３Ｏ７のｍ／ｚ計算値：７０１．２、実測値７０２．３（Ｍ＋１）；７２４．３（Ｍ＋Ｎａ）。

【化４９】



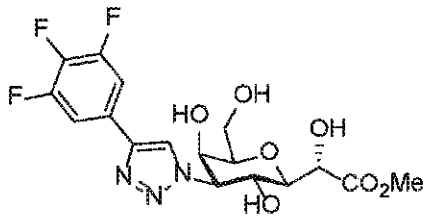
9

【０２４４】

化合物９：化合物８（５．０ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）を減圧下で２回トルエンと共沸し、次いで高真空下で２時間乾燥させた。次いでそれを無水ＣＨ２Ｃｌ２（１２５ｍＬ）に溶解させ、そしてアルゴン雰囲気下で撹拌しながら氷浴上で冷却した。水素化トリブチルスズ（１５．１ｍＬ、５６．１ｍｍｏｌ）を滴下により添加し、そしてこの溶液を氷浴上で２５分間撹拌させた。次いで２０ｍＬの無水ＣＨ２Ｃｌ２に溶解させたトリメチルシリルトリフレート（２．１ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）を、５分間かけて滴下により添加した。この反応物を周囲温度までゆっくりと温め、そして１６時間撹拌した。次いでこの反応混合物をＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。その水相を分離し、そしてＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン中４０％ＥｔＯＡｃの勾配）により精製して、化合物９（２．６５ｇ、４８％）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 8H), 7.16 - 7.06 (m, 7H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 22.6, 11.4 Hz, 3H), 4.41 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 0.24 (s, 9H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ４１Ｈ４４Ｆ３Ｎ３Ｏ７ＳｉＮａのｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：７９８．８７、実測値７９８．２。

【化５０】

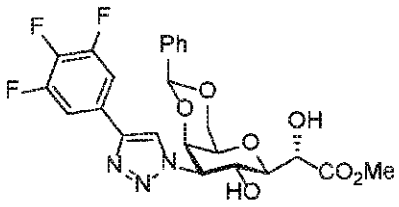


10

【０２４５】

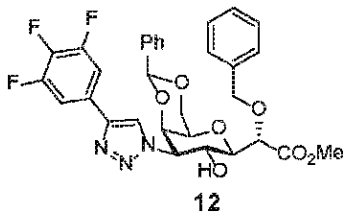
化合物１０：化合物９（２．６５ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）２（０．２７ｇ、２０重量％）を添加した。この混合物を氷浴上で冷却し、そして３０分間撹拌した。トリエチルシラン（２２ｍＬ、１３７ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この溶液を周囲温度までゆっくりと昇温させ、そして１６時間撹拌した。この反応混合物をセライト床で濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュク

ロマトグラフィー（ヘキサン～１００％ＥｔＯＡｃの勾配）により精製して、化合物１０（１．０９ｇ、７３％）を得た。
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 10.8, 9.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 2H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{17}H_{18}F_3N_3O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：４５６．３３、実測値４５６．０。
【化５１】



11

【０２４６】
化合物１１：化合物１０（１．０９ｇ、２．５ｍｍｏｌ）およびＣＳＡ（０．１１５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を無水ＭｅＣＮ（８０ｍＬ）にアルゴン雰囲気下で懸濁させた。ベンズアルデヒドジメチルアセタール（０．４５ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌させ、この時間の間にそれは均質溶液になった。次いでこの反応混合物を数滴のEt_3Nで中和し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨの勾配）によって精製して、化合物１１（９７８ｍｇ、７５％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.84 (s, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 2H), 7.33 (qdt, J = 8.4, 5.6, 2.7 Hz, 5H), 5.51 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 5.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 4.47 (ddd, J = 10.8, 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{22}F_3N_3O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５４４．４３、実測値５４４．１。
【化５２】

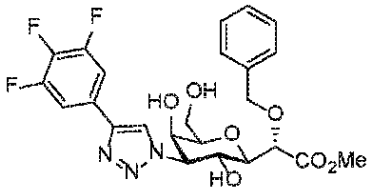


12

【０２４７】
化合物１２：化合物１１（２５．２ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を減圧下で２回トルエンと共沸し、高真空下で２時間乾燥させ、次いで無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。０．５ｍＬの無水ＤＭＦに溶解させた臭化ベンジル（６ｕＬ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物をアルゴン雰囲気下で０℃で３０分間撹拌した。水素化ナトリウム（２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、６０％）を添加し、そしてこの反応物を１６時間撹拌しながら周囲温度まで次第に昇温させた。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移し、そしてH_2O（１０ｍＬ）で洗浄した。その水

相を分離し、そしてＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をH_2O（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2中５％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物１２（６．３ｍｇ、２１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{31}H_{28}F_3N_3O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６３４．５５、実測値６３４．１。

【化５３】



13

【０２４８】

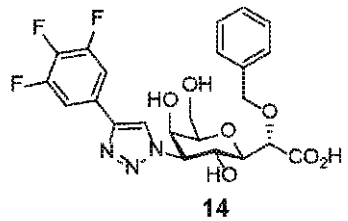
化合物１３：化合物１２（６．３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を、ＣＳＡ（０．２６ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ）を含有する無水ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物をスクリューキャップシンチレーションバイアル中で撹拌しながら７６℃に加熱した。２時間後、０．５ｍＬのＭｅＯＨ中のさらに０．１３ｍｇのＣＳＡを添加した。この反応混合物を７６℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物１３（４．２ｍｇ、８０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 5.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.54 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{24}F_3N_3O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５４６．４５、実測値５４６．０。

（実施例２）

化合物１４の合成

【化５４】



14

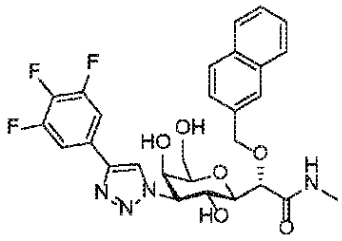
【０２４９】

化合物１４：化合物１３（３．５ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）のメタノール（０．５ｍＬ）中の溶液に、１．０Ｍ　ＮａＯＨ溶液（０．１ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで酸性樹脂で中和し、濾過し、そして濃縮した。その残渣を、Ｃ－８マトリックスを使用する逆相クロマトグラフィーにより精製して、３．０ｍｇの化合物１４（９０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{22}F_3N_3O_7$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５０９．１、実測値５０８．２（Ｍ－Ｈ）。

（実施例３）

化合物１６の合成

【化５５】



16

【０２５０】

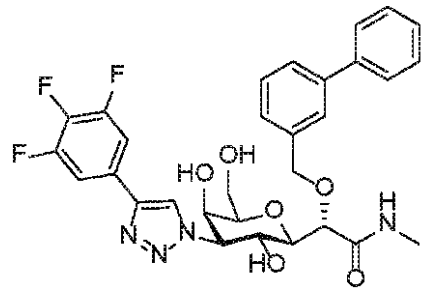
化合物１６：化合物１５（１９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、図１に従って調製）を、スクリューキャップシンチレーションバイアル中のメチルアミンの溶液（２Ｍ　ＴＨＦ、２ｍＬ、４ｍｍｏｌ）に溶解させた。この反応混合物を７６℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を、ＣＳＡ（１ｍｇ、０．００４３ｍｍｏｌ）を含有するＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）に溶解させた。この反応混合物を７６℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～CH_2Cl_2中１５％ＭｅＯＨの勾配）によって精製して、化合物１６（１１．３ｍｇ、２工程で６８％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 3H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 5.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 2H), 4.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{28}H_{27}F_3N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５９５．５２、実測値５９５．１。

（実施例４）

化合物１７の合成

【化５６】



17

【０２５１】

化合物１７（４．３ｍｇ、２工程で２９％）は、図２Ａに従って調製した。

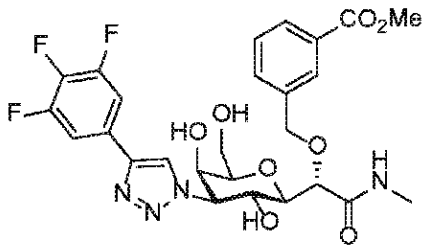
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 4H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 9.4 Hz, 1

H), 4.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{29}F_3N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６２１．５６、実測値６２１．１。

（実施例５）

化合物１８の合成

【化５７】



18

【０２５２】

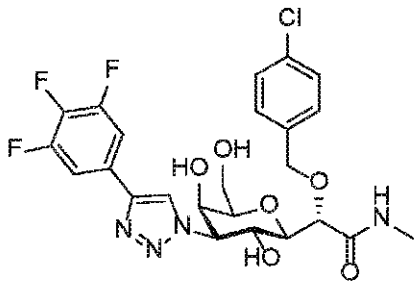
化合物１８（５．６ｍｇ、２工程で５１％）は、図２Ａに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 3H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{26}H_{27}F_3N_4O_8Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６０３．５０、実測値６０３．２。

（実施例６）

化合物１９の合成

【化５８】



19

【０２５３】

化合物１９（８．８ｍｇ、２工程で８１％）は、図２Ａに従って調製した。

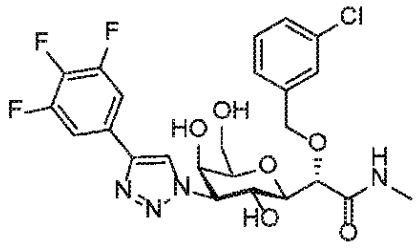
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.73 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 5.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.33 (td, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.64 (d, J = 4.7 Hz, 3H).

