(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-527411
(P2023-527411A)
(43)公表日　令和5年6月28日(2023.6.28)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ	*31/7008(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7008	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全86頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-573207(P2022-573207)
(86)(22)出願日　令和3年5月28日(2021.5.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年1月23日(2023.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/034773
(87)国際公開番号　WO2021/247396
(87)国際公開日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(31)優先権主張番号　63/032,675
(32)優先日　令和2年5月31日(2020.5.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/060,595
(32)優先日　令和2年8月3日(2020.8.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/063,892
最終頁に続く

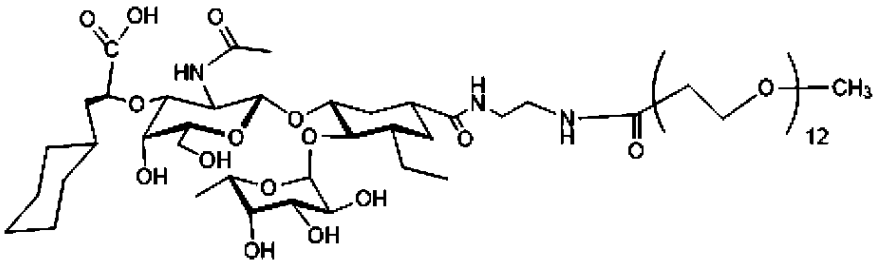
(71)出願人　506167421
グリコミメティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９７０８
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がん細胞の負荷を減少させ、正常な造血を保護するための化合物および方法

(57)【要約】
例えば急性骨髄性白血病などのがんの処置、骨髄における正常な造血の維持の増強、および／または白血病芽球を移動性にすることを、それを必要とする対象において行うための方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法。いくつかの実施形態では、がん患者は再発がん患者である。

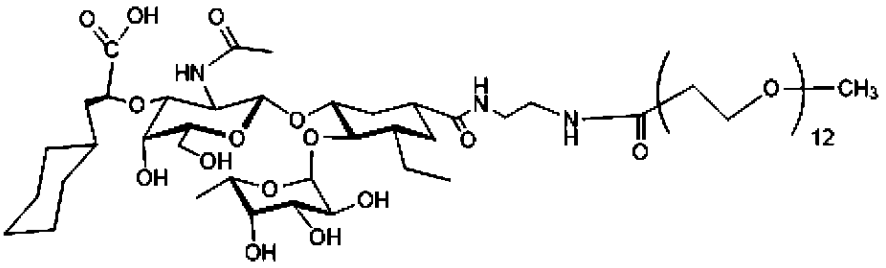
【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを前記対象に投与することを含む方法。
【請求項２】
骨髄における正常な造血の維持の増強を必要とする対象における骨髄における正常な造血の維持を増強する方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを前記対象に投与することを含む方法。
【請求項３】
白血病芽球を移動性にすることを必要とする対象において白血病芽球を移動性にする方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを前記対象に投与することを含む方法。
【請求項４】
前記対象がヒトである、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記対象ががん患者である、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記対象が再発がん患者である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記対象が、化学療法および／または放射線療法を受けているか、受けたことがあるか、または受ける予定である、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記対象が、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、ＭＤＭ２阻害剤、もしくは抗微生物化合物を投与されているか、投与されたことがあるか、または投与される予定である、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記がんが液体がんから選択される、請求項１または４～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記がんが固形がんから選択される、請求項１または４～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記がんが、結腸直腸がん、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、乳がん、膵臓がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、黒色腫、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺腫、精巣胚細胞性腫瘍、および頭頸部扁平上皮癌から選択される、請求項１または４～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記がんがＦＬＴ３変異がんから選択される、請求項１または４～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記がんがＦＬＴ３－ＩＴＤ変異がんから選択される、請求項１または４～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記がんがＡＭＬである、請求項１または４～８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】
前記がんが再発性／難治性ＡＭＬである、請求項１、４～８または１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記がんがＦＬＴ３－ＩＴＤ変異ＡＭＬである、請求項１、４～８、１４または１５のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７】
前記対象が、ＦＬＴ３の１またはそれを超える変異変化を有する、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記変異変化が、ＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン活性化ループ内の内部タンデム重複およびミスセンス変異から選択される、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記対象の芽球細胞が、非がん対象、新たに診断されたがん対象、または患者と同じがんを有する対象から得られた対照試料と比較して、ＦＵＴ７の遺伝子発現レベルが上昇している、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤および少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤および少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤および少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤を前記対象に投与することを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記少なくとも１つの阻害剤が、
【化９６】



およびその薬学的に許容され得る塩から選択される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記少なくとも１つの阻害剤が

【化９７】

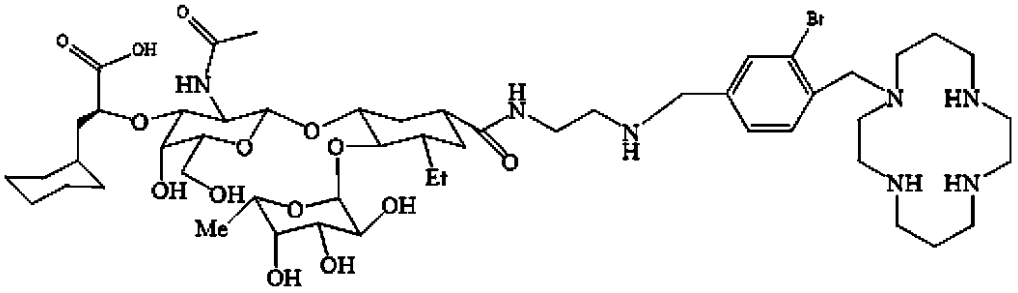


である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】

前記少なくとも１つの阻害剤が、

【化９８】

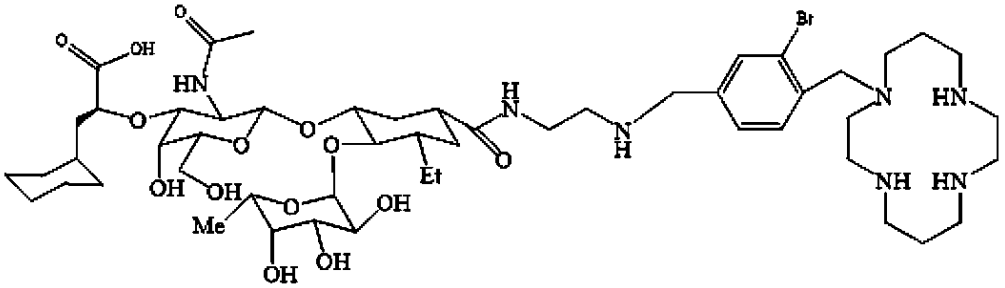


およびその薬学的に許容され得る塩から選択される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】

前記少なくとも１つの阻害剤が

【化９９】



である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

前記方法が、５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇの範囲の用量の前記少なくとも１つの阻害剤を投与することを含む、請求項１～１９または２４～２７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】

前記方法が、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇの固定用量の前記少なくとも１つの阻害剤を投与することを含む、請求項１～１９または２４～２７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

前記方法が、０．５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇの範囲の用量の前記少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤を投与することを含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

前記方法が、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇの固定用量の前記少なくともＦＬＴ３

阻害剤を投与することを含む、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤が、第一世代マルチキナーゼ阻害剤および次世代阻害剤から選択される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤が、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤がソラフェニブである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤がキザルチニブである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０２０年５月３１日に出願された米国仮特許出願第６３／０３２，６７５号、２０２０年８月３日に出願された米国仮特許出願第６３／０６０，５９５号、２０２０年８月１０日に出願された米国仮特許出願第６３／０６３，８９２号、および２０２０年１１月１８日に出願された米国仮特許出願第６３／１９８，８６４号の優先権の利益を主張し、これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
がん（例えば、急性骨髄性白血病など）の処置、骨髄における正常な造血の維持の増強、および／または白血病芽球を移動性にすることを、それを必要とする対象において行うための方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法が、本明細書に開示される。
【背景技術】
【０００３】
セレクチンは、白血球ホーミングにおいてよく特徴付けられた役割を有する細胞接着分子のクラスである。これらの細胞接着分子は、１型膜タンパク質であり、アミノ末端レクチンドメイン、上皮増殖因子（ＥＧＦ）様ドメイン、可変数の補体受容体関連リピート、疎水性ドメインスパン領域および細胞質ドメインから構成される。結合相互作用は、セレクチンのレクチンドメインと様々な炭水化物リガンドとの接触によって媒介されるように見える。
【０００４】
３つの既知のセレクチン、すなわち、Ｅ－セレクチン、Ｐ－セレクチン、およびＬ－セレクチンが存在する。Ｅ－セレクチン（内皮セレクチン）は、毛細血管の内壁を裏打ちする活性化内皮細胞の表面上に発現される膜貫通接着タンパク質である。Ｅ－セレクチンは、炭水化物シアリル－ルイス^{x}（ｓＬｅ^{x}）に結合し、これは特定の白血球（単球および好中球）の表面上に糖タンパク質または糖脂質として提示され、これらの細胞が、周囲の組織が感染または損傷している領域の毛細血管壁に付着するのを助ける。さらに、Ｅ－セレクチンは、多くの腫瘍細胞上に発現するシアリル－ルイス^{a}（ｓＬｅ^{a}）に結合する。Ｐ－セレクチンは、炎症を起こした内皮および血小板上に発現し、ｓＬｅ^{x}およびｓＬｅ^{a}も認識するが、硫酸化チロシンと相互作用する第２の部位をさらに含む。Ｅ－セレクチンおよびＰ－セレクチンの発現は、一般に、毛細血管に隣接する組織が感染または損傷した場合に増加する。Ｌ－セレクチンは白血球上に発現される。
【０００５】

いくつかのがんは、がんが原発部位を越えて移動する前に処置可能である。しかしながら、がんが原発部位を超えて広がると、処置選択肢が制限される場合があり、生存統計が劇的に低下する場合がある。最近の研究は、がん細胞が免疫刺激性であり、セレクチンと相互作用して血管外に出て転移することを示唆している。

【０００６】

推定発生率データに基づいて、最も一般的なタイプのがんには、前立腺がん、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、黒色腫、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫、腎臓がん、甲状腺がん、白血病、子宮内膜がん、および膵臓がんが含まれる。予想される発生率が最も高いがんは前立腺がんである。最も死亡率が高いのは肺がん患者である。金銭的および人的資源の莫大な投資にもかかわらず、結腸直腸がんなどのがんは依然として主要な死因である。実例として、結腸直腸がんは、男性および女性の両方に影響を及ぼすがんの中で、米国におけるがん関連死の第２の主因である。過去数年にわたって、結腸直腸がんを有する５０，０００人を超える患者が毎年死亡している。

【０００７】

４つの最も一般的な血液がんは、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。白血病ならびに血液、骨髄およびリンパ系の他のがんは、小児の１０倍多く成人に罹患する。ただし、白血病は最も一般的な小児がんの１つであり、小児白血病の７５％がＡＬＬである。

【０００８】

急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）は、異常な未成熟白血球の蓄積を特徴とする血液悪性腫瘍である。ＡＭＬの症状として、疲労、息切れ、あざや出血が起こり易い、ならびに感染のリスクの増加を挙げることができる。これは急性型の白血病であり、急速に進行する可能性があり、処置せずに放置した場合、典型的には数週間または数ヶ月以内に命取りになる。ＡＭＬは、成人において最も一般的な白血病である。毎年約４７，０００人の新規症例が診断され、毎年約２３，５００人が白血病で死亡している。ＡＭＬの５年生存率は２７．４％であり、ＡＭＬは米国におけるがん死のおよそ１．８％を占める。急性骨髄性白血病は、急性骨髄白血病とも呼ばれる。

【０００９】

ＡＭＬの第一選択処置は、主にアントラサイクリン／シタラビンの組み合わせによる化学療法からなり、２つの段階、すなわち、誘導療法および寛解後（または地固め）療法に分けられる。誘導療法の目標は、白血病細胞の数を検出不能なレベルまで減少させることによって完全寛解を達成することであり、地固め療法の目標は、検出不可能な残留疾患を排除し、治癒を達成することである。がん細胞内に存在する特定の遺伝子変異は、治療を導くことができるだけでなく、その人がどのくらい長く生存する可能性があるかを決定し得る。

【００１０】

ＡＭＬの発症機序の理解の進歩にもかかわらず、ＡＭＬ患者の短期および長期の転帰は、３０年にわたって変わらないままである（Ｒｏｂｏｚら、２０１２）。診断時の年齢の中央値は６６歳であり、治癒率は１０％未満であり、生存期間の中央値は１年未満である（Ｂｕｒｎｅｔｔら、２０１０）。６０歳未満の患者の７０～８０％が完全寛解を達成するが、ほとんどは最終的に再発し、全生存率は5年でわずか４０～５０％である（Ｆｅｒｎａｎｄｅｚら、２００９、Ｍａｎｄｅｌｌｉら、２００９、Ｒａｖａｎｄｉら、２００６）。再発は、最初の誘導療法を回避し、ＡＭＬの再発を推進する白血病幹細胞に起因して起こると考えられている（Ｄｅａｎら、２００５、Ｇｕａｎら、２００３、Ｋｏｎｏｐｌｅｖａら、２００２）。治療薬の存在下でがん細胞が回避または対処する能力である化学療法抵抗性もまた、治療成功のための重要な課題である。

【００１１】

Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３における内部タンデム重複（ＦＬＴ３－ＩＴＤ）は、成人ＡＭＬ症例の３０％を占め、予後不良をもたらす（Ｎａｋａｏら、１９９６、Ｋｏｔｔａ

ｒｉｄｉｓら、２００３、Ｔｈｉｅｄｅら、２００２）。ソラフェニブのようなＦＬＴ３阻害剤は、末梢血（ＰＢ）において白血病芽球を効率的に排除するが、骨髄（ＢＭ）においては排除しないことが多い（Ｚｈａｎｇら、２００８）。これは、白血病性幹細胞に対するＢＭの保護効果を示唆しており、これは、ＢＭ血管および骨内ニッチにおける内皮細胞（ＥＣ）および間葉系幹細胞（ＭＳＣ）上のＥ－セレクチンおよびＣＸＣＬ１２によって媒介される（Ｃｈｉｅｎら、２０１３、Ｈｏｒａｃｅｋら、２０１３、Ｐｅｌｅｄ ａｎｄ Ｔａｖｏｒ、２０１３年）。

【００１２】

ＦＬＴ３遺伝子に変異を含むＡＭＬ細胞の特徴は、これらのがん細胞の構成的キナーゼ活性化である。ＡＭＬ患者におけるＦＬＴ３－ＩＴＤ変異は、Ｅ－セレクチンの発現と有意に関連している（Ｋｕｐｓａら、２０１６）。具体的には、ＡＭＬ細胞においてＦＬＴ３－ＩＴＤ変異を含む患者におけるより高いＥ－セレクチン発現の相関は、強く有意である（Ｐ＝０．００１０）（Ｋｕｐｓａら、２０１６）。

【００１３】

Ｅ－セレクチンリガンドのグリコシル化遺伝子であるＦＵＴ７の遺伝子発現は、患者のＡＭＬ細胞の表面上のＥ－セレクチンリガンド（シアリルＬｅ^{x}）の発現と相関する。ＦＵＴ７は、Ｅ－セレクチンリガンドの結合活性に必要な末端フコースを付加するフコシルトランスフェラーゼをコードする。ＮＣＩが提供するＴＣＧＡ（がんゲノムアトラス）として知られている、全生存と対になった１５１のデータを含むＡＭＬ患者の公開データベースの分析では、ＦＵＴ７発現によって判定したときに、Ｅ－セレクチンリガンドを発現するＦＬＴ３－ＩＴＤ　ＡＭＬ患者でのみ不良な生存が観察された（参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ国際公開第２０２１／０１１４３５号を参照されたい）。ＦＬＴ３－ＩＴＤ患者におけるＦＵＴ７発現によって確認されるＥ－セレクチンリガンドの発現と生存不良との相関は統計学的に有意であり（Ｐ＝０．０１５）、ＡＭＬ細胞のＥ－セレクチンへの結合が、ＦＬＴ３変異を有するＡＭＬ患者で観察される生存不良に至らせることを示唆する。

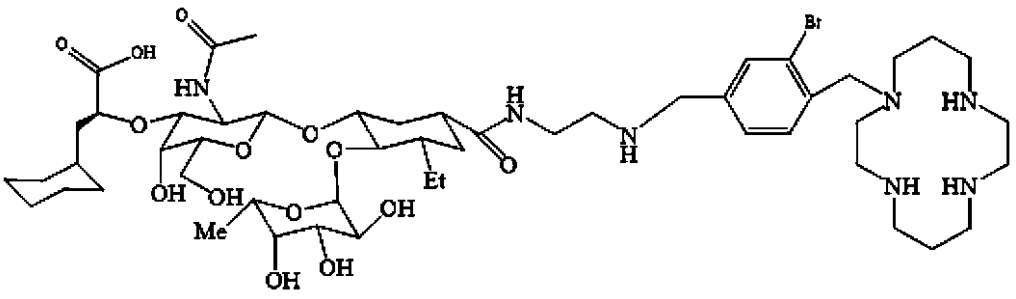
【００１４】

ＢＭに存在するＡＭＬ細胞は、治療剤の細胞傷害性効果から大きな保護を受ける。対照的に、循環白血病細胞は、典型的には、ＢＭニッチに埋め込まれたものと比較してより化学感受性である。ＡＭＬ細胞のＢＭホーミングは、内皮上のＥ－セレクチンに結合するがん細胞上のシアリル化糖タンパク質によるもの、およびＳＤＦ－１／ＣＸＣＬ１２勾配のＣＸＣＲ４媒介センシングによるものをそれぞれ含む、複数の接着性およびケモキネシスの相互作用によって媒介される。多くの点で、ＢＭホーミングシグナルは、白血病と造血幹細胞（ＨＳＣ）との間で共有される。

【００１５】

ＣＸＣＲ４、Ｅ－セレクチンおよび／またはＦＬＴ３のコンビナトリアルターゲティングに有用な化合物としては、化合物Ａ：

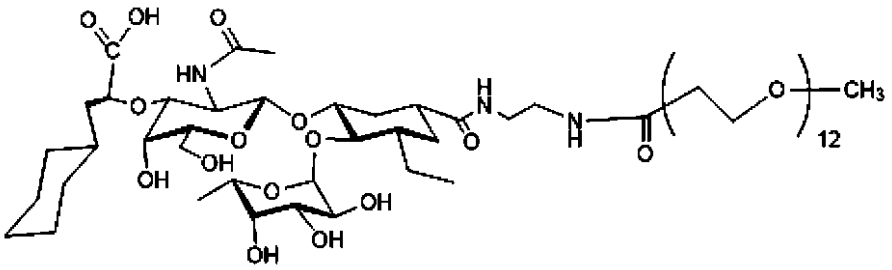
【化１】



化合物 Ａ

および／またはその薬学的に許容され得る塩、ならびに、化合物Ｂ：

【化２】



化合物 B

および／またはその薬学的に許容され得る塩を挙げることができる。

【００１６】

以前の研究は、Ｅ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４を二重Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４アンタゴニスト化合物Ａで標的化すると、ＥＣおよびＭＳＣへの白血病細胞接着が著しく減少し、インビトロでのＦＬＴ３標的化治療中に白血病細胞のＢＭ媒介性保護が排除され、インビボでのＢＭにおいて白血病細胞が効果的に減少したことを示していた（Ｚｈａｎｇら、２０１６）。さらに、化合物Ａをシタラビンおよびダウノルビシンと組み合わせると、ＦＬＴ３変異白血病細胞、ＭＶ４－１１を有するマウスにおいて顕著な生存利益が得られた（Ｚｈａｎｇら、２０１５）。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１７】

ＣＸＣＲ４、Ｅ－セレクチンおよびＦＬＴ３のコンビナトリアルターゲティングは、白血病芽を移動性にすることに有効であり得、ＢＭ媒介性保護を無効にすることによって殺傷を増加させ得る。さらに、このレジメンは、ＢＭにおける正常な造血の維持を増強し得る（図１Ａ）。

【００１８】

以下の説明では、様々な実施形態の完全な理解を提供するために、ある特定の詳細について記載する。しかしながら、当業者は、開示された実施形態がこれらの詳細なしで実施され得ることを理解するであろう。他の例では、実施形態の説明が不必要に不明瞭になるのを避けるために、周知の構造は詳細に図示または説明していない。これらおよび他の実施形態は、以下の詳細な説明および添付の図面を参照することによって明らかになるであろう。

【００１９】

少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤、ならびにＥ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤を使用する処置方法（例えば、がん、例えば、ＡＭＬを処置する方法）への本明細書における言及はまた、

－　がん、例えばＡＭＬなどを処置する方法において使用するための、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤ならびにＥ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤、および／または、

－　がん、例えばＡＭＬなどを処置するための医薬の製造における、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤ならびにＥ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤の使用への言及と解釈されるべきであることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

【図１Ａ】図１Ａは、化合物Ａおよびソラフェニブによる ＣＸＣＲ４、Ｅ－セレクチンお

よびＦＬＴ３のコンビナトリアルターゲティングの潜在的な機構を例示する図である。
【００２１】
【図１Ｂ】図１Ｂは、インビトロで９６時間キザルチニブまたはソラフェニブのいずれかに曝露されたＦＬＴ３－ＩＴＤまたは二重ＦＬＴ３－ＩＴＤ＋ＴＫＤ変異を有するマウス白血病細胞におけるＣＸＣＲ４リガンドおよびＥ－セレクチンリガンドの発現レベルを示すチャートである。
【００２２】
【図１Ｃ】図１Ｃは、インビトロで９６時間キザルチニブまたはＤＭＳＯのいずれかに曝露されたＦＬＴ３－ＩＴＤまたは二重ＦＬＴ３－ＩＴＤ＋ＴＫＤ変異を有するマウス白血病細胞におけるＣＸＣＲ４、ＣＤ１６２およびＣＤ４４の相対的なｍＲＮＡ発現レベルを示すチャートである。
【００２３】
【図２Ａ】図２Ａは、ＦＬＴ３－ＩＴＤまたは二重ＦＬＴ３－ＩＴＤ＋ＴＫＤ変異を有するマウス白血病細胞におけるＥ－セレクチンリガンドＣＤ１６２およびＣＸＣＲ４の発現レベルを示すチャートである。
【００２４】
【図２Ｂ】図２Ｂは、ヒトＦＬＴ３－ＩＴＤ変異ＡＭＬ細胞におけるＥ－セレクチンリガンドＣＤ１６２およびＣＸＣＲ４の発現レベルを示すチャートである。
【００２５】
【図３Ａ】図３Ａは、２０時間の化合物Ｂ、化合物Ａまたはプレリキサフォル処置後のＢＭニッチ成分（Ｅ－セレクチン、ＳＤＦ－１ａ、およびＩ型コラーゲン）への白血病細胞ＭＯＬＭ１４接着に対する効果を示すチャートである。
【００２６】
【図３Ｂ】図３Ｂは、Ｅ－セレクチン阻害剤である化合物ＢまたはＥ－セレクチン／ＣＸＣＲ４阻害剤である化合物Ａによる１６時間の処置後の、ＮＭＳＣ／ＨＵＶＥＣ細胞への白血病細胞移動に対する影響を示すチャートである。
【００２７】
【図３Ｃ】図３Ｃは、Ｅ－セレクチン阻害剤である化合物ＢまたはＥ－セレクチン／ＣＸＣＲ４阻害剤である化合物Ａによる４８時間の処置後のＭＯＬＭ１４細胞におけるソラフェニブ誘導性アポトーシスに対する感受性を示すチャートである。
【００２８】
【図４Ａ】図４Ａは、２５０ｃＧｙの照射後にＦＬＴ３－ＩＴＤ変異ＡＭＬ患者細胞（ｉ．ｖ．）を注射することによるＮＳＧマウスにおけるＰＤＸモデルの確立を示す図である。
【００２９】
【図４Ｂ】図４Ｂは、化合物Ａ単独、ソラフェニブ単独、または組み合わせを投与されたマウスのＫａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ推定生存曲線を示すチャートである。
【００３０】
【図４Ｃ】図４Ｃは、白血病細胞浸潤を評価するための抗ヒトＣＤ４５抗体染色パラフィン切片の免疫蛍光画像を示す図である。
【００３１】
【図４Ｄ】図４Ｄは、化合物Ａ単独、ソラフェニブ単独、または組み合わせを投与されたマウスについて抗ＣＤ４５抗体染色によって測定された白血病細胞浸潤を示すチャートである。
【００３２】
【図５Ａ】図５Ａは、低酸素条件において化合物Ａおよび／またはソラフェニブの存在下で２４時間、ＭＯＬＭ１４細胞をＨＳ－２７Ａ／ＨＥＢＣ－５ｉと共培養した後のヒトサイトカイン抗体アレイによるサイトカイン／ケモカインのプロファイリングを示す図である。
【００３３】

【図５Ｂ】図５Ｂは、低酸素条件において化合物Ａおよび／またはソラフェニブの存在下で２４時間、ＭＯＬＭ１４細胞をＨＳ－２７Ａ／ＨＥＢＣ－５ｉと共培養した後の造血関連サイトカインおよびケモカインのレベルを示す図である。

【００３４】

【図５Ｃ】図５Ｃは、巨核球および骨髄球を評価するために抗マウスＣＤ４１およびＣＤ１３を使用して、Ｈ＆ＥまたはＩＦで染色した５３日間の薬物処置後の骨髄試料の顕微鏡画像を示す図である。

【００３５】

【図５Ｄ】図５Ｄは、造血細胞の半定量的カウントを示すチャートである。エラーバーは、４つのランダムな顕微鏡視野からの平均カウントの標準偏差を示す。

【００３６】

【図６】図６は、ＭＯＬＭ１４移植白血病マウスの骨髄におけるｈＣＤ４５＋細胞のフローサイトメトリー測定を示すチャートである。

【００３７】

【図７】図７は、化合物ＡのＩＶ注入後の骨髄におけるＡＭＬ細胞速度の生体内２光子顕微鏡測定を示すチャートである。ウィスカーは９５％信頼区間を表す。

【００３８】

【図８】図８は、ビヒクル（左）または化合物Ａ（右）の投与４時間後のインビボの頭蓋冠骨髄腔の顕微鏡画像を示す図である。画像には、Ｔ細胞（ｈＣＤ２－ＤｓＲｅｄ）、骨髄細胞（ＣＤ１１ｃ－ＥＹＦＰ）、骨芽細胞（Ｃｏｌ２．３－ＧＦＰ）および骨コラーゲン（ＳＨＧ）の蛍光標識が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【００３９】

定義：

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。参考文献の用語または議論が本開示と矛盾する範囲においては、後者が優先されるものとする。

【００４０】

本明細書における用語が範囲（例えば、$C_{1\sim4}$アルキル）または「～の範囲」として特定されるときはいつでも、その範囲は独立してその範囲の各要素を開示し、含む。非限定的な例としては、$C_{1\sim4}$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。別の非限定的な例として、「ｎは０から２の範囲の整数である」は、独立して、０、１、および２を含む。

【００４１】

本明細書で使用される場合、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、単語の単数形はその単語の複数形も含む。例えば、本明細書で使用される場合、「ａ」または「ａｎ」実体は、１またはそれを超えるその実体を指し、例えば、「ａ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ（化合物）」は、そうでないことを明記しない限り、１またはそれを超える化合物または少なくとも１つの化合物を指す。したがって、「ａ」（または「ａｎ」）、「１またはそれを超える」、および「少なくとも１」という用語は、本明細書では互換的に使用される。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つの$C_{1\sim4}$アルキル基、２つの$C_{1\sim4}$アルキル基などの１またはそれを超える$C_{1\sim4}$アルキル基を指す。

【００４２】

「または」という用語は、特定の文脈がそうでないことを示さない限り、「および／または」を意味する。

【００４３】

「アルキル」という用語は、飽和の直鎖、分枝鎖、および環状（シクロアルキルとしても識別される）の、第一級、第二級、および第三級の炭化水素基を含む。アルキル基の非

限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、アルキル基は必要に応じて置換されていてもよい。置換アルキル基の非限定的な例としては、重水素化アルキル基、例えば、CD_3およびCD_2CD_3が挙げられる。

【００４４】

「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、分岐および環状炭化水素基を含む。アルケニル基の二重結合は、非共役であってもよく、または別の不飽和基と共役していてもよい。アルケニル基の非限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、アルケニル基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００４５】

「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岐炭化水素基を含む。アルキニル基の三重結合は、非共役であってもよく、または別の不飽和基と共役していてもよい。アルキニル基の非限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、アルキニル基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００４６】

「アリール」という用語は、少なくとも６つの炭素原子および少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系基を含む。アリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合環系または架橋環系を含み得る。アリール基の非限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、アリール基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００４７】

「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。

【００４８】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義される少なくとも１つのハロゲンで置換された本明細書で定義されるアルキル基を含む。ハロアルキル基の非限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ハロアルキル基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００４９】

「ハロアルケニル」という用語は、本明細書で定義される少なくとも１つのハロゲンで置換された、本明細書で定義されるアルケニル基を含む。ハロアルケニル基の非限定的な例としては、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たハロアルケニルである。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ハロアルケニル基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００５０】

「ハロアルキニル」という用語は、本明細書で定義される少なくとも１つのハロゲンで置換された、本明細書で定義されるアルキニル基を含む。非限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ハロアルキニル基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００５１】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」という用語は、２から２３個の環炭素原子と、Ｎ、ＯおよびＳからそれぞれ独立して選択される１から８個の環ヘテロ原子とを含む３から２４員の飽和または部分不飽和非芳香族環基を含む。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってよく、縮合環系または架橋環系を含んでいてもよく、部分的または完全に飽和していてもよく、ヘテロシクリル基中の任意の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、ヘテロシクリル基中の任意の窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよい、ヘテロシクリル基である。複素環式環の非限定的な例としては、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニルおよび１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられる。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ヘテロシクリル基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００５２】

