

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-538312

(P2022-538312A)

(43)公表日 令和4年9月1日(2022.9.1)

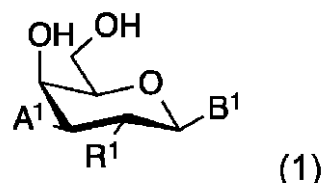
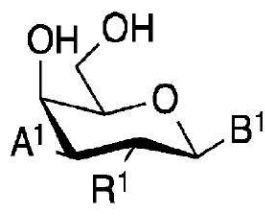
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 H	19/056 (2006.01)	C 0 7 H	19/056	C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 K	31/7056 (2006.01)	A 6 1 K	31/7056		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/706 (2006.01)	A 6 1 K	31/706		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全121頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-577497(P2021-577497)	(71)出願人	516369538		
(86)(22)出願日	令和2年7月3日(2020.7.3)		ガレクト バイオテック エービー		
(85)翻訳文提出日	令和4年2月25日(2022.2.25)		デンマーク国 2 2 0 0 コペンハーゲン		
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/068834		コピス オレ モーレース ヴェイ 3		
(87)国際公開番号	WO2021/004940	(74)代理人	110000855		
(87)国際公開日	令和3年1月14日(2021.1.14)		特許業務法人浅村特許事務所		
(31)優先権主張番号	19184577.5	(72)発明者	ゼッターベリ、フレドリク		
(32)優先日	令和1年7月5日(2019.7.5)		スウェーデン王国、アスキム、リングス		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		テンス ベーゲン 6		
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	F ターム (参考)	4C057 AA18 BB02 CC01 DD03 LL07		
			4C086 AA01 AA02 EA11 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA68 ZA70 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ガレクチンの新規なガラクトシド阻害剤

(57)【要約】

本発明は式(1)のD-ガラクトピラノース化合物に関し、

【化1】



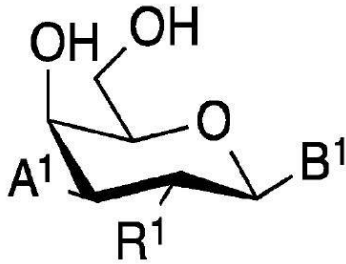
ピラノース環はβ-D-ガラクトピラノースであり、これらの化合物は、炎症；炎症誘発性血栓症；アトピー性皮膚炎；急性冠動脈症候群；線維症、例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、眼科学的線維症ならびに皮膚および心臓の線維症；デュピュイトラン病、ペイロニー病などの局所線維化；冠動脈ステント、胆管ステント、脳動脈ステント、尿管ステントなどの他の治療の線維性合併症；強皮症；癭痕；ケロイド形成；COVID-19；急性肺傷害；ARDS；ウイルス性肺臓炎、異常癬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)のD-ガラクトピラノース化合物であって、

【化1】

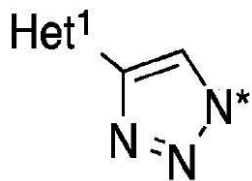


10

式中、ピラノース環はβ-D-ガラクトピラノースであり、

A1は

【化2】



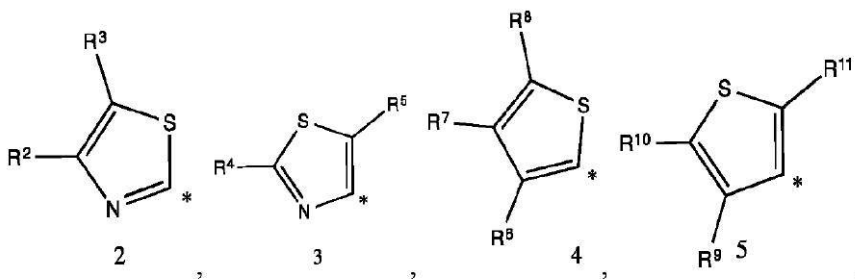
20

であり、

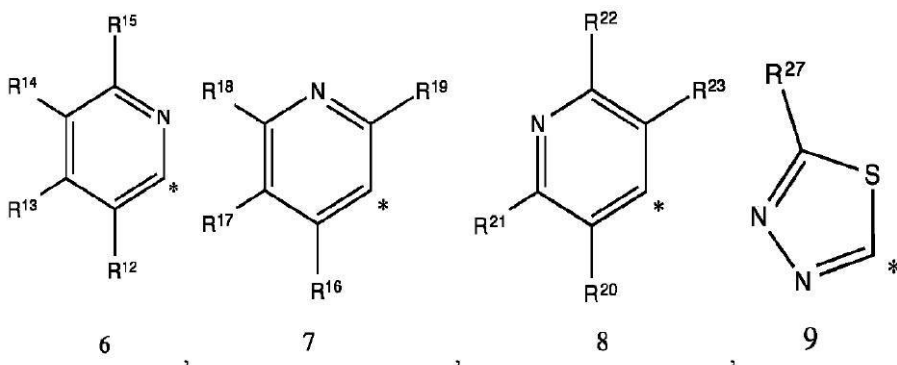
式中、アスタリスク*は、ガラクトピラノースに共有結合しているトリアゾール環の窒素原子を示し、