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５７９．９１、実測値５７９．１。

（実施例７）

化合物２０の合成

【化５９】



20

【０２５４】

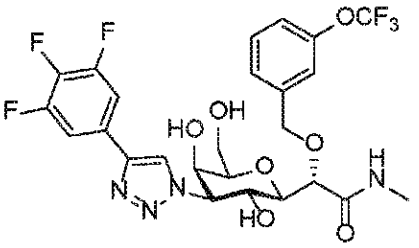
化合物２０（４．６ｍｇ、２工程で７２％）は、図２Ａに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 2H), 7.78 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 5.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.34 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５７９．９１、実測値５７９．１。

（実施例８）

化合物２１の合成

【化６０】



21

【０２５５】

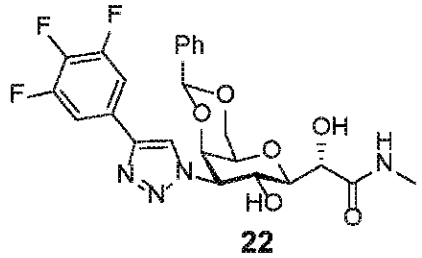
化合物２１（４．９ｍｇ、２工程で９８％）は、図２Ａに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 3H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 5.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 2.64 (d, J = 4.6 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{24}F_6N_4O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６２９．４６、実測値６２９．１。

（実施例９）

化合物２４の合成

【化６１】

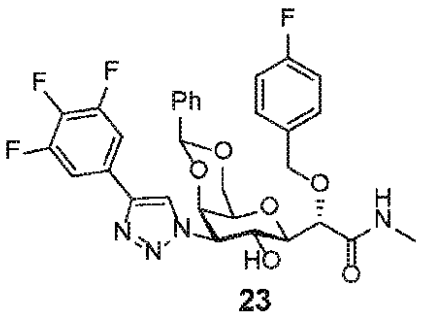


22

【０２５６】

化合物２２：化合物１１（０．１２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、スクリューキャップシンチレーションバイアル中のメチルアミンの溶液（２Ｍ　ＴＨＦ、１２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）に溶解させた。この反応混合物を７６℃で一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨの勾配）によって精製して、化合物２２（１０６ｍｇ、８８％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 5H), 5.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.66 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{23}F_3N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５４３．４５、実測値５４３．１。

【化６２】

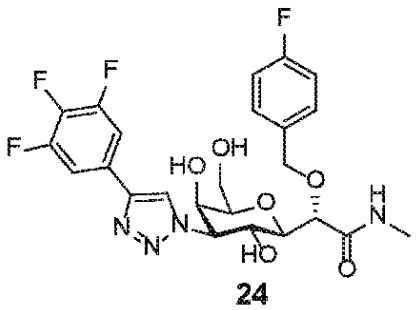


23

【０２５７】

化合物２３：化合物１９（１０．３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を減圧下で２回トルエンと共沸し、次いで高真空下で２時間以上乾燥させた。次いで化合物１９を１ｍＬの無水ＤＭＦに溶解させ、そして氷水浴中、アルゴン雰囲気下で０℃まで冷却した。０．１ｍＬの無水ＤＭＦに溶解させた４－臭化フルオロベンジル（２．４ｕＬ、０．０１９ｍｍｏｌ）をこの反応混合物に添加し、そして０℃で３０分間撹拌させた。ＮａＨ（０．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、６０％）を添加し、そしてこの反応物を周囲温度まで次第に昇温させ、そして１６時間撹拌した。次いでこの反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移し、そしてH_2O（１５ｍＬ）で洗浄した。その水相を分離し、そしてＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。その有機相をプールし、その後H_2O（３×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～CH_2Cl_2中５％ＭｅＯＨの勾配）を介する迅速精製を使用して、その生成物および未反応の出発材料を分離して、化合物２３（５．８ｍｇ、４７％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{31}H_{28}F_4N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６５１．５６、実測値６５１．２）。

【化６３】



24

【０２５８】

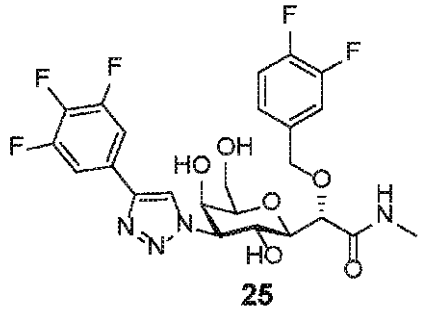
化合物２４：化合物２３を無水ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）に溶解させ、そしてＣＳＡ（１ｍｇ、．００４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をスクリューキャップシンチレーションバイアル中７８℃で一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨの勾配）により精製して、化合物２４（３．３ｍｇ、６６％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.64 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 10.0, 7.7 Hz, 2H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 3H), 4.26 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 2.56 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{24}F_4N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５６３．４５、実測値５６３．４５。

（実施例１０）

化合物２５の合成

【化６４】



25

【０２５９】

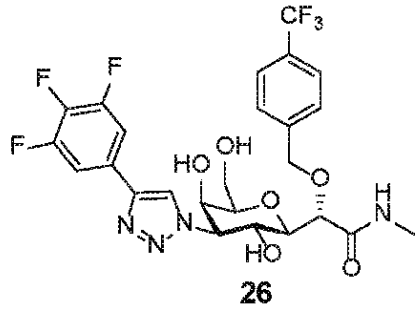
化合物２５（４．５ｍｇ、３工程で３５％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 7.70 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.25 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.57 (d, J = 4.6 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{23}F_5N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５８１．４４、実測値５８１．１。

（実施例１１）

化合物２６の合成

【化６５】



26

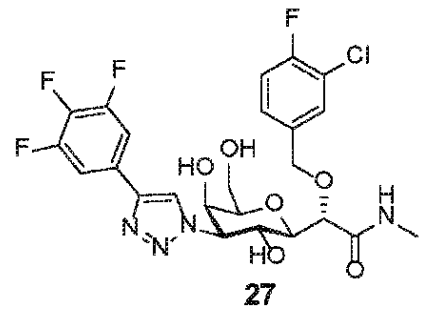
【０２６０】

化合物２６（４．７ｍｇ、３工程で３６％）は、図２Ｂに従って調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 5H), 5.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (td, J = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.6 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{24}F_6N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６１３．４６、実測値６１３．１。

（実施例１２）

化合物２７の合成

【化６６】



27

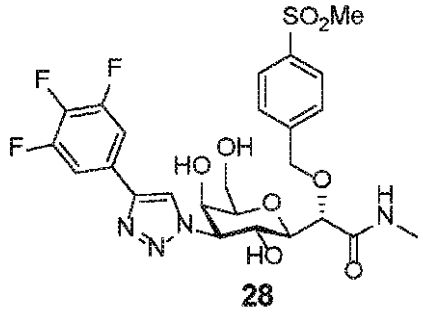
【０２６１】

化合物２７（３．３ｍｇ、３工程で３２％）は、図２Ｂに従って調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.72 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.25 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 2.57 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{23}ClF_4N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５９７．９０、実測値５９７．１。

（実施例１３）

化合物２８の合成

【化６７】



28

【０２６２】

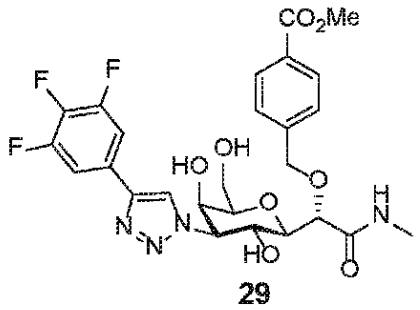
化合物２８（３．８ｍｇ、３工程で２９％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 4H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.58 (d, J = 4.6 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{27}F_3N_4O_8SNa$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６２３．５５、実測値６２３．０。

（実施例１４）

化合物２９の合成

【化６８】



29

【０２６３】

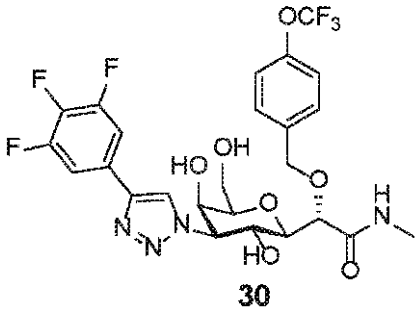
化合物２９（３．４ｍｇ、３工程で２６％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (td, J = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{26}H_{27}F_3N_4O_8Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６０３．５０、実測値６０３．１。

（実施例１５）

化合物３０の合成

【化６９】



30

【０２６４】

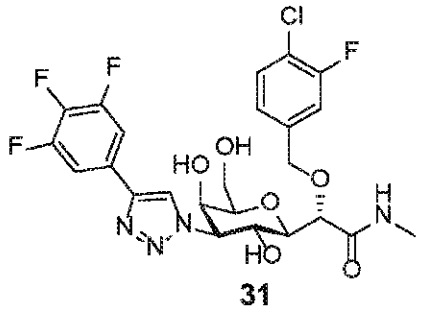
化合物３０（２．８ｍｇ、３工程で２０％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.74 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.64 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{24}F_6N_4O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：６２９．４６、実測値６２９．１。

（実施例１６）

化合物３１の合成

【化７０】



31

【０２６５】

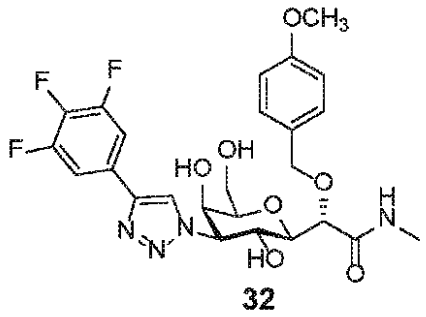
化合物３１（１．３ｍｇ、３工程で１１％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.81 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 5.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.31 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 2.64 (d, J = 4.7 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{23}ClF_4N_4O_6Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５９７．９０、実測値５９７．０。

（実施例１７）

化合物３２の合成

【化７１】



32

【０２６６】

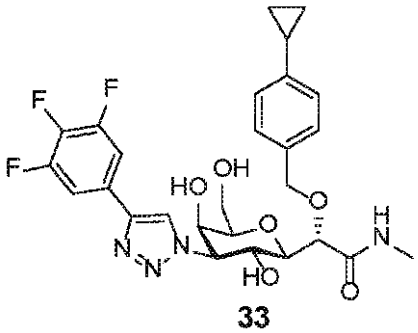
化合物３２（１．５ｍｇ、３工程で１２％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 3H), 4.37 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{27}F_3N_4O_7Na$のｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ）計算値：５７５．４９、実測値５７５．１。

（実施例１８）

化合物３３の合成

【化７２】



33

【０２６７】

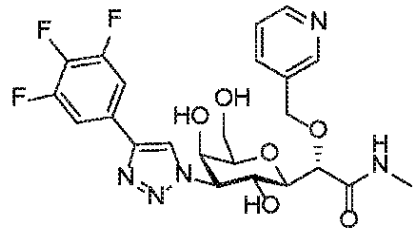
化合物３３（２．３ｍｇ、３工程で２１％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 2.62 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.91 (tt, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 2H), 0.65 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H).ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝５６３．２（Ｍ＋１）。

（実施例１９）

化合物３４の合成

【化７３】



34

【０２６８】

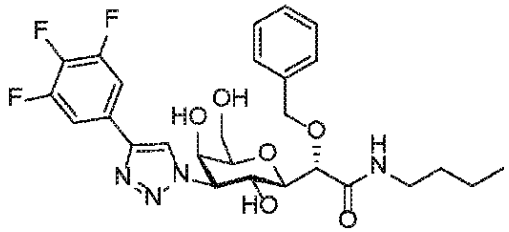
化合物３４（２．１ｍｇ、３工程で１９％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 7.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 3H), 4.34 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 3H), 2.64 (d, J = 5.1 Hz, 3H).