「ヘテロアリール」という用語は、１から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から６個の環ヘテロ原子、ならびに少なくとも１つの芳香環を含む、５から１４員の環基を含む。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合または架橋環系を含み得、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよい。非限定的な例としては、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。本明細書で別段の具体的な記載がない限り、ヘテロアリール基は必要に応じて置換されていてもよい。

【００５３】

本明細書で別段の具体的な記載がない限り、置換基は必要に応じて置換されていてもよ

い。

【００５４】

「置換された」という用語は、上記の基のいずれかにおいて、少なくとも１つの水素原子が、例えば、重水素原子；Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩなどのハロゲン原子；水酸基、アルコキシ基およびエステル基などの基における酸素原子；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における硫黄原子；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－オキシド、イミドおよびエナミンなどの基における窒素原子；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におけるケイ素原子；ならびに、様々な他の基における他のヘテロ原子などの非水素原子で置き換えられている状況を含む。「置換された」はまた、上記の基のいずれかにおいて、少なくとも１つの水素原子が、オキソ基、カルボニル基、カルボキシル基およびエステル基における酸素、ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾンおよびニトリルなどの基における窒素などのヘテロ原子へのより高次の結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置き換えられている状況を含む。

【００５５】

「急性骨髄白血病」、「急性骨髄性白血病」、「急性骨髄芽球性白血病」、「急性顆粒球性白血病」および「急性非リンパ性白血病」および「ＡＭＬ」という用語は互換的に使用され、本明細書で使用される場合、骨髄性幹細胞の異常な増殖を特徴とする骨髄のがんを指す。本明細書で使用されるＡＭＬは、限定するものではないが、ＡＭＬの世界保健機関（ＷＨＯ）２０１６分類によって分類されるサブタイプ、例えば、骨髄異形成関連変化を伴うＡＭＬまたは骨髄性肉腫、および、Ｆｒｅｎｃｈ－Ａｍｅｒｉｃａｎ－Ｂｒｉｔｉｓｈ（ＦＡＢ）分類系によって分類されるサブタイプ、例えば、Ｍ０（急性骨髄芽球性白血病、低分化型）またはＭ１（成熟なしの急性骨髄芽球性白血病）（Ｆａｌｉｎｉら、２０１０、Ｌｅｅら、１９８７）などが挙げられる、疾患の任意のまたは全ての既知のサブタイプを指す。

【００５６】

本明細書で使用される場合、患者への化合物の「投与」は、ＡＰＩを患者に導入または送達する任意の経路（例えば、経口送達）を指す。投与には、自己投与および他者による投与が含まれる。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「芽球」および「芽球細胞」という用語は、未分化前駆血液幹細胞を指すために互換的に使用される。本明細書で使用される場合、「芽球数」という用語は、試料中の芽球細胞の数を指す。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「有効量」または「有効用量」は、単回または複数回投与時に、病状に罹患している患者を処置する化合物の量を指す。有効量は、担当診断医が公知の技術を使用し、同様の状況下で得られた結果を観察することによって決定することができる。有効量を決定する際に、限定するものではないが、患者の体格、年齢、および全般的な健康状態；関与する特定の病状、障害、または疾患；病状、障害または疾患の程度または関与または重症度、個々の患者の応答；投与される特定の化合物；投与様式；投与される調製物のバイオアベイラビリティ特性；選択された用量レジメン；併用薬の使用；ならびに他の関連状況などが挙げられるいくつかの要因が主治医によって考慮される。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「Ｅ－セレクチンアンタゴニスト」という用語は、Ｅ－セレクチンのみのアンタゴニスト、ならびにＥ－セレクチンおよびＰ－セレクチンまたはＬ－セレクチンのいずれかのアンタゴニスト、ならびにＥ－セレクチン、Ｐ－セレクチンおよびＬ－セレクチンのアンタゴニストを含む。「Ｅ－セレクチンアンタゴニスト」および「Ｅ－セレクチン阻害剤」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

【００６０】

いくつかの実施形態では、Ｅ－セレクチンアンタゴニストは、Ｅ－セレクチンの活性を阻害するか、または１もしくはそれを超えるＥ－セレクチンリガンドへのＥ－セレクチンの結合を阻害する（これはＥ－セレクチンの生物学的活性を阻害し得る）。

【００６１】

Ｅ－セレクチンアンタゴニストには、本明細書に記載される糖模倣化合物が含まれる。Ｅ－セレクチンアンタゴニストには、Ｅ－セレクチン上の結合部位またはその近傍に結合して、シアリルＬｅ^{a}（ｓＬｅ^{a}）またはシアリルＬｅ^{x}（ｓＬｅ^{x}）とのＥ－セレクチン相互作用を阻害する抗体、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体、およびアプタマーも含まれる。

【００６２】

開示される方法に適したＥ－セレクチンアンタゴニスト（例えば、化合物および組成物）に関するさらなる開示は、２０１６年２月９日に発行された米国特許第９，２５４，３２２号および２０１６年１１月８日に発行された米国特許第９，４８６，４９７号に見出すことができ、これらは参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、Ｅ－セレクチンアンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる、２０１５年８月１８日に発行された米国特許第９，１０９，００２号に開示されているＥ－セレクチンアンタゴニストから選択される。いくつかの実施形態では、Ｅ－セレクチンアンタゴニストは、参照により本明細書に組み込まれる、２０１３年４月２日に発行された米国特許第８，４１０，０６６号および２０１９年１２月３１日に発行された米国特許第１０，５１９，１８１号に開示されているヘテロ二機能アンタゴニストから選択される。開示された方法および化合物に適したＥ－セレクチンアンタゴニストに関するさらなる開示は、参照により本明細書に組み込まれる、２０１９年８月１日に公開された米国特許出願公開第ＵＳ２０１９／０２３３４５８号、２０１９年７月４日に公開された国際公開第２０１９／１３３８７８号、２０２０年７月２日に公開された国際公開第２０２０／１３９９６２号、２０２０年１０月２９日に公開された国際公開第２０２０／２１９４１９号、および２０２０年１０月２９日に公開された国際公開第２０２０／２１９４１７号に見出すことができる。

【００６３】

いくつかの実施形態では、開示される方法に適したＥ－セレクチンアンタゴニストには、汎セレクチンアンタゴニストが含まれる。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「ＣＸＣＲ４受容体阻害剤」および「ＣＸＣＲ４ケモカイン受容体阻害剤」は互換的に使用され、薬剤がケモカインＳＤＦ－ＩのＳＤＦ－Ｉリガンドへの結合を阻害する（例えば、ＳＤＦ－ＩのＣＸＣＲ４への結合を防止する）ことを意味する。そのような阻害剤は、典型的には、間質由来因子－１（ＳＤＦ－１）のＣＸＣＲ４受容体への結合を妨げる。ＣＸＣＲ４ケモカイン受容体阻害剤の非限定的な例としては、ＡＭＤ－３１００（Ｈｅｎｄｒｉｘら、２０００）、ＡＬＸ４０－４Ｃ（Ｄｏｒａｎｚら、２００１）、およびＴ１３４（Ａｒａｋａｋｉら、１９９９）が挙げられる。これらの例としては、有機小分子およびＴ２２ペプチドなどのアミノ酸系分子が挙げられる。ＡＭＤ－３１００はビシクラムである。２つのシクラム環の各々は、メチレン基を介して同じフェニル環（各シクラム環は他方に対してパラである）に結合している。

【００６５】

いくつかの実施形態では、ＣＸＣＲ４受容体阻害剤は、ペプチド、ジケトピペラジン模倣物、ビシクラム、テトラヒドロキノリン、チアゾリルイソチオ尿素誘導体、およびベンゾジアゼピンから選択され得る。いくつかの実施形態では、ＣＸＣＲ４受容体阻害剤は、ＡＭＤ－３１００、ＡＬＸ４０－４Ｃ、Ｔ１３４、およびＴ２２ペプチドから選択され得る。

【００６６】

Ｅ－セレクチンおよびセレクチン阻害剤－リンカー－ＣＸＣＲ４ケモカイン受容体阻害剤を含むＣＸＣＲ４ケモカイン受容体の阻害のためのヘテロ二機能化合物も当技術分

野で公知である。非限定的な例は、例えば、米国特許第８，４１０，０６６号に開示されている。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「［Ｘ］およびその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの化合物のｍｇ」の表現で表される量は、遊離塩基および／または［Ｘ］の１またはそれを超える薬学的に許容され得る塩の形態で存在する［Ｘ］の遊離塩基の総重量に基づく。当業者は、本明細書に記載される化合物の１日投与量および個々の用量に等しい薬学的に許容され得る誘導体（例えば、薬学的に許容され得る塩）の量を理解するであろう。すなわち、例えば、１６００ｍｇの化合物Ａの固定された１日用量の上記開示を考える場合、当業者は、化合物Ａの薬学的に許容され得る塩の等価な固定された１日用量を求める方法を理解するであろう。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「増加する」という用語は、少なくとも１％正に変化することを指し、限定するものではないが、少なくとも５％（例えば、５％）正に変化すること、少なくとも１０％（例えば、１０％）正に変化すること、少なくとも２５％（例えば、２５％）正に変化すること、少なくとも３０％（例えば、３０％）正に変化すること、少なくとも５０％（例えば、５０％）正に変化すること、少なくとも７５％（例えば、７５％）正に変化すること、または、１００％正に変化すること、５％から１０％正に変化すること、５％から１５％正に変化すること、５％から２５％正に変化することなどが挙げられる。

【００６９】

本明細書で使用される場合、「調節する」という用語は、正または負に変化することを指す。調節の非限定的な例としては、少なくとも１％（例えば、１％）の変化、少なくとも２％（例えば、２％）の変化、少なくとも５％（例えば、５％）の変化、少なくとも１０％（例えば、１０％）の変化、少なくとも２５％（例えば、２５％）の変化、少なくとも５０％（例えば、５０％）の変化、少なくとも７５％（例えば、７５％）の変化、１００％の変化、５％から１０％の変化、５％から１５％の変化、５％から２５％の変化などが挙げられる。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「患者」および「対象」という用語は互換的に使用される。いくつかの実施形態では、患者または対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、患者または対象はヒトである。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、少なくとも１つの活性医薬成分と、少なくとも１つの薬学的に許容され得る添加剤との混合物または組み合わせを指す。医薬組成物は、医療分野の当業者によって決定されるように、処置される疾患または障害に適切な任意の様式で投与され得る。適切な用量ならびに適切な投与期間および投与頻度は、患者の病状、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の具体的な形態、ならびに投与方法が挙げられる本明細書で論じられる要因によって決定される。一般に、適切な用量（または有効用量）および処置レジメンは、治療的および／または予防的利益（例えば、より頻繁な完全寛解もしくは部分寛解、またはより長い無病生存率および／もしくは全生存率、または症状の重症度の低下、または本明細書に詳細に記載される他の利益などの臨床転帰の改善）を提供するのに十分な量の医薬組成物を提供する。

【００７２】

本明細書に記載の医薬組成物は、有効量の化合物を効果的に送達することができるいくつかの経路のうちのいずれかによって、それを必要とする対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は非経口投与される。非経口投与の非限定的な適切な経路としては、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、空洞内、髄腔内、および尿道内注射および／または注入が含まれる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は静脈内（ＩＶ）投与される。ＩＶ投与の非限定的な適切な経路としては、末梢ライン経由、中心カテー

テル経由、および末梢から挿入された中心ラインカテーテル（ＰＩＣＣ）経由が挙げられる。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は皮下投与される。

【００７３】

本明細書に記載の医薬組成物は、滅菌水性または滅菌非水性の溶液、懸濁液、またはエマルジョンであり得、少なくとも１つの薬学的に許容され得る添加剤または希釈剤（すなわち、活性成分の活性を妨害しない非毒性物質）をさらに含み得る。そのような組成物は、固体、液体、または気体（エアロゾル）の形態であり得る。液体医薬組成物は、例えば、以下に挙げる、注射用水などの滅菌希釈剤、生理食塩水溶液（例えば、生理食塩水）、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、溶媒または懸濁媒として機能し得る固定油、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、酸化防止剤、キレート剤、緩衝剤および等張性を調整するための薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロースのうちの少なくとも１つを含み得る。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投与バイアルに封入され得る。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は生理食塩水を含む。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は注射可能な医薬組成物であり、いくつかの実施形態では、注射可能な医薬組成物は滅菌されている。

【００７４】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、固体医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、経口投与用の医薬組成物である。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、単回投与単位形態である。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、複数回投与単位形態である。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は錠剤組成物である。いくつかの実施形態では、本医薬組成物はカプセル組成物である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、本医薬組成物は液体として製剤化される。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、静脈内投与用の液体として製剤化される。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、非経口投与用の液体として製剤化される。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、皮下（ｓｕｂＱ）投与用の液体として製剤化される。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、筋肉内（ＩＭ）投与用の液体として製剤化される。いくつかの実施形態では、本医薬組成物は、骨内投与用の液体として製剤化される。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る添加剤」は、医薬組成物を調製するのに有用な担体または添加剤を指す。例えば、薬学的に許容され得る添加剤は、一般に安全であり、哺乳動物の薬学的使用に一般に許容され得ると考えられる担体および添加剤を含む。非限定的な例として、薬学的に許容され得る添加剤は、凝集物中で活性成分のためのビヒクルまたは媒体として機能することができる固体、半固体または液体材料であり得る。薬学的に許容され得る添加剤のいくつかの例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓに見られ、例としては、希釈剤、ビヒクル、担体、軟膏基剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、甘味剤、香味剤、ゲル基剤、徐放性マトリックス、安定化剤、保存剤、溶媒、懸濁化剤、緩衝剤、乳化剤、染料、噴霧剤、コーティング剤などが挙げられる。

【００７７】

一般に、添加剤または希釈剤の種類は、投与様式ならびに有効成分（複数可）の化学組成に基づいて選択される。非限定的な例として、非経口投与用の医薬組成物は、水、生理食塩水、アルコール、脂肪、ワックス、および緩衝液のうちの１またはそれを超えるものをさらに含み得る。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。薬学的に許容され得る酸付加塩の非限定的な例としては、塩化物塩、臭化物塩、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。薬学的に許容され得る塩基付加塩の非限定的な例としては、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）、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。薬学的に許容され得る塩は、例えば、医薬品の分野で周知の標準的な手順を使用して得ることができる。

【００７９】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、例えば、生理学的条件下または加溶媒分解によって、本明細書に記載の生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を含む。したがって、「プロドラッグ」という用語は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容され得る代謝前駆体を含む。プロドラッグの議論は、例えば、Ｈｉｇｕｃｈｉ，Ｔ．ら、’’Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，’’Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１４，ａｎｄ ｉｎ Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７に見出される。「プロドラッグ」という用語はまた、そのようなプロドラッグが対象に投与されたときにインビボで本明細書に記載の活性化合物（複数可）を放出する共有結合した担体を含む。プロドラッグの非限定的な例としては、本明細書に記載の化合物中のヒドロキシ官能基、カルボキシ官能基、メルカプト官能基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。

【００８０】

本明細書で使用される場合、「低減する」という用語は、少なくとも１％負に変化することを指し、限定するものではないが、少なくとも５％（例えば、５％）負に変化すること、少なくとも１０％（例えば、１０％）負に変化すること、少なくとも２５％（例えば、２５％）負に変化すること、少なくとも３０％（例えば、３０％）負に変化すること、少なくとも５０％（例えば、５０％）負に変化すること、少なくとも７５％（例えば、７５％）負に変化すること、１００％負に変化すること、５％から１０％負に変化すること、５％から１５％負に変化すること、５％から２５％負に変化することなどが挙げられる。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、障害または病状に関連して使用される場合、障害または病状の改善をもたらす任意の効果、例えば、軽減、減少、調節、改善、または排除を含む。その効果は、疾患またはその症状の発生を最初に完全にまたは部分的に予防するという点において予防的であり得、かつ／あるいは疾患および／または疾患に起因する有害作用の部分的または完全な治癒という点において治療的であり得る。非限定的な例として、本明細書で使用される「処置」などの用語は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける、例えば、ＡＭＬまたはそのサブタイプのいずれかおよび関連する血液がんなどのがんの任意の処置を包含し、（ａ）対象、例えば、疾患にかかりやすいことが確認されたか、または疾患にかかるリスクがあるが、それを有するとまだ診断されていない対象において疾患が発生するのを予防すること、（ｂ）例えば、処置の非存在下での疾患の予想される発症または進行と比較して、疾患の発症または進行を遅延させること、（ｃ）疾患を阻害すること、すなわち、その発症を止めること、および／あるいは（ｄ）疾患を軽減すること、すなわち、その疾患の退縮を引き起こすことを含む。障害または病状の任意の症状の改善または重症度の低減は、当技術分野で公知の標準的な方法および技術に従って容易に評価することができる。

【００８２】

いくつかの実施形態では、「処置すること」とは、組成物、例えば、本明細書に開示されるような、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを含む組成物の有効用量または有効複数回用量を、ＡＭＬまたは別

の関連するがんに罹患していることが疑われるか、またはすでに罹患している動物（ヒトを含む）に、例えば、皮下的に投与することを指す。

【００８３】

いくつかの実施形態では、有効用量は、処置されている障害／疾患状態に関連する少なくとも１つの症状を部分的または完全に緩和する（すなわち、排除または低減する）用量、障害／疾患状態の発症または進行を遅らせ、遅延させ、または防止する用量、障害／疾患状態の進行を遅らせ、遅延させ、または防止する用量、疾患の程度を減少させる用量、１またはそれを超える症状を好転させる用量、疾患の寛解（部分的または全体）をもたらす用量、および／あるいは生存を延長する用量である。処置のために企図される疾患状態の例を本明細書に記載する。いくつかの実施形態では、患者は、現在がんを有しているか、がんの処置をかつて受け、寛解しているか、またはがんの処置後に再発するリスクがある。

【００８４】

いくつかの実施形態では、「処置すること」はまた、疾患の１もしくはそれを超える症状ならびに／または疾患および／もしくはその合併症に関連する１もしくはそれを超える症状を軽減すること、排除すること、または少なくとも部分的に停止させること、ならびに任意の有益な効果を及ぼすことを指すことができる。

【００８５】

本出願は、本明細書に開示される化合物の全ての異性体を想定している。本明細書で使用される「異性体」には、光学異性体（例えば、立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオ異性体）、幾何異性体（例えば、Ｚ（ｚｕｓａｍｍｅｎ）またはＥ（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）異性体）、および互変異性体が含まれる。本開示は、その範囲内に、本化合物の全ての可能な幾何異性体、例えば、ＺおよびＥ異性体（シスおよびトランス異性体）、ならびに本化合物の全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、個々の異性体およびそれらの任意の混合物、例えば、ラセミ混合物の両方を含む。個々の異性体は、出発物質の対応する異性体形態を用いて得ることができ、または従来の分離方法に従って最終化合物の調製後に分離してもよい。光学異性体、例えば、エナンチオマーをそれらの混合物から分離するために、従来の分割方法、例えば、分別晶出を使用することができる。

【００８６】

本開示は、その範囲内に、全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、個々の互変異性体およびそれらの任意の混合物の両方を含む。本明細書に開示される各化合物は、その範囲内に、全ての可能な互変異性形態を含む。さらに、本明細書に開示される各化合物は、その範囲内に、個々の互変異性形態およびそれらの任意の混合物の両方を含む。本出願の方法、使用および組成物に関して、１または複数の化合物への言及は、その化合物をその可能な異性体形態のそれぞれおよびそれらの混合物に包含することを意図している。本出願の化合物が１つの互変異性形態で示されている場合、その示されている構造は、他の全ての互変異性形態を包含することが意図されている。

非限定的な実施形態例：

【００８７】

限定するものではないが、本開示のいくつかの実施形態は以下を含む。

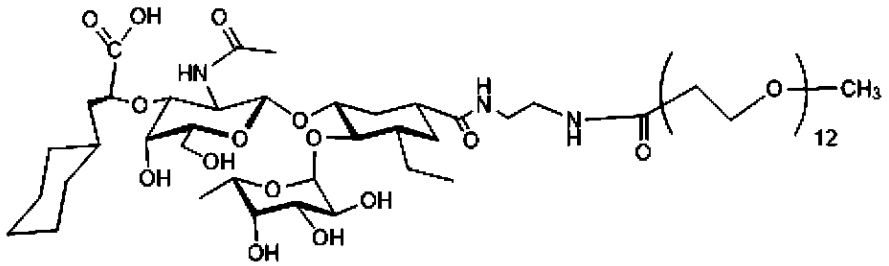
１．がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法。

２．骨髄における正常な造血の維持の増強を必要とする対象における骨髄における正常な造血の維持を増強する方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法。

３．白血病芽球を移動性にすることを必要とする対象において白血病芽球を移動性にする

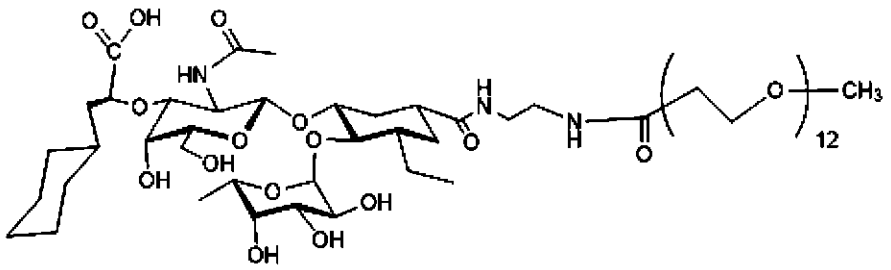
方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法。
４．対象がヒトである、実施形態１～３のいずれか１つに記載の方法。
５．対象ががん患者である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の方法。
６．対象が再発がん患者である、実施形態１～５のいずれか１つに記載の方法。
７．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤との投与が、対象が寛解している日数を延長し、寛解までの日数を短縮し、がん細胞の転移を阻害し、かつ／または生存を改善する、実施形態１または４～６のいずれか１つに記載の方法。
８．対象が化学療法および／または放射線療法を受けているか、受けたことがあるか、または受ける予定である、実施形態１～７のいずれか１つに記載の方法。
９．対象が２またはそれを超える化学療法剤（例えば、ミトキサントロン、エトポシド、およびシタラビンまたはフルダラビン、シタラビン、およびイダルビシンなど）を投与されているか、投与されたことがあるか、または投与される予定である、実施形態１～８のいずれか１つに記載の方法。
１０．対象が、ベラフェルミン、パリフェルミン、サリドマイドおよび／またはサリドマイド誘導体を投与されているか、投与されたことがあるか、または投与される予定である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法。
１１．対象が、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、ＭＤＭ２阻害剤、または抗微生物化合物を投与されているか、投与されたことがあるか、または投与される予定である、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。
１２．がんが液体がんから選択される、実施形態１または４～１１のいずれか１つに記載の方法。
１３．がんが固形がんから選択される、実施形態１または４～１１のいずれか１つに記載の方法。
１４．がんが、結腸直腸がん、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、乳がん、膵臓がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、黒色腫、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺腫、精巣胚細胞性腫瘍、および頭頸部扁平上皮癌から選択される、実施形態１または４～１１のいずれか１つに記載の方法。
１５．がんが、黒色腫、白血病、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、リンパ腫、胸腺腫、精巣胚細胞腫瘍および頭頸部扁平上皮癌から選択される、実施形態１、４～１１または１４のいずれか１つに記載の方法。
１６．白血病が、急性骨髄白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病および慢性骨髄性白血病から選択される、実施形態１、４～１１、１４または１５のいずれか１つに記載の方法。
１７．リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される、実施形態１、４～１１、１４または１５のいずれか１つに記載の方法。
１８．骨髄腫が多発性骨髄腫である、実施形態１、４～１１、１４または１５のいずれか１つに記載の方法。
１９．黒色腫が、ぶどう膜黒色腫および皮膚黒色腫から選択される、実施形態１、４～１１、１４または１５のいずれか１つに記載の方法。
２０．がんがＦＬＴ３変異がんから選択される、実施形態１または４～１１のいずれか１つに記載の方法。
２１．がんがＦＬＴ３－ＩＴＤ変異がんから選択される、実施形態１または４～１２のいずれか１つに記載の方法。
２２．がんがＡＭＬである、実施形態１、４～１２、１４～１６、２０または２１のいず

れか１つに記載の方法。
２３．がんが再発性／難治性ＡＭＬである、実施形態１、４～１２、１４～１６または２０～２２のいずれか１つに記載の方法。
２４．がんがＦＬＴ３－ＩＴＤ変異ＡＭＬである、実施形態１、４～１２、１４～１６または２０～２３のいずれか１つに記載の方法。
２５．対象がＦＬＴ３の１またはそれを超える変異変化を有する、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の方法。
２６．変異変化が、ＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン活性化ループ内の内部タンデム重複およびミスセンス変異から選択される、実施形態２５に記載の方法。
２７．変異変化が、ＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン活性化ループ内の内部タンデム重複から選択される、実施形態２５または２６に記載の方法。
２８．変異変化が、ＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン活性化ループ内のミスセンス変異から選択される、実施形態２５または２６に記載の方法。
２９．対象の芽球細胞が、非がん対象、新たに診断されたがん対象、または患者と同じがんを有する対象から得られた対照試料と比較して、ＦＵＴ７の遺伝子発現レベルが上昇している、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の方法。
３０．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤および少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤を対象に投与することを含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３１．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤および少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤を対象に投与することを含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３２．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤を対象に投与することを含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３３．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤および少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤を対象に投与することを含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３４．少なくとも１つの阻害剤が、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ、化合物Ｅ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３５．少なくとも１つの化合物が、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＩＶａ／Ｖａ）、（ＩＶｂ／Ｖｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）および（ＶＩＩＩ）の化合物ならびに前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３６．少なくとも１つの阻害剤が、
【化３】



およびその薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。
３７．少なくとも１つの阻害剤が

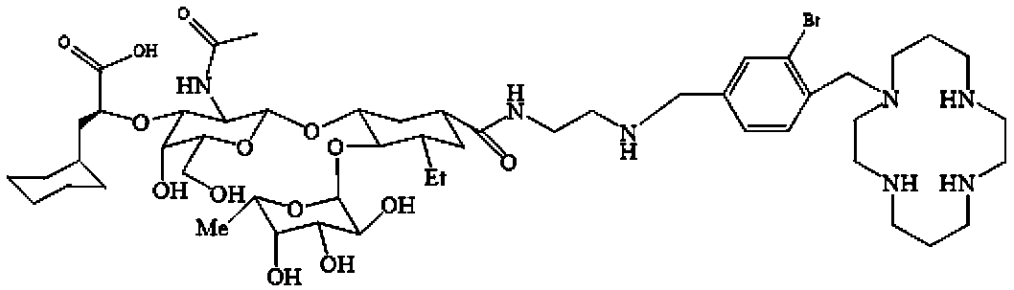
【化４】



である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。

３８．少なくとも１つの阻害剤が、

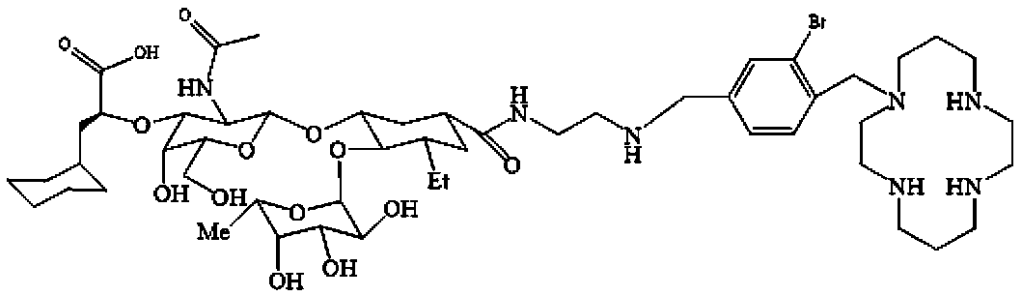
【化５】



およびその薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。

３９．少なくとも１つの阻害剤が、

【化６】



である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の方法。

４０．方法が、５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量の少なくとも１つの阻害剤（例えば、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤、少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤、またはＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤など）を投与することを含む、実施形態１～２９または３４～３９のいずれか１つに記載の方法。

４１．方法が、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８

００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量の少なくとも１つの阻害剤（例えば、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤、少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤、またはＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤など）を投与することを含む、実施形態１～２９または３４～３９のいずれか１つに記載の方法。

４２．方法が、０．５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量の少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤を投与することを含む、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の方法。

４３．方法が、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量の少なくともＦＬＴ３阻害剤を投与することを含む、実施形態１から４１のいずれか１つに記載の方法。

４４．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤が、第一世代マルチキナーゼ阻害剤および次世代阻害剤から選択される、実施形態１～４３のいずれか１つに記載の方法。

４５．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤が、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態１～４４のいずれか１つに記載の方法。

４６．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤がソラフェニブである、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法。

４７．方法が、４００ｍｇの固定用量のソラフェニブを１日２回投与することを含む、実施形態４６に記載の方法。

４８．少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤がキザルチニブである、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法。

４９．方法が、３０ｍｇ、６０ｍｇまたは９０ｍｇの固定用量のキザルチニブを１日１回投与することを含む、実施形態４８に記載の方法。

【００８８】

本開示のいくつかの実施形態は、がん患者を処置する方法であって、

１．がん患者から芽球細胞を含む生物学的試料を取得すること、またはすでに取得していること、

２．ＦＵＴ７の遺伝子発現レベルを調べるために生物学的試料に対してアッセイを行うこと、またはすでにアッセイを行っていること、および

３．試料中の芽細胞が、非がん対象、新たに診断されたがん対象、または患者と同じがんを有する対象からの対照試料と比較して、ＦＵＴ７の遺伝子発現レベルが上昇している場合、または