H e t¹は、式2～10

【化3】

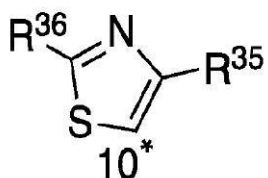


30



40

, および



50

からなる群から選択される5員または6員のヘテロ芳香環であり、式中、アスタリスク*は、式A¹のトリアゾール基に共有結合しているヘテロ芳香環の炭素原子を示し、

R² ~ R²³、R²⁷、R³⁵およびR³⁶は独立してH；ハロゲン；OH；CN；SH；S-C₁₋₆アルキル；Fで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；Fで置換されていてもよいシクロプロピル；Fで置換されていてもよいイソプロピル；Fで置換されていてもよいO-シクロプロピル；Fで置換されていてもよいO-イソプロピル；Fで置換されていてもよいOC₁₋₆アルキル；NR²⁴R²⁵（R²⁴はHおよびC₁₋₆アルキルから選択され、R²⁵はH、C₁₋₃アルキル、およびCOR²⁶から選択され、R²⁶はHおよびC₁₋₆アルキルから選択される）から選択され、

B¹は、a) C₁₋₆アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、H₂NCOの1つ以上で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、b) R²⁸-C₁₋₆アルキル、c) C₁₋₆アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、またはヒドロキシの1つ以上で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、c) C₁₋₆アルケニル、d) C₁₋₆アルコキシ、e) C₁₋₆アルキルチオ、f) C₁₋₆アルキルスルホニル、g) ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルNH、((R²⁹)(R³⁰)N)C₁₋₆アルキルNH、または(ピリジニル)C₁₋₆アルキルNHのいずれか1つで置換されたカルボニル、h) (R³¹)(R³²)N、i) C₂-アルキニル、およびj) R²⁸から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R²⁸は、a) シアノ、ニトロ、OH、C₂-アルキニル、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、CONH₂、および(R³³)(R³⁴)Nからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ナフタリニル、ピフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロベンゾチオフエン-2、2-ジオキシド、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリル；またはb) (C₁₋₆アルキル-SO₂)フェニル、(C₁₋₆アルキルSO₂)(ハロ)フェニル、(アミノSO₂)フェニル、(ジ-C₁₋₆アルキルアミノSO₂)フェニル、((C₁₋₆アルキル-NHSO₂)-C₁₋₆アルキル)フェニル、(ピロリル)フェニル、(イミダゾリル)フェニル、(オキサゾリル)フェニル、(テトラゾリル)フェニル、((ピリジニル)メチル)フェニル、フェノキシフェニル、(ベンジルオキシ)フェニル、((メチル)チアゾリル)-フェニル、(チアゾリル)-ベンゼンスルファミド、((メチル)チアジアゾリル)ベンゼンスルファミド、(メチル)-ベンゾチアゾロニル、またはフルオロピラゾロピリミジニルのいずれか1つから選択され、

R²⁹は水素またはC₁₋₆アルキルであり、

R₃₀は水素またはC₁₋₆アルキルであり、または

(R²⁹)(R³⁰)Nは一緒に、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、およびヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか1つであり、

R³¹は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、またはC₁₋₆アルキルスルホニルであり、

R³²は水素またはC₁₋₆アルキルであり、または

(R³¹)(R³²)Nは一緒に、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルキルカルボニルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか1つであ

り、

R^{33} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、または C_{1-6} アルキルスルホニルであり、

R^{34} は水素または C_{1-6} アルキルであり、または

(R^{33}) (R^{34}) N は一緒に、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルカルボニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルのいずれか 1 つであり、

R^1 は a) H 、b) OH 、c) ハロゲン、フェニル、 OH および ハロゲンから選択される 1 つ以上の基で置換されたフェニル、 CN 、 OR^{17} 、 $NR^{18}R^{19}$ および $CONH_2$ の 1 つ以上で置換されていてもよい OC_{1-6} アルキル (R^{17} は H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $R^{20}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{20} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{18} は H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $R^{21}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{21} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、並びに R^{19} は H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $R^{22}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{22} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、d) ハロゲン、 CN 、 OR^{23} 、 $NR^{24}R^{25}$ および $CONH_2$ の 1 つ以上で置換されていてもよい分岐 OC_{3-6} アルキル (R^{23} は H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $R^{26}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{26} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{24} は H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $R^{27}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{27} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、並びに R^{25} は H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $R^{28}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{28} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、e) 1 つ以上のハロゲン、 CN 、 OR^{29} 、 $NR^{30}R^{31}$ および $CONH_2$ で置換されていてもよい環状 OC_{3-6} アルキル (R^{29} は、 H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH および $R^{32}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{32} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{30} は、 H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH および $R^{33}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{33} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、並びに R^{31} は、 H 、 CN 、ハロゲン、 F で置換されていてもよいメチル、 F で置換されていてもよい OCH_3 、 F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH および $R^{34}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{34} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、および f) フッ素 (F) からなる群から選択される、