（実施例２０）

化合物２４の合成

【化７４】



35

【０２６９】

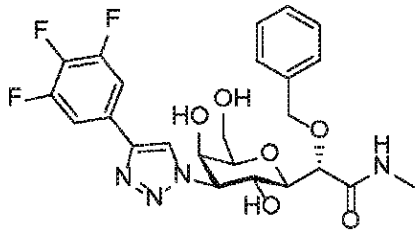
化合物３５（２．１ｍｇ、３工程で１９％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.78 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.63 (t, 1H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 1.37 (dt, J = 12.7, 6.4 Hz, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H).ＬＣ－ＭＳ　ｍ／ｚ＝５６５．２（Ｍ＋１）。

（実施例２１）

化合物３６の合成

【化７５】



36

【０２７０】

化合物３６（２．１ｍｇ、３工程で１９％）は、図２Ｂに従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.51 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 4.84 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52 (dd, J = 10.7, 9.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H) .ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｆ$_3$Ｎ$_4$Ｏ$_6$のｍ／ｚ計算値：５２２．２、実測値５２３．２（Ｍ＋１）。

（実施例２２）

化合物４０および４１の合成

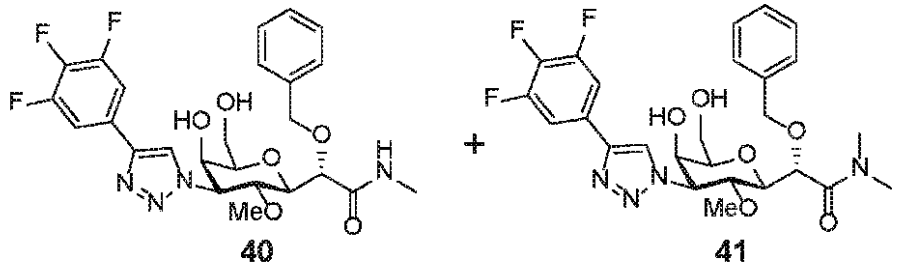
【０２７１】

化合物３８および３９：化合物３７（９５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、図２Ｂに従って調製）およびヨードメタン（２４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。水素化ナトリウム（６０％、７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を氷浴上で３０分間、その後室温で３０分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、そして水で３回洗浄した。その有機相を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物３８および３９の不可分な混合物（５４ｍｇ）を得た。

化合物３８：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{32}$Ｈ$_{31}$Ｆ$_3$Ｎ$_4$Ｏ$_6$のｍ／ｚ計算値：６２４．２、実測値６２５．２（Ｍ＋１）；６４７．２（Ｍ＋Ｎａ）。

化合物３９：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{33}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_3$Ｎ$_4$Ｏ$_6$のｍ／ｚ計算値：６３８．２、実測値６３９．２（Ｍ＋１）；６６１．２（Ｍ＋Ｎａ）。

【化７６】



40 + 41

【０２７２】

化合物４０および４１：化合物３８および３９の混合物（７１ｍｇ）ならびにＣＳＡ（６ｍｇ）をメタノール（２ｍＬ）に溶解させ、そして７０℃で２時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、塩基性樹脂で中和し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４０（３４ｍｇ）および４１（１７ｍｇ）を別個の固体として得た。

化合物４０：^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.67 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 3H)

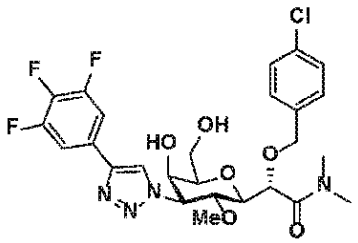
, 4.87 (1H, 溶媒のピークと重なっている), 4.74 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 4.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{25}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{6}$のｍ／ｚ計算値：５３６．２、実測値５３７．２（Ｍ＋１）。

化合物４１：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 5.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (dt, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{6}$のｍ／ｚ計算値：５５０．２、実測値５５１．２（Ｍ＋１）。

（実施例２３）

化合物４２の合成

【化７７】



42

【０２７３】

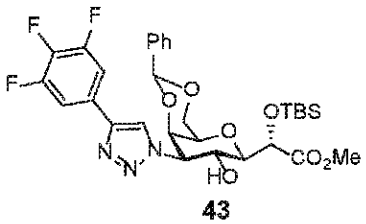
化合物４２：化合物４２は、図３に従って調製した。

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.73 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.92 (1H, 溶媒のピークと重なっている), 4.67 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 8.6, 6.0, 3.2 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{28}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{6}$のｍ／ｚ計算値：５８４．２、実測値５８５．１（Ｍ＋１）。

（実施例２４）

化合物４８の仮想合成

【化７８】

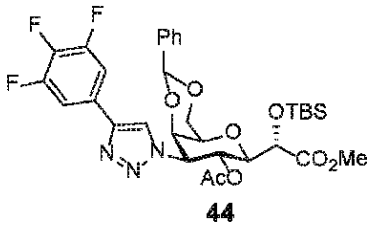


43

【０２７４】

化合物４３：化合物１１をＤＭＦに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。イミダゾール（１．１当量）を添加し、その後、ＴＢＳＣｌ（１．１当量）を添加する。この反応混合物を、完了まで撹拌する。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、そして水で３回洗浄する。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物４３を得る。

【化７９】

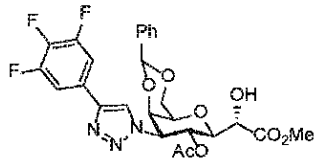


44

【０２７５】

化合物４４：化合物４３をピリジンに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。無水酢酸（２当量）を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで撹拌する。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、そして水で３回洗浄する。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物４４を得る。

【化８０】

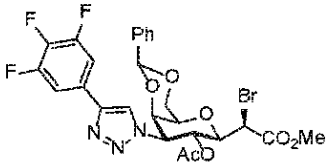


45

【０２７６】

化合物４５：化合物４４をＴＨＦに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。フッ化テトラブチルアンモニウム（１．１当量）を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで撹拌する。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、そして水で３回洗浄する。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物４５を得る。

【化８１】

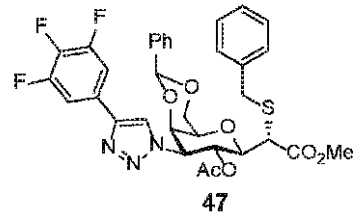


46

【０２７７】

化合物４６：化合物４５をＤＣＭに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。臭化チオニル（１．１当量）を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで撹拌する。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチする。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして酢酸エチルで３回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物４６を得る。

【化８２】

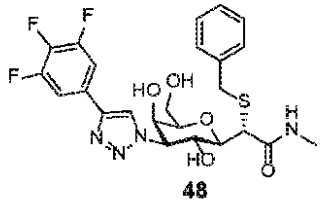


47

【０２７８】

化合物４７：ベンジルチオールをＤＭＦに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。水素化ナトリウム（１．０当量）を添加し、そしてこの反応混合物を３０分間撹拌する。ＤＭＦに溶解させた化合物４６（０．９当量）を添加する。この反応混合物を、完了まで撹拌する。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチする。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして酢酸エチルで３回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物４７を得る。

【化８３】



48

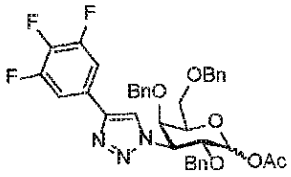
【０２７９】

化合物４８：化合物４７をメチルアミンの溶液（２Ｍ　ＴＨＦ）に溶解させ、一晩還流させる。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を、触媒量のＣＳＡを含有するＭｅＯＨに溶解させる。この反応混合物を一晩還流させる。この反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物４８を得る。

（実施例２５）

化合物５３の仮想合成

【化８４】

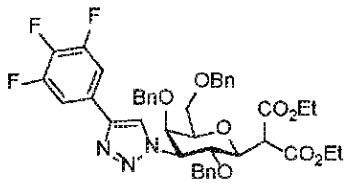


49

【０２８０】

化合物４９：化合物６をピリジンに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。無水酢酸（２当量）を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで撹拌する。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、そして水で３回洗浄する。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、化合物４９を得る。

【化８５】

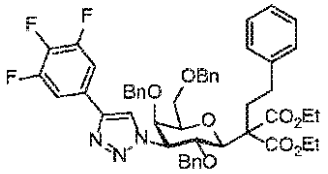


50

【０２８１】

化合物５０：化合物４９をＤＣＭに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。ヨウ化トリメチルシリル（１．１当量）を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで撹拌する。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をＴＨＦに溶解させる。別個のフラスコ中、マロン酸ジエチルをＴＨＦに溶解させ、ＮａＨＭＤＳ（０．９当量）および１５－クラウン－５（０．９当量）を添加する。３０分間撹拌した後、このヨウ化グリコシル溶液を添加し、そしてこの反応混合物を、完了まで撹拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物５０を得る。

【化８６】

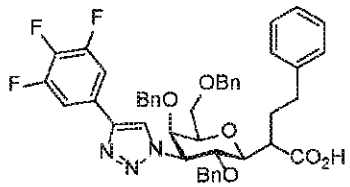


51

【０２８２】

化合物５１：化合物５０をＤＭＦに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。水素化ナトリウム（１．１当量）を添加し、そしてこの混合物を３０分間撹拌する。臭化フェネチル（１．１当量）を添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして完了まで撹拌する。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチし、分液漏斗に移し、そしてエーテルで３回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物５１を得る。

【化８７】

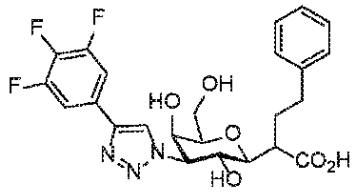


52

【０２８３】

化合物５２：化合物５１をメタノールに溶解させる。水酸化ナトリウム（５当量の１Ｍ水溶液）を添加し、そしてこの反応混合物を室温で完了まで撹拌する。大過剰の酢酸を添加し、そしてこの反応混合物を１００℃で完了まで撹拌する。その溶媒を除去し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物５２を得る。

【化８８】



53

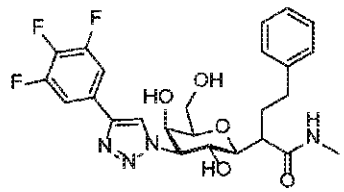
【０２８４】

化合物５３：メタノールに溶解させた化合物５２の溶液に、Ｐｄ／Ｃを添加する。この反応混合物をＰａｒｒ（Paar）シェーカー上で完了まで水素化させる。この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮して、化合物５３を得る。

（実施例２６）

化合物５４の仮想合成

【化８９】



54

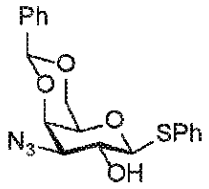
【０２８５】

化合物５４：化合物５３をＤＭＦに溶解させ、そして氷浴上で冷却する。ジイソプロピルエチルアミン（１．５当量）を添加し、その後、ＨＡＴＵを添加する。この反応混合物を１５分間撹拌し、次いでメチルアミン（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．２当量）を添加する。この氷浴を除去し、そしてこの反応混合物を室温で一晩撹拌する。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物５４を得る。