試料中の芽球細胞の少なくとも１０％がＦＵＴ７を発現する場合に、

少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、およびＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とをがん患者に投与すること、を含む方法に関する。

【００８９】

遺伝子発現レベルを測定する方法は、当業者に公知である。遺伝子発現は、ｍＲＮＡ転写物の数または発現されるタンパク質の量によって測定され得る。ｍＲＮＡの量を測定するための例示的な方法としては、サンガー配列決定、ハイスループット配列決定、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）、逆転写酵素ｑＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）、ＲＮＡ配列決定、マイクロアレイ分析およびノーザンブロットが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、ＲＮＡ－ｓｅｑによって測定される。いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、高カバレッジｍＲＮＡ配列決定によって測定される。

【００９０】

いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、ｍＲＮＡの量によって測定される。いくつかの実施形態では、上記方法は、ＦＵＴ７をコードするｍＲＮＡの量を測定することを含む。

【００９１】

遺伝子発現はまた、患者の試料中のタンパク質の量によって測定され得る。タンパク質の量を測定するための例示的な方法としては、免疫染色、免疫組織化学、親和性精製、質量分析、ウェスタンブロッティングおよび酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９２】

いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、患者の試料中のタンパク質の量によって測定される。いくつかの実施形態では、上記方法は、患者の試料中のＦＵＴ７タンパク質の量を測定することを含む。

【００９３】

いくつかの実施形態では、上記方法は、ＦＬＴ３の１またはそれを超える変異変化の存在を判定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、変異変化は、ＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン活性化ループ内の内部タンデム重複およびミスセンス変異から選択される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、１またはそれを超える診断アッセイは、ＦＬＴ３　ＡＭＬ細胞の表面上のＥ－セレクチンリガンドの発現を検出するアッセイを含み得、フロー分析、フローサイトメトリー、または適切な試薬を使用した免疫組織学を含み得る。いくつかの実施形態では、免疫組織学のための試薬として、ＨＥＣＡ－４５２－ＦＩＴＣモノクローナル抗体、または同様の試薬を挙げることができる。他の実施形態では、免疫組織学のための試薬として、Ｅ－セレクチン／ｈＩｇキメラ／ＰＥまたは同様の試薬を挙げることができる。

【００９５】

いくつかの実施形態では、がん患者は再発がん患者である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、がん患者は、固形がんおよび液体がんから選択されるがんを有する。

【００９７】

いくつかの実施形態では、がん患者は、結腸直腸がん、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、乳がん、膵臓がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、黒色腫、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺腫、精巣胚細胞性腫瘍、および頭頸部扁平上皮癌から選択される１またはそれを超えるがんを有する。

【００９８】

いくつかの実施形態では、がん患者は、黒色腫、白血病、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、リンパ腫、胸腺腫、精巣胚細胞腫瘍、および頭頸部扁平上皮癌から選択される１またはそれを超えるがんを有する。

【００９９】

いくつかの実施形態では、白血病は、急性骨髄白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、および慢性骨髄性白血病から選択される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、骨髄腫は多発性骨髄腫である。

【０１０２】

いくつかの実施態様では、黒色腫は、ぶどう膜黒色腫および皮膚黒色腫から選択される。

【０１０３】

本開示の実施形態のいくつかは、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法に関する。

【０１０４】

本開示の実施形態のいくつかは、骨髄における正常な造血の維持の増強を必要とする対象における骨髄における正常な造血の維持を増強する方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法に関する。

【０１０５】

本開示の実施形態のいくつかは、白血病芽球を移動性にすることを必要とする対象において白血病芽球を移動性にする方法であって、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤とを対象に投与することを含む方法に関する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、対象は、ＦＬＴ３の１またはそれを超える変異変化を有する。いくつかの実施形態では、変異変化は、ＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン活性化ループ内の内部タンデム重複およびミスセンス変異から選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、対象の芽球細胞は、非がん対象、新たに診断されたがん対象、または患者と同じがんを有する対象からの対照試料と比較して、ＦＵＴ７の遺伝子発現レベルが上昇している。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、対象はがん患者である。いくつかの実施形態では、対象は再発がん患者である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、対象は、固形がんおよび液体がんから選択されるがんを有する。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、対象は、結腸直腸がん、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、乳がん、膵臓がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、黒色腫、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺腫、精巣胚細胞性腫瘍、および頭頸部扁平上皮癌から選択される１またはそれを超えるがんを有する。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、対象は、黒色腫、白血病、色素嫌性腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、リンパ腫、胸腺腫、精巣胚細胞腫瘍、および頭頸部扁平上皮癌から選択される１またはそれを超えるがんを有する。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、白血病は、急性骨髄白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、および慢性骨髄性白血病から選択される。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫から選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、骨髄腫は多発性骨髄腫である。

【０１１５】

いくつかの実施態様では、黒色腫は、ぶどう膜黒色腫および皮膚黒色腫から選択される。

【０１１６】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤との投与は、対象が寛解している日数を延長し、寛解までの日数を短縮し、がん細胞の転移を阻害し、かつ／または生存を改善する。

【０１１７】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対象がＡＭＬを有する場合、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチン阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ならびにＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４のヘテロ二機能阻害剤から選択される少なくとも１つの阻害剤との投与は、対象が寛解している日数を延長し、寛解までの日数を短縮し、ＡＭＬ細胞の転移を阻害し、かつ／または生存を改善する。

【０１１８】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対象は、化学療法および／もしくは放射線療法を受けているか、受けたことがあるか、または受ける予定である。いくつかの実施形態では、対象は、２またはそれを超える化学療法剤、例えば、ミトキサントロン、エトポシドおよびシタラビン、またはフルダラビン、シタラビンおよびイダルビシンなど、を投与されているか、投与されたことがあるか、投与される予定である。いくつかの実施形態では、対象は、ベラフェルミン、パリフェルミン、サリドマイド、および／またはサリドマイド誘導体を投与されているか、投与されたことがあるか、投与される予定である。

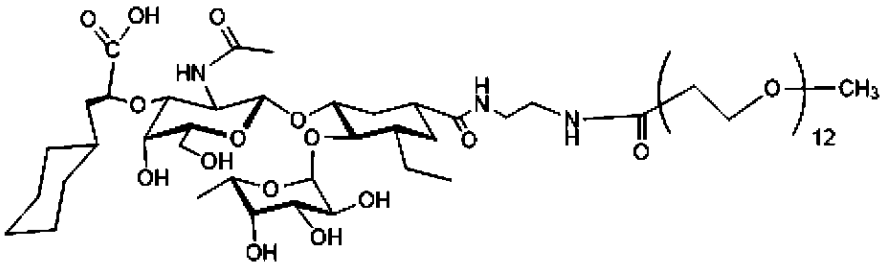
【０１１９】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、対象は、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、ＭＤＭ２阻害剤、または抗微生物化合物を投与されているか、投与されたことがあるか、投与される予定である。

【０１２０】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は、

【化７】

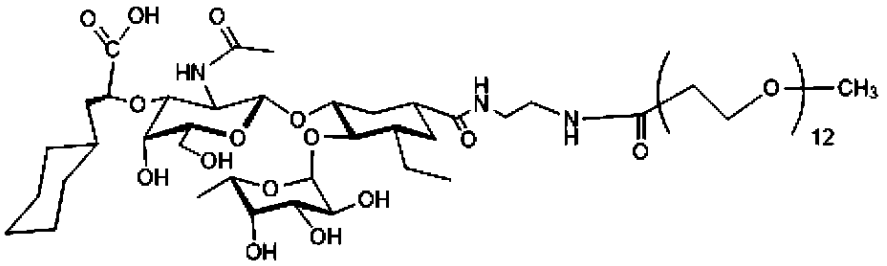


およびその薬学的に許容され得る塩から選択される。

【０１２１】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は、

【化８】

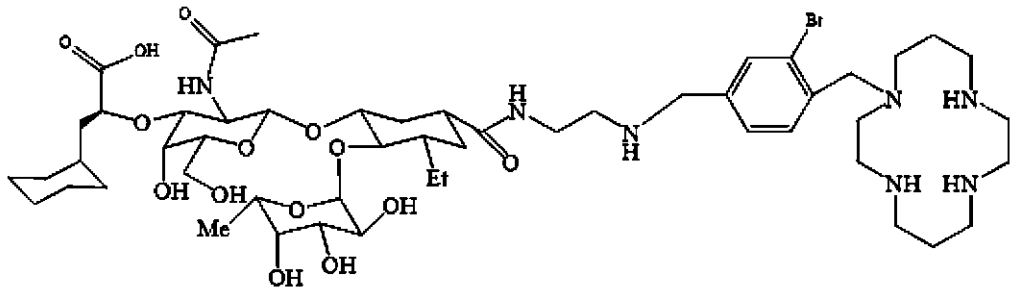


である。

【０１２２】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は、

【化９】

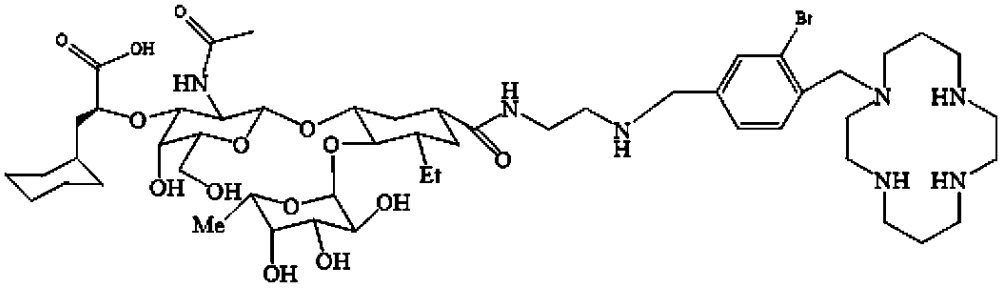


およびその薬学的に許容され得る塩から選択される。

【０１２３】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は、

【化１０】



である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、ソラフェニブ、レスタ

ウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、クレノラニブ、およびギルテリチニブから選択される。

【０１２５】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、第一世代マルチキナーゼ阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、ミドスタウリンおよび前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。

【０１２６】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、次世代阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。

【０１２７】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤は、ソラフェニブ、キザルチニブ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤はソラフェニブである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤はキザルチニブである。

【０１２８】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤とを対象に投与することを含む。

【０１２９】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤とを対象に投与することを含む。

【０１３０】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、Ｅ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤とを対象に投与することを含む。

【０１３１】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤と、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤と、少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤とを対象に投与することを含む。

【０１３２】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量の少なくとも１つの阻害剤を投与することを含む。

【０１３３】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ

／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量の少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤を投与することを含む。

【０１３４】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量の少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤を投与することを含む。

【０１３５】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量のＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤を投与することを含む。

【０１３６】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、０．５ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５５ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、６５ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、７５ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、８５ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、９５ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇなど、例えば、５ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇなど）の範囲の用量の少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤を投与することを含む。

【０１３７】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量の少なくとも１つの阻害剤を投与することを含む。

【０１３８】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、

１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量の少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤を投与することを含む。

【０１３９】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量の少なくとも１つのＣＸＣＲ４阻害剤を投与することを含む。

【０１４０】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量のＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤を投与することを含む。

【０１４１】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量の少なくとも１つのＦＬＴ３阻害剤を投与することを含む。

【０１４２】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから４０００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００

ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、８００ｍｇ、９００ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ、２１００ｍｇ、２２００ｍｇ、２３００ｍｇ、２４００ｍｇ、２５００ｍｇ、２６００ｍｇ、２７００ｍｇ、２８００ｍｇ、２９００ｍｇ、３０００ｍｇ、３１００ｍｇ、３２００ｍｇ、３３００ｍｇ、３４００ｍｇ、３５００ｍｇ、３６００ｍｇ、３７００ｍｇ、３８００ｍｇ、３９００ｍｇ、４０００ｍｇなど、例えば、８００ｍｇから３２００ｍｇ／日、１０００ｍｇから２０００ｍｇ／日）の固定用量のソラフェニブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、８００ｍｇ／日の固定用量のソラフェニブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、４００ｍｇの固定用量のソラフェニブを１日２回投与することを含む。

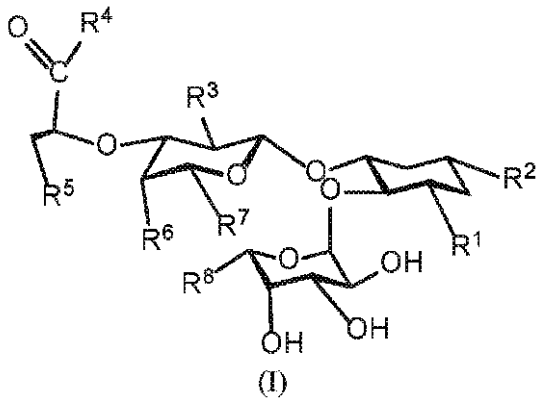
【０１４３】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施態様では、本方法は、１日当たり２０ｍｇから５００ｍｇ（例えば、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、例えば、２０ｍｇから１００ｍｇ／日、３０ｍｇから９０ｍｇ／日）の固定用量のキザルチニブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり３０ｍｇ、６０ｍｇまたは９０ｍｇの固定用量のキザルチニブを投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、１日当たり３０ｍｇ、６０ｍｇまたは９０ｍｇの固定用量のキザルチニブを１回投与することを含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（Ｉ）の化合物：

【化１１】



(I)

式（Ｉ）の異性体、式（Ｉ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択され、式中、

R^1は、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基および$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基から選択され、

R^2は、Ｈ、－Ｍ、および－Ｌ－Ｍから選択され、

R^3は、－ＯＨ基、$-NH_2$基、$-OC(=O)Y^1$基、$-NHC(=O)Y^1$基および$-NHC(=O)NHY^1$基から選択され、式中、Y^1は、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基、$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基、$C_{6\sim18}$アリール基および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基から選択され、

R^4は、－ＯＨ基および$-NZ^1Z^2$基から選択され、式中、Z^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル

基およびＣ$_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され、式中、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は一緒になって環を形成していてもよく、

Ｒ^{5}は、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル基から選択され、

Ｒ^{6}は、－ＯＨ基、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル基およびＣ$_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され、

Ｒ^{7}は、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ基、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル基およびＣ$_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され、

Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル基およびＣ$_{2～8}$ハロアルキニル基から選択され、

Ｌは、リンカー基から選択され、

Ｍは、ポリエチレングリコール、チアゾリル、クロメニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$ＮＨ$_{2}$基、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、および－Ｃ（＝Ｏ）ＯＹ基から選択される非糖模倣部分であり、Ｙは、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{2～4}$アルケニル基、およびＣ$_{2～4}$アルキニル基から選択される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、非糖模倣部分がポリエチレングリコールを含む式（Ｉ）の化合物から選択される。

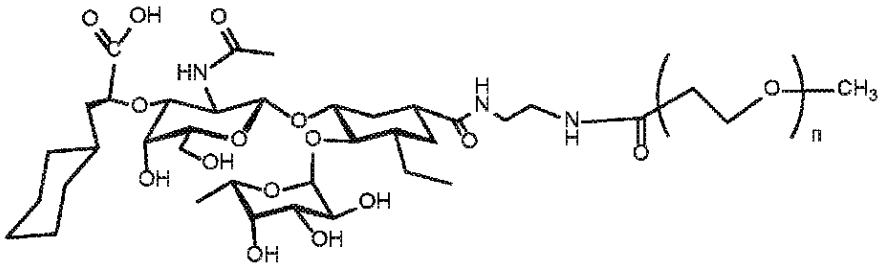
【０１４６】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{1～4}$ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、非糖模倣部分がポリエチレングリコールを含む式（Ｉ）の化合物から選択される。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（Ｉａ）の化合物：

【化１２】



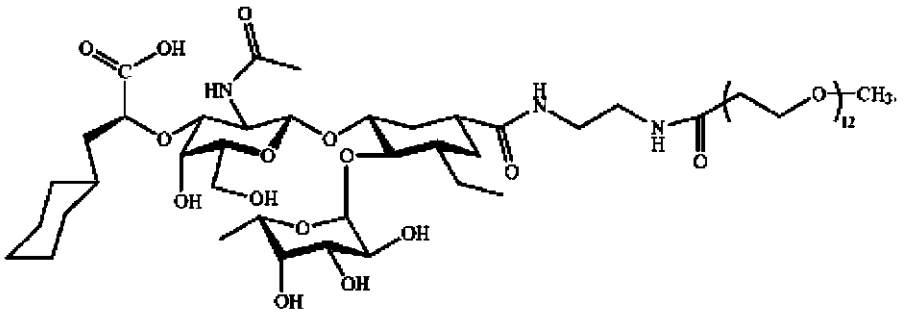
(Ia)

およびその薬学的に許容され得る塩から選択され、式中、ｎは１から１００の範囲の整数から選択される。いくつかの実施形態では、ｎは、４、８、１２、１６、２０、２４および２８から選択される。いくつかの実施形態では、ｎは、１２である。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、化合物Ｂ：

【化１３】



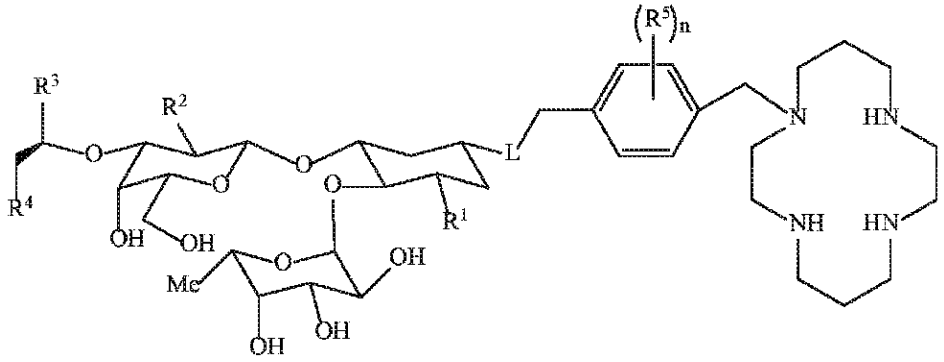
化合物 B

およびその薬学的に許容され得る塩から選択される。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、Ｅ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤は、式（ＩＩ）の化合物：

【化１４】



(II)

式（ＩＩ）の異性体、式（ＩＩ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択され、式中、

R^1は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基および$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基から選択され、

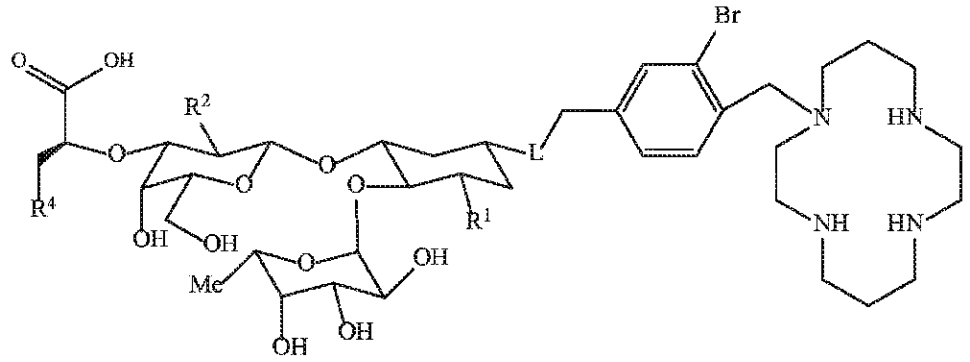
R^2は、－ＯＨ基、$-NH_2$基、$-OC(=O)Y^1$基、$-NHC(=O)Y^1$基および$-NHC(=O)NHY^1$基から選択され、式中、Y^1は、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基、$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基、$C_{6\sim18}$アリール基および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基から選択され、

R^3は、－ＣＮ基、$-CH_2CN$基および$-C(=O)Y^2$基から選択され、Y^2は、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$-OZ^1$基、－ＮＨＯＨ基、$-NHOCH_3$基、－ＮＨＣＮ基および$-NZ^1Z^2$基から選択され、式中、Z^1およびZ^2は、同一でも異なっていてもよく、独立して、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基および$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基から選択され、Z^1およびZ^2は一緒になって環を形成していてもよく、

R^4は、$C_{3\sim8}$シクロアルキル基から選択され、

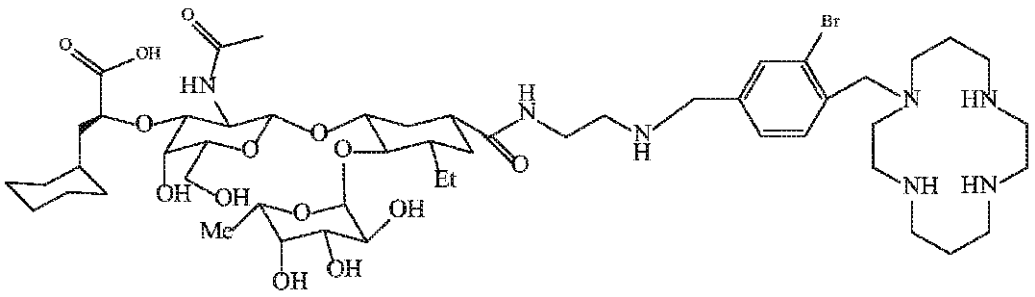
R^5は、Ｈ、ハロ基、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基および$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基

から独立して選択され、
　ｎは、１から４の範囲の整数から選択され、
　Ｌは、リンカー基から選択される。
【０１５０】
　いくつかの実施形態では、Ｅ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤は、式（ＩＩａ）の化合物：
【化１５】



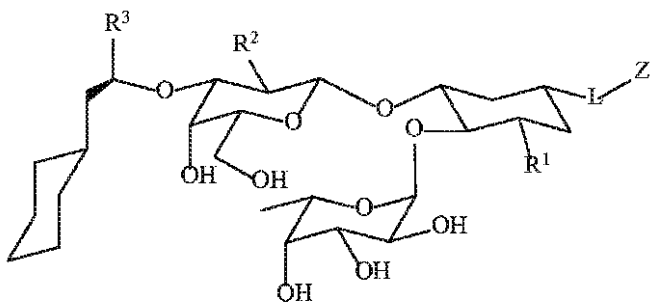
(IIa)

およびその薬学的に許容され得る塩から選択される。
【０１５１】
　いくつかの実施形態では、Ｅ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の少なくとも１つのヘテロ二機能阻害剤は、化合物Ａ：
【化１６】



化合物 A

およびその薬学的に許容され得る塩から選択される。
【０１５２】
　いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（ＩＩＩ）の化合物：
【化１７】

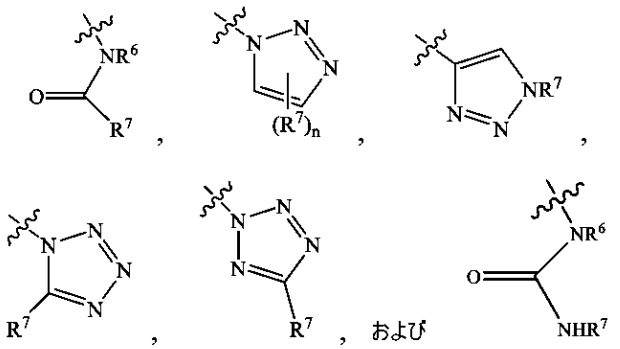


(III)

式（ＩＩＩ）の異性体、式（ＩＩＩ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択されるヘテロ二機能汎セレクチンアンタゴニストであり、式中、

Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、

【化１８】



基から選択され、

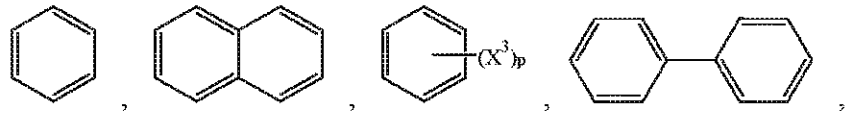
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、－ＯＨ基、－ＯＸ^{1}基、ハロ基、－ＮＨ$_{2}$基、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｘ^{1}基、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｘ^{1}基および－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＸ^{1}基から選択され、式中、Ｘ^{1}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、

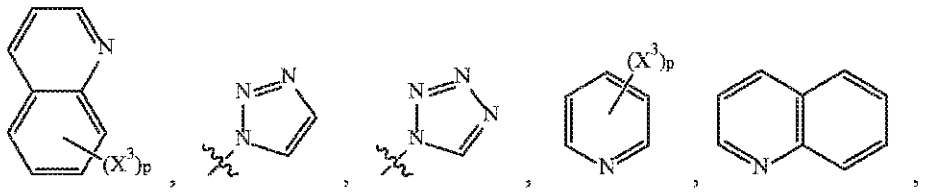
Ｒ^{3}は、－ＣＮ基、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ基および－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ^{2}基から選択され、式中、Ｘ^{2}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、－ＯＹ^{2}基、－ＮＨＯＨ基、－ＮＨＯＣＨ$_{3}$基、－ＮＨＣＮ基および－ＮＹ^{2}Ｙ^{3}基から選択され、式中、Ｙ^{2}およびＹ^{3}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基およびＣ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基から独立して選択され、式中、Ｙ^{2}およびＹ^{3}は、一緒に結合して環を形成してもよく、

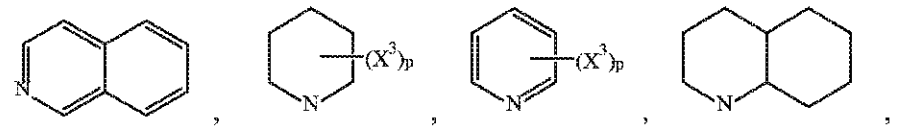
Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基および－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{7}基から選択され、

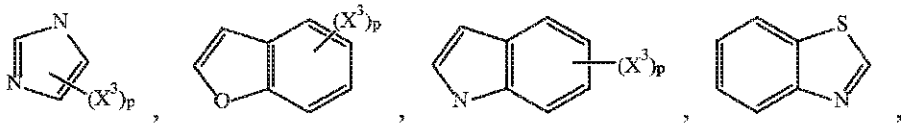
各Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、

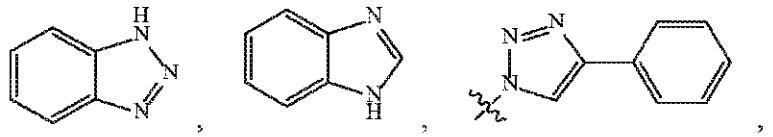
【化１９】



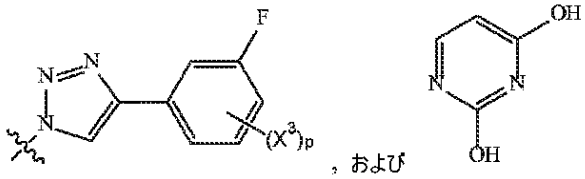








【化２０】



基から独立して選択され、

式中、各Ｘ^{3}は、Ｈ、－ＯＨ基、Ｃｌ、Ｆ、Ｎ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$基、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、－ＯＣ$_{1～8}$アルキル基、－ＯＣ$_{2～8}$アルケニル基、－ＯＣ$_{2～8}$アルキニル基、および－ＯＣ$_{6～14}$アリール基から独立して選択され、式中、上記の環化合物のいずれかは、Ｃｌ、Ｆ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{6～14}$アリール基、および－ＯＹ^{4}基から独立して選択される１から３個の基で置換されていてもよく、式中、Ｙ^{4}は、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、およびＣ$_{6～14}$アリール基から選択され、

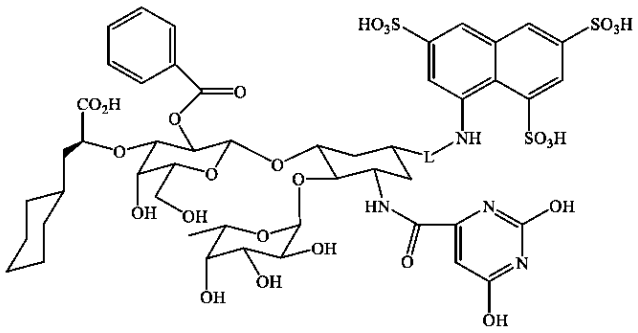
ｎは、０から２の範囲の整数から選択され、

ｐは、０から３の範囲の整数から選択され、

Ｌは、リンカー基から選択され、

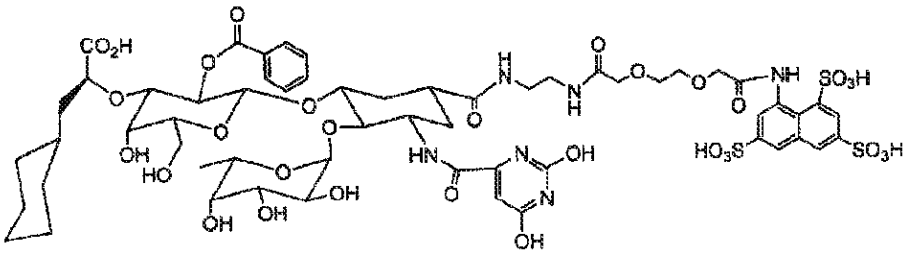
Ｚは、ベンジルアミノスルホン酸基から選択される。

【０１５３】
ベンジルアミノスルホン酸（ＢＡＳＡ）は、セレクチンと相互作用する能力を有する低分子量硫酸化化合物である。その相互作用は、セレクチン媒介機能（例えば、細胞間相互作用）を調節（例えば、阻害または増強）するかまたはこの調節を補助する。それらは、それらのプロトン化酸形態として、またはナトリウム塩としてのいずれかで存在するが、ナトリウムはカリウムまたは任意の他の薬学的に許容され得る対イオンで置き換えられ得る。
【０１５４】
開示された化合物に適したＢＡＳＡに関するさらなる開示は、２０１４年２月２５日に発行された米国再発行特許第ＲＥ４４，７７８号および２０１８年１２月２７日に公開された米国特許出願公開第ＵＳ２０１８／０３６９２０５号に見出すことができ、これらは参照により本明細書に組み込まれる。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（ＩＩＩａ）の化合物：
【化２１】