上記化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 2】

$Het1$ が、

10

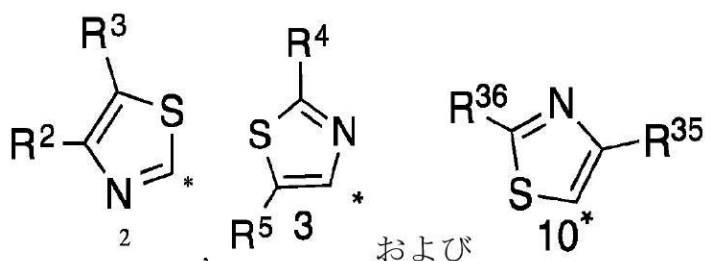
20

30

40

50

【化 4】



からなる群から選択され、

R^2 が、水素、メチル、OH およびハロゲンからなる群から選択され、

R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R^4 が、OH、 C_{1-6} アルキル、ハロゲンおよびアミノからなる群から選択され、

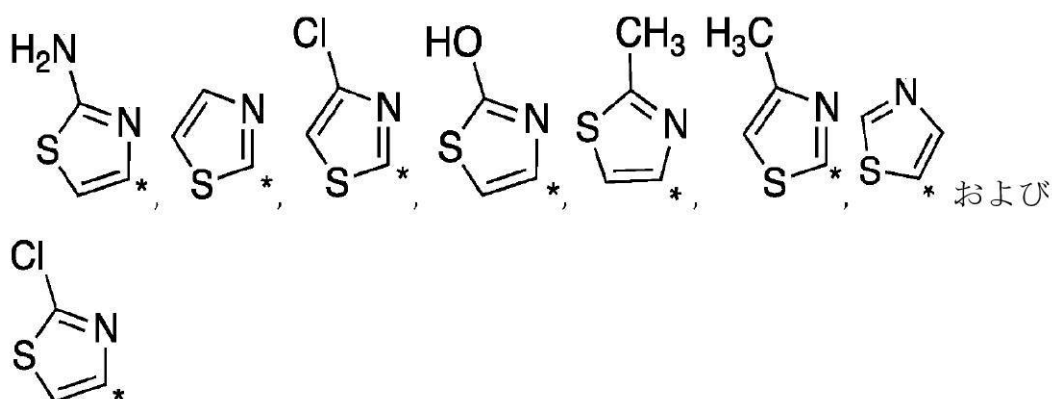
R^5 が、水素、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R^{35} および R^{36} が独立して水素、 C_{1-6} アルキル、アミノおよびハロゲンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Het 1 が、

【化 5】



からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

B 1 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニルまたはインドリルからなる群から選択され、場合により、a) C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 H_2NCO の 1 つ以上で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、b) $R^{28} - C_{1-6}$ アルキル、c) C_{1-6} アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシの 1 つ以上で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、c) C_{1-6} アルケニル、d) C_{1-6} アルコキシ、e) C_{1-6} アルキルチオ、f) C_{1-6} アルキルスルホニル、g) ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルNH、(R^{29}) (R^{30}) N) C_{1-6} アルキルNH、または(ピリジニル) C_{1-6} アルキルNHのいずれか 1 つで置換されているカルボニル、h) (R^{31}) (R^{32}) N、および j) R^{28} から選択された基で置換され、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} および R^{32} が、請求項 1 で定義したとおりである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

B 1 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニルまたはインドリルからなる群から選択され、場合により、a) 1

つ以上のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および $j)$ R^{28} から選択される基で置換され、 R^{28} が、フェニル、ナフタリニル、ピフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロベンゾチオフェン-2, 2-ジオキシド、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルまたはチアジアゾリルからなる群から選択され、場合により、シアノ、ニトロ、OH、 C_2 -アルキニル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、および $CONH_2$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される、請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 6】

B1 が、メチル、 CF_3 、および R^{28} から選択される基で場合により置換された、ピラゾリルまたはトリアゾリルから選択され、 R^{28} が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキルおよび C_3-6 シクロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリルおよびベンゾチアゾリルからなる群から選択される、請求項 1~5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R^1 が、H、OH、 OC_{1-4} アルキル、例えば O-メチル、O-エチルもしくは O-イソプロピル、またはフェニルならびに OH および ハロゲンから選択される 1 つ以上の基で置換されたフェニルからなる群からの少なくとも 1 つで置換された OC_{1-4} アルキルから選択される、請求項 1~6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、OH および OC_{1-3} アルキルから選択される、請求項 1~7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

6- {3- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール、

30

3-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} ベンゼン、

5-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-2-O-メチル- β -D-ガラクトピラノシル}-5-トリフルオロメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゼン、

2, 5-ジクロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} ベンゼン、

40

2-ブロモ-5-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (2-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} ベンゼン、

6- {3- {3- [4- (2-アミノチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール、

2-ブロモ-5-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (4-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} ベンゼン、

50

6 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

1 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

6 - { 5 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

5 - クロロ - 1 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

5 - クロロ - 1 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

6 - { 5 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

6 - { 5 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (5 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

1 - { 3 - { 3 - [4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

1 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

1 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

3 - { 5 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジン、

1 - { 3 - { 3 - [4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

5 - クロロ - 1 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、

6 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

10

20

30

40

50

6 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

6 - { 5 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

6 - { 5 - { 3 - [4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

5 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - 3 - メチルベンズイミダゾール、

1 - { 5 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 1 H - 1 , 2 - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、および

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 1 H - 1 , 2 - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール；またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

医薬として使用するための請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物と、場合により、薬学的に許容される添加物とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