（実施例２７）

化合物６９の合成

【化９０】

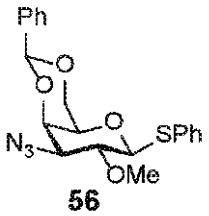


55

【０２８６】

化合物５５：化合物３、ベンズアルデヒドジメチルアセタール、およびカンファースルホン酸をアセトニトリルに室温で溶解させた。この反応混合物を５時間撹拌し、次いでトリエチルアミンの添加によりクエンチした。この反応混合物を濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィーにより分離して、化合物５５を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{19}H_{19}N_3O_4S$のｍ／ｚ計算値：３８５．１、実測値４０８．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化９１】

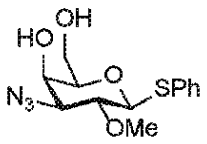


56

【０２８７】

化合物５６：化合物５５（６６３ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのＤＭＦにＡｒ下で溶解させ、そして氷浴上で冷却した。水素化ナトリウム（９０ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１．３当量、６０％油分散体）を添加した。反応混合物を氷浴上で２０分間撹拌した。ヨウ化メチル（０．２１ｍＬ、３．４４ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、そしてこの反応混合物を一晩撹拌して、室温まで昇温させた。この反応混合物を飽和NH_4Clの添加によりクエンチし、酢酸エチルで希釈し、そして分液漏斗に移した。その相を分離し、そしてその有機相を水で２回およびブラインで１回洗浄した。その有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、６７８ｍｇの化合物５６（９９％収率）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{20}H_{21}N_3O_4S$のｍ／ｚ計算値：３９９．１、実測値４２２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化９２】

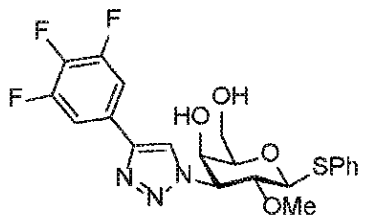


57

【０２８８】

化合物５７：化合物５６（６７８ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を５ｍＬのＭｅＯＨに溶解させた。ＨＣｌ（０．５ｍＬの３Ｍ水溶液）を添加し、そしてこの反応混合物を７０℃で３０分間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、４７３ｍｇの化合物５７（９０％収率）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{13}H_{17}N_3O_4S$のｍ／ｚ計算値：３１１．１、実測値３２４．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化９３】



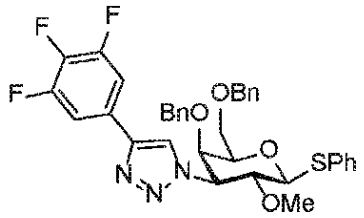
58

【０２８９】

化合物５８：化合物５７（８０９ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリフルオロフェニル－１－アセチレン（２．５当量）、ＴＨＰＴＡ（０．１１当量）、硫酸銅（０．１）を、メタノール（１５ｍＬ）中で合わせた。最小量の水に溶解させたアスコルビン酸ナトリウム（２．４当量）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じた沈殿物を濾過により集め、ヘキサンおよび水で洗浄し、乾燥させて、１．２ｇの化合物５８を淡黄色固体（９９％収率）として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{21}H_{20}F_3N_3O_4S$のｍ／ｚ計算値：４６７．１、実測値４９０．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化９４】

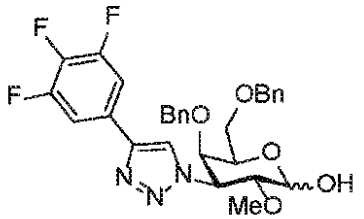


59

【０２９０】

化合物５９：化合物５８（１．２ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。水素化ナトリウム（６０％、４７７ｍｇ、１１．９３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を氷浴上で３０分間撹拌した。臭化ベンジル（１．４２ｍＬ、１１．９３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして一晩撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして分液漏斗に移した。その有機相を飽和NH_4Clで洗浄し、次いで水で洗浄した。その有機相を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１．８ｇの化合物５９（９４％収率）を得た。

【化９５】

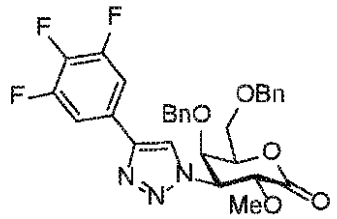


60

【０２９１】

化合物６０：化合物５９（１．８ｇ、２．４９）をアセトン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）に溶解させ、そして０℃まで冷却した。トリクロロイソシアヌル酸（６３７ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を０℃で３時間撹拌した。そのアセトンを減圧中で除去した。得られた水性懸濁液をジクロロメタンで抽出した。その有機相を飽和$NaHCO_3$で洗浄し、次いで濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１．５ｇの化合物６０（９５％収率）を得た。

【化９６】



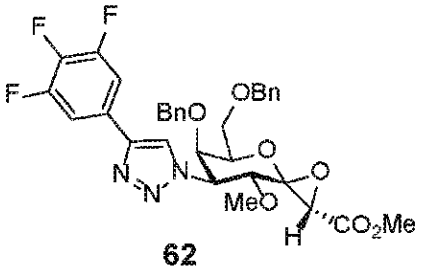
61

【０２９２】

化合物６１：化合物６０（１．０ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。デス・マーチンペルヨージナン（１．０ｇ、２

．３７ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌した。この反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$の添加によりクエンチした。その有機相を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより分離して、化合物６１（５２０ｍｇ、５２％収率）を得た。

【化９７】

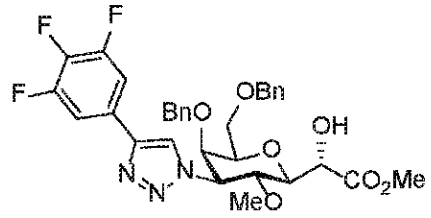


62

【０２９３】

化合物６２：ブロモ酢酸メチル（０．５ｍＬのＴＨＦに溶解させた２５３ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を、－７８℃まで冷却したリチウムビス－トリメチルシリルアミドの溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．６５ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）に滴下により添加した。この反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。化合物６１（２．０ｍＬのＴＨＦ２．０ｍＬに溶解させた２６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。この反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌの添加によりクエンチし、そして室温まで温めた。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機相を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより分離して、１８３ｍｇの化合物６２（６４％収率）を得た。

【化９８】



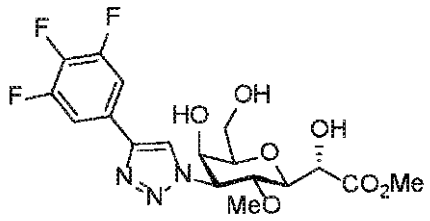
63

【０２９４】

化合物６３：化合物６２（９８０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を減圧下で２回トルエンと共沸し、次いで高真空下で２時間乾燥させた。次いでそれを無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１５ｍＬ）に溶解させ、そしてアルゴン雰囲気下で撹拌しながら氷／アセトン浴上で冷却した。トリエチルシラン（０．９ｍＬ、４．７ｍｍｏｌ）を滴下により添加し、そしてこの溶液を氷浴上で５分間撹拌させた。次いでトリエチルシリルトリフレート（１．０ｍＬ、６．３ｍｍｏｌ）を、５分間かけて滴下により添加した。この反応物を０℃までゆっくりと温め、そして３時間撹拌した。次いでこの反応混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移し、そして飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。その水相を分離し、そしてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン～ヘキサン中４０％ＥｔＯＡｃの勾配）により精製して、７０９ｍｇの化合物６３（７２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{32}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_3$Ｎ$_3$Ｏ$_7$のｍ／ｚ計算値：６２７．２、実測値６５０．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化９９】



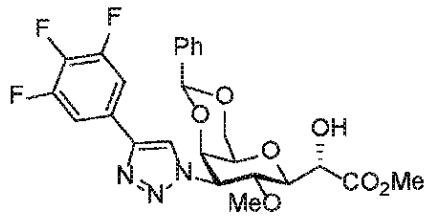
64

【０２９５】

化合物６４：化合物６３（１．１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の溶液に、炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．２２ｇ、２０重量％）を添加した。この混合物を氷浴上で冷却し、そして３０分間撹拌した。トリエチルシラン（１１ｍＬ、７０ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この溶液を周囲温度までゆっくりと昇温させ、１６時間撹拌した。この反応混合物をセライト床で濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン～１００％ＥｔＯＡｃの勾配）により精製して、化合物６４（６７３ｍｇ、８６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{18}H_{20}F_3N_3O_7$のｍ／ｚ計算値：４４７．１、実測値４７０．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化１００】



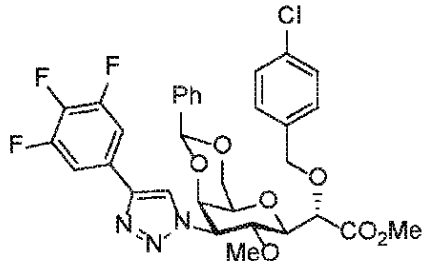
65

【０２９６】

化合物６５：化合物６４（６００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）およびＣＳＡ（６２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を無水ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）にアルゴン雰囲気下で懸濁させた。ベンズアルデヒドジメチルアセタール（０．２２ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌させ、この時間の間にそれは均質溶液になった。次いでこの反応混合物を数滴のＥｔ$_3$Ｎで中和し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン～５０％ＥｔＯＡｃの勾配）によって精製して、化合物６５（５６０ｍｇ、７８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{25}H_{24}F_3N_3O_7$のｍ／ｚ計算値：５３５．２、実測値５５８．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化１０１】



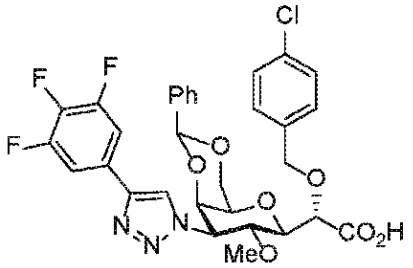
66

【０２９７】

化合物６６：化合物６５（１７０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を減圧下で２回トルエンから共沸し、高真空下で２時間乾燥させ、次いで無水ＴＨＦ（４ｍＬ）に溶解させ、そして氷浴上で冷却した。０．５ｍＬの無水ＴＨＦに溶解させた臭化ベンジル（７８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物をアルゴン雰囲気下で０℃で５分間撹拌した。水素化ナトリウム（１５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、６０％油分散体）を添加し、そしてこの反応物を１６時間撹拌しながら周囲温度まで次第に昇温させた。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移し、そしてH_2O（１０ｍＬ）で洗浄した。その水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン～５０％ＥｔＯＡｃの勾配）によって精製して、化合物６６（１８２ｍｇ、８６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{32}H_{29}ClF_3N_3O_7$のｍ／ｚ計算値：６５９．２、実測値６８２．１（Ｍ＋Ｎａ）。