(IIIa)

式（ＩＩＩａ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択されるヘテロ二機能汎セレクチンアンタゴニストである。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、化合物Ｃ：
【化２２】



化合物 C

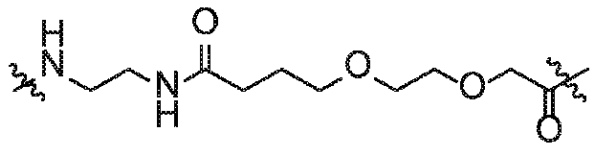
化合物Ｃの互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択されるヘテロ二機能汎セレクチンアンタゴニストである。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカー基は、スペーサー基を含む基、例えば、－（ＣＨ$_2$）$_p$－および－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_p$－（式中、ｐは１から３０の範囲の整数から選択される）などのスペーサー基から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ｐは、１から２０の範囲の整数から選択される。
【０１５８】

スペーサー基の他の非限定的な例としては、カルボニル基および、例えば、アミド基などのカルボニル含有基が挙げられる。

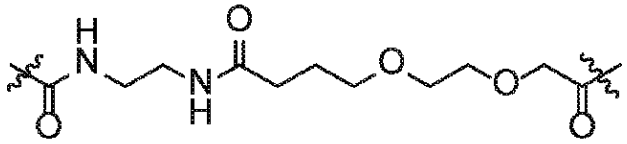
【０１５９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカー基は、

【化２３】



および

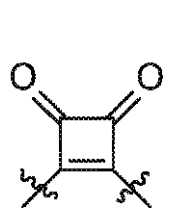
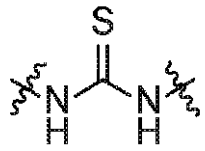
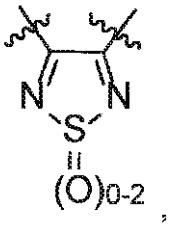


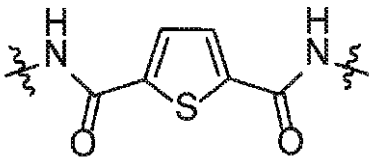
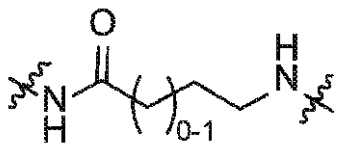
から選択される。

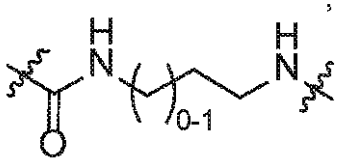
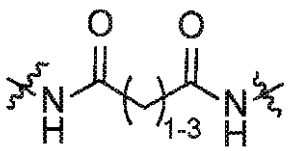
【０１６０】

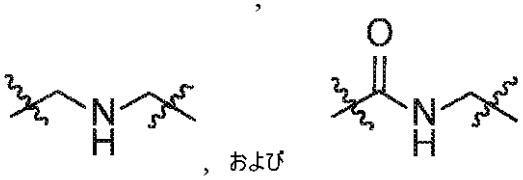
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカー基は、

【化２４】


,

,

,


,

,


,

,


, および

から選択される。

【０１６１】

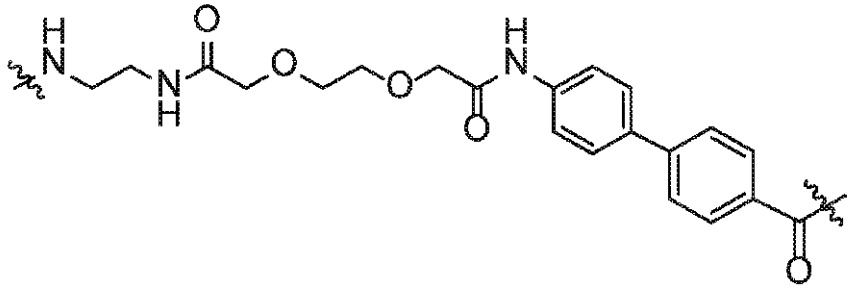
例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）および－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（式中、ｐは１から３０の範囲の整数から選択され、またはｐは１から２０の範囲の整数から選択される）などの他のリンカー基は、当業者および／または本開示を十分に把握している者にはよく知られているであろう。

【０１６２】

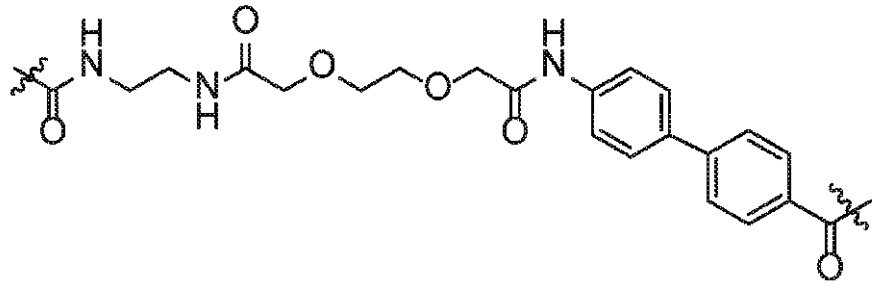
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカ

ー基は、

【化２５】



および

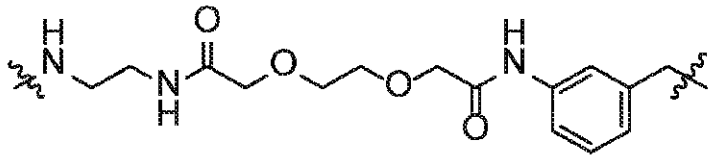


から選択される。

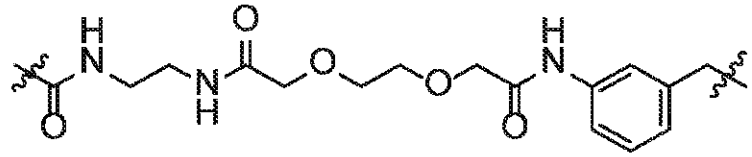
【０１６３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカー基は、

【化２６】



および

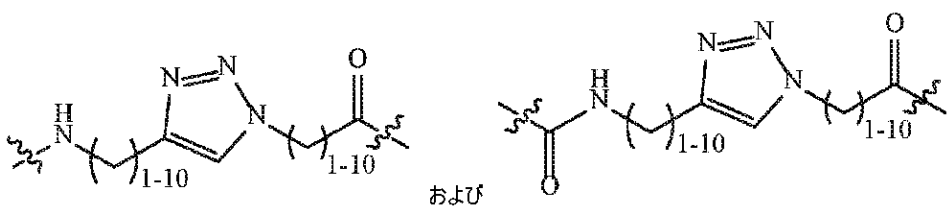


から選択される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカー基は、

【化２７】



から選択される。

【０１６５】

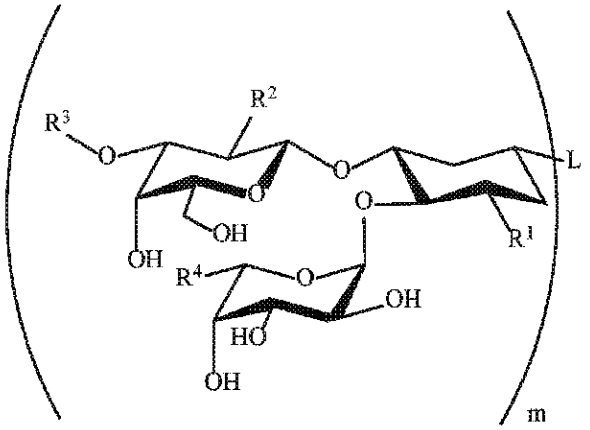
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、式（ＩＩ）および／または式（ＩＩＩ）のリンカー基は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$－および－Ｃ（＝Ｏ

）ＮＨＣＨ$_2$－から選択される。いくつかの実施形態では、リンカー基は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ－である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（ＩＶ）の化合物：

【化２８】



(IV)

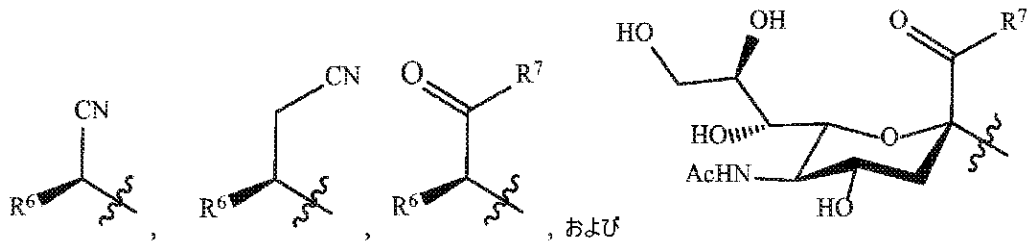
式（ＩＶ）のプロドラッグ、式（ＩＶ）の異性体、式（ＩＶ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択され、式中、

各Ｒ^{1}は、同一でも異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～12}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$アルケニル基、Ｃ$_{2～12}$アルキニル基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{5}基から独立して選択され、式中、各Ｒ^{5}は、同一でも異なっていてもよく、Ｃ$_{1～12}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$アルケニル基、Ｃ$_{2～12}$アルキニル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から独立して選択され、

各Ｒ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、ハロ基、－ＯＹ^{1}基、－ＮＹ^{1}Ｙ^{2}基、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｙ^{1}基、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｙ^{1}基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＹ^{1}Ｙ^{2}基から独立して選択され、式中、各Ｙ^{1}および各Ｙ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～12}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$アルケニル基、Ｃ$_{2～12}$アルキニル基、Ｃ$_{1～12}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～12}$ハロアルケニル基、Ｃ$_{2～12}$ハロアルキニル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から独立して選択され、式中、Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、そ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てもよく、

各Ｒ^{3}は、同一であっても異なっていてもよく、

【化２９】



から独立して選択され、

式中、各Ｒ^{6}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～12}$アルキルおよびＣ$_{1～12}$ハロアルキル基から独立して選択され、式中、各Ｒ^{7}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、－ＯＹ^{3}基、－ＮＨＯＨ基、－ＮＨＯＣＨ$_3$基、－ＮＨＣＮ基および－ＮＹ^{3}Ｙ^{4}基から独

立して選択され、式中、各Ｙ^{3}および各Ｙ^{4}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル基およびＣ$_{2～8}$ハロアルキニル基から独立して選択され、式中、Ｙ^{3}およびＹ^{4}は、そ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てもよく、

各Ｒ^{4}は、同一であっても異なっていてもよく、－ＣＮ基、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキル基から独立して選択され、

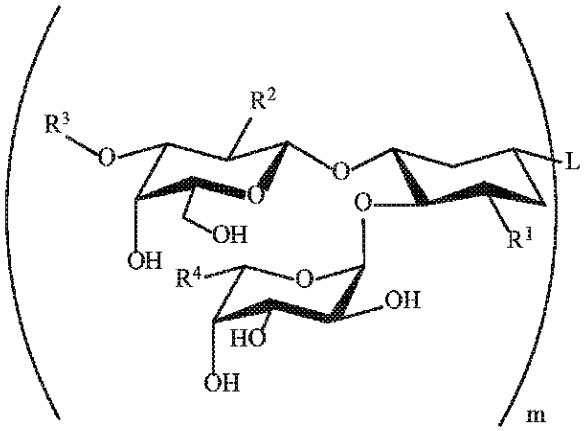
ｍは、２から２５６の範囲の整数から選択され、

Ｌは、リンカー基から選択される。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（Ｖ）の化合物：

【化３０】



(V)

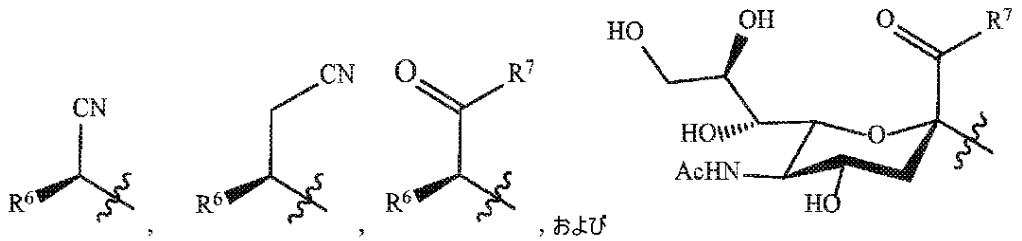
式（Ｖ）のプロドラッグ、式（Ｖ）の異性体、式（Ｖ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択され、式中、

各Ｒ^{1}は、同一でも異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～12}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$アルケニル基、Ｃ$_{2～12}$アルキニル基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ^{5}基から独立して選択され、式中、各Ｒ^{5}は、同一でも異なっていてもよく、Ｃ$_{1～12}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$アルケニル基、Ｃ$_{2～12}$アルキニル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から独立して選択され、

各Ｒ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、ハロ基、－ＯＹ^{1}基、－ＮＹ^{1}Ｙ^{2}基、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｙ^{1}基、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｙ^{1}基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＹ^{1}Ｙ^{2}基から独立して選択され、式中、各Ｙ^{1}および各Ｙ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～12}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$アルケニル基、Ｃ$_{2～12}$アルキニル基、Ｃ$_{1～12}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～12}$ハロアルケニル基、Ｃ$_{2～12}$ハロアルキニル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から独立して選択され、式中、Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、そ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てもよく、

各Ｒ^{3}は、同一であっても異なっていてもよく、

【化３１】



, , , および

から独立して選択され、

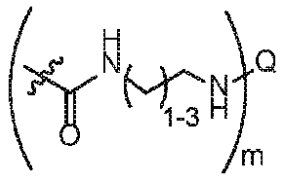
式中、各R^6は、同一であっても異なっていてもよく、H、$C_{1～12}$アルキルおよび$C_{1～12}$ハロアルキル基から独立して選択され、式中、各R^7は、同一であっても異なっていてもよく、$C_{1～8}$アルキル基、$C_{2～8}$アルケニル基、$C_{2～8}$アルキニル基、－OY^3基、－NHOH基、－$NHOCH_3$基、－NHCN基および－NY^3Y^4基から独立して選択され、式中、各Y^3および各Y^4は、同一であっても異なっていてもよく、H、$C_{1～8}$アルキル基、$C_{2～8}$アルケニル基、$C_{2～8}$アルキニル基、$C_{1～8}$ハロアルキル基、$C_{2～8}$ハロアルケニル基および$C_{2～8}$ハロアルキニル基から独立して選択され、式中、Y^3およびY^4は、そ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てもよく、

各R^4は、同一であっても異なっていてもよく、－CN基、$C_{1～4}$アルキル基、および$C_{1～4}$ハロアルキル基から独立して選択され、

mは２であり、

Ｌは、

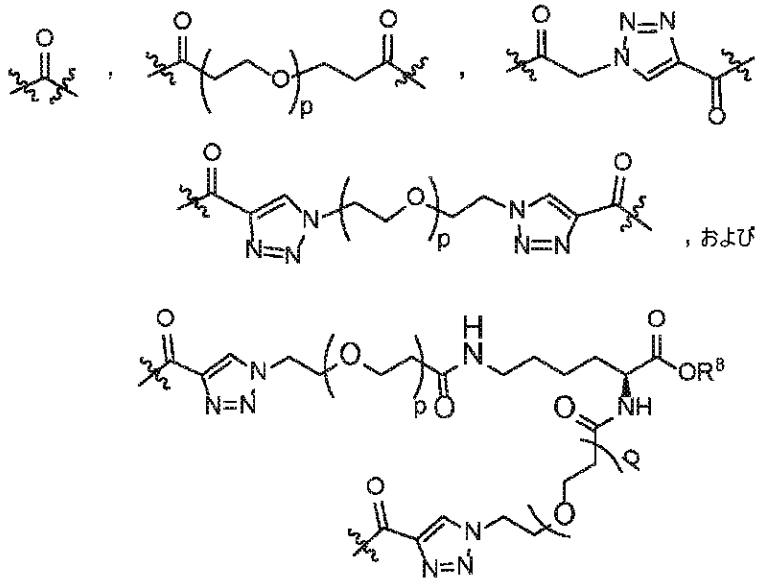
【化３２】



から選択され、

式中、Ｑは、

【化３３】



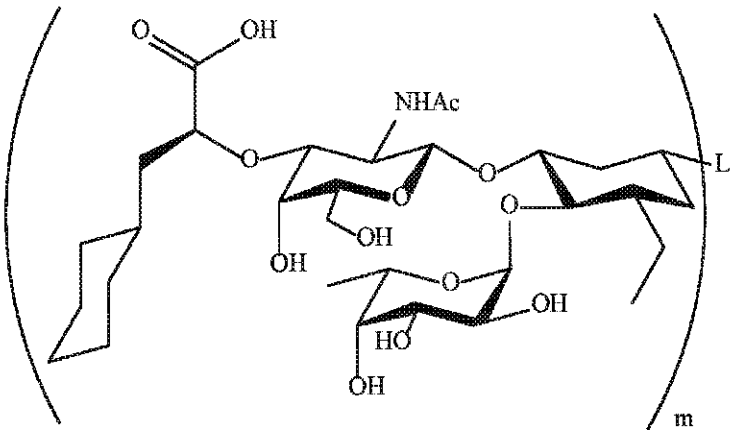
から選択され、

式中、R^8は、H、$C_{1～8}$アルキル基、$C_{6～18}$アリール基、$C_{7～19}$アリールアルキル基、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、各ｐは、同一であっても異なっていてもよく、０から２５０の範囲の整数から独立して選択される。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）または式（Ｖ）の少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、下記の式（ＩＶａ／Ｖａ）の化合物から選択される（上記の式（ＩＶ）または（Ｖ）についてのＬおよびｍの定義を参照のこと）。

【化３４】

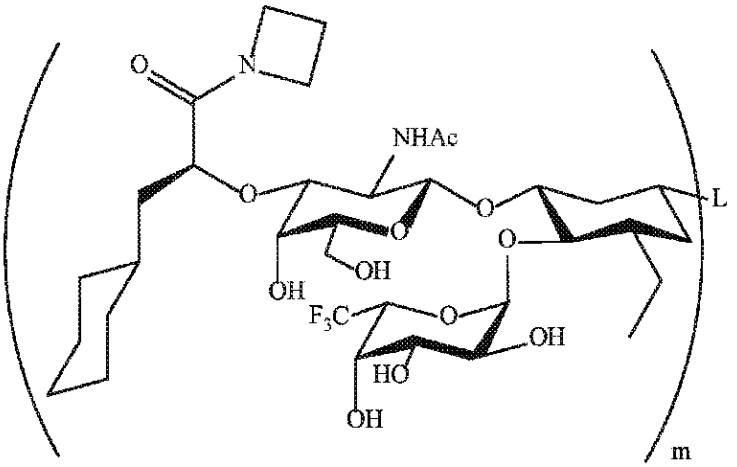


(IVa/Va)

【０１６９】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）または式（Ｖ）の少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、下記の式（ＩＶｂ／Ｖｂ）の化合物から選択される（上記の式（ＩＶ）または（Ｖ）についてのＬおよびｍの定義を参照のこと）。

【化３５】

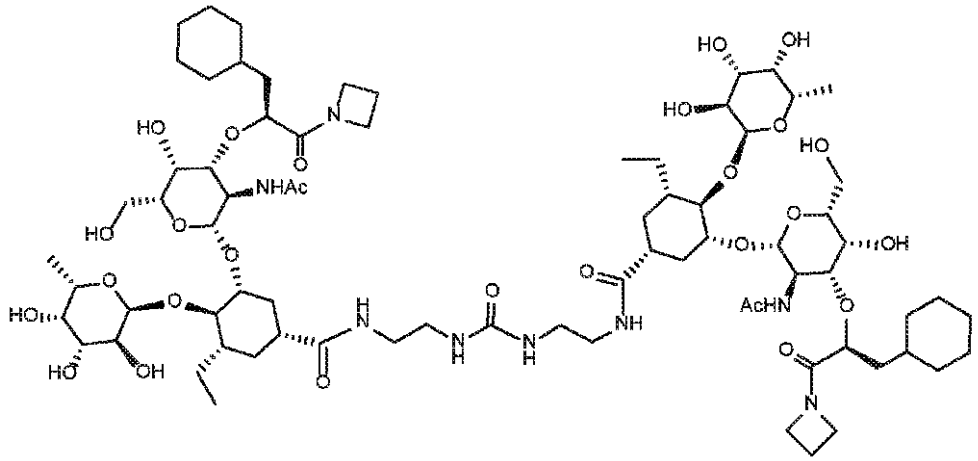


(IVb/Vb)

【０１７０】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、化合物Ｄ：

【化３６】



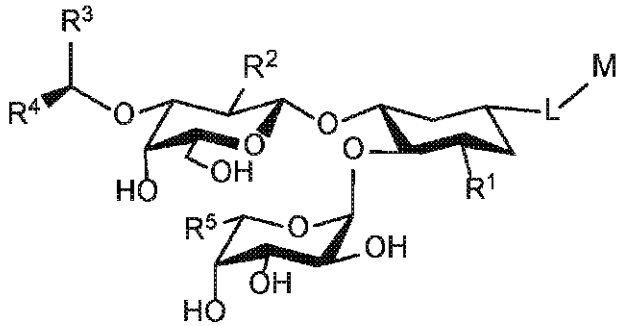
化合物 D

である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（ＶＩ）の化合物

【化３７】

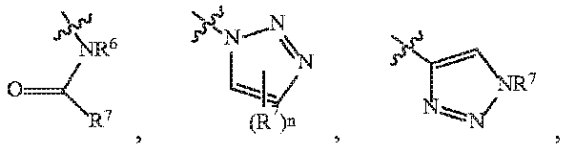


(VI)

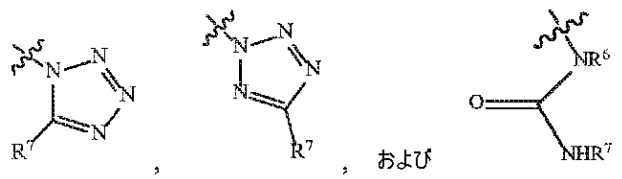
式（ＶＩ）のプロドラッグ、式（ＶＩ）の異性体、式（ＶＩ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択されるＥ－セレクチンおよびガレクチン－３のヘテロ二機能阻害剤であり、式中、

R^1は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基、$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基、

【化３８】



【化３９】



基から選択され、

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

Ｒ^{2}は、－ＯＨ基、－ＯＹ^{1}基、ハロ基、－ＮＨ$_{2}$基、－ＮＹ^{1}Ｙ^{2}基、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｙ^{1}基、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｙ^{1}基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＹ^{1}基から選択され、式中、Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、同じであっても異なっていてもよく、独立して、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、式中、Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、そ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てもよく、

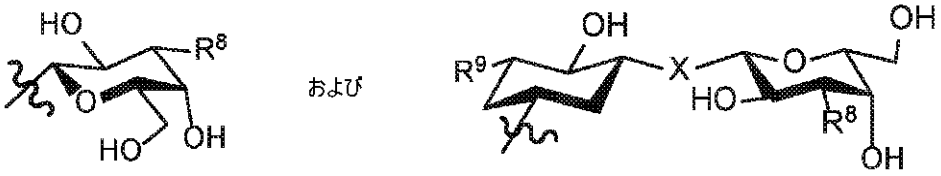
Ｒ^{3}は、－ＣＮ基、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ基および－Ｃ（＝Ｏ）Ｙ^{3}基から選択され、式中、Ｙ^{3}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、－ＯＺ^{1}基、－ＮＨＯＨ基、－ＮＨＯＣＨ$_{3}$基、－ＮＨＣＮ基および－ＮＺ^{1}Ｚ^{2}基から選択され、式中、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～8}$アルケニル基、Ｃ$_{2～8}$アルキニル基、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～8}$ハロアルケニル基、Ｃ$_{2～8}$ハロアルキニル基およびＣ$_{7～12}$アリールアルキル基から独立して選択され、式中、Ｚ^{1}およびＺ^{2}は、そ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てもよく、

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

Ｒ^{5}は、－ＣＮ基、Ｃ$_{1～8}$アルキル基およびＣ$_{1～4}$ハロアルキル基から選択され、

Ｍは、

【化４０】



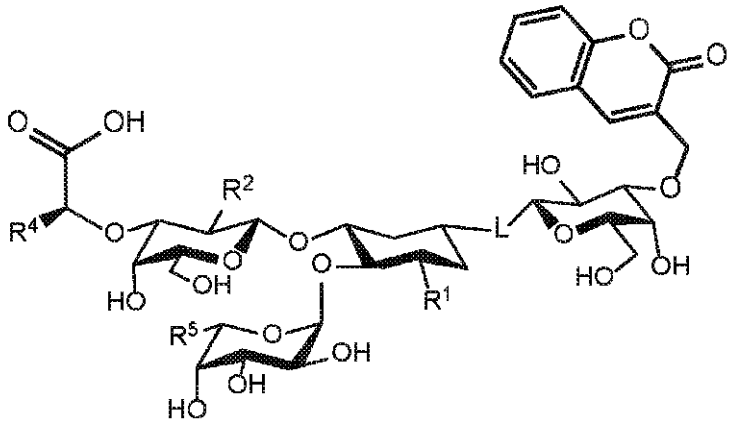
基から選択され、式中、Ｘは、ＯおよびＳから選択され、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、同一でも異なっていてもよく、独立して、Ｃ$_{6～18}$アリール基、Ｃ$_{1～13}$ヘテロアリール基、Ｃ$_{7～19}$アリールアルキル基、Ｃ$_{7～19}$アリールアルコキシ基、Ｃ$_{2～14}$ヘテロアリールアルキル基、Ｃ$_{2～14}$ヘテロアリールアルコキシ基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｙ^{4}基から選択され、式中、Ｙ^{4}は、Ｃ$_{1～8}$アルキル基、Ｃ$_{2～12}$ヘテロシクリル基、Ｃ$_{6～18}$アリール基、およびＣ$_{1～13}$ヘテロアリール基から選択され、

Ｌは、リンカー基から選択される。

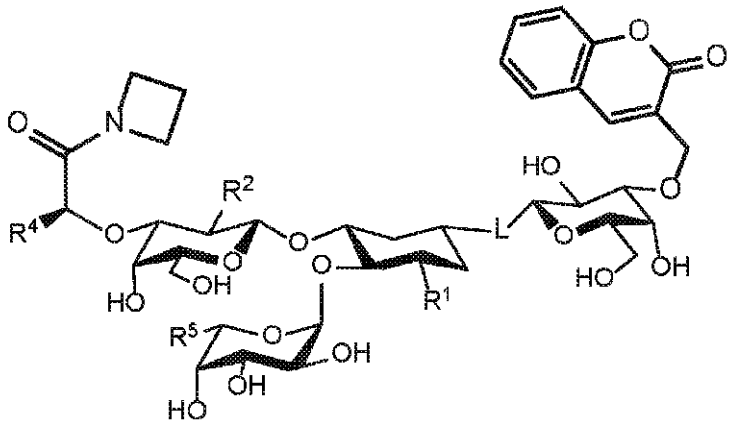
【０１７２】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、以下の式：