ヒトなどの哺乳動物におけるリガンドへのガレクチン - 1 および／またはガレクチン - 3 の結合に関連する障害を治療するための方法で使用するための、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記障害が、炎症；炎症誘発性血栓症；アトピー性皮膚炎；急性冠動脈症候群；線維症、例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、眼科学的線維症ならびに皮膚および心臓の線維症；デュピュイトラン病、ペイロニー病などの局所線維化；冠動脈ステント、胆管ステント、脳動脈ステント、尿管ステントなどの他の治療の線維性合併症；強皮症；癬瘡；ケロイド形成；COVID-19；急性肺傷害；ARDS；ウイルス性肺臓炎、異常癬瘡形成；外科的癒着；敗血症性ショック；癌、例えば、結腸直腸癌、他の胃腸癌、例えば、膵臓癌、胃癌、胆道癌、肺癌、中皮腫、女性癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、卵管癌、脳癌、例えば、髄芽腫、神経膠腫、髄膜腫、骨および筋肉の肉腫ならびに他の肉腫、白血病およびリンパ腫、例えば、T細胞リンパ腫；移植拒絶；転移癌；老化；認知症；アルツハイマー病；骨形成不全症などのTGF β 駆動性骨疾患；肺高血圧症；乾癬、関節リウマチ、リウマトイド肺などの自己免疫疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス；インフルエンザウイルス、HIV、ヘルペスウイルス、コロナウイルス、C型肝炎などのウイルス感染症；代謝障害；心疾患；心不全；病理学

10

20

30

40

50

的血管新生、例えば眼血管新生または眼血管新生に関連する疾患もしくは状態、例えば癌に関連する血管新生；および眼疾患、例えば加齢黄斑変性および角膜血管新生；アテローム性動脈硬化症；代謝性疾患；糖尿病；I型糖尿病；2型糖尿病；インスリン抵抗性；肥満；マルファン症候群；Loeys-Dietz症候群；腎症；拡張期HF；aPD1および他のCPI療法の線維性肺合併症；喘息および他の間質性肺疾患、例えばヘルマンスキープドラック症候群、肝障害、例えば非アルコール性脂肪性肝炎または非アルコール性脂肪性肝疾患；子宮頸線維腫および子宮または子宮頸部線維症などの子宮疾患からなる群から選択される、請求項12に記載の使用のための化合物。

【請求項14】

ヒトなどの哺乳動物におけるリガンドへのガレクチン-1および／またはガレクチン-3の結合に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項1～9のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物が前記治療を必要とする哺乳動物に投与される、方法。

10

【請求項15】

前記障害が、炎症；炎症誘発性血栓症；アトピー性皮膚炎；急性冠動脈症候群；線維症、例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、眼科学的線維症ならびに皮膚および心臓の線維症；デュピュイトラン病、ペイロニー病などの局所線維化；冠動脈ステント、胆管ステント、脳動脈ステント、尿管ステントなどの他の治療の線維性合併症；強皮症；癬瘡；ケロイド形成；COVID-19；急性肺傷害；ARDS；ウイルス性肺臓炎、異常癬瘡形成；外科的癒着；敗血症性ショック；癌、例えば、結腸直腸癌、他の胃腸癌、例えば、膵臓癌、胃癌、胆道癌、肺癌、中皮腫、女性癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、卵管癌、脳癌、例えば、髄芽腫、神経膠腫、髄膜腫、骨および筋肉の肉腫ならびに他の肉腫、白血病およびリンパ腫、例えば、T細胞リンパ腫；移植拒絶；転移癌；老化；認知症；アルツハイマー病；骨形成不全症などのTGFβ駆動性骨疾患；肺高血圧症；乾癬、関節リウマチ、リウマトイド肺などの自己免疫疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス；インフルエンザウイルス、HIV、ヘルペスウイルス、コロナウイルス、C型肝炎などのウイルス感染症；代謝障害；心疾患；心不全；病理学的血管新生、例えば眼血管新生または眼血管新生に関連する疾患もしくは状態、例えば癌に関連する血管新生；および眼疾患、例えば加齢黄斑変性および角膜血管新生；アテローム性動脈硬化症；代謝性疾患；糖尿病；I型糖尿病；2型糖尿病；インスリン抵抗性；肥満；マルファン症候群；Loeys-Dietz症候群；腎症；拡張期HF；aPD1および他のCPI療法の線維性肺合併症；喘息および他の間質性肺疾患、例えばヘルマンスキープドラック症候群、肝障害、例えば非アルコール性脂肪性肝炎または非アルコール性脂肪性肝疾患；子宮頸線維腫および子宮または子宮頸部線維症などの子宮疾患からなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、この化合物の医薬品としての使用、および哺乳動物における癌、線維症、癬瘡、ケロイド形成、異常な癬瘡形成、外科的癒着、病理学的血管新生、眼疾患、HIV-1疾患、炎症または移植拒絶反応の治療用の医薬品製造のための使用に関する。本発明は、この新規化合物を含む医薬組成物にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

ガレクチンは、特有の炭水化物認識ドメイン(CRD)を有するタンパク質である(Leffler et al., 2004)。これは、アミノ酸約130個(約15kDa)の密接に折り畳まれたβサンドイッチであり、1)β-ガラクトース結合部位、および2)アミノ酸約7個の配列モチーフに十分な類似性があり、その大部分(約6残基)がβ-ガラクトース結合部位を構成するという2つの定義される特徴を有する。しかしながら、天然糖類の強固な結合にはβ-ガラクトース部位に隣接する部位が必要であり、これらの