【化１０２】



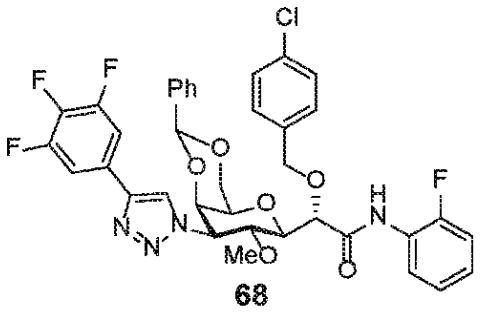
67

【０２９８】

化合物６７：化合物６６（１１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のメタノール（１．８ｍＬ）中の溶液に、水酸化ナトリウム（０．２ｍＬの１．０Ｍ水溶液）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を酸性イオン交換樹脂の添加により中和し、濾過し、そして濃縮して、９９ｍｇの粗製化合物６７を得、これをさらに精製せずに使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{31}H_{27}ClF_3N_3O_7$のｍ／ｚ計算値：６４５．２、実測値６４４．２（Ｍ－Ｈ）。

【化１０３】



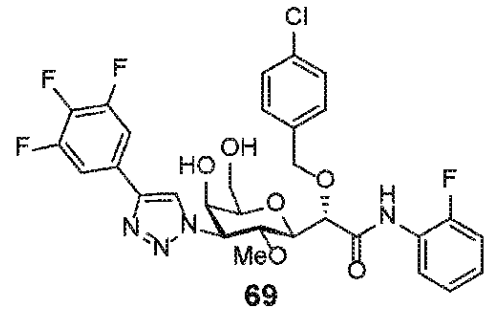
68

【０２９９】

化合物６８：化合物６７（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をＤＭＦに室温で溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン（２４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＨＡＴＵ（３４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、次いで２－フルオロアニリン（１３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、分液漏斗に移し、そして水で洗浄した。その有機相を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製して、２８ｍｇの化合物６８を白色固体（４７％収率）として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{37}H_{31}ClF_4N_4O_6$のｍ／ｚ計算値：７３８．２、実測値７３９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【化１０４】



69

【０３００】

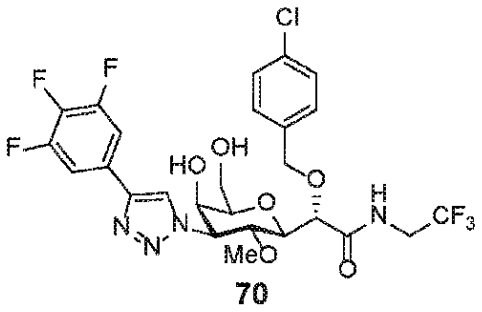
化合物６９：化合物６８（２８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をメタノールに溶解させた。カンファースルホン酸（２ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を７０℃で２時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、塩基性イオン交換樹脂の添加により中和し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１８ｍｇの化合物６９を白色固体（７５％収率）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.01 (m, 3H), 4.90 (dt, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.24 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{27}ClF_4N_4O_6$のｍ／ｚ計算値：６５０．１、実測値６５１．１（Ｍ＋Ｈ）。

（実施例２８）

化合物７０の合成

【化１０５】



70

【０３０１】

化合物７０：化合物７０は、図６に従って調製した。

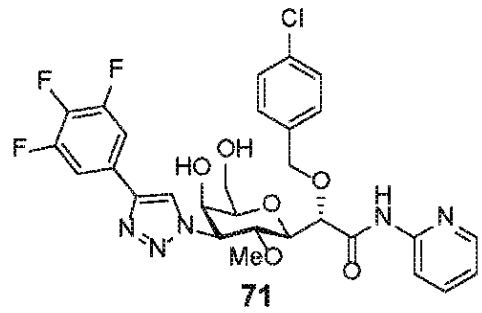
【０３０２】

1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.85 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.02 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 3.77 (dq, J = 17.6, 9.1 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 16.4, 14.7, 7.6 Hz, 4H), 2.87 (d, J = 1.6 Hz, 3H).ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{26}H_{25}ClF_6N_4O_6$のｍ／ｚ計算値：６３８．１、実測値６３７．１（Ｍ－Ｈ）。

（実施例２９）

化合物７１の仮想合成

【化１０６】



71

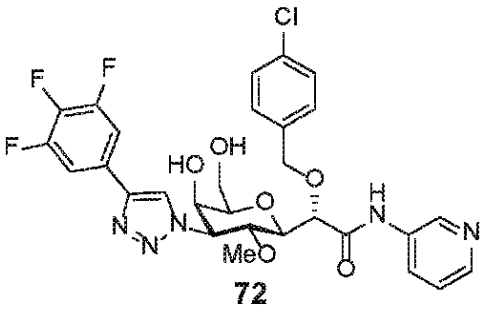
【０３０３】

化合物７１：化合物７１は、２－フルオロアニリンを２－アミノピリジンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。

（実施例３０）

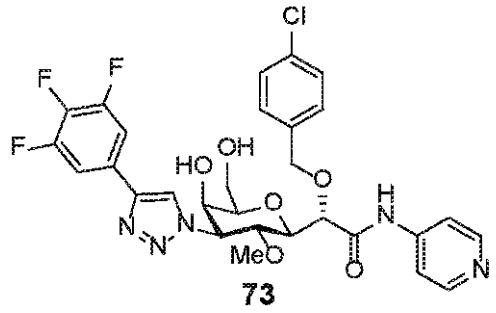
化合物７２の仮想合成

【化１０７】



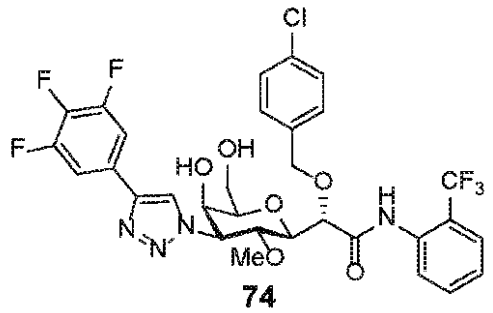
72

【０３０４】
化合物７２：化合物７２は、２－フルオロアニリンを３－アミノピリジンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３１）
化合物７３の仮想合成
【化１０８】



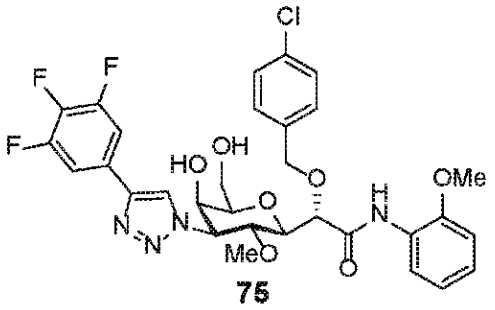
73

【０３０５】
化合物７３：化合物７３は、２－フルオロアニリンを４－アミノピリジンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３２）
化合物７４の仮想合成
【化１０９】



74

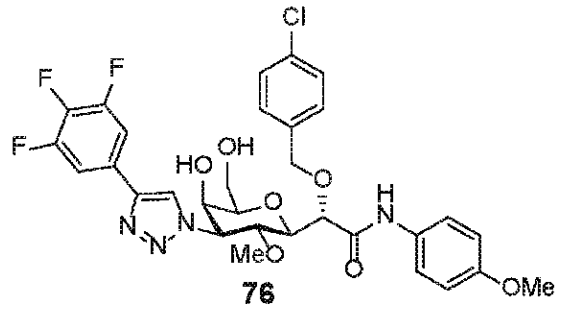
【０３０６】
化合物７４：化合物７４は、２－フルオロアニリンを２－トリフルオロメチルアニリンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３３）
化合物７５の仮想合成
【化１１０】



75

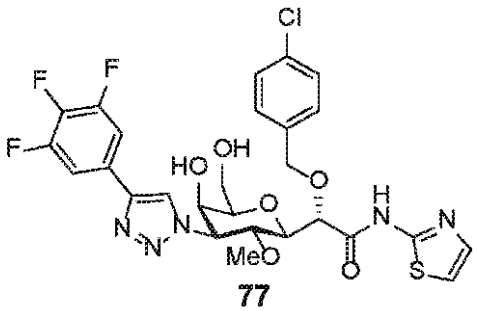
【０３０７】
化合物７５：化合物７５は、２－フルオロアニリンを２－メトキシアニリンで置き換え

ることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３４）
化合物７６の仮想合成
【化１１１】



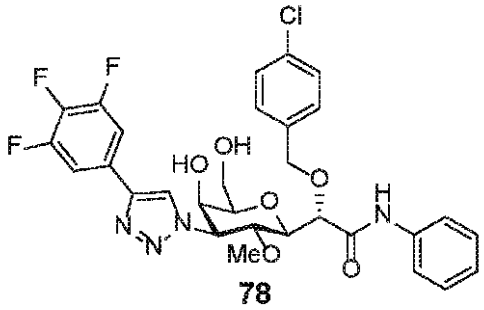
76

【０３０８】
化合物７６：化合物７６は、２－フルオロアニリンを４－メトキシアニリンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３５）
化合物７７の仮想合成
【化１１２】



77

【０３０９】
化合物７７：化合物７７は、２－フルオロアニリンを２－アミノチアゾールで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３６）
化合物７８の仮想合成
【化１１３】

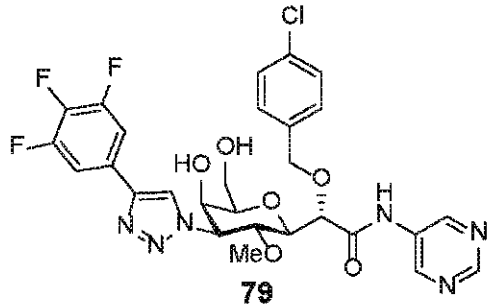


78

【０３１０】
化合物７８：化合物７８は、２－フルオロアニリンをアニリンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。
（実施例３７）

化合物７９の仮想合成

【化１１４】



79

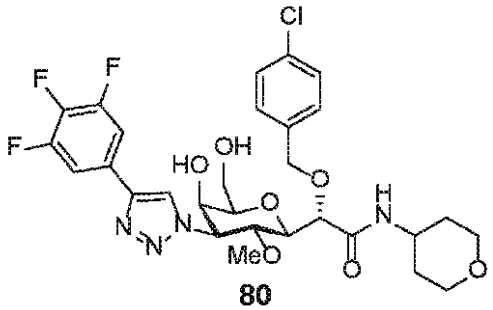
【０３１１】

化合物７９：化合物７９は、２－フルオロアニリンを５－アミノピリミジンで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。