【化４１】

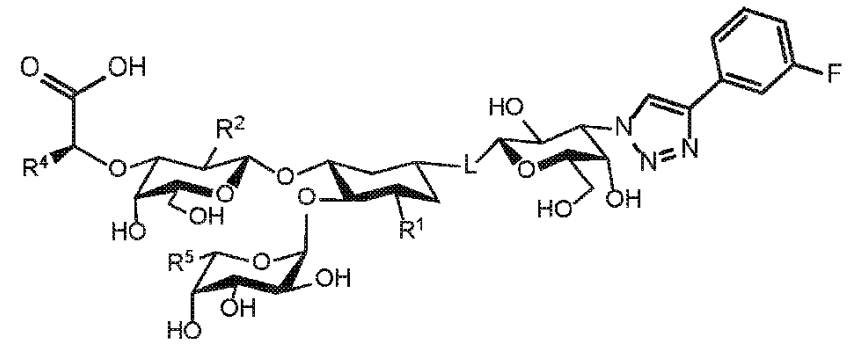


,

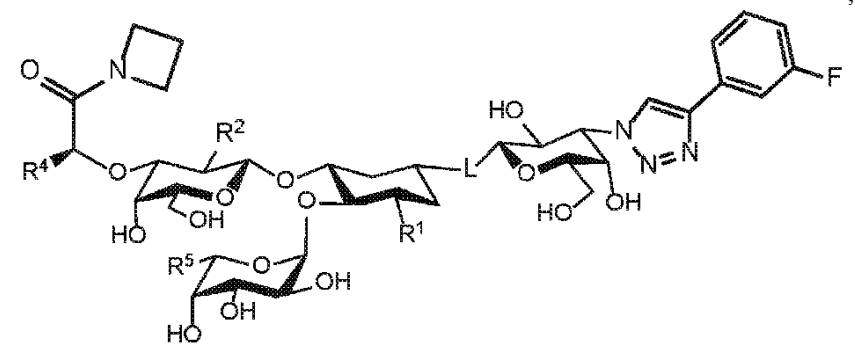


,

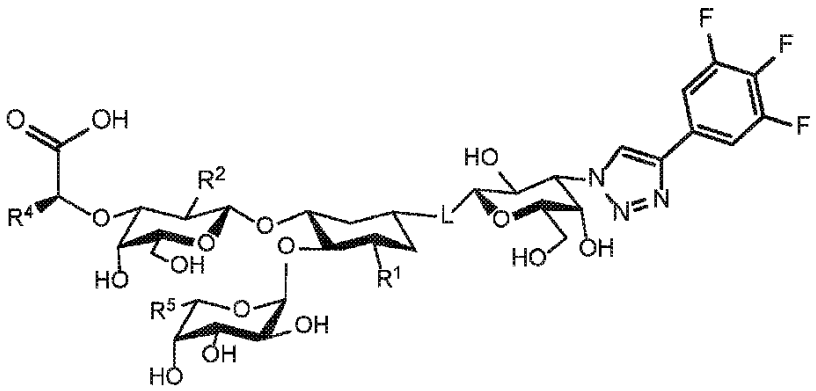
【化４２】



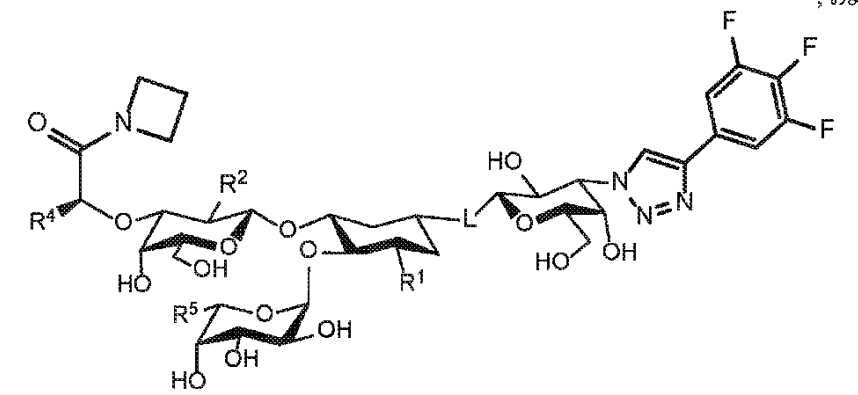
,



,



, および

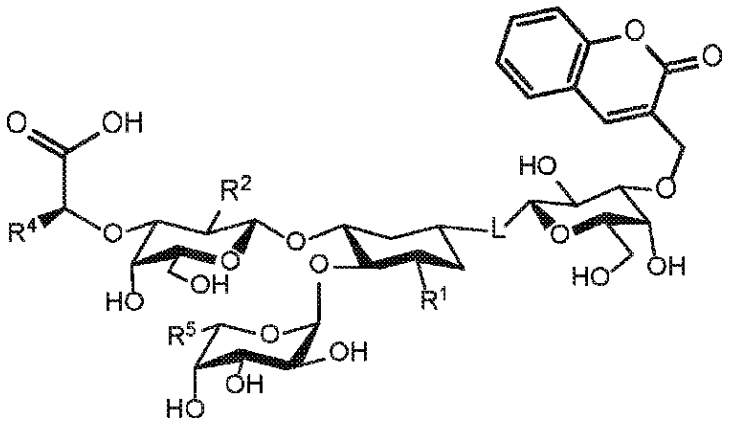


を有する化合物から選択される。

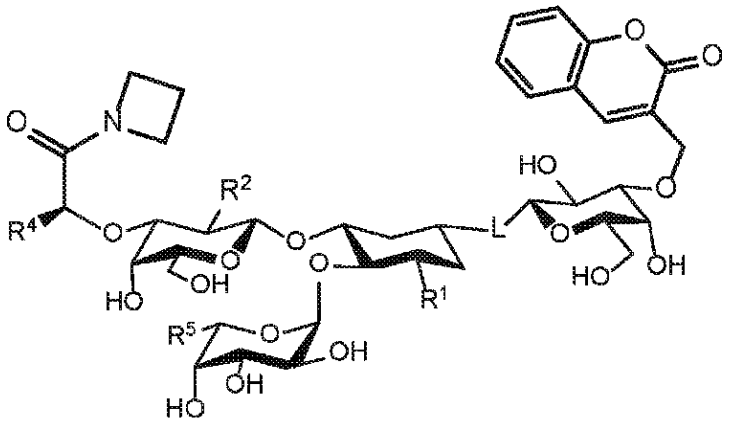
【０１７３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、以下の式：

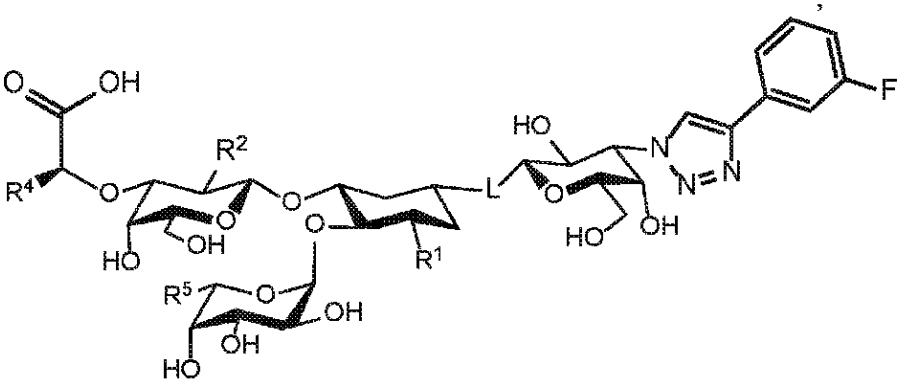
【化４３】



,

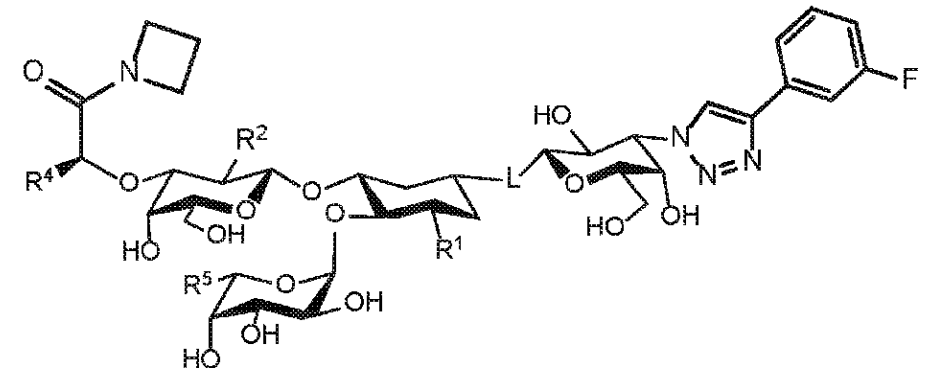


,

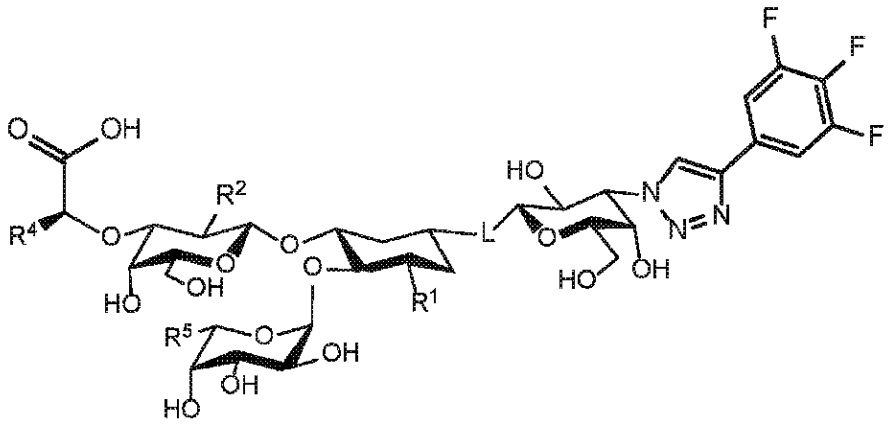


,

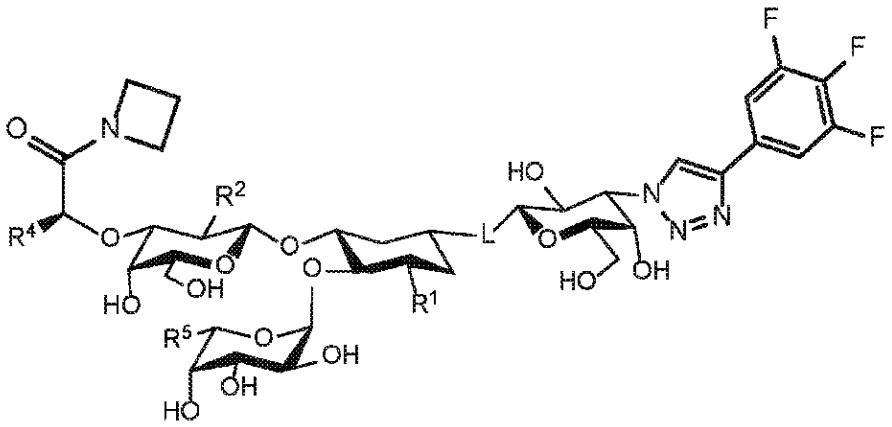
【化４４】



,



, および

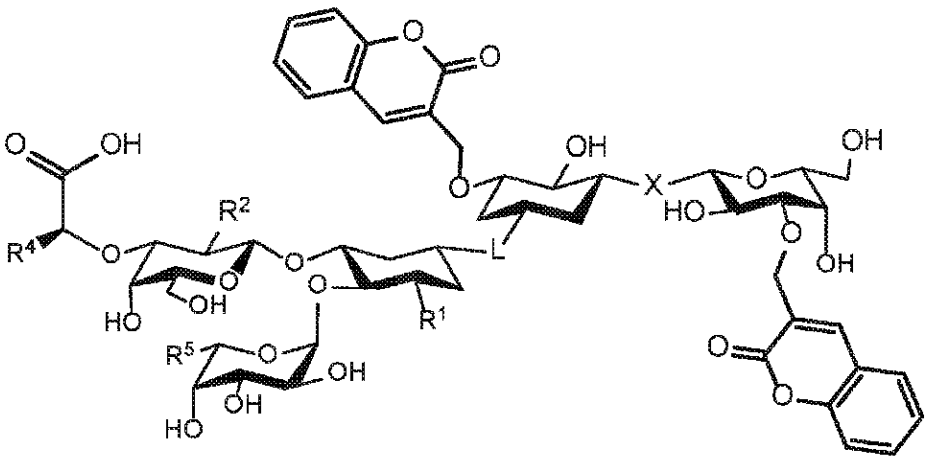


を有する化合物、並びに
前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。

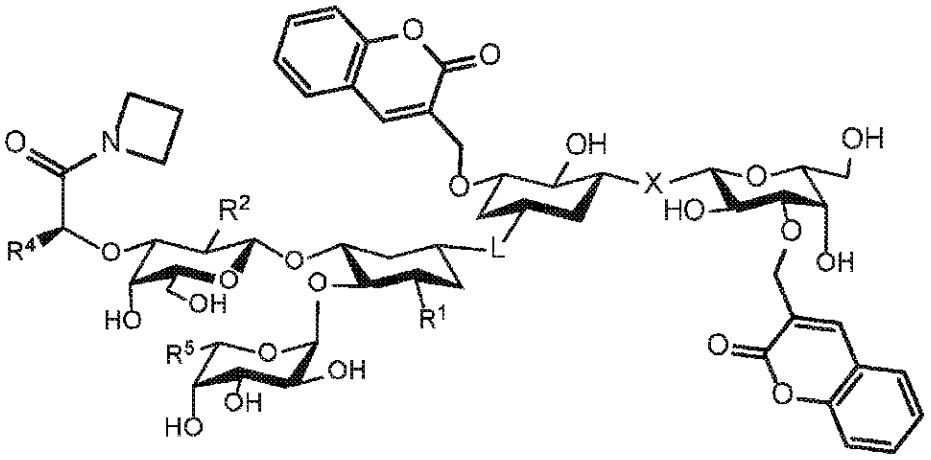
【０１７４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、以下の式：

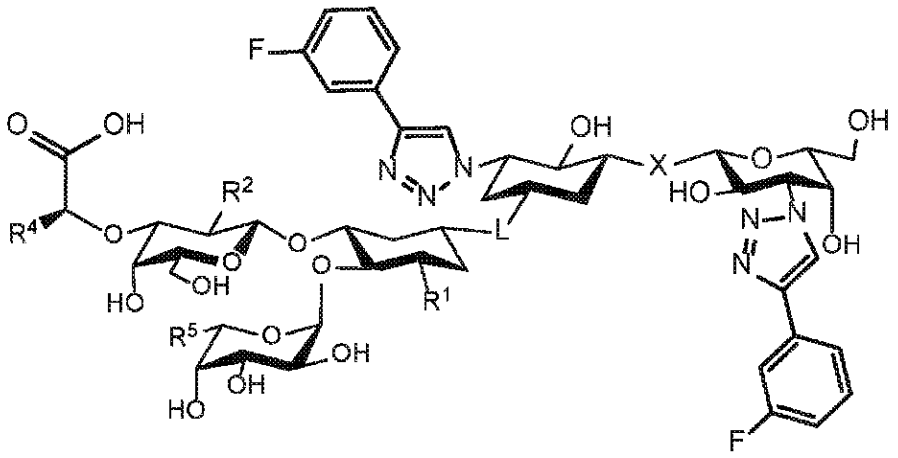
【化４５】



,

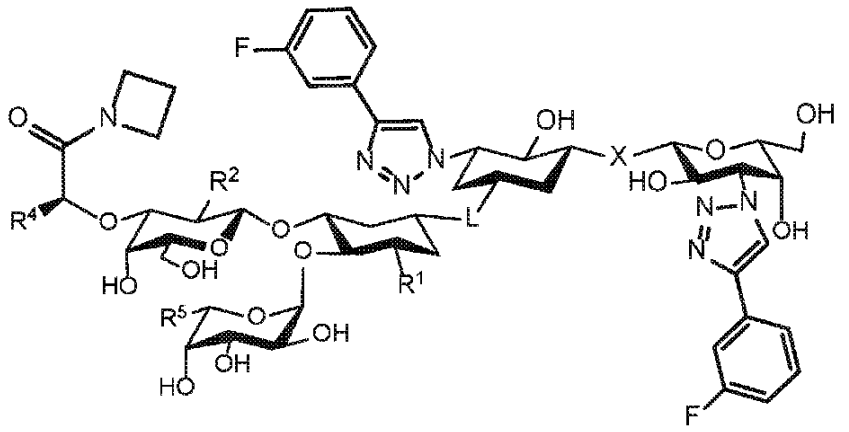


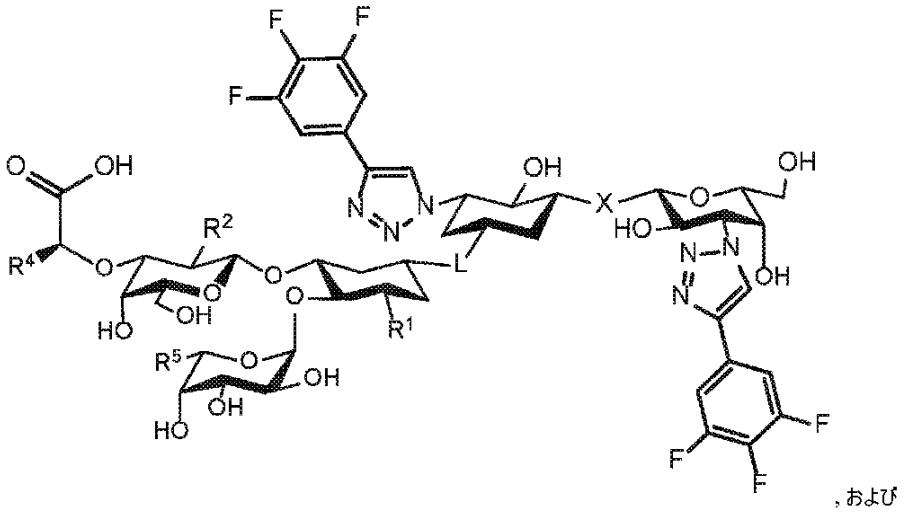
,

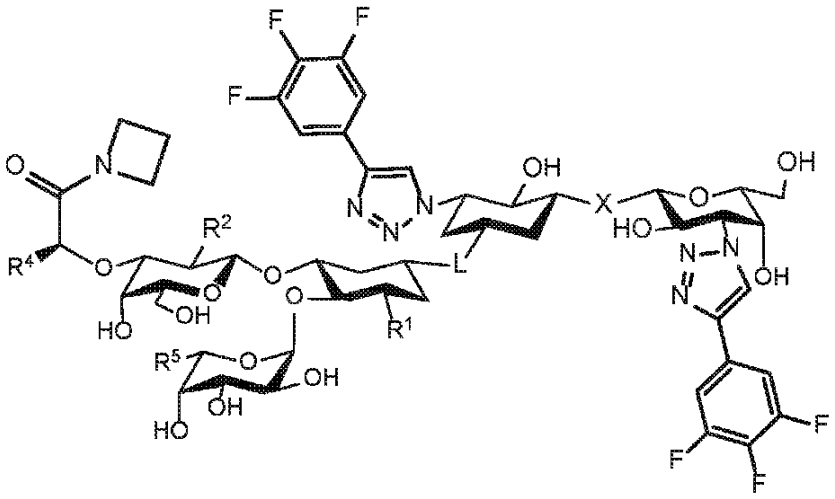


,

【化４６】


,


, および

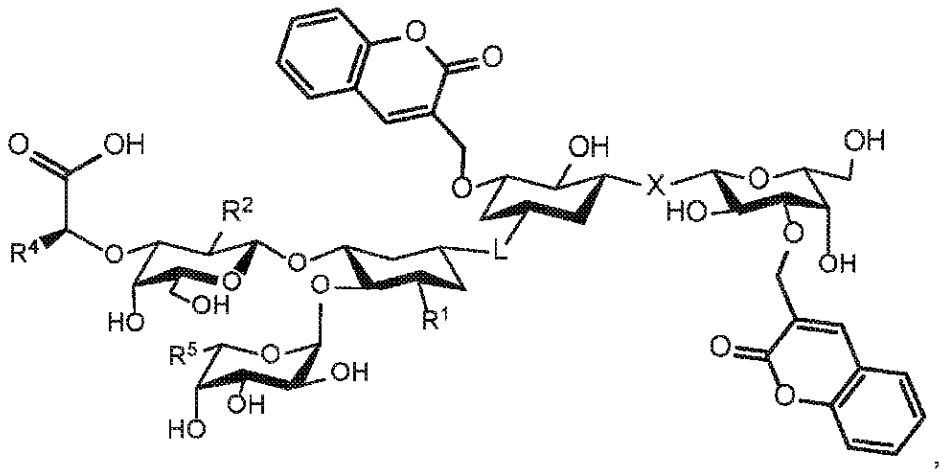


を有する化合物から選択される。

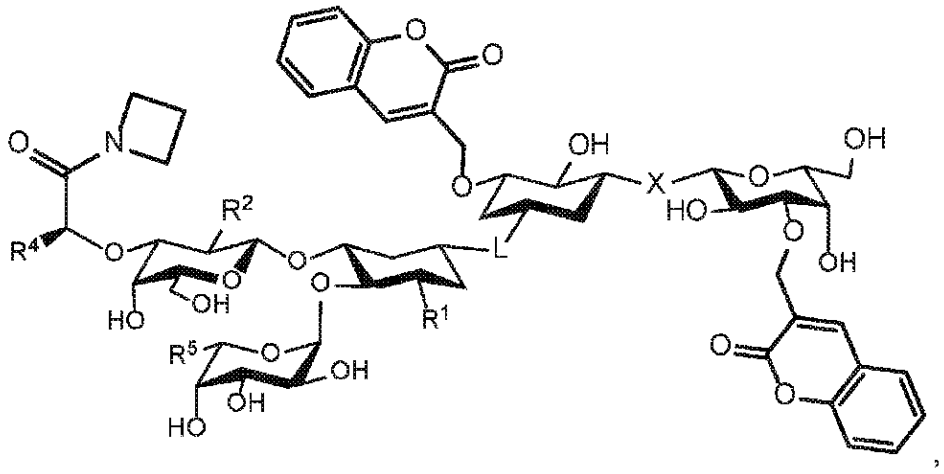
【０１７５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、以下の式：

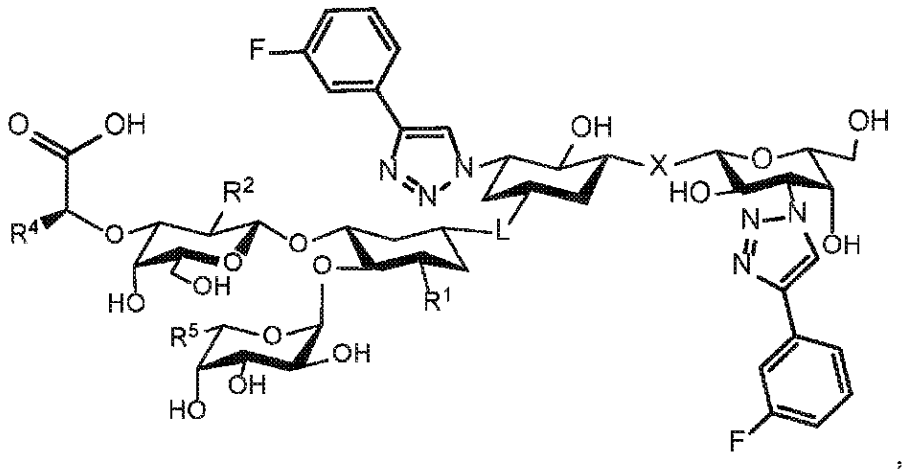
【化４７】



,

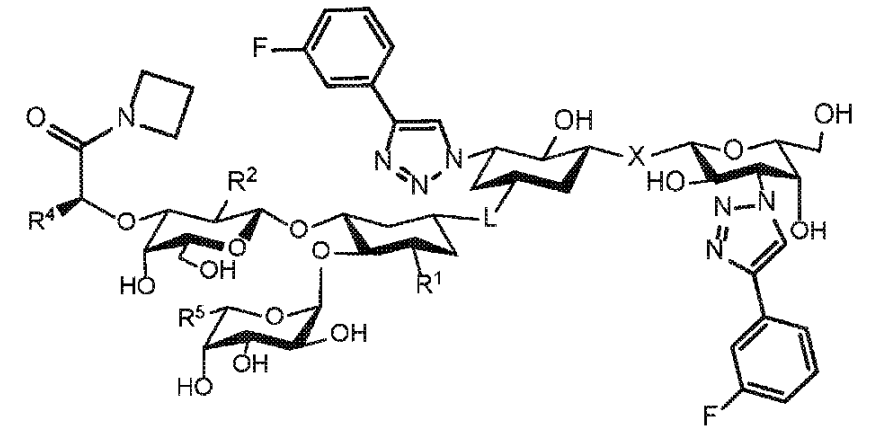


,

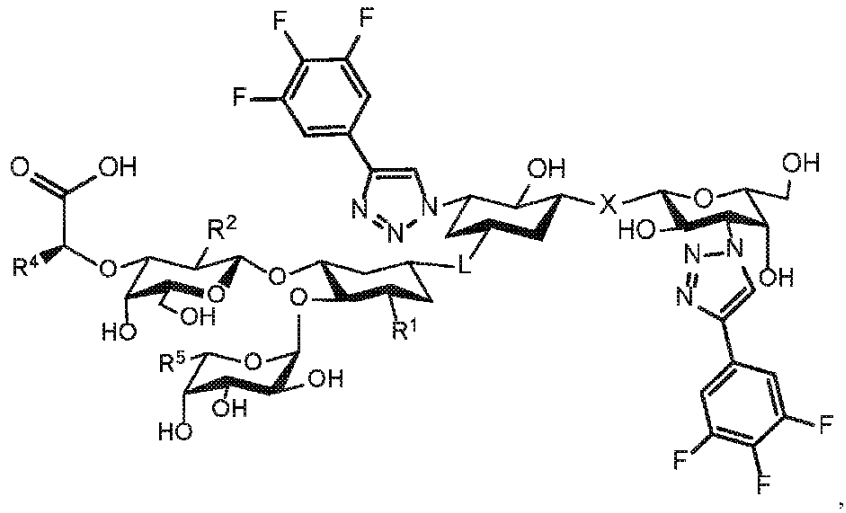


,

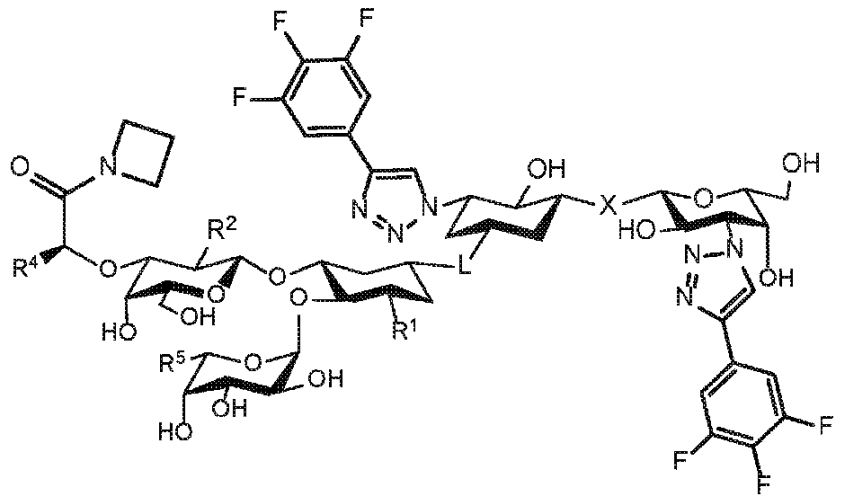
【化４８】



,

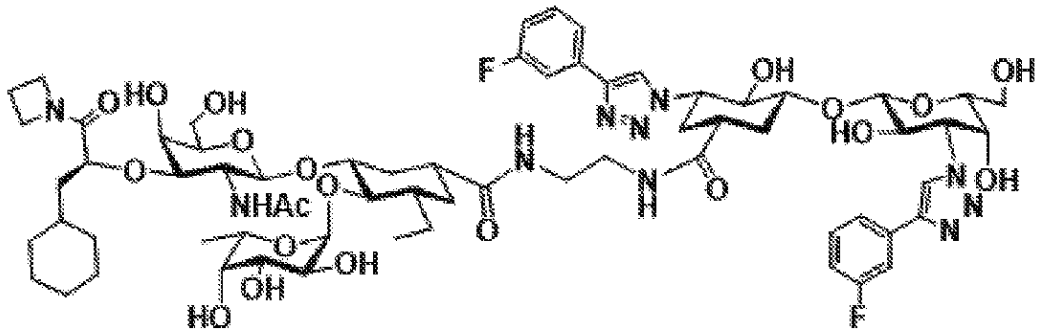


,および



を有する化合物、並びに
前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、化合物Ｅである。

【化４９】

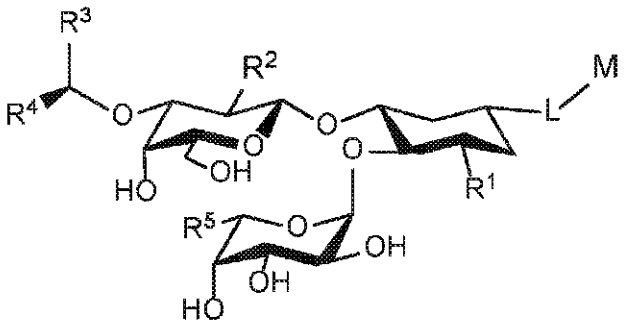


化合物 E

【０１７７】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（ＶＩＩ）の化合物：

【化５０】

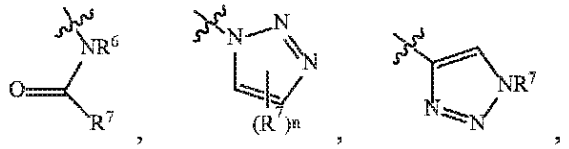


(VII)

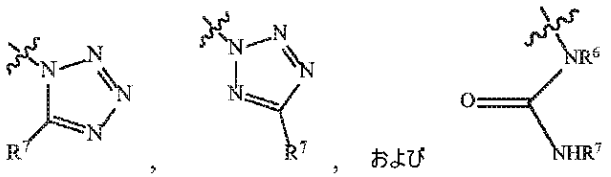
式（ＶＩＩ）のプロドラッグ、式（ＶＩＩ）の異性体、式（ＶＩＩ）の互変異性体、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択され、式中、

R^1は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、$C_{2\sim8}$ハロアルケニル基、$C_{2\sim8}$ハロアルキニル基、

【化５１】

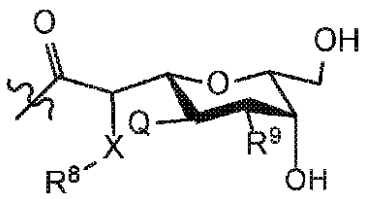


【化５２】



基から選択され、式中、ｎは、０から２の範囲の整数から選択され、R^6は、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{4\sim16}$シクロアルキルアルキル基、および－Ｃ（＝Ｏ）R^7基から選択され、各R^7は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{2\sim8}$アルケニル基、$C_{2\sim8}$アルキニル基、$C_{4\sim16}$シクロアルキル

アルキル基、Ｃ６～１８アリール基、およびＣ１～１３ヘテロアリール基から選択され、
Ｒ２は、－ＯＨ基、－ＯＹ１基、ハロ基、－ＮＨ２基、－ＮＹ１Ｙ２基、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｙ１基、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｙ１基、および－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＹ１基から選択され、式中、Ｙ１およびＹ２は、同じであっても異なっていてもよく、独立して、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ４～１６シクロアルキルアルキル基、Ｃ２～１２ヘテロシクリル基、Ｃ６～１８アリール基、およびＣ１～１３ヘテロアリール基から選択され、または、Ｙ１およびＹ２は、そ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、
Ｒ３は、－ＣＮ基、－ＣＨ２ＣＮ基および－Ｃ（＝Ｏ）Ｙ３基から選択され、式中、Ｙ３は、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、－ＯＺ１基、－ＮＨＯＨ基、－ＮＨＯＣＨ３基、－ＮＨＣＮ基および－ＮＺ１Ｚ２基から選択され、式中、Ｚ１およびＺ２は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ２～８ハロアルケニル基、Ｃ２～８ハロアルキニル基およびＣ７～１２アリールアルキル基から独立して選択され、または、Ｚ１およびＺ２は、それらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成し、
Ｒ４は、Ｈ、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ２～８ハロアルケニル基、Ｃ２～８ハロアルキニル基、Ｃ４～１６シクロアルキルアルキル基およびＣ６～１８アリール基から選択され、
Ｒ５は、－ＣＮ基、Ｃ１～８アルキル基およびＣ１～４ハロアルキル基から選択され、
Ｍは、
【化５３】