50

異なる選択性がガレクチンに天然糖類に対する異なる精密な特異性を与える。

【0003】

最近のヒト、マウスおよびラットのゲノム配列の完成により、1つの哺乳動物ゲノムにおいて約15種のガレクチンおよびガレクチン様タンパク質が種間でわずかに変化していることが明らかになった (Leffler et al., 2004)。

【0004】

ガレクチンサブユニットは、単一のペプチド鎖内に1個または2個のCRDのいずれかを含むことができる。第1のカテゴリーであるモノCRDガレクチンは、脊椎動物においてモノマーまたはダイマー (2種) として生じ得る。最もよく研究されたガレクチンは、ダイマーガレクチン-1と、溶液中ではモノマーであるがリガンドと会合すると凝集して多量体になるガレクチン-3である (Lepur et al., 2012)。これらは最初に発見されたガレクチンであり、多くの組織に豊富に含まれている。

【0005】

現在、PubMedにはガレクチンについて5700以上の出版物があり、ほとんどが、上述したように、ガレクチン-1 (>1400) およびガレクチン-3 (>2800) についてである。強い証拠が、例えば炎症および癌、ならびに発達におけるガレクチンの役割を示唆している (Blidner et al., 2015, Ebrahim et al., 2014)。

【0006】

ガレクチンは、遊離リボソーム上のシグナルペプチドなしで、細胞質ゾルタンパク質として合成される。それらのN末端は、細胞質ゾルタンパク質の典型的な修飾であるアセチル化をされ、それらは長期間細胞質ゾルに存在する (分泌タンパク質の典型ではない)。そこから、それらは核、特定の細胞質ゾル部位を標的とし得るか、または、まだ知られていないメカニズムだが、おそらく例えばIL-1の搬出 (Leffler et al., 2004; Arthur et al., 2015) と同様に、(ガレクチン-1について最初に示されたように (Cooper and Barondes, 1991)) 非古典的 (非ER-ゴルジ) 経路によって (誘導されるか、または構成的に) 分泌され得る。ガレクチンはまた、これらの全ての区画で機能することができ、ガレクチン-1については、評価の高い機関誌に発表された確たる証拠が、核内のRNAスプライシング、細胞質ゾル内のH-RASの活性化、破壊された小胞周囲の蓄積、細胞シグナル伝達と接着に対する様々な細胞外効果の役割を裏付けている (Elola et al., 2015, Aits et al., 2015, Blanchard et al., 2016)。他のガレクチンはまた、アポトーシスを増強し、特定の細胞の細胞周期および分化を調節することによって、細胞質ゾル内で作用し得る。ほとんどのガレクチンは、糖タンパク質 (例えば、ラミニン、インテグリンおよびIgE受容体) を架橋することによって細胞外にも作用し、おそらく超分子秩序配列を形成し (Elola et al., 2015)、それによって細胞接着を調節し、細胞内シグナルを誘導し得る。これに関連して、近年、細胞内輸送および糖タンパク質受容体の細胞表面提示に影響を及ぼす膜内でのミクロドメイン (格子) の形成を含むこれらのガレクチン機能の分子メカニズムの出現が見られる (Elola et al., 2015)。これは、細胞培養、ヌル変異体マウス、およびガレクチンまたはガレクチン阻害剤で処理した動物で証明されている。

【0007】

ガレクチン-1は、最初に発見され、2番目に多く研究されたガレクチンであり、間葉由来様線維芽細胞およびリンパ球の細胞に一定の選択性があるが排他的ではなく、全ての組織で発現される。ガレクチン-1は、細胞増殖、接着、シグナル伝達、分化、発生、免疫系および宿主病原体相互作用の調節に関与している (Blanchard et al., 2016)。癌進行の様々な段階におけるガレクチン-1の発現プロファイル、および腫瘍微小環境におけるその役割が完全に見直されている。

【0008】

ガレクチン-1は多様な現象に関与しており、したがって阻害剤は複数の用途を有する

可能性がある。これを特異性の欠如または科学的な焦点の欠如と考えることは容易である。したがって、アスピリンおよびシクロオキシゲナーゼ（COX-IおよびCOX-II）との類推は有用である。COXは、広範囲のプロスタグランジンの前駆体を生成し、したがって、多様な配列の生物学的メカニズムに参与する。それらの阻害剤、アスピリンおよび他のNSAID（非ステロイド系抗炎症薬）も、広範かつ多様な効果を有する。それにもかかわらず、これらの阻害剤は医学的に非常に有用であり、いくつかの異なる特定の有用性を有する。

【0009】

したがって、ガレクチンが、COXのように、基本的な生物学的調節メカニズムの一部である場合（まだ知られていないが）、異なる状況で異なる目的のために「本質的に使用される」可能性が高い。ガレクチン阻害剤は、NSAIDのようにシステム全体を一掃することは期待されないが、バランスを少し傾けることは期待される。