（実施例３８）

化合物８０の仮想合成

【化１１５】



80

【０３１２】

化合物８０：化合物８０は、２－フルオロアニリンを４－アミノピランで置き換えることにより、図６に従って調製することができる。

【０３１３】

実施例３９

ガレクチン－３活性－ＥＬＩＳＡアッセイ

ガレクチン－３アンタゴニストを、ガレクチン－３の、Ｇａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃ炭水化物構造への結合を阻害する能力について評価した。詳細なプロトコルは以下の通りであった。Ｇａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃβ１－３Ｇａｌβ１－４ＧｌｃＮＡｃβ－ＰＡＡ－ビオチンポリマー（Ｇｌｙｃｏｔｅｃｈ、カタログ番号０１－０９６）の１ｕｇ／ｍＬの懸濁物を調製した。このポリマーの１００ｕＬのアリコートを、９６ウェルストレプトアビジンコートプレート（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号ＣＰ００４）のウェルに添加した。１Ｘ　Ｔｒｉｓ緩衝化食塩水（ＴＢＳ、Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｔ５９１２－１０Ｘ）の１００ｕＬのアリコートを、コントロールウェルに添加した。このポリマーを、室温で１．５時間、ストレプトアビジンコートウェルに結合させた。これらのウェルの内容物を廃棄し、そして２００ｕＬの、１％のウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を含有する１Ｘ　ＴＢＳを、各ウェルにブロッキング試薬として添加し、そしてこのプレートを室温で３０分間維持した。これらのウェルを、０．１％のＢＳＡを含有する１Ｘ　ＴＢＳで３回洗浄した。試験化合物の段階希釈物を、別のＶ底プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号３８９７）内で調製した。試験されるべき化合物の最も高濃度のものの７５ｕＬのアリコートを、Ｖ底プレートのカラムの第一のウェルに添加し、次いで１５ｕｌを、６０ｕＬの１Ｘ　ＴＢＳ中に、カラム内の残りのウェルにわたって順次移して、１～５の段階

希釈物を生成した。２ｕｇ／ｍＬのガレクチン－３　ＩＢＬ、カタログ番号ＩＢＡＴＧＰ０４１４）の６０ｕＬのアリコートをこのＶ底プレートの各ウェルに添加した。ガレクチン－３／試験化合物混合物の１００ｕＬのアリコートを、このＶ底プレートから、Ｇａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーを含むアッセイプレート内に移した。このアッセイプレートのコントロールウェルの４つのセットを、二連で、１）Ｇａｌβ１－３ＧｌｃＮＡｃポリマーとガレクチン－３との両方、２）ポリマーもガレクチン－３もなし、３）ガレクチン－３単独でポリマーナシ、または４）ポリマー単独でガレクチン－３なしを含めて調製した。このプレートを室温で１．５時間、穏やかに揺らした。これらのウェルをＴＢＳ／０．１％ＢＳＡで４回洗浄した。ホースラディッシュペルオキシダーゼに結合した抗－ガレクチン－３抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ＤＧＡＬ３０キットから）の１００ｕＬのアリコートを各ウェルに添加し、そしてこのプレートを室温で１時間維持した。これらのウェルをＴＢＳ／０．１％ＢＳＡで４回洗浄した。ＴＭＢ基質溶液の１００ｕＬのアリコートを各ウェルに添加した。このＴＭＢ基質溶液を、ＴＭＢペルオキシダーゼ基質（ＫＰＬ、カタログ番号５１２０－００４８）とペルオキシダーゼ基質溶液Ｂ（ＫＰＬ、カタログ番号５１２０－００３７）との１：１の混合物を作製することにより調製した。このプレートを室温で１０～２０分間維持した。１００ｕＬの１０％リン酸（ＲＩＣＣＡ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．、カタログ番号５８５０－１６）を添加することによって、色の現像を停止させた。４５０ｎｍでの吸光度（A_{450}）を、ＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ　３プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用して測定した。A_{450}対試験化合物濃度のプロット、およびIC_{50}の決定を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６を使用して行った。

【表１】

ガレクチン－３ アンタゴニスト活性

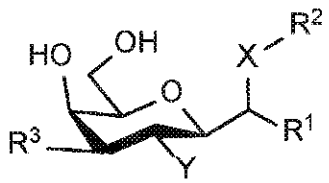
化合物番号	IC50 (μM)
13	3.48
16	0.53
17	2.56
18	0.67
19	0.32
20	1.52
21	1.94
24	1.72
25	1.08
26	0.35
27	2.09
28	0.69
31	0.18
32	2.81
33	1.64
29	4.60
30	4.98
34	0.85
35	>100
36	3.86
40	2.61
41	9.58
42	2.06
69	0.23
70	0.72

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

（項目１）

式（Ｉ）の化合物：

【化１１６】



(I)

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

式中、

R^1は、－ＣＮ、－CH_2ＣＮ、および－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－

ＯＺ^{1}、－ＮＨＯＨ、－ＮＨＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣＮ、および－ＮＺ^{1}Ｚ^{2}基から選択され、ここでＺ^{1}およびＺ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～18}$アリール、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、ここで前記Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～18}$アリールおよびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基は、ハロ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{6～18}$アリール、－ＯＴ^{1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＴ^{1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＴ^{1}Ｔ^{2}、－ＣＮ、－ＳＴ^{1}、Ｓ（Ｏ）Ｔ^{1}、および－ＳＯ$_{2}$Ｔ^{1}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでＴ^{1}およびＴ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、およびＣ$_{1～8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはＴ^{1}およびＴ^{2}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成するか、またはＺ^{1}およびＺ^{2}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～8}$アルケニル、Ｃ$_{2～8}$アルキニル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル、Ｃ$_{2～8}$ハロアルキニル、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6～18}$アリール、Ｃ$_{1～13}$ヘテロアリール、Ｃ$_{7～19}$アリールアルキル、およびＣ$_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここで前記Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～8}$アルケニル、Ｃ$_{2～8}$アルキニル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル、Ｃ$_{2～8}$ハロアルキニル、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル、Ｃ$_{6～18}$アリール、Ｃ$_{1～13}$ヘテロアリール、Ｃ$_{7～19}$アリールアルキル、およびＣ$_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基は、ハロ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{6～18}$アリール、－ＯＺ^{3}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^{3}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{3}Ｚ^{4}、および－ＳＯ$_{2}$Ｚ^{3}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでＺ^{3}およびＺ^{4}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、およびＣ$_{1～8}$ハロアルキル基から選択されるか、またはＺ^{3}およびＺ^{4}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

Ｒ^{3}は、Ｃ$_{6～18}$アリールおよびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、ここで前記Ｃ$_{6～18}$アリールおよびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基は、Ｒ^{4}、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^{5}、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{5}Ｚ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでＲ^{4}は、ハロ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、－ＯＺ^{7}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^{7}、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{7}Ｚ^{8}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されているＣ$_{6～18}$アリール基から独立して選択され、ここでＺ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}およびＺ^{8}は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、ＨおよびＣ$_{1～8}$アルキル基から選択されるか、またはＺ^{5}およびＺ^{6}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し、そして／またはＺ^{7}およびＺ^{8}は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成し；

Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ－、および－Ｎ（Ｒ^{5}）－から選択され、ここでＲ^{5}は、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～8}$アルケニル、Ｃ$_{2～8}$アルキニル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル、およびＣ$_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され；

Ｙは、Ｈ、ハロ、および－ＯＺ^{9}基から選択され、ここでＺ^{9}は、ＨおよびＣ$_{1～8}$アルキル基から選択され；

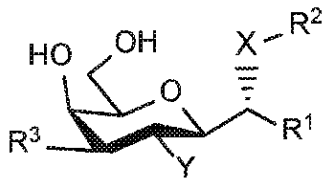
ここでＺ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｚ^{4}、Ｚ^{5}、Ｚ^{6}、Ｚ^{7}、Ｚ^{8}、およびＺ^{9}のそれぞれは、ハロおよび－ＯＲ^{6}基から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここでＲ^{6}は独立して、ＨおよびＣ$_{1～8}$アルキル基から選択される、

少なくとも１つの化合物。

（項目２）

式（ＩＡ）の化合物：

【化１１７】



(IA)

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

（項目３）

式（ＩＡ）の化合物から選択される、項目２に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目４）

R^1が、－ＣＮ、－CH_2ＣＮ、および－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－OZ^1、－ＮＨＯＨ、－$NHOCH_3$、－ＮＨＣＮ、および－NZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1\sim8}$アルキル基から選択されるか、またはZ^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成する、項目１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目５）

R^1が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－OZ^1、－ＮＨＯＨ、－$NHOCH_3$、－ＮＨＣＮ、および－NZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1\sim8}$アルキル基から選択されるか、またはZ^1およびZ^2は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、環を形成する、項目１から４のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目６）

Ｑが、－OZ^1および－NZ^1Z^2基から選択される、項目４または項目５に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目７）

Ｑが、－OZ^1基から選択され、ここでZ^1は、Ｈおよび$C_{1\sim6}$アルキル基から選択される、項目４または項目５に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目８）

R^1が、

【化１１８】



から選択される、項目１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

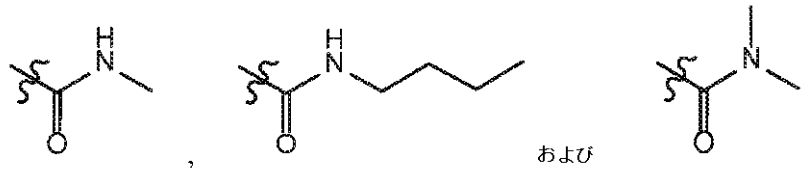
（項目９）

Ｑが、－NZ^1Z^2基から選択され、ここでZ^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈおよび$C_{1\sim6}$アルキル基から選択される、項目４または５に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目１０）

R^1が、

【化１１９】



から選択される、項目１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目１１）

Ｒ[1]が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮＺ[1]Ｚ[2]基から選択され、ここでＺ[1]およびＺ[2]は、同一であっても異なっていてもよく、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～18}$アリール、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される、項目１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