基から選択され、
式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ－、および－Ｎ（Ｒ１０）－から選択され、式中、Ｒ１０は、Ｈ、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ２～８ハロアルケニル基、およびＣ２～８ハロアルキニル基から選択され、
Ｑは、Ｈ、ハロ基および－ＯＺ３基から選択され、式中、Ｚ３は、ＨおよびＣ１～８アルキル基から選択され、
Ｒ８は、Ｈ、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ２～８ハロアルケニル基、Ｃ２～８ハロアルキニル基、Ｃ４～１６シクロアルキルアルキル基、Ｃ６～１８アリール基、Ｃ１～１３ヘテロアリール基、Ｃ７～１９アリールアルキル基、およびＣ２～１４ヘテロアリールアルキル基から選択され、ここでＣ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ２～８ハロアルケニル基、Ｃ２～８ハロアルキニル基、Ｃ４～１６シクロアルキルアルキル基、Ｃ６～１８アリール基、Ｃ１～１３ヘテロアリール基、Ｃ７～１９アリールアルキル基、およびＣ２～１４ヘテロアリールアルキル基は、必要に応じて、ハロ基、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ１～８ヒドロキシアルキル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ６～１８アリール基、－ＯＺ４基、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ４基、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ４Ｚ５基および－ＳＯ２Ｚ４基から独立して選択される１またはそれを超える基で置換されており、式中、Ｚ４およびＺ５は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ１～８アルキル基およびＣ１～８ハロアルキル基から独立して選択され、またはＺ４およびＺ５は、そ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^9は、$C_{6\sim18}$アリール基および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基から選択され、ここで$C_{6\sim18}$アリール基および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基は、必要に応じて、R^{11}、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{1\sim8}$ハロアルキル基、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^{6}および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{6}Ｚ^{7}基から独立して選択される１またはそれを超える基で置換されており、式中、R^{11}は、必要に応じて、ハロ基、$C_{1\sim8}$アルキル基、－ＯＺ^{8}基、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＺ^{8}基および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＺ^{8}Ｚ^{9}基から独立して選択される１またはそれを超える基で置換された$C_{6\sim18}$アリール基から独立して選択され、式中、Ｚ^6、Ｚ^7、Ｚ^{8}およびＺ^{9}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈおよび$C_{1\sim8}$アルキル基から独立して選択され、またはＺ^{6}およびＺ^{7}は、そ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、かつ／またはＺ^{8}およびＺ^{9}は、そ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、

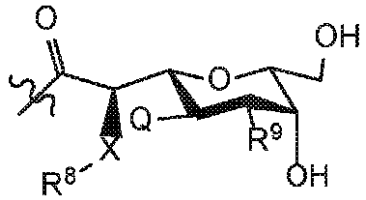
式中、Ｚ^3、Ｚ^4、Ｚ^5、Ｚ^6、Ｚ^7、Ｚ^{8}およびＺ^{9}のそれぞれは、必要に応じて、ハロ基および－ＯＲ^{12}基から独立して選択される１またはそれを超える基で置換されており、式中、R^{12}は、Ｈおよび$C_{1\sim8}$アルキル基から独立して選択され、

Ｌは、リンカー基から選択される。

【０１７８】

式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｍは、

【化５４】

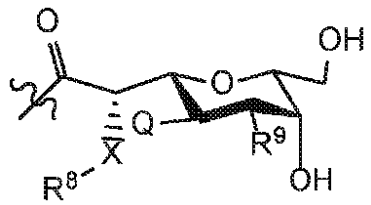


基から選択される。

【０１７９】

式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｍは、

【化５５】

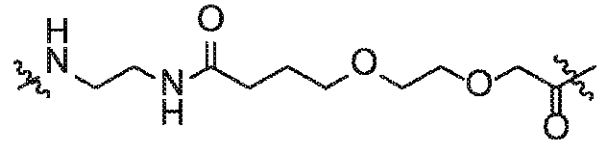


基から選択される。

【０１８０】

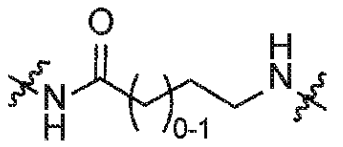
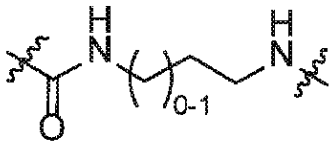
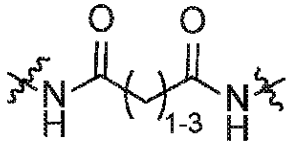
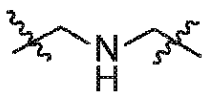
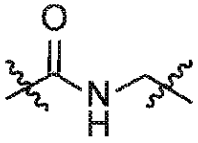
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、スペーサー基、例えば、－（ＣＨ２）$_t$－および－Ｏ（ＣＨ２）$_t$－（式中、ｔは１から２０の範囲の整数から選択される）などのスペーサー基を含む基から選択され得る。スペーサー基の他の非限定的な例としては、カルボニル基および、例えば、アミド基などのカルボニル含有基が挙げられる。スペーサー基の非限定的な例は、

【化５６】

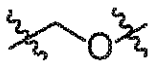


である。

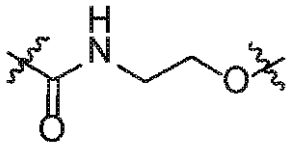
【０１８１】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化５７】


,

,

,

, および


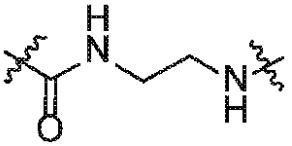
から選択される。
【０１８２】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_v$Ｏ－基、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_v$ＮＨＣ（＝Ｏ）基、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（＝Ｏ）（CH_2）ＮＨ－基、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_v$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－基から選択され、式中、ｖは、２から２０の範囲の整数から選択される。いくつかの実施形態では、ｖは、２から４の範囲の整数から選択される。いくつかの実施形態では、ｖは、２である。いくつかの実施形態では、ｖは、３である。いくつかの実施形態では、ｖは、４である。
【０１８３】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化５８】



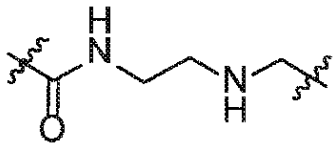
である。
【０１８４】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化５９】



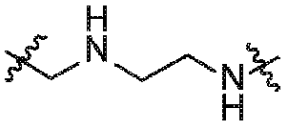
である。
【０１８５】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化６０】



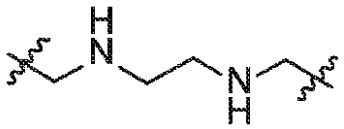
である。
【０１８６】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化６１】



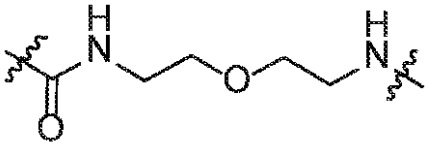
である。
【０１８７】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化６２】



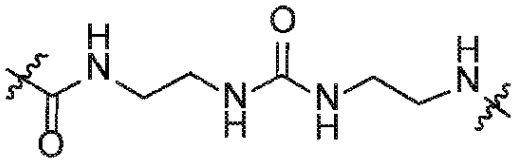
である。
【０１８８】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化６３】



である。
【０１８９】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化６４】

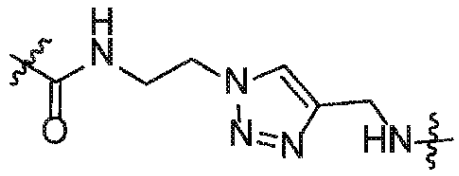


である。
【０１９０】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、
【化６５】



である。
【０１９１】
式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、リンカー基は、

【化６６】



である。

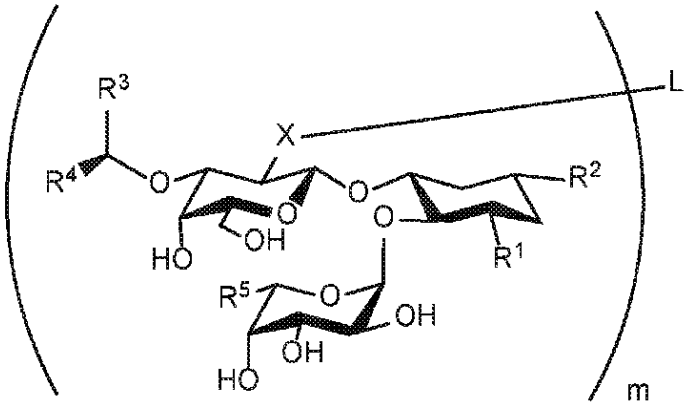
【０１９２】

式（ＶＩＩ）の化合物の合成を示す図および例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＰＣＴ国際出願公開第２０２０／１３９９６２号に示されている。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＥ－セレクチン阻害剤は、式（ＶＩＩＩ）の化合物：

【化６７】

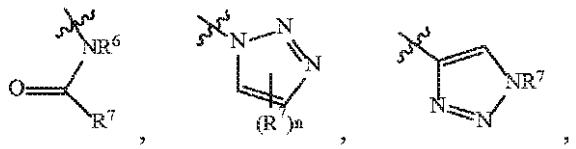


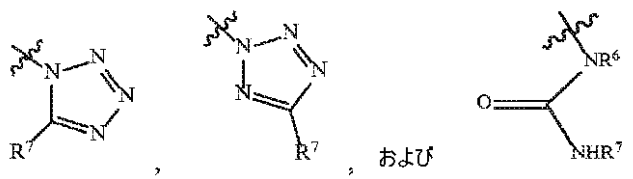
(VIII)

式（ＶＩＩＩ）のプロドラッグ、および前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、Ｅ－セレクチン、ガレクチン－３、および／またはＣＸＣＲ４の多量体阻害剤であり、式中、

各Ｒ^{1}は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ$_{1\sim12}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim12}$アルケニル基、Ｃ$_{2\sim12}$アルキニル基、Ｃ$_{1\sim8}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2\sim8}$ハロアルケニル基、Ｃ$_{2\sim8}$ハロアルキニル基、

【化６８】





および

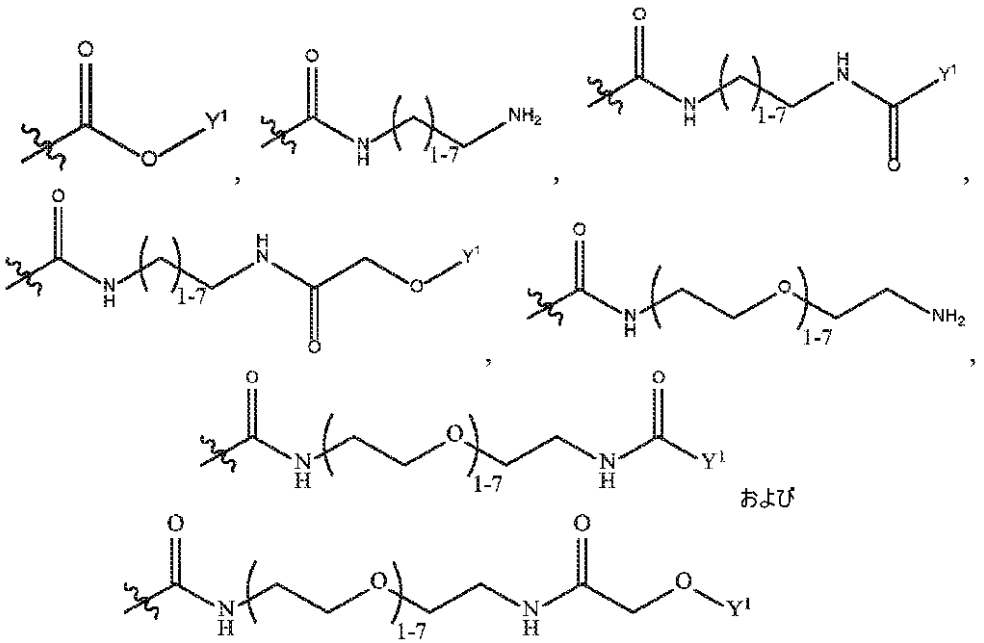
基から独立して選択され、

式中、各ｎは、同一であっても異なっていてもよく、０から２の範囲の整数から選択さ

れ、各R^6は、同一であっても異なっていてもよく、H、$C_{1～8}$アルキル基、$C_{2～8}$アルケニル基、$C_{2～8}$アルキニル基、$C_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、および－C（＝O）R^7基から独立して選択され、各R^7は、同一であっても異なっていてもよく、H、$C_{1～8}$アルキル基、$C_{2～8}$アルケニル基、$C_{2～8}$アルキニル基、$C_{4～16}$シクロアルキルアルキル基、$C_{6～18}$アリール基、および$C_{1～13}$ヘテロアリール基から独立して選択され、

各R^2は、同一であっても異なっていてもよく、H、非糖模倣部分およびリンカー－非糖模倣部分から独立して選択され、ここで、各非糖模倣部分は、同一であっても異なっていてもよく、ガレクチン－３阻害剤、ＣＸＣＲ４ケモカイン受容体阻害剤、ポリエチレングリコール、チアゾリル、クロメニル、$C_{1～8}$アルキル、R^8、$C_{6～18}$アリール－R^8、$C_{1～12}$ヘテロアリール－R^8、

【化６９】



基から独立して選択され、

式中、各Y^1は、同一であっても異なっていてもよく、$C_{1～4}$アルキル基、$C_{2～4}$アルケニル基および$C_{2～4}$アルキニル基から独立して選択され、式中、各R^8は、同一であっても異なっていてもよく、－ＯＨ基、－ＯＳＯ$_3$Ｑ基、－ＯＰＯ$_3$Ｑ$_2$基、－ＣＯ$_2$Ｑ基および－ＳＯ$_3$Ｑ基から選択される少なくとも１つの置換基で置換された$C_{1～12}$アルキル基、ならびに－ＯＨ基、－ＯＳＯ$_3$Ｑ基、－ＯＰＯ$_3$Ｑ$_2$基、－ＣＯ$_2$Ｑ基および－ＳＯ$_3$Ｑ基から選択される少なくとも１つの置換基で置換された$C_{2～12}$アルケニル基から独立して選択され、式中、各Ｑは、同一であっても異なっていてもよく、Ｈおよび薬学的に許容され得るカチオンから独立して選択され、

各R^3は、同一であっても異なっていてもよく、－ＣＮ基、－ＣＨ$_2$ＣＮ基、および－C（＝O）Y^2基から独立して選択され、式中、各Y^2は、同一であっても異なっていてもよく、$C_{1～8}$アルキル基、$C_{2～8}$アルケニル基、$C_{2～8}$アルキニル基、－OZ^1基、－ＮＨＯＨ基、－ＮＨＯＣＨ$_3$基、－ＮＨＣＮ基、および－NZ^1Z^2基から独立して選択され、式中、各Z^1およびZ^2は、同一であっても異なっていてもよく、H、$C_{1～12}$アルキル基、$C_{2～12}$アルケニル基、$C_{2～12}$アルキニル基、$C_{1～12}$ハロアルキル基、$C_{2～12}$ハロアルケニル基、$C_{2～12}$ハロアルキニル基、および$C_{7～12}$アリールアルキル基から独立して選択され、式中、Z^1およびZ^2は、そ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ていてもよく、

各R^4は、同一であっても異なっていてもよく、H、$C_{1～12}$アルキル基、$C_{2～12}$アルケニル基、$C_{2～12}$アルキニル基、$C_{1～12}$ハロアルキル基、$C_{2～12}$ハロアル

ケニル基、Ｃ２～１２ハロアルキニル基、Ｃ４～１６シクロアルキルアルキル基およびＣ６～１８アリール基から独立して選択され、

各Ｒ５は、同一であっても異なっていてもよく、－ＣＮ基、Ｃ１～１２アルキル基、およびＣ１～１２ハロアルキル基から独立して選択され、

各Ｘは、同一であっても異なっていてもよく、－Ｏ－、および－Ｎ（Ｒ９）－から独立して選択され、式中、各Ｒ９は、同一であっても異なっていてもよく、Ｈ、Ｃ１～８アルキル基、Ｃ２～８アルケニル基、Ｃ２～８アルキニル基、Ｃ１～８ハロアルキル基、Ｃ２～８ハロアルケニル基およびＣ２～８ハロアルキニル基から独立して選択され、

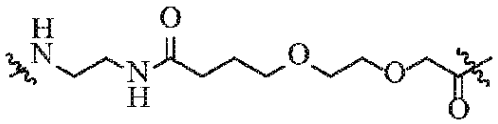
ｍは、２から２５６の範囲の整数から選択され、

Ｌは、リンカー基から独立して選択される。

【０１９４】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのリンカー基は、スペーサー基、例えば－（ＣＨ２）ｚ－および－Ｏ（ＣＨ２）ｚ－（式中、ｚは１から２５０の範囲の整数から選択される）などのスペーサー基を含む基から選択される。スペーサー基の他の非限定的な例としては、カルボニル基および、例えば、アミド基などのカルボニル含有基が挙げられる。スペーサー基の非限定的な例は、

【化７０】

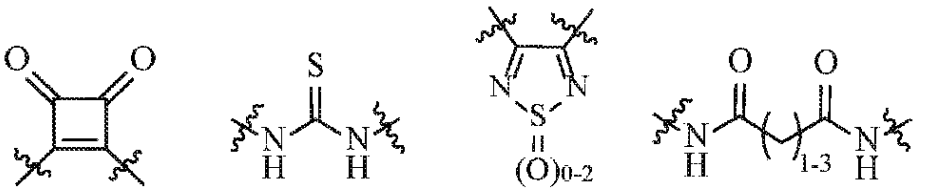


である。

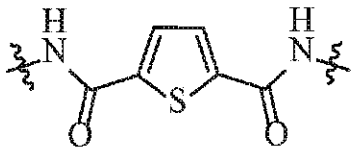
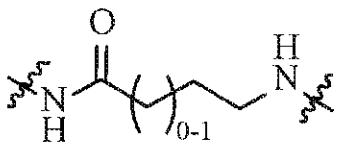
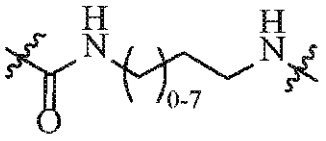
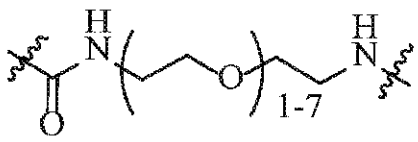
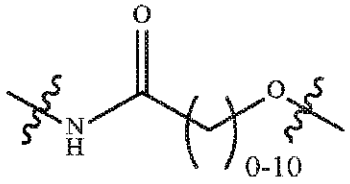
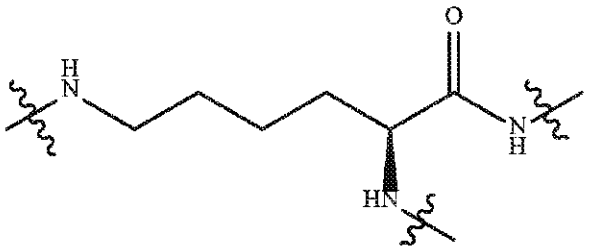
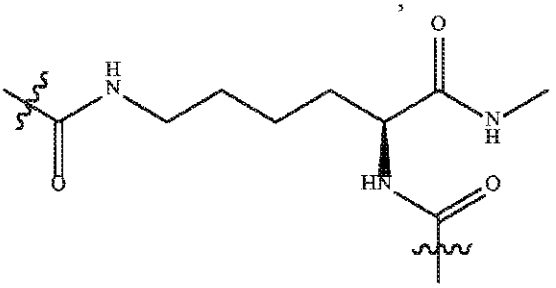
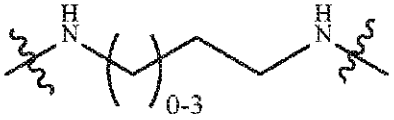
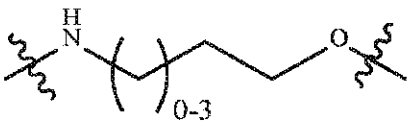
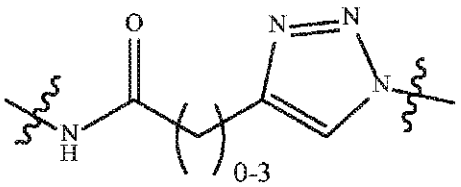
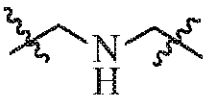
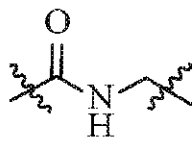
【０１９５】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのリンカー基は、

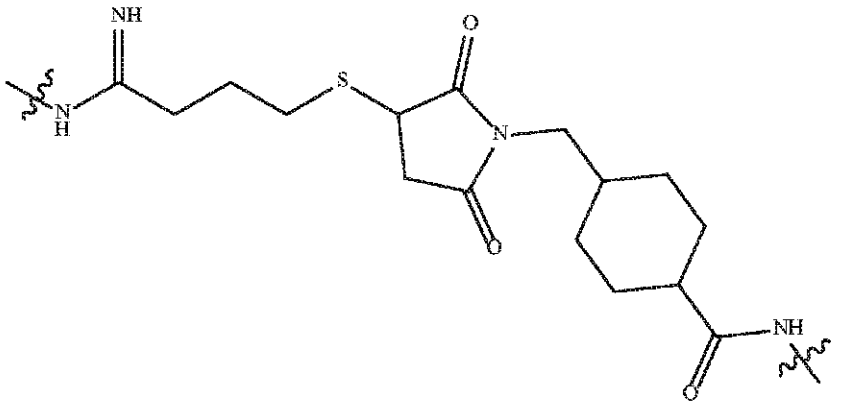
【化７１】



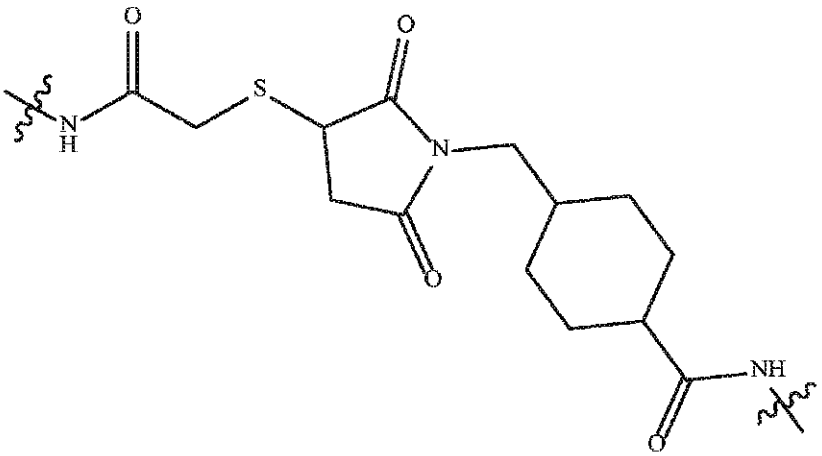
【化７２】


,

,

,


,

,


,
,

,

,

,

,

【化７３】



,



および

基から選択される。

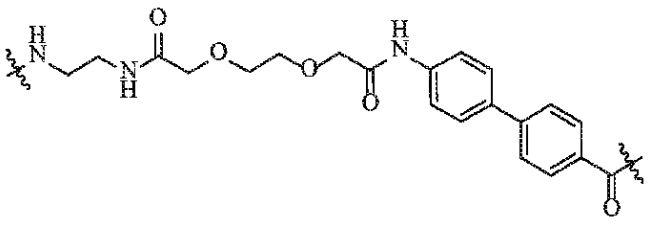
【０１９６】

式（ＶＩＩＩ）のある特定の実施形態のための他のリンカー基、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）および－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_z$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－（式中、ｚは１から２５０の範囲の整数から選択される）は、当業者および／または本開示を十分に把握している者によく知られているであろう。

【０１９７】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのリンカー基は、

【化７４】

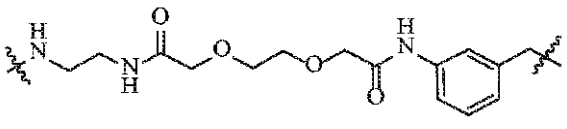


である。

【０１９８】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのリンカー基は、

【化７５】



である。

【０１９９】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのリンカー基は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$－、および－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$－から選択される。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのリンカー基は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＨ－である。

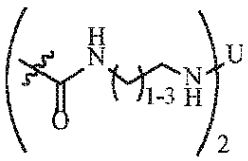
【０２００】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、デンドリマーから選択される。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、ポリアミドアミン（「ＰＡＭＡＭ」）デンドリマーから選択される。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、コハク酸を含むＰＡＭＡＭデンドリマーから選択される。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、四量体を生成するＰＡＭＡＭ　ＧＯである。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、八量体を生成するＰＡＭＡＭ　Ｇ１である。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、１６量体を生成するＰＡＭＡＭ　Ｇ２である。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、３２量体を生成するＰＡＭＡＭ　Ｇ３である。式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、６４量体を生成するＰＡＭＡＭ　Ｇ４である。いくつかの実施形態では、Ｌは、１２８量体を生成するＰＡＭＡＭ　Ｇ５である。

【０２０１】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、ｍは、２であり、Ｌは、

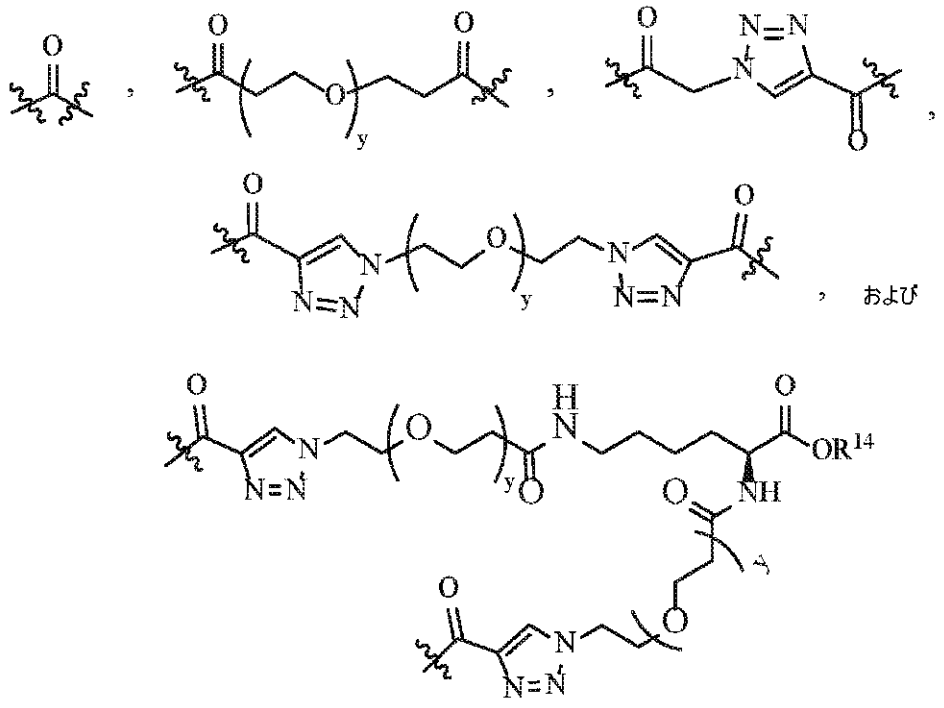
【化７６】



基から選択され、

式中、Ｕは、

【化７７】



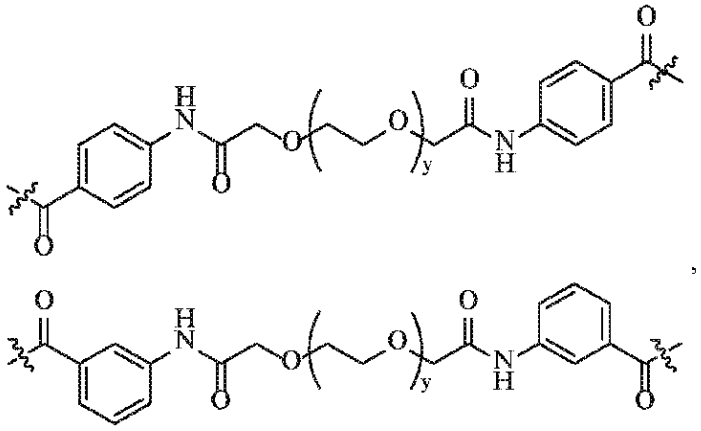
基から選択され、

式中、R^{14}は、H、$C_{1\sim8}$アルキル基、$C_{6\sim18}$アリール基、$C_{7\sim19}$アリールアルキル基、および$C_{1\sim13}$ヘテロアリール基から選択され、各yは、同一でも異なっていてもよく、0から250の範囲の整数から独立して選択される。式（VIII）のいくつかの実施形態では、R^{14}は$C_{1\sim8}$アルキルから選択される。式（VIII）のいくつかの実施形態では、R^{14}は$C_{7\sim19}$アリールアルキルから選択される。式（VIII）のいくつかの実施形態では、R^{14}はHである。式（VIII）のいくつかの実施形態では、R^{14}はベンジルである。