10

【0010】

免疫および炎症におけるガレクチン-1

ガレクチン-1は、主に免疫抑制性および抗炎症性の役割を有することが見出されているが（Elolla et al., 2015）、場合によっては炎症誘発性であり得る。ガレクチン-1は、Tヘルパー細胞上の特異的グリコシル化パターンに結合して、活性化されたTh1細胞およびTh17細胞で選択的にアポトーシスを誘導する（Perillo et al., 1995）（Toscano, M. A. et al., 2007）。ガレクチン-1の免疫抑制効果は、ガレクチン-1自体が自己免疫および他の炎症状態の潜在的治療法である可能性があることを示唆している。逆に、以下に記載するように、例えば癌などにおいて、その免疫抑制効果を阻害することが治療法として提案されている。

20

【0011】

血管新生におけるガレクチン-1

ガレクチン-3のように、ガレクチン-1は、炭水化物結合活性に関わる方法で、特定の状況下で血管新生を促進することが示されている（Hockley et al., 2016）。特に興味深いのは、VEGFと並行する経路によって腫瘍血管新生を促進する可能性があるという見解である。したがって、ガレクチン-1を阻害することは、抗VEGFに基づく阻害が失敗した場合、抗血管新生性であり得る。抗血管新生性ペプチドAnginex（および関連化合物）がガレクチン-1に結合するという発見は、血管新生におけるガレクチン-1の別のメカニズムを示唆したが、詳細は不明であり、Anginexは、ある報告ではガレクチン-1活性を阻害すると説明されているが、別の報告では炭水化物結合活性を増強すると報告されている。

30

【0012】

線維症関連疾患におけるガレクチン-1

線維症におけるガレクチン-3の可能性のある役割についての考えは、マクロファージ分化に関する細胞およびex vivo研究（Mackinnon et al., 2008）、ならびにマクロファージ分化および筋線維芽細胞活性化に関するin vivo研究（Mackinnon et al., 2012）に由来する。簡単に言えば、この仮説によると、ガレクチン-3は、細胞表面の滞留を延長し、TGF-β受容体の応答性を増強することが示され（Partridge et al., 2004）、これにより、代替マクロファージのM2マクロファージへの分化および筋線維芽細胞活性化が調節される。ガレクチン-1も、TGF-β関連のメカニズムによってなど、線維症において役割を果たすことが示唆されているが、その証拠はガレクチン-3に比べて明らかではない。

40

【0013】

したがって、ガレクチン-1も、TGF-βシグナル伝達および筋線維芽細胞活性化の内因性エンハンサーであるための良好な候補であり（Kathiriyaa et al.）、ガレクチン-1阻害剤は、線維症および有害な組織リモデリングの治療にも有用であり得る。

【0014】

50

癌におけるガレクチン-1

多数の免疫組織化学的研究が、癌における特定のガレクチンの発現の変化を示し (van den Brule et al. and Bidon et al. in Leffler (editor), 2004b)、例えばガレクチン-3は現在、甲状腺癌の確立された組織化学マーカーである。癌におけるガレクチン-3の役割についての直接的な証拠は、主にRazらによるマウスモデルに由来するが、他のものもある (Leffler (editor), 2004b)。対になった腫瘍細胞株 (ガレクチン-3の発現の減少または増加を伴う) において、ガレクチン-3の誘導はより多くの腫瘍および転移をもたらし、ガレクチン-3の抑制は腫瘍および転移を少なくする。ガレクチン-3は、抗アポトーシス性であることによって腫瘍増殖を増強するか、血管新生を促進するか、または細胞接着に影響を与えることによって転移を促進することが提唱されている。さらに、最近の証拠では、ガレクチン-3が腫瘍の微小環境において重要な役割を果たすことが示されている (Ruvolo, 2015 参照)。ガレクチン-3はまた、腫瘍細胞とTリンパ球 (T細胞) などの免疫細胞との間の相互作用を調節すると考えられており、ガレクチン-3の阻害はT細胞活性を回復させることが示されている (Demotte et al., 2010, Kouo et al., 2015, Melerio et al., 2015)。上記から、ガレクチン-3の阻害剤が有益な抗癌効果を有するであろうことは明らかである。実際、ガレクチン-3を阻害すると言われているが証明はされていない糖類は、抗癌効果を有することが報告されている。本発明者ら自身の研究では、CRDを含むガレクチン-3の断片は、優性ネガティブ阻害剤として作用することにより、マウスモデルにおいて乳癌を阻害した (John et al., 2003)。より最近では、小分子を用いたガレクチン-3の阻害は、放射線および標準アポトーシス促進剤に対する腫瘍細胞感受性を実際に大きく増強することが細胞アッセイおよびex vivo (Lin et al., 2009)、ならびにin vivo (Glinsky et al., 2009) で実証されている。

10

20

30

40

50

【0015】

また、ガレクチン-1は低分化癌細胞で頻繁に過剰発現され、ガレクチン-9またはその関連化合物ガレクチン-4およびガレクチン-8は特定の癌タイプで誘導され得る (Huflejt and Leffler, 2004; Leffler (editor), 2004b)。ガレクチン-1は、活性化されたT細胞においてアポトーシスを誘導し、in vivoで自己免疫疾患に対して顕著な免疫抑制効果を有する (Rabinovich et al.; and Pace et al. in Leffler (editor), 2004b)。したがって、癌におけるこれらのガレクチンの過剰発現は、腫瘍が宿主によって惹起されたT細胞応答に対してそれ自体を防御するのを助ける可能性がある。