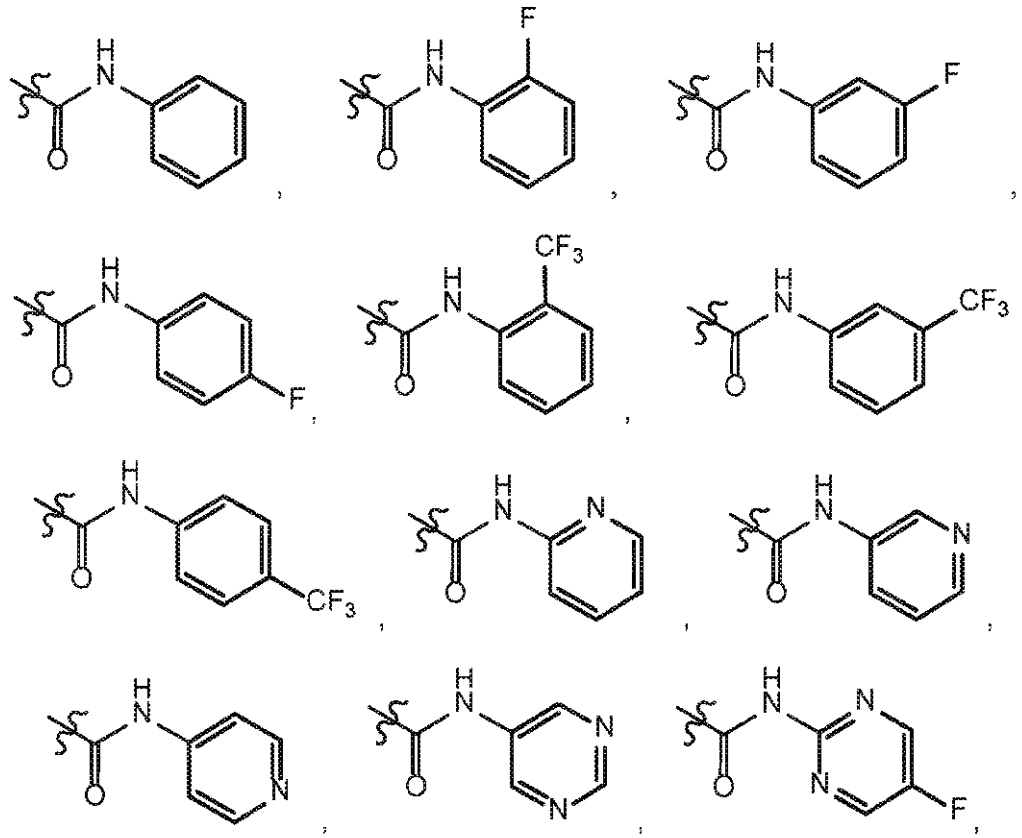
（項目１２）

Ｒ[1]が、－Ｃ（＝Ｏ）Ｑ基から選択され、ここでＱは、－ＮＺ[1]Ｚ[2]基から選択され、ここでＺ[1]は、Ｈであり、Ｚ[2]は、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～18}$アリール、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される、項目１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

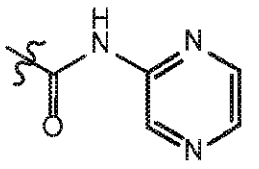
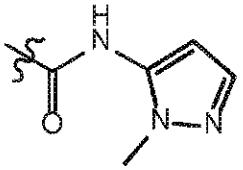
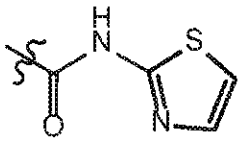
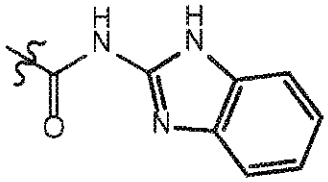
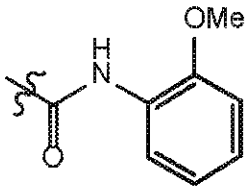
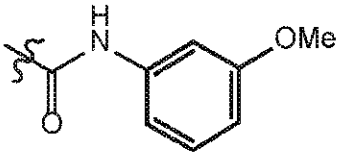
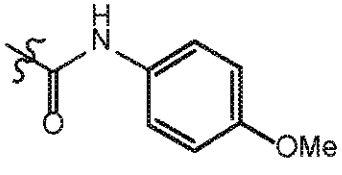
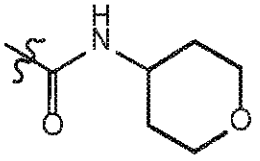
（項目１３）

Ｒ[1]が、

【化１２０】



【化１２１】


,

,

,

,

,

,

,

および

から選択される、項目１から３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目１４）

R^2が、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{4～16}$シクロアルキルアルキル、$C_{7～19}$アリールアルキル、および$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択される、項目１から１３のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目１５）

R^2が、Ｈである、項目１４に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目１６）

R^2が、$C_{1～8}$アルキルおよび$C_{4～16}$シクロアルキルアルキル基から選択される、項目１４に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目１７）

R^2が、Ｍｅおよびシクロプロピルメチルから選択される、項目１４に記載の少なくとも１つの化合物。

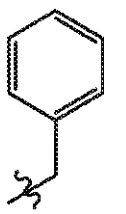
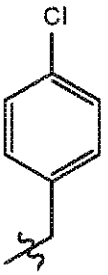
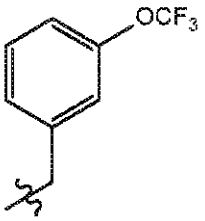
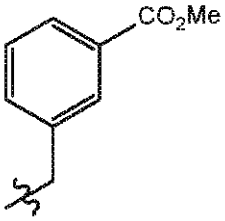
（項目１８）

R^2が、$C_{7～19}$アリールアルキルおよび$C_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基から選択される、項目１４に記載の少なくとも１つの化合物。

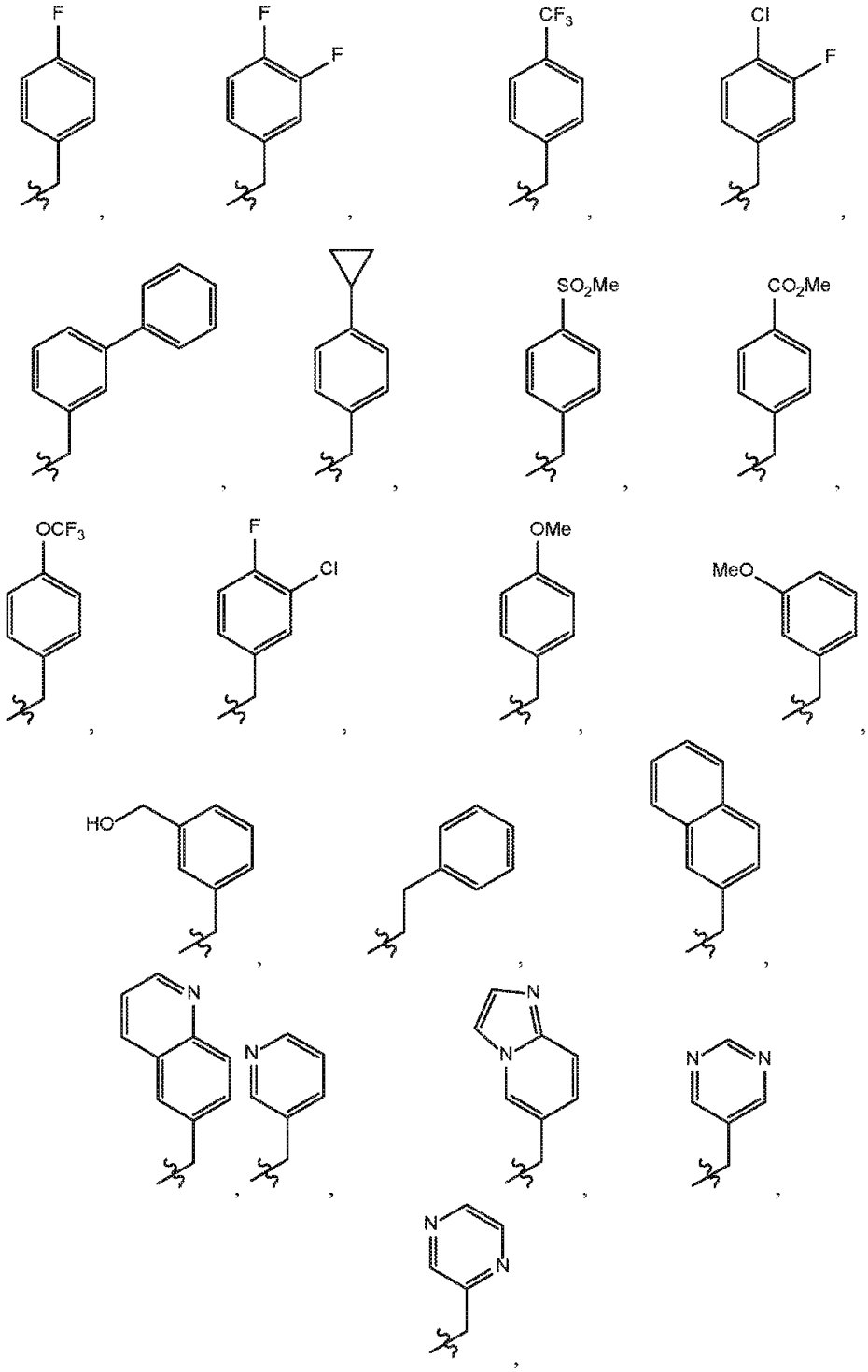
（項目１９）

R^2が、

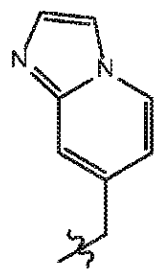
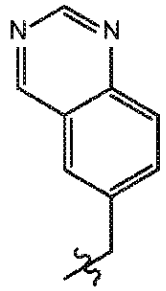
【化１２２】


,

,

,

,

【化１２３】



【化１２４】

、および

から選択される、項目１４に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２０）

Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される、項目１から１９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

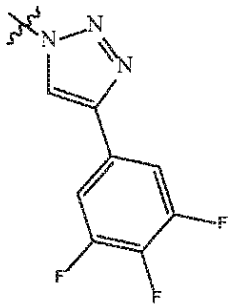
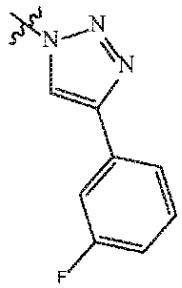
（項目２１）

Ｒ^{3}が、Ｒ^{4}から独立して選択される１つまたはそれより多くの基で置換されているＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択される、項目２０に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２２）

Ｒ^{3}が、

【化１２５】

および

から選択される、項目２０に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２３）

Ｘが、－Ｏ－である、項目１から２２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２４）

Ｘが、－Ｓ－である、項目１から２２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２５）

Ｘが、－Ｃ－である、項目１から２２のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２６）

Ｙが、Ｈである、項目１から２５のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２７）

Ｙが、ハロ基から選択される、項目１から２５のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２８）

Ｙが、フルオロである、項目２７に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目２９）

Ｙが、－ＯＺ^{9}基から選択される、項目１から２５のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目３０）

Ｙが、－ＯＨである、項目２９に記載の少なくとも１つの化合物。

（項目３１）
Ｙが、－ＯＭｅである、項目２９に記載の少なくとも１つの化合物。
（項目３２）
項目１から３１のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの追加の薬学的に許容される成分を含む組成物。
（項目３３）
ガレクチン－３によって媒介される機能の阻害が有用である、少なくとも１種の疾患、障害、および／または状態の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目３４）
少なくとも１種の炎症性疾患、障害、および／または状態の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目３５）
がんの処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目３６）
前記がんが、固形腫瘍がんから選択される、項目３５に記載の方法。
（項目３７）
前記がんが、骨がん、直腸結腸がん、および膵臓がんから選択される、項目３５に記載の方法。
（項目３８）
前記がんが液体腫瘍がんから選択される、項目３５に記載の方法。
（項目３９）
前記がんが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、および多発性骨髄腫から選択される、項目３５に記載の方法。
（項目４０）
がんの処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に（ａ）項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を投与することと、（ｂ）（ｉ）化学療法および（ｉｉ）放射線療法から選択される少なくとも１種の療法を施すこととを含む、方法。
（項目４１）
がん細胞の転移の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目４２）
肝臓、リンパ節、肺、骨、および／または骨髄へのがん細胞の浸潤を阻害するための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目４３）
造血幹細胞の生存を増強させるための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目４４）
前記対象が、がんを有しており、ならびに、化学療法および／または放射線療法を受けたことがある、または受ける予定である、項目４３に記載の方法。
（項目４５）
骨髄から細胞を動員するための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれか