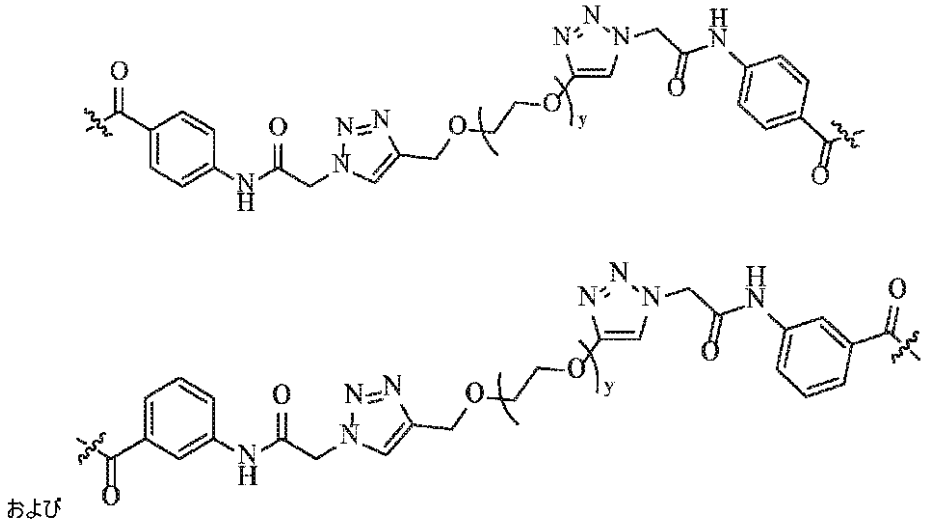
【0202】

式（VIII）のいくつかの実施形態では、Lは、

【化78】



【化79】



および

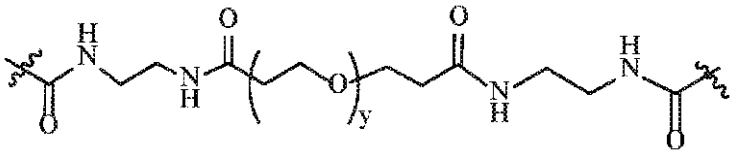
から選択され、

式中、yは、0から250の範囲の整数から選択される。

【0203】

式（VIII）のいくつかの実施形態では、Lは、

【化80】



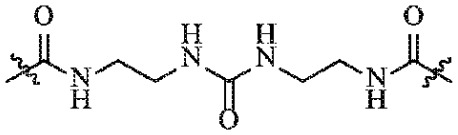
基から選択され、

式中、ｙは、０から２５０の範囲の整数から選択される。

【０２０４】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８１】

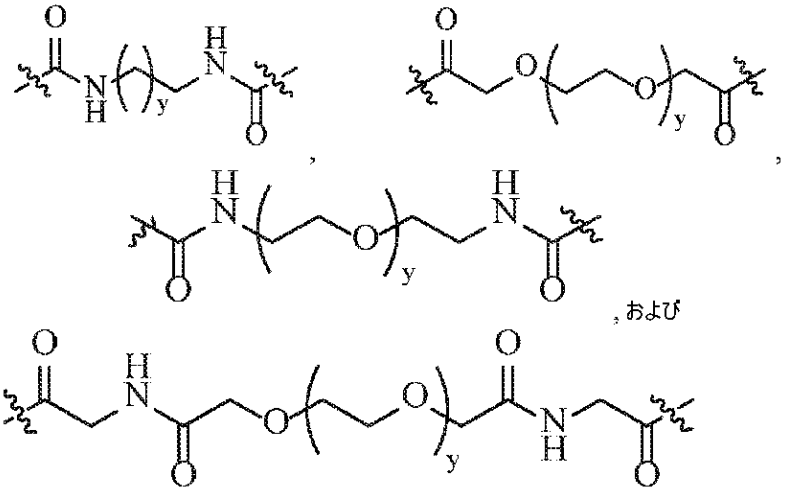


である。

【０２０５】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８２】



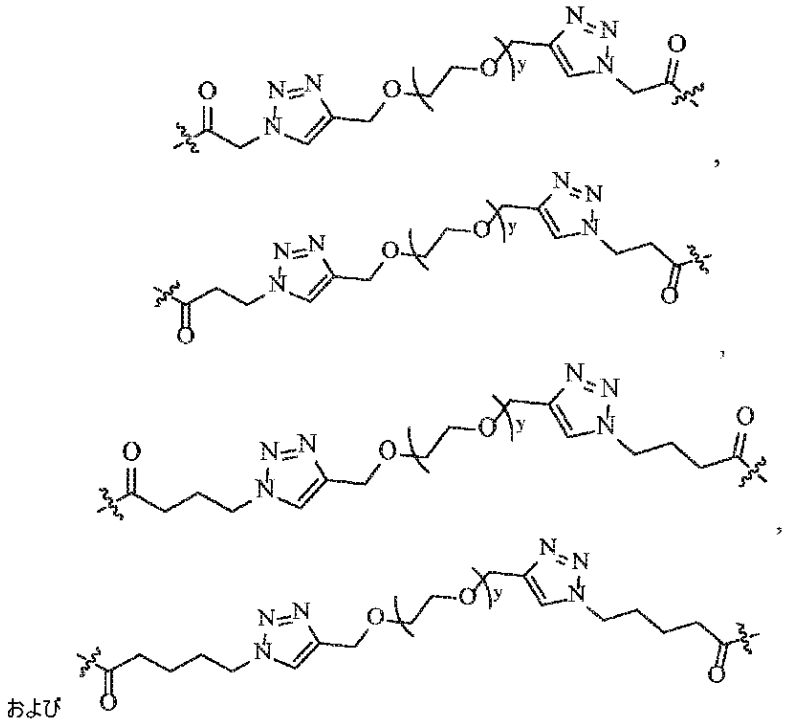
基から選択され、

式中、ｙは、０から２５０の範囲の整数から選択される。

【０２０６】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８３】



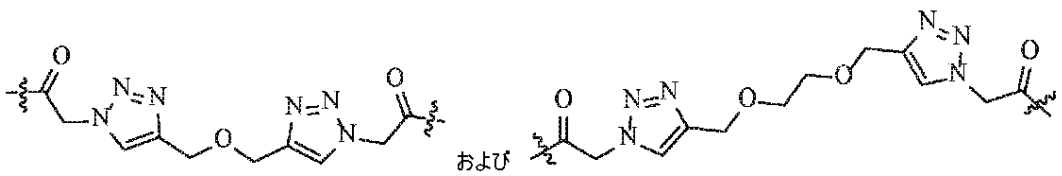
基から選択され、

式中、ｙは、０から２５０の範囲の整数から選択される。

【０２０７】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８４】

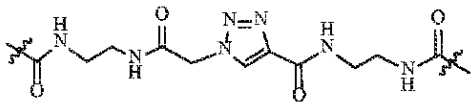


から選択される。

【０２０８】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８５】

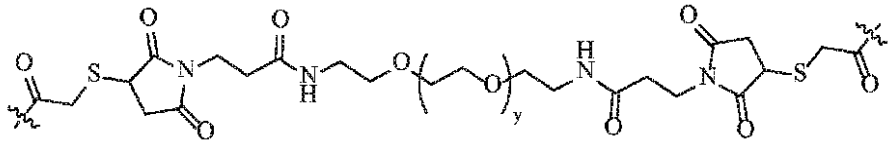


である。

【０２０９】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８６】



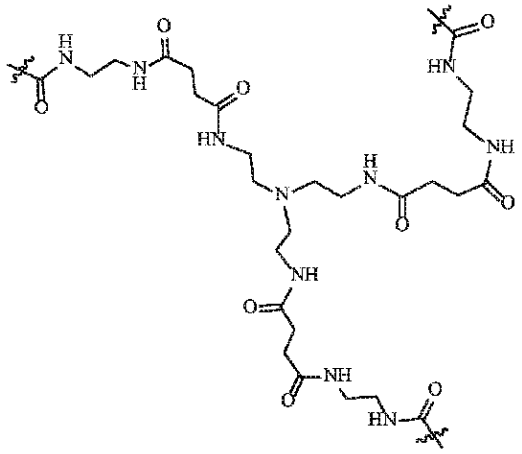
基から選択され、

式中、ｙは、０から２５０の範囲の整数から選択される。

【０２１０】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８７】

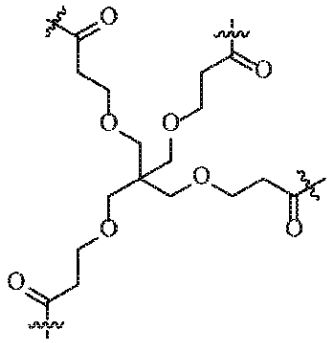


である。

【０２１１】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８８】

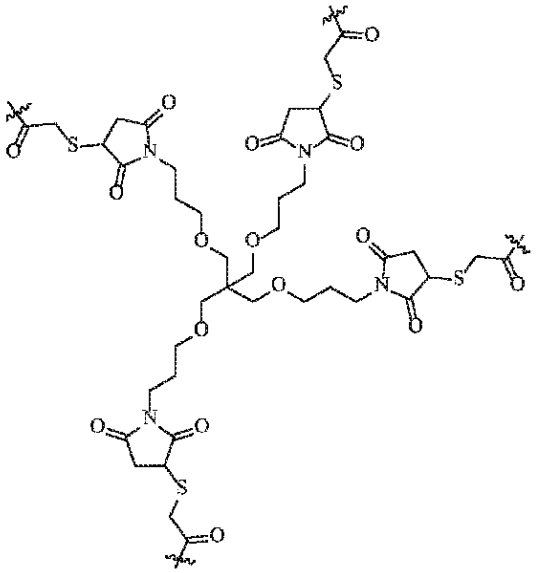


である。

【０２１２】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化８９】

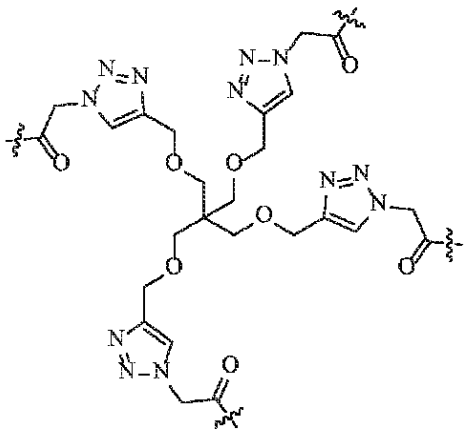


である。

【０２１３】

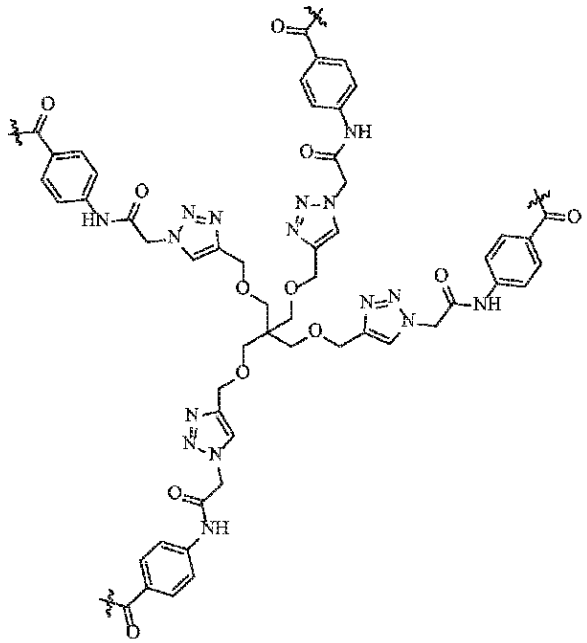
式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化９０】

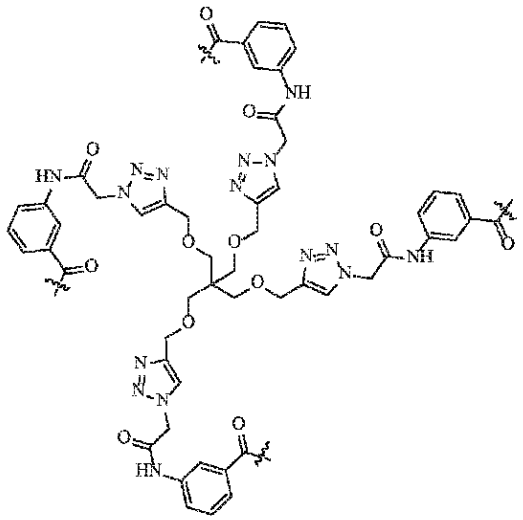


,

【化９１】



, および

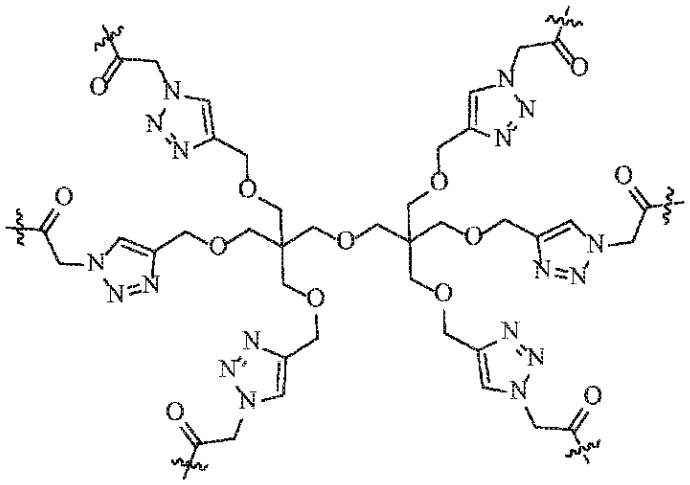


から選択される。

【０２１４】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化９２】

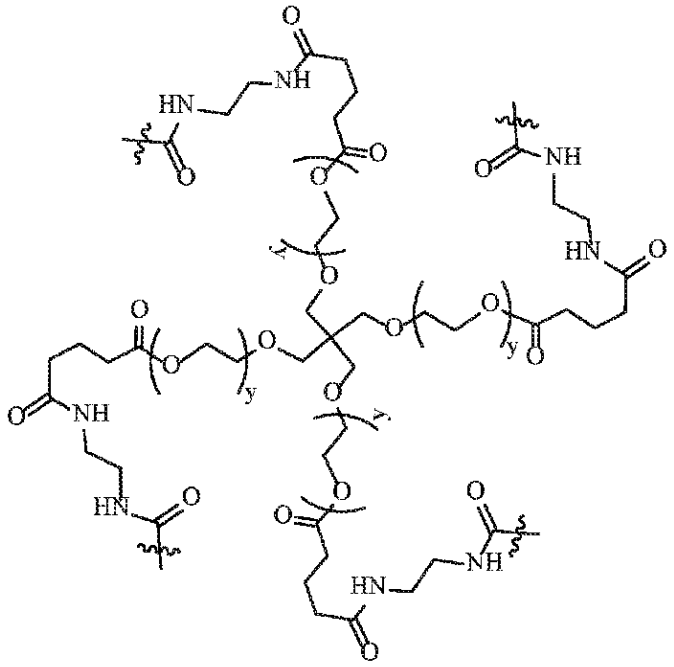


である。

【０２１５】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化９３】



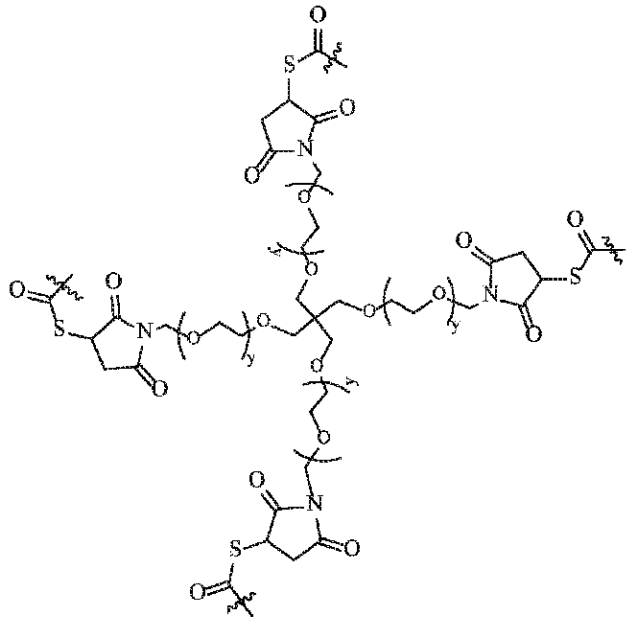
基から選択され、

式中、各ｙは、同一であっても異なっていてもよく、０から２５０の範囲の整数から独立して選択される。

【０２１６】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化９４】



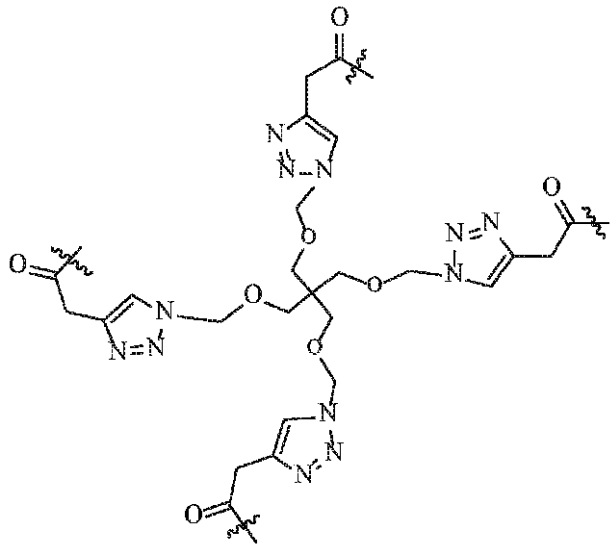
から選択され、

式中、各ｙは、同一であっても異なっていてもよく、０から２５０の範囲の整数から独立して選択される。

【０２１７】

式（ＶＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、

【化９５】



から選択される。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの化合物は、各R^1が同一であり、各R^2が同一であり、各R^3が同一であり、各R^4が同一であり、各R^5が同一であり、各Ｘが同一である、式（ＶＩＩＩ）の化合物から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの化合物は、式（ＶＩＩＩ）の化合物から選択され、当該化合物は対称である。

【０２１９】

式（ＶＩＩＩ）の化合物の合成を示す図および例は、参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ国際出願公開第２０２０／２１９４１７号に示されている。

【０２２０】
併せて、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＩＶａ／Ｖａ）、（ＩＶｂ／Ｖｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）および（ＶＩＩＩ）の化合物から選択される少なくとも１つの阻害剤を含む医薬組成物も提供される。これらの化合物および組成物は、本明細書に記載の方法で使用され得る。いくつかの実施形態では、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄおよび化合物Ｅから選択される少なくとも１つの阻害剤を含む医薬組成物が提供される。これらの化合物および組成物は、本明細書に記載の方法で使用され得る。
【０２２１】
併せて、少なくとも１つの薬学的に許容され得る添加剤と、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＩＶａ／Ｖａ）、（ＩＶｂ／Ｖｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）および（ＶＩＩＩ）の化合物、ならびに前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、少なくとも１つの阻害剤とを含む医薬組成物も提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの薬学的に許容され得る添加剤と、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄおよび化合物Ｅ、ならびに前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの阻害剤とを含む、医薬組成物が提供される。これらの化合物および組成物は、本明細書に記載の方法で使用され得る。
【０２２２】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤が、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＩＶａ／Ｖａ）、（ＩＶｂ／Ｖｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）および（ＶＩＩＩ）の化合物ならびに前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤が、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＩＶａ／Ｖａ）、（ＩＶｂ／Ｖｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）および（ＶＩＩＩ）の化合物から選択される。
【０２２３】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は化合物Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は化合物Ｂである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は化合物Ｃである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は化合物Ｄである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの阻害剤は化合物Ｅである。
【実施例】
【０２２４】
以下の実施例は、例示を意図しており、いかなる形であれ、本開示の範囲を限定することを意図していない。
【０２２５】
細胞表面Ｅ－セレクチンリガンドおよびＣＸＣＲ４の発現レベルを、ＦＬＴ３変異白血病細胞（図１Ｂ～１Ｃ、２Ａ～２Ｂ）においてＥ－セレクチン－ＩｇＧキメラおよびＣＸＣＲ４で染色した後、フローサイトメトリーによって評価した。ＦＬＴ３変異白血病細胞は、それぞれ最大約５．６倍および１０倍の高レベルのＥ－セレクチンリガンドおよびＣＸＣＲ４を発現することが見出された。
【０２２６】
Ｅ－セレクチン阻害剤である化合物Ｂ、ＣＸＣＲ４阻害剤であるプレリキサフォル、またはＥ－セレクチン／ＣＸＣＲ４二重阻害剤である化合物Ａで１時間前処理した後、ＭＯＬＭ１４細胞を、予めコーティングしたケモカイン層に２０時間播種した。トリパンブルー色素排除法によって、付着した細胞を定量した（図３Ａ）。細胞ホーミングの評価のために、細胞をインサートに１６時間播種した。移動した細胞を、フローサイトメトリーによって外チャンバー中のｈＣＤ４５陽性細胞を計数することによって決定した（図３Ｂ）。

【０２２７】
ＭＯＬＭ１４細胞を、化合物Ｂまたは化合物Ａで２時間前処置した後、ソラフェニブで４８時間処置した。ＣＤ４５＋集団に対するゲーティング後にアネキシンＶ陽性を測定することによって、フローサイトメトリーを用いてアポトーシス誘導を決定した（図３Ｃ）。
【０２２８】
化合物ＡによるＥ－セレクチン／ＣＸＣＲ４の遮断は、白血病細胞接着およびＢＭニッチ成分への移動を減少させ、インビトロでソラフェニブ誘導アポトーシス促進効果を増強した。
【０２２９】
ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異ＡＭＬ患者の試料から得られた細胞を照射ＮＳＧマウスに注射した（図４Ａ）。これらの細胞を取り出した患者は、ソラフェニブ／ＤＡＣおよびソラフェニブ／ＣＬＩＡを含む６化学療法レジメン後に処置され、再発していた。マウス生存を、ログランク統計を用いたカプラン・マイヤー法によって推定した（図４Ｂ）。マウスは、白血病細胞がＰＢにおいて１％の生着に達したとき、ソラフェニブ（８ｍｇ／ｋｇ）および／または化合物Ａ（４０ｍｇ／ｋｇ）による処置を開始した。ｈＣＤ４５$^{+}$／ｍＣＤ４５$^{-}$細胞を測定するフローサイトメトリーを使用して生着を分析した（図４Ｃ～図４Ｄ）。Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４を化合物ＡおよびＦＬＴ３とソラフェニブで共標的化すると、末梢血における白血病細胞の生着が著しく減少し、骨髄、肝臓、肺および脾臓における白血病細胞浸潤が減少し、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異を有するＡＭＬ　ＰＤＸマウスモデルにおける生存期間が延長された。
【０２３０】
サイトカイン／ケモカインレベルを、ヒトサイトカイン抗体アレイ（Ａｂｃａｍ、ケンブリッジ、英国）を用いて、ＢＭ模倣共培養系（低酸素状態のＭＯＬＭ１４＋ＨＳ－２７Ａ／ＨＥＢＣ－５ｉ）においてＭＯＬＭ１４白血病細胞を化合物Ａおよび／またはソラフェニブの存在下で２４時間処置し、培養培地中の４２サイトカインパネルを測定することによって決定した（図５Ａ～５Ｂ）。
【０２３１】
マウスの臓器を、白血病細胞注射後７４日目に解剖した。組織を、抗マウスＣＤ４１、ＣＤ１３および抗ヒトＣＤ４５抗体による慣用的なＨ＆Ｅ分析および免疫蛍光（ＩＦ）染色のために調製した（図５Ｃ）。細胞数を、倍率２０倍の顕微鏡検査によって決定した。エラーバーは、４つのランダム顕微鏡視野から得られた平均カウント数の標準偏差を示す（図５Ｄ）。化合物Ａおよびソラフェニブとの併用療法は、造血関連サイトカイン／ケモカインを上方制御し、巨核球および骨髄細胞の数を増加させることによって、マウス骨髄における正常な造血を増強した。
【０２３２】
別の例では、二重Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４遮断をインビボでのソラフェニブによるＦＬＴ３阻害との関連でさらに評価した。ＦＬＴ３阻害剤感受性Ｂａ／Ｆ３－ＦＬＴ３－ＩＴＤ細胞と、それらの阻害剤耐性対応物であるＢａ／Ｆ３－ＦＬＴ３－ＩＴＤ＋Ｄ８３５ＹおよびＢａ／Ｆ３－ＦＬＴ３－ＩＴＤ＋Ｆ６９１Ｌとにおける、Ｅ－セレクチンリガンドおよびＣＸＣＲ４の発現レベルを比較した。耐性細胞は、可溶性Ｅ－セレクチン試薬によって検出された１．７～約５．６倍高いレベルの総Ｅ－セレクチンリガンド、および１０倍高いレベルのＣＸＣＲ４を発現した。さらに、ＢＭ模倣低酸素培養は、白血病細胞上のＰＳＬＧ－１（Ｅ－セレクチンに対する高親和性リガンドであるＰ－セレクチン糖タンパク質リガンド－１）およびＣＸＣＲ４の細胞表面発現を大きく上方制御した。
【０２３３】
Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４およびＦＬＴ３を化合物Ａおよびソラフェニブで共標的化することの抗白血病効果を、ＦＬＴ３－ＩＴＤおよびＷＴ１変異を有する患者由来ＡＭＬ異種移植片（ＰＤＸ）モデルにおいて評価した。化合物Ａをソラフェニブに添加すると、ソラフェニブ単独と比較して白血病細胞充実度が大幅に低下し、ビヒクル処置マウスと比

較して、肝臓、肺、脾臓およびＢＭにおいて、それぞれ９２％、８２％、６９％および４５％も低下した（図６）（ｐ＜０．０５）。予想通り、循環白血病細胞の数は一時的に増加した。化合物Ａ／ソラフェニブの組み合わせは、マウスの生存を改善した（化合物Ａ／ソラフェニブ対ビヒクル、化合物Ａ、およびソラフェニブについて、それぞれ生存期間中央値１３８．５日対１０９日、８７日および１２６日、ｐ＜０．００１）。

【０２３４】

別の例では、生体内２光子顕微鏡法を使用して、急性化合物Ａボーラス注入に反応するＡＭＬ細胞の挙動が頭蓋冠ＢＭにおいて観察された。注目すべきことに、ＡＭＬ細胞の可動性は、処置の２０分後すぐにＢＭ微小環境において増加し始め（図７）、その後、次の２～４時間にわたって血管内侵入およびＢＭ毛細血管系を通じた細胞流出が続いた。

【０２３５】

さらに、ＢＭホーミングシグナルは白血病とＨＳＣとの間で共有されると考えられているが、併用療法はソラフェニブ単独と比較して造血パラメータを改善した。特に、この重要な効果は、ＢＭにおける巨核球（２．１倍）、骨髄球（２．１倍）、および赤血球（７．１倍）の数の増加に関連していた（ｐ＜０．０１）。化合物Ａによる造血保護の基礎となる機構（複数可）は調査中である。

【０２３６】

別の例では、生体内２光子顕微鏡法を使用して、インビボでの化合物Ａによる二重ＣＸＣＲ４およびＥ－セレクチン阻害に対するＡＭＬ細胞の行動応答を調べた。ｍＴｕｒｑｕｏｉｓｅ２蛍光タグ付き移植可能マウスＡＭＬモデル（ＭＬＬ、ＥＮＬ－ＦＬＴ３、ＩＴＤ、ｐ５３－／－を特徴とする）を使用した。骨および血管ニッチを描写するために、同系の免疫適格レシピエントマウスは、それぞれ第二高調波発生（ＳＨＧ）および蛍光デキストランによって強調される骨コラーゲンおよび血液を有するＣｏｌ２．３－ＧＦＰ、ｈＣＤ２－ＤｓＲｅｄおよびＣＤ１１ｃ－ＥＹＦＰなどの細胞系統蛍光レポーター遺伝子を有していた。静脈内注入ＡＭＬ細胞（５×１０Ｅ４）は、ＢＭにホーミングし、ここでほとんどの内因性細胞を徐々に置き換えた。この実験系では、化合物Ａまたはビヒクルのいずれかを尾静脈に注入し、その間、４時間にわたって頭蓋冠ＢＭ間質中のＡＭＬ細胞運動性を３Ｄで記録した（図８）。

【０２３７】

未処置または対照ビヒクル処置マウスでは、ＡＭＬ細胞は遅い運動性であり、約２μｍ／分の平均速度で移動した。細胞軌跡は、ＢＭ空洞のサイズに対応する平均４００μｍの閉じ込め半径内でランダムであった。ほとんどのＡＭＬ細胞は、最も近い血管から５０μｍ以内の距離として定義される血管ニッチに局在した。少数のＡＭＬ細胞は、骨芽細胞および骨の近くに（すなわち、骨ニッチに）もまた存在した。

【０２３８】

対照的に、化合物Ａの注入は、２０分以内にＡＭＬ細胞の細胞運動性の平均速度の６６％の増加をもたらし、３．５時間以内に最大１００％の増加をもたらした。運動性パターンは、骨腔の閉じ込め容積内でほぼランダムな状態を維持し、血管系の近傍に集中していた。毛細血管腔へのＡＭＬ細胞の血管内侵入の複数の例が観察され、続いて数分間の血管壁付着および突然の流出が観察された。これらのインビボ細胞動態は、ＢＭ　ＡＭＬ細胞性の実質的であるが構造的に偏った減少をもたらし、それによって血管ニッチが優先的に空にされ、一方で骨ニッチはＡＭＬ細胞によって占められた状態を維持した。

【０２３９】

いずれの場合も、ＡＭＬ細胞の完全なＢＭ枯渇は観察されなかった。興味深いことに、単一のＣＸＣＲ４のみの阻害剤は、有意な細胞運動性亢進なしにＢＭ中のＡＭＬ細胞の長期（２４～４８時間）枯渇を引き起こした。

【０２４０】

これらの観察により、二重Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４阻害剤（化合物Ａ）によるＡＭＬ細胞の血管内侵入前のＢＭ間質における細胞移動運動性の増強を伴う予想外の作用機序が明らかにされた。Ｅ－セレクチン分子およびＣＸＣＲ４分子がそれらの対応するリガン