【0016】

ガレクチン-1およびガレクチン-3のヌル変異体マウスは、何年か前に確立されている (Poirier, 2002)。これらは健康であり、動物飼育条件では明らかに正常に再現される。しかし、最近の研究では、(上記のような) 好中球およびマクロファージの機能、およびガレクチン-3ヌル変異体の骨形成、ならびにガレクチン-1ヌル変異体の神経および筋肉細胞の再生/分化における微妙な表現型が明らかになっている (Leffler et al., 2004; Poirier, 2002; Watt in Leffler (editor), 2004b)。最近、ガレクチン-7およびガレクチン-9ヌル変異体マウスが生成されており、これらも動物飼育条件において非常に健康であるが、まだ詳細に分析されていない。発現部位、特異性および他の特性の相違により、異なるガレクチンが互いに機能的に置き換わることはあり得ない。ヌル変異体マウスにおける観察は、ガレクチンが、正常な動物飼育条件下で観察され得るような基本的な生命維持機能に必須ではないことを示すであろう。その代わりに、ガレクチンは正常な機能を最適化物質であり得る、および/または動物飼育条件では見られないストレス条件には不可欠であり得る。ヌル変異体マウスに強い影響がないことは、ガレクチン阻害剤を薬物としてより

好都合にする可能性がある。ガレクチン活性が上で示唆したような病理学的状態に寄与するが正常状態にはあまり寄与しない場合、それらの阻害は望ましくない副作用をより少なくするであろう。

【0017】

したがって、免疫抑制または血管形成増強などの癌におけるガレクチン-1活性を標的とする薬物は、有用な抗癌治療になり得る。

【0018】

既知の阻害剤

天然リガンド

固相結合アッセイおよび阻害アッセイによって、ガレクチンに結合する能力を有するいくつかの糖類および複合糖質が同定された (Leffler, 2001, Leffler et al., 2004 参照)。全てのガレクチンは、0.1~1mMの K_d でラクトースに結合する。D-ガラクトースの親和性は50分の1~100の1である。N-アセチルラクトサミンおよび関連する二糖類はラクトースと同様に結合するが、特定のガレクチンについては、より悪いかまたは最大10倍良好に結合することができる。ガラクトース (10mM) (Tejler et al., 2009) およびラクトース (190 μ M) (van Hattum, 2013) はいずれもガレクチン-1に対する親和性が低い。

【0019】

ガレクチン-1リガンドとして同定されている上記天然糖類は、胃での酸加水分解および酵素分解を受け易いため、医薬組成物中の活性成分としての使用に適していない。さらに、天然糖類は本質的に親水性であり、経口投与後に胃腸管から容易に吸収されない。

【0020】

ガレクチン特異性

上記の小さな天然糖による阻害を用いたガレクチン特異性の研究は、全てのガレクチンがラクトース、LacNAcおよび関連する二糖類を結合するが、ガレクチン-3はある種のより長い糖類をはるかによく結合することを示した (Leffler and Barondes, 1986)。これらのより長い糖類は、延長された結合溝を結合するガラクトースのC-3位 (例えば、ラクトースまたはLacNAc) に追加の糖残基が付加されることによって特徴付けられた。この溝の形状はガレクチン間で異なり、同じ伸長が異なるガレクチンによって等しく結合されないことを示唆している。

【0021】

合成阻害剤

ガレクチン-1阻害剤とその治療法としての可能性についての特許レビューが最近発表された (Blanchard 2016)。このレビューでカバーされた小分子単糖類は、ガレクチン-1親和性を有すると報告されており、これはラクトースと最もよく似ている。一方で二糖類、特にチオジガラクトシド (TDG) は、ガレクチン-1に対して高い親和性を有することが報告されている (T. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)。

【0022】

抗癌活性を有するアミノ酸と結合した糖は、血清中の天然化合物として最初に同定されたが、その後、合成類似体を作られた (Glinsky et al., 1996)。それらの中で、アミノ酸に結合したラクトースまたはガラクトースを有するものは、ガレクチンを阻害するが、対応する誘導体化されていない糖とほぼ同じ効力でしかない。クロリン複合ラクトースは、Elisaアッセイで測定して高親和性 (0.54 μ M) を有することが報告されている (Pandey et al., 2002, EP1256586 (A1))。ガレクチン-3を阻害する化学修飾型のシトラスペクチン (Platt and Raz, 1992) は、in vivoで抗腫瘍活性を示す (Pienta et al., 1995; Nangia-Makker et al., 2002)。4個以下のラクトース部分を有するクラスター分子は、ガレクチン-3に結合すると強い多価作用を示したが、ガレクチン-1およびガレクチン-5では示さなかった (Vrasidas et

10

20

30

40

50

al. 2003)。7個のガラクトース、ラクトース、またはN-アセチルラクトサミン残基を有するシクロデキストリンベースのグリコクラスターも、ガレクチン-3に対して強力な多価作用を示したが、ガレクチン-1およびガレクチン-7に対しては多価作用はそれほど強くなかった (Andre et al. 2004)。ラクトース残基で多価にされたスターバーストデンドリマー (Andre et al. 1999) およびグリコポリマー (Pohl et al. 1999; David et al. 2004) は、ラクトースと比較するとわずかに改善された有効性をもつガレクチン-3阻害剤として説明されている。多価ラクトース誘導体は、ガレクチン-1に対して顕著なクラスター効果を有することが示されている (Tejler et al. 2006)。さらに、これらの化合物は他のガレクチンよりも選択的であった。Anginexおよび非ペプチド性トポミメティック (Dings et al. 2012) などのペプチド系化合物は、アロステリックガレクチン-1阻害剤であることが報告されている。ガレクチン-1リガンドとして同定された上記の合成化合物は、それらが本質的に親水性であり、経口投与後に胃腸管から容易に吸収されないため、医薬組成物中の活性成分としての使用に適していない。さらに、上述の化合物は中程度の親和性および選択性を有する。

10

【0023】

上記の天然オリゴ糖、グリコクラスター、グリコデンドリマー、ペプチド、非ペプチド性トポミメティックおよびグリコポリマーは、極性が高すぎ、大きすぎて吸収されず、場合によっては患者に免疫応答を生じるのに十分な大きさである。さらに、それらは、胃での酸加水分解および酵素加水分解の影響を受け易い。したがって、小さな合成分子が必要である。

20

【0024】

チオジガラクトシドは、合成物であり、かつ加水分解的に安定で、さらには極性の阻害剤であり、N-アセチルラクトサミンとほぼ同様に効率的であることが知られている (Leffler and Barondes, 1986)。C-3' に芳香族アミドまたは置換ベンジルエーテルを有するN-アセチルラクトサミン誘導体は、ガレクチン-3の非常に効率的な阻害剤であることが実証されており、4.8 μ Mというかつてないほど低いIC₅₀値を有し、この値は天然のN-アセチルラクトサミンジサッカライドと比較して20倍の改善である (Sorme et al. 2002; Sorme et al. 2003b, 2005)。これらの誘導体は、芳香族アミド部分の存在によって全体的に極性が低く、したがってin vivoでのガレクチンの阻害剤としてより適している。さらに、C3-トリアゾリルガラクトシドは、いくつかのガレクチンの対応するC3-アミドと同じように強力な阻害剤であることが実証されている。したがって、適切に構造化された任意のガラクトースC3置換基は、増強されたガレクチン親和性を付与し得る。

30

【0025】

しかし、C3アミドおよびC3トリアゾリル誘導体化合物は、ガラクトースおよびN-アセチルラクトサミン糖部分にグリコシド結合が存在するためにin vivoで加水分解を受け易く、ガレクチン-3の強力な小分子阻害剤であるがさらに改善された親和性および安定性が望ましい。したがって、O-グリコシド加水分解的および酵素的に不安定な結合がない、チオジガラクトシドの3, 3'-ジアミドまたは3, 3'-ジトリアゾリル誘導体に基づく阻害剤が開発されている (Cumpstey et al. 2005b, Cumpstey et al. 2008, Salameh et al. 2010, WO/2005/113569およびUS2007185041, WO/2005/113568, US7,638,623B2, T. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)。これらの阻害剤はまた、いくつかのガレクチンに対して (低いnM範囲のK_dに至るまで) 優れた親和性を示した。それにもかかわらず、ガレクチンに対して高い親和性を示すが、3, 3'-誘導体化合物チオジガラクトシドは、3-N-誘導体化合物ガラクトース構成要素に到達するための二重反転反応を含むそれらの多段階合成において、依然として不利益を含む。さらに、チオジガラクトシド中の1個のガラクトース環のシクロヘキサン置換は、ガラクトース環を模倣

40

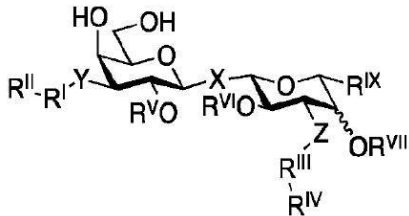
50

し、したがって、ジアミドーおよびジトリアゾリルーチオジガラクトシド誘導体の効率に近い効率を有するガレクチン-1およびガレクチン-3阻害剤を提供することが証明されている(WO/2010/126435)。D-ガラクトピラノース単位を置換シクロヘキサンと置換することにより、極性が低下し、代謝感受性も低下する可能性が高く、したがって、薬物様特性が改善される。

【0026】

先に記載したいくつかの化合物は、WO/2005/113568に記載されている以下の一般式

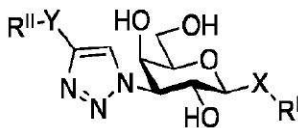
【化1】



10

およびWO/2005/113569に記載されている

【化2】



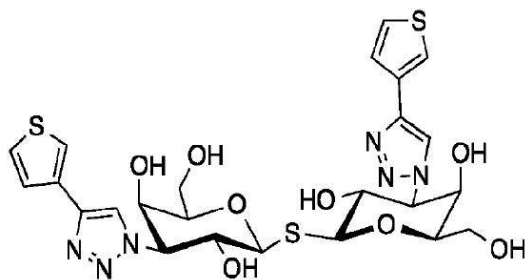
20

を有し、R^IはD-ガラクトースであり得る。

【0027】

最近公開されたT. Delaine、2016、ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285には、C3およびC3'位において、ガレクチン-1に対して高親和性(<10nM)を有するチオフェントリアゾール置換基で置換されているTDGが開