に記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目４６）
前記細胞が、造血細胞および腫瘍細胞から選択される、項目４５に記載の方法。
（項目４７）
血栓症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目４８）
少なくとも１種の心血管疾患またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目４９）
前記少なくとも１種の心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症および心筋梗塞から選択される、項目４８に記載の方法。
（項目５０）
対象において移植された組織の拒否を阻害する方法であって、前記対象が、前記移植された組織のレシピエントであり、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目５１）
移植片対宿主病またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目５２）
病的血管新生の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目５３）
前記病的血管新生が、眼において起こる、項目５２に記載の方法。
（項目５４）
前記病的血管新生が、がんを有する対象において起こる、項目５２に記載の方法。
（項目５５）
てんかん症候群の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目５６）
神経変性の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目５７）
前記神経変性疾患がα－シヌクレイノパチーである、項目５６に記載の方法。
（項目５８）
線維症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
（項目５９）
前記線維症が肺線維症である、項目５８に記載の方法。
（項目６０）
前記線維症が心臓線維症である、項目５８に記載の方法。
（項目６１）

肝障害またはそれに伴う合併症の処置および／または予防のための方法であって、前記方法が、項目１から３１のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

（項目６２）

前記肝障害が非アルコール性脂肪性肝炎である、項目６１に記載の方法。

【図面】

【図１】

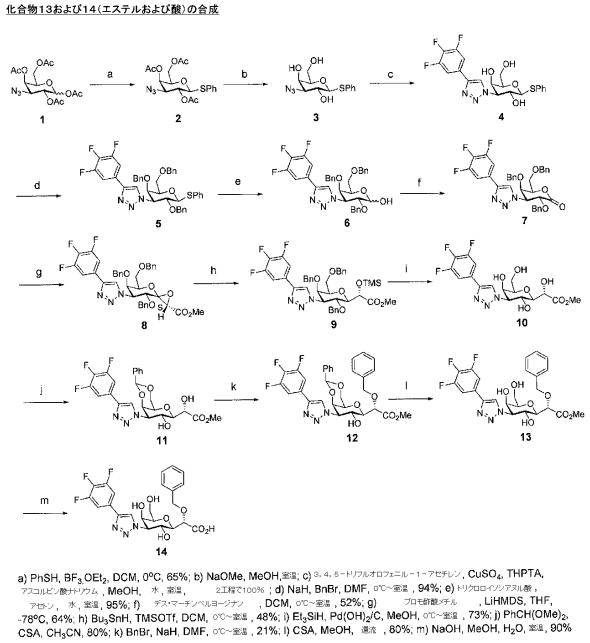


FIG. 1

【図２Ａ】

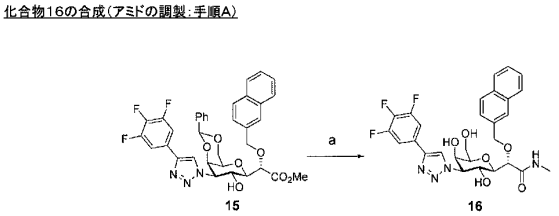


FIG. 2A

【図２Ｂ】

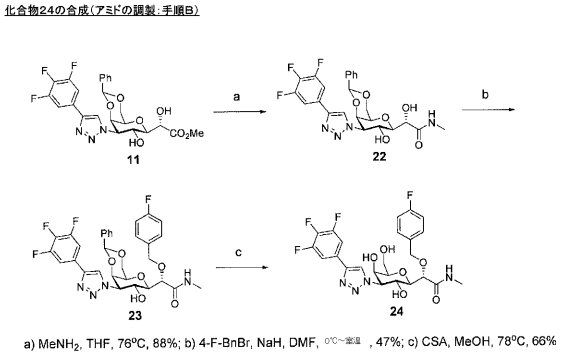


FIG. 2B

【図３】

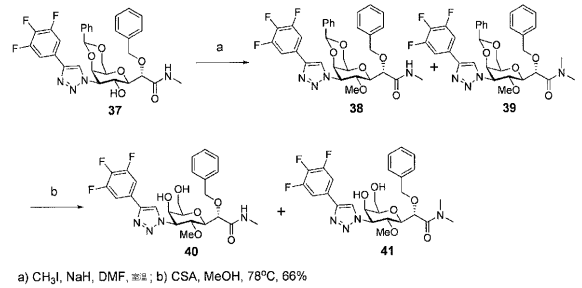


FIG. 3

【図４】

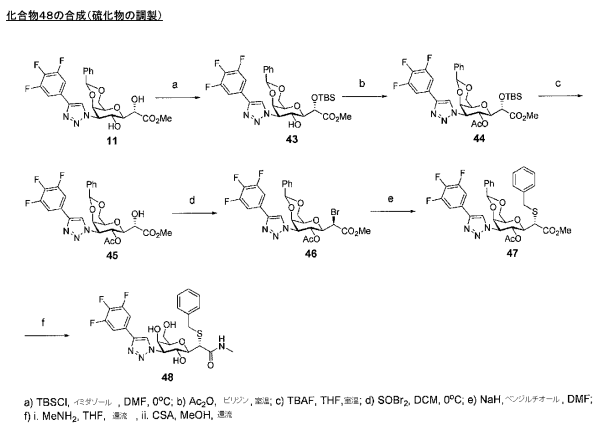


FIG. 4

【図５】

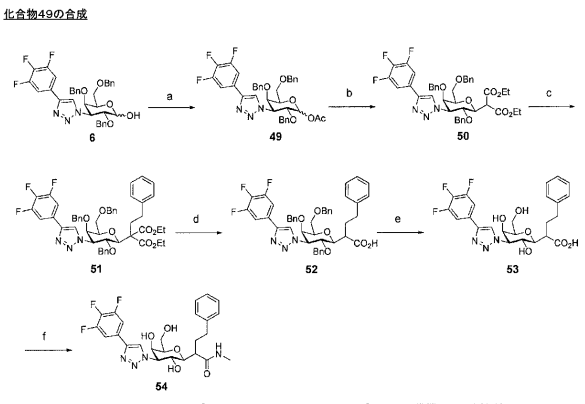


FIG. 5

【図６－１】

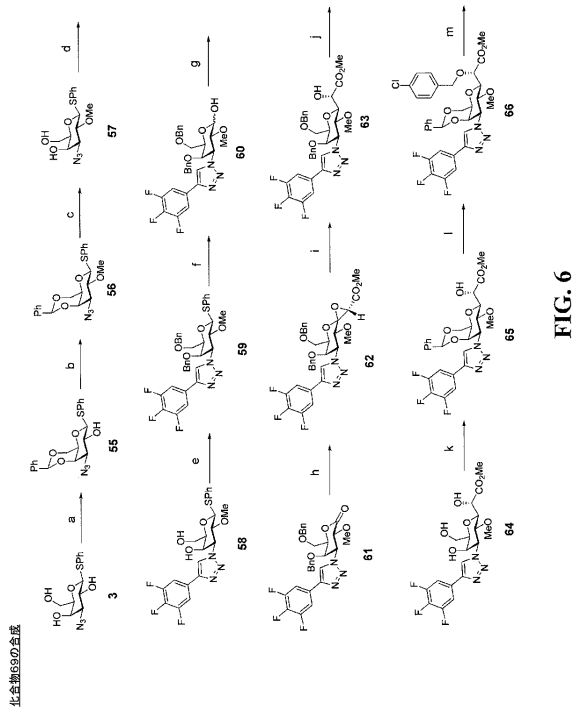


FIG. 6

【図６－２】

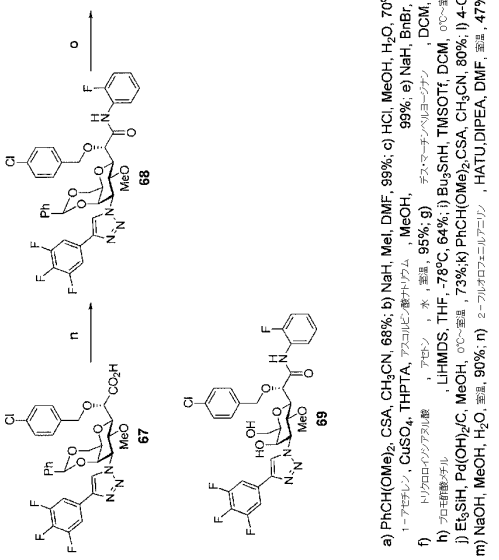


FIG. 6（続き）

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/4439(2006.01)		A61K	31/4439	
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/506	
A61P 1/16(2006.01)		A61P	1/16	
A61P 7/02(2006.01)		A61P	7/02	
A61P 9/00(2006.01)		A61P	9/00	
A61P 9/10(2006.01)		A61P	9/10	
A61P 11/00(2006.01)		A61P	9/10	101
A61P 25/00(2006.01)		A61P	11/00	
A61P 25/08(2006.01)		A61P	25/00	
A61P 27/02(2006.01)		A61P	25/08	
A61P 35/00(2006.01)		A61P	27/02	
A61P 35/02(2006.01)		A61P	35/00	
A61P 37/06(2006.01)		A61P	35/02	
A61P 43/00(2006.01)		A61P	37/06	
		A61P	43/00	111

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 サーカー， アルン ケー.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８７８， ノース ポトマック， ストーンカッター ドライブ １４１１０
(72)発明者 ヴォーラ， ユスフバーイ ユー.
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８７４， ジャーマンタウン， ピナクル ドライブ １２９１０
(72)発明者 ゴーシュ， インドラナト
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８３２， オルネイ， ワックス コーブ ４１０８
(72)発明者 ノギエラ， ジェイソン
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８７４， ジャーマンタウン， クリスタル ヒル サークル ２０７１５ アパートメント エイチ

審査官 中村 政彦

(56)参考文献
特表２０１８－５０３６６０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１７－５１２８２２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１８／０１１０９４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／２０９２５５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／２０９２７６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４０５／００
Ｃ０７Ｄ ４１７／００
Ａ６１Ｋ ３１／００
Ａ６１Ｐ １／００
Ａ６１Ｐ ７／００
Ａ６１Ｐ ９／００
Ａ６１Ｐ １１／００
Ａ６１Ｐ ２５／００
Ａ６１Ｐ ２７／００
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ３７／００
Ａ６１Ｐ ４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）