ドに結合するのを設計的に遮断することに加えて、二重部分化合物Ａ剤は、ＡＭＬ細胞において、単一阻害剤が誘発しないように思われる運動増強シグナルを生成する能力を有し得る。可能ないくつかの機構の中で、この作用は、二重部分分子構造または結合アビディティー増強によるＥ－セレクチンおよびＣＸＣＲ４の架橋に関与している可能性があり、さらなる調査を必要とする。

【０２４１】

さらに、これらの所見は、骨／造骨性ニッチにおけるがん細胞の持続性に関与する治療的に「移動性にすること」に対するＡＭＬ耐性の可能性のある作用機序を強調している。

【０２４２】

まとめると、これらの結果は、Ｅ－セレクチン、ＣＸＣＲ４およびＦＬＴ３の共標的化が白血病負荷を軽減し得、正常な造血を保護し得ることを示している。Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４の共阻害は、ＡＭＬのＰＤＸモデルにおいてＦＬＴ３阻害の抗白血病効果を増強し、ＢＭにおける造血を維持する。例えば、ＦＬＴ３－ＩＴＤ＋ＴＫＤ変異を有する白血病細胞は、高レベルのＥ－セレクチンリガンドおよびＣＸＣＲ４を発現し、それらの親ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異細胞と比較して、それぞれ約５．６倍および１０倍増加する。さらに、化合物ＡによるＥ－セレクチン／ＣＸＣＲ４の遮断は、インビトロおよびインビボで白血病細胞の接着、移動およびＢＭニッチの成分へのホーミングを減少させる一方で、インビボで血管ニッチにおける細胞運動性を増加させる。化合物Ａおよびソラフェニブでの併用療法は、対照と比較して、造血関連サイトカインおよびケモカインを上方制御することによってマウスＢＭにおける正常な造血を増強し、巨核球（１６．５倍）および骨髄球（４．５倍）の数を増加させた。有望なことに、Ｅ－セレクチン／ＣＸＣＲ４を化合物ＡおよびＦＬＴ３とソラフェニブで共標的化すると、血液中の白血病負荷が著しく減少し、ＢＭ、肝臓、肺および脾臓における白血病細胞浸潤が減少し、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異ＡＭＬ　ＰＤＸマウスモデルにおいて全生存期間が延長され、これはソラフェニブを含む２つを含む６つの異なる処置レジメンに抵抗性であった。

【０２４３】

当業者は、慣用的な実験のみを使用して、本明細書に記載の本開示の特定の実施形態に対する多くの均等物を理解し、または確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図されている。

参考文献

【０２４４】

以下の参考文献は、それぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２４５】

Ｎａｋａｏ Ｍ，Ｙｏｋｏｔａ Ｓ，Ｉｗａｉ Ｔ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｌ ｔａｎｄｅｍ ｄｕｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｆｌｔ３ ｇｅｎｅ ｆｏｕｎｄ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ．Ｌｅｕｋｅｍｉａ．１９９６ Ｄｅｃ；１０（１２）：１９１１－１９１８．

【０２４６】

Ｋｏｔｔａｒｉｄｉｓ Ｐ．Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｐｒｅｓｅｎｃｅ ｏｆ ＦＬＴ３ Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ａｃｕｔｅ Ｍｙｅｌｏｉｄ Ｌｅｕｋｅｍｉａ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ＆Ｌｙｍｐｈｏｍａ，２００３；４４：６，９０５－９１３．

【０２４７】

Ｔｈｉｅｄｅ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ＦＬＴ３－ａｃｔｉｖａｔｉｎｇ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ９７９ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ：ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ＦＡＢ ｓｕｂｔｙｐｅｓ ａｎｄ ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｕｂｇｒｏｕｐｓ ｗｉｔｈ ｐｏｏｒ ｐｒｏｇｎｏｓｉｓ：Ｐｒｅｓｅｎｔｅｄ ｉｎ ｐａｒｔ ａｔ ｔｈｅ ４２ｎｄ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ １－５，

2000, San Francisco, CA (abstract 2334). Blood 2002;99(12):4326-4335.
【0248】
Zhang W, K.M, Shi YX, McQueen T, Harris D, Ling X, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. J Natl Cancer Inst. 2008;100:184-198.
【0249】
Chien S, Haq SU, Pawlus M, et al. Adhesion of acute myeloid leukemia blasts to E-selectin in the vascular niche enhances their survival by mechanisms such as Wnt activation. Blood. 2013;122:61.
【0250】
Horacek, J.M., et al. Multi-analytical evaluation of serum levels of cytokines and adhesion molecules in patients treated for acute myeloid leukemia using biochip array technology. Biomedical Papers 2013; 157(4):277-279.
【0251】
Peled A, Tavor S. Role of CXCR4 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. Theranostics. 2013;3(1):34-39.
【0252】
Zhang W et al., Dual E-Selectin/CXCR4 Antagonist GMI-1359 Exerts Efficient Anti-Leukemia Effects in a FLT3 ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia Patient-Derived Xenograft Murine Model. Blood 2016;128(22):3519.
【0253】
Zhang W et al., The Dual E-Selectin/CXCR4 Inhibitor, GMI-1359, Enhances Efficacy of Anti-Leukemia Chemotherapy in FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. Blood 2015;126(23):3790.
【0254】
Kupsa T. et al., Serum levels of soluble adhesion molecules in newly diagnosed acute myeloid leukemia and in complete remission suggest endothelial cell activation by myeloblasts, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016;160:94-99.
【0255】
Roboz et al., Current treatment of acute myeloid leukemia, Curr. Opin. Oncol. 2012;24:711-719.
【0256】

Burnett et al., Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial, J. Clin. Oncol. 2010; 28: 586-595.
【0257】
Fernandez et al., Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia, N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1249-1259.
【0258】
Mandelli et al., Daunorubicin Versus Mitoxantrone Versus Idarubicin As Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Myeloid Leukemia: The EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10, J. Clin. Oncol. 2009; 27: 5397-5403.
【0259】
Ravandi et al., Eradication of Leukemia Stem Cells as a New Goal of Therapy in Leukemia, Clin. Can. Res. 2006; 12 (2): 340-344.
【0260】
Dean et al., Tumour stem cells and drug resistance, Nat. Rev. Cancer 2005; 5 (4): 275-294.
【0261】
Guan et al., Detection, isolation, and stimulation of quiescent primitive leukemic progenitor cells from patients with acute myeloid leukemia (AML), Blood 2003; 101 (8): 3142.
【0262】
Konopleva et al., The anti-apoptotic genes Bcl-XL and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic CD34+cells, Br. J. Haematol. 2002; 118 (2): 521-534.
【0263】
Falini et al., New Classification of Acute Myeloid Leukemia and Precursor-related Neoplasms: Changes and Unsolved Issues, Discov. Med. 2010; 10 (53): 281-92.
【0264】
Lee et al., Minimally Differentiated Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Distinct Entity, Blood 1987; 70 (5): 1400-1406.
【0265】
Hendrix et al., Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers, Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 1667-1673.

【０２６６】
Ｄｏｒａｎｚ ｅｔ ａｌ．，Ｓａｆｅ ｕｓｅ ｏｆ ｔｈｅ ＣＸＣＲ４ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ＡＬＸ４０－４Ｃ ｉｎ ｈｕｍａｎｓ，ＡＩＤＳ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓｅｓ ２００１；１７：４７５－４８６．
【０２６７】
Ａｒａｋａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔ１３４，ａ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅ ＣＸＣＲ４ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ，ｈａｓ ｎｏ ｃｒｏｓｓ ｄｒｕｇ－ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｗｉｔｈ ｔｈｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔ ｃｌａｓｓ ｏｆ ＣＸＣＲ４ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ ＡＭＤ３１００，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．１９９９；７３：１７１９－１７２３．

【図面】

【図１Ａ】

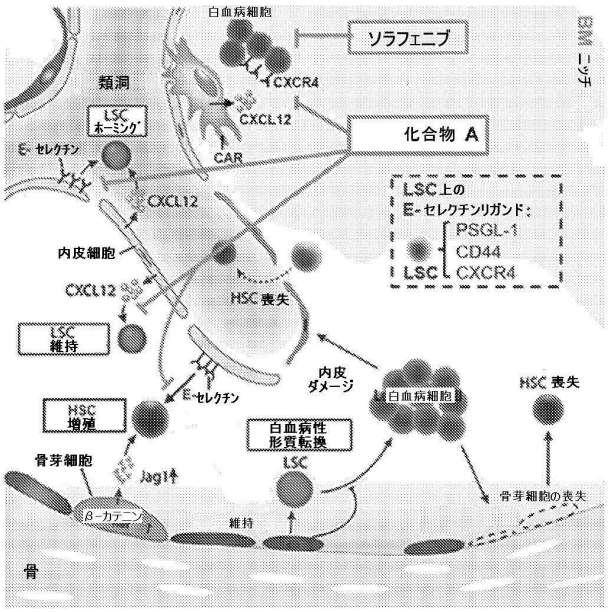
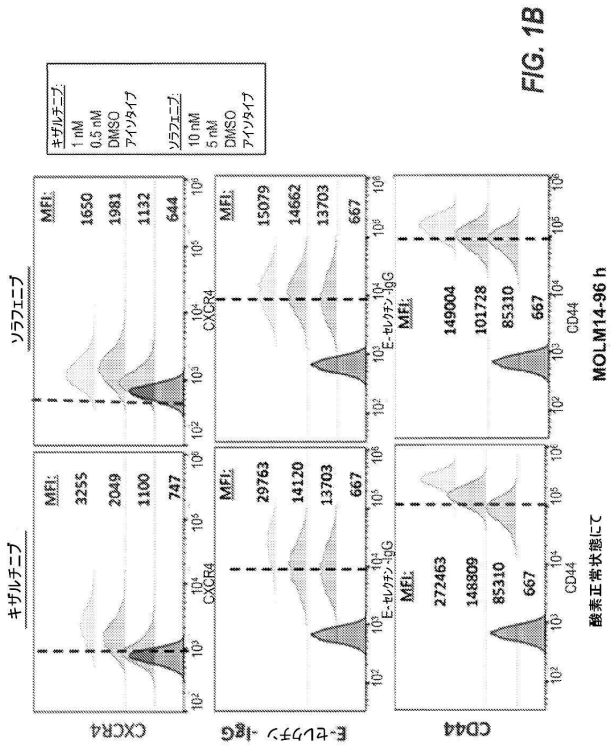


FIG. 1A

【図１Ｂ】



【図１Ｃ】

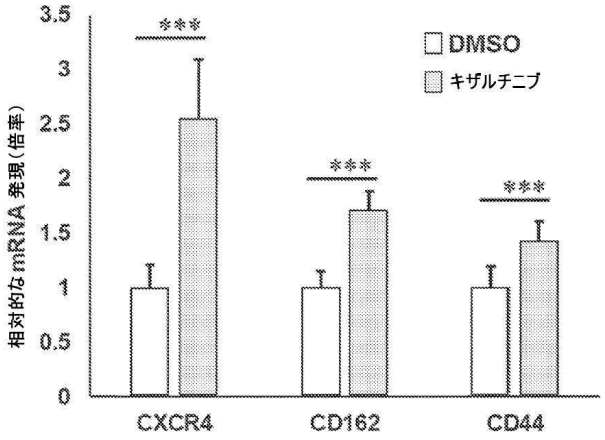


FIG. 1C

【図２Ａ】

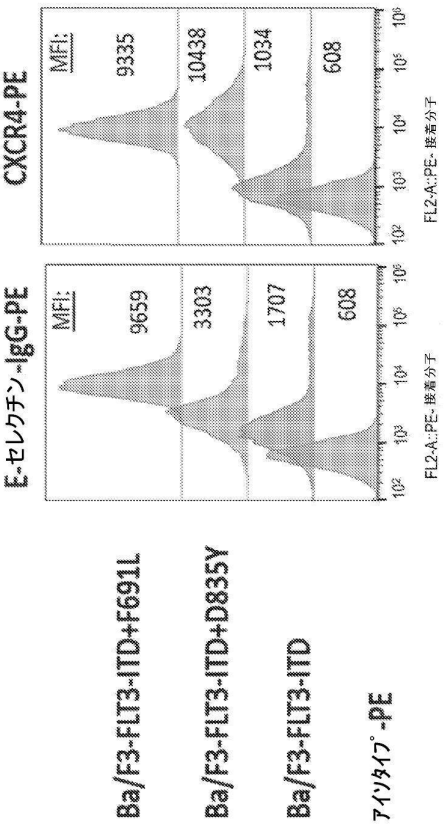


FIG. 2A

【図２Ｂ】

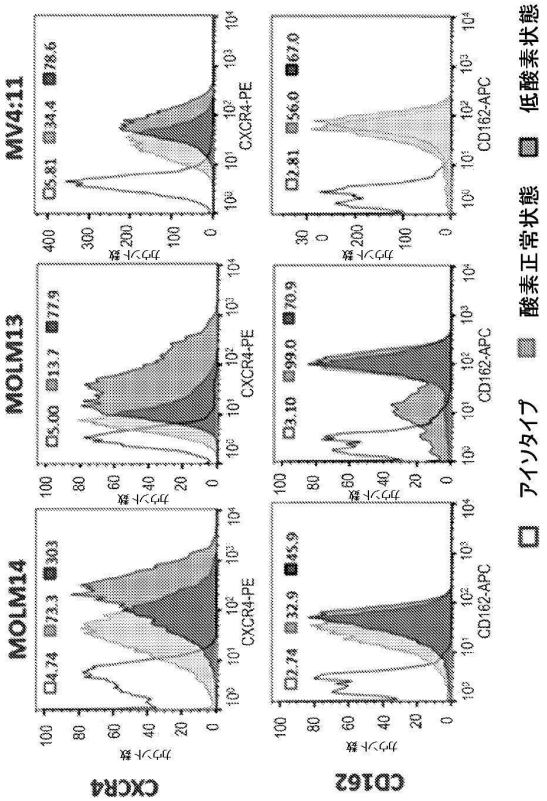


FIG. 2B

【図３Ａ】

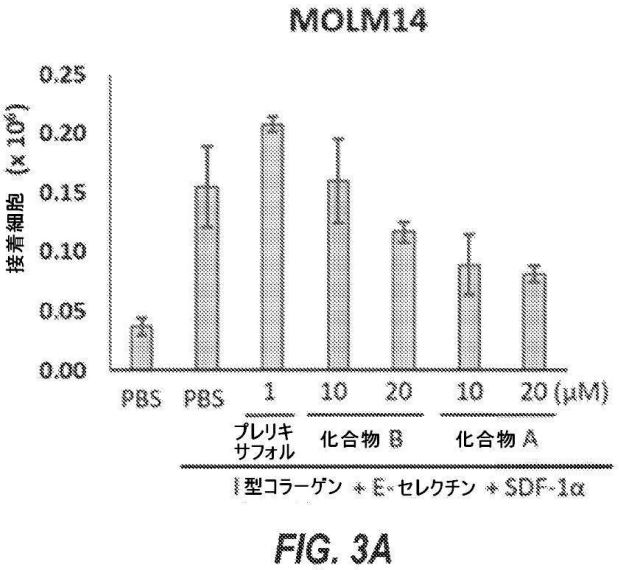


FIG. 3A

【図３Ｂ】

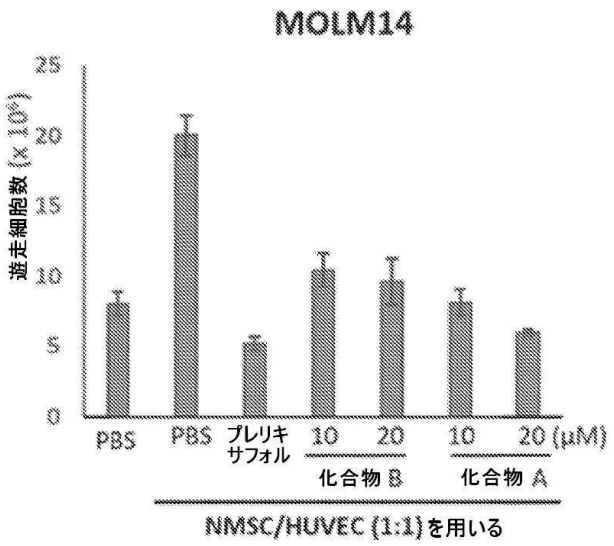


FIG. 3B

【図３Ｃ】

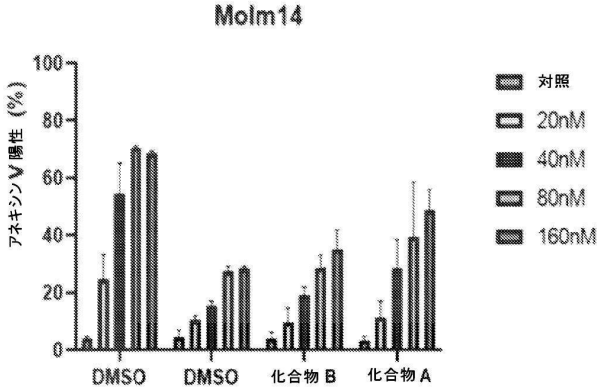
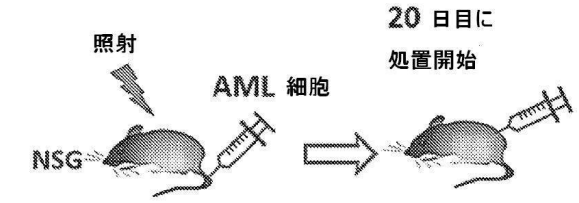


FIG. 3C

【図４Ａ】



PDX モデル　：I.V 注射　　(3 x 10^6/マウス　)。
AML 患者試料　　：FLT3-ITD および WT1 変異。

46,XY,t(15;19)(q11.2;q13.3)[7]; 46,XY[13]
以前の処置：3+7; HDAC(CR:4M); MEC;
DAC+ソラフェニブ ,E6201, CLIA+ ソラフェニブ

FIG. 4A

【図４Ｂ】

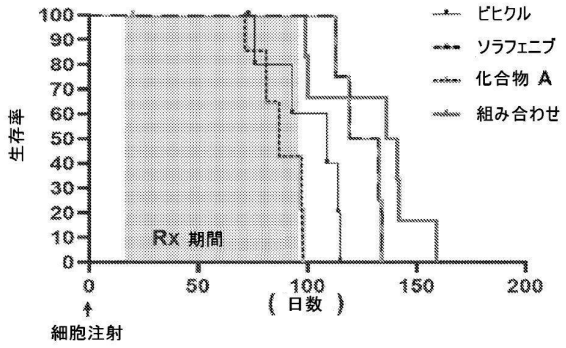


FIG. 4B

【図４Ｃ】

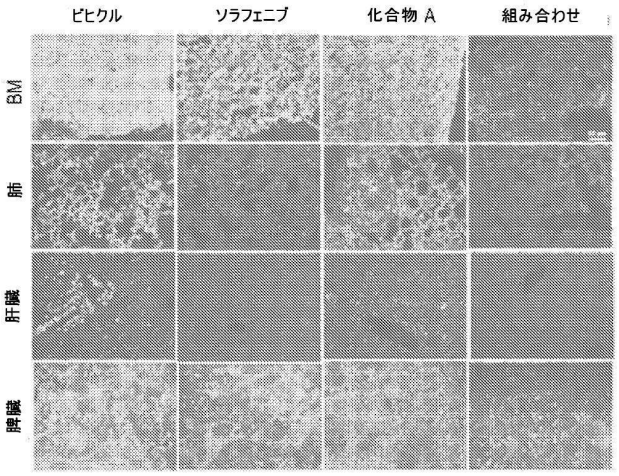


FIG. 4C

【図４Ｄ】

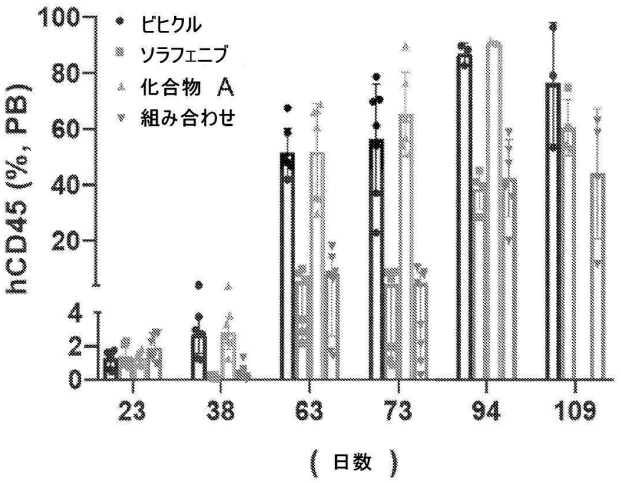


FIG. 4D

【図５Ａ】

組み合わせ	ソラフェニブ	化合物A	ビヒクル	
137.05	95.91	115.26	156.99	IL-6
122.80	90.13	90.94	139.13	RANTES
146.82	113.70	89.21	138.98	IL-8
159.54	114.13	88.37	118.60	MCP-1
66.84	46.43	40.79	72.52	ENA-78
56.55	52.29	35.46	63.43	GRO
48.26	46.93	34.86	62.93	GRO-A
42.91	42.56	29.09	50.54	VEGF
25.76	17.89	25.12	36.96	アンギオジェニン
7.12	4.60	18.66	30.45	IL-1B
48.39	64.30	36.08	28.92	IL-2
6.40	3.52	12.90	24.82	IL-1A
4.34	8.60	17.89	23.95	IFN-r
15.46	15.82	14.32	23.57	SDF-1
4.55	6.78	14.42	20.04	TARC
3.64	4.29	6.66	19.84	TNF-B
5.64	3.97	9.17	19.36	EGF
34.86	35.21	15.45	19.20	IL-3
3.01	6.11	10.07	19.12	IL-15
1.74	9.09	7.93	18.89	TNF-A
8.52	5.20	13.97	18.52	IGF-I
8.25	9.28	6.28	16.93	オンコスタチン M
20.61	9.01	8.08	15.58	IL-5
5.50	5.32	6.23	13.18	I-309
2.86	4.76	9.17	13.14	レプチン
14.72	10.75	8.62	12.92	IL-7
12.91	7.69	10.56	12.72	MCSF
8.74	13.41	6.01	10.66	SCF
13.31	11.94	5.09	10.15	IL-10
9.50	10.63	3.52	10.06	IL-12 p40/p70
6.28	8.02	5.36	9.67	IL-13
15.60	15.90	8.05	9.07	MCP-2
10.75	5.42	7.21	8.27	MCP-3
0.55	2.17	14.26	7.75	TGF-B1
2.54	5.94	9.87	5.92	MDC
0.97	8.40	4.91	5.39	PDGF BB
17.58	11.04	4.80	4.49	IL-4
5.92	5.93	0.87	2.79	GCSF
7.77	5.92	4.79	1.95	MIG
10.77	10.23	2.28	1.86	MIP-1D
5.52	5.98	1.63	1.65	GMCSF
2.62	6.58	1.64	0.57	ThPO

高 低

FIG. 5A

【図５Ｂ】

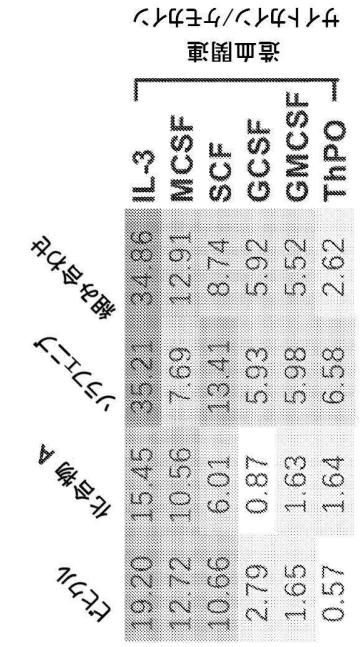


FIG. 5B

【図５Ｃ】

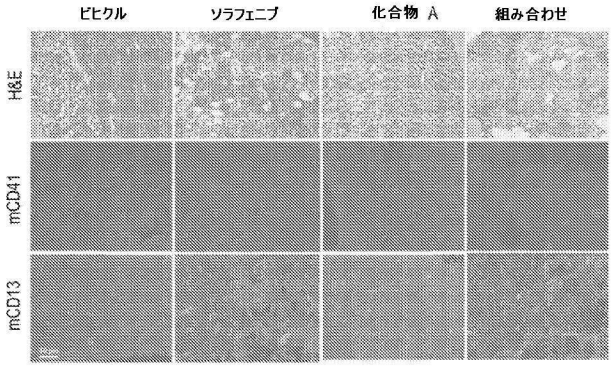


FIG. 5C

【図５Ｄ】

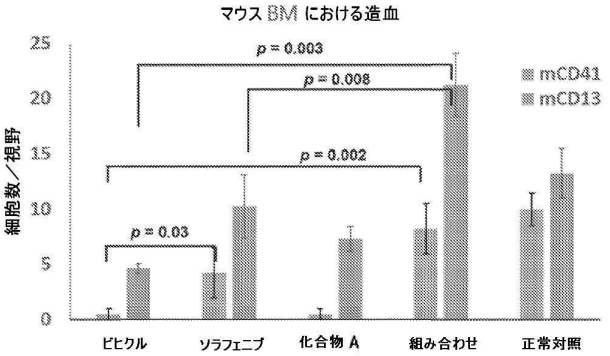


FIG. 5D

【図６】

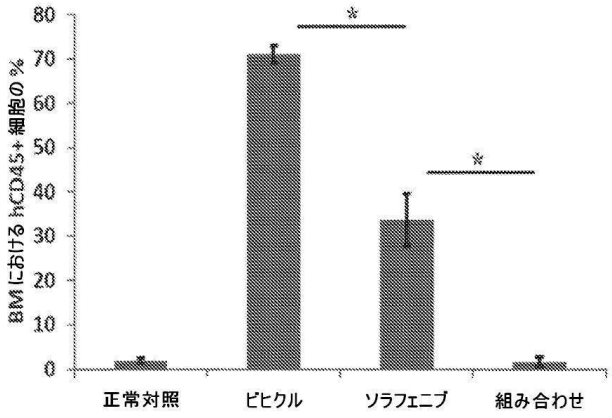


FIG. 6

【図７】

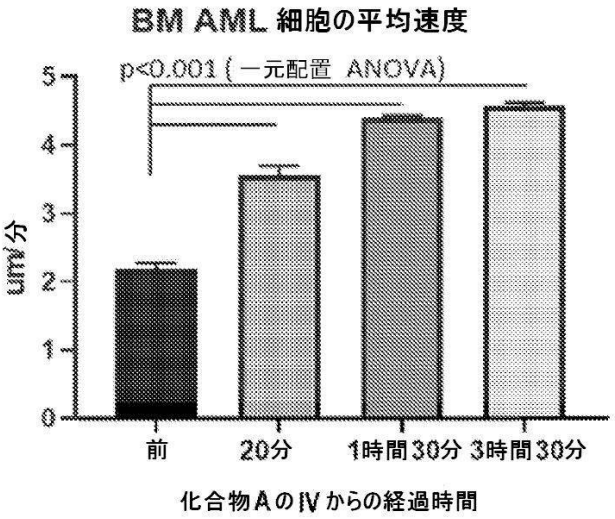


FIG. 7

【図８】

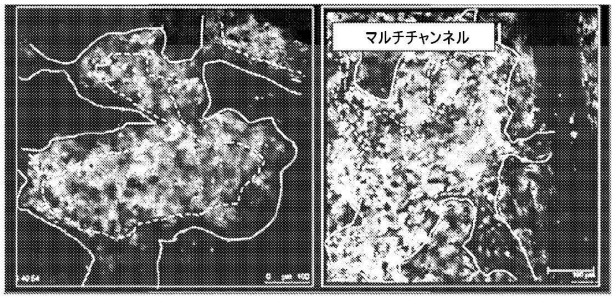


FIG. 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/034773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/7008 A61P35/00 A61K31/7034
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/063768 A1 (BIOKINE THERAPEUTICS LTD [IL]; BIOLINERX LTD [IL]) 7 May 2015 (2015-05-07)	1-23, 28-35
Y	page 14, line 14; claims 1-16	24-27
Y	WO 2018/031445 A1 (GLYCOMIMETICS INC [US]) 15 February 2018 (2018-02-15) Paragraph [0073], second compound; claims 1-28; compounds Ia, IIa	24-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 September 2021	24/09/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Scheid, Günther

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/034773

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015063768 A1	07-05-2015	AU 2014343214 A1	12-05-2016
		CA 2928315 A1	07-05-2015
		CN 106029084 A	12-10-2016
		EP 3062809 A1	07-09-2016
		ES 2811804 T3	15-03-2021
		JP 6505681 B2	24-04-2019
		JP 6759402 B2	23-09-2020
		JP 2016536300 A	24-11-2016
		JP 2019116497 A	18-07-2019
		JP 2020203919 A	24-12-2020
		US 2016243187 A1	25-08-2016
		US 2019038703 A1	07-02-2019
		WO 2015063768 A1	07-05-2015
WO 2018031445 A1	15-02-2018	EP 3497131 A1	19-06-2019
		JP 2019524791 A	05-09-2019
		US 2019201429 A1	04-07-2019
		WO 2018031445 A1	15-02-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/44 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ	*31/407(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/407	
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709	
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	

(32)優先日　令和2年8月10日(2020.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/198,864
(32)優先日　令和2年11月18日(2020.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策
(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　フォグラー， ウィリアム イー．
アメリカ合衆国 メリーランド ２１０９３， ルーサービル－ティモニアム， ニアフィールド ロード ６

Ｆターム（参考）　4C084　AA17 NA05 NA14 ZB26 ZB27
4C086　AA01 AA02 BC17 BC39 BC50 CB22 CB26 EA09 GA02 GA07
GA12 MA01 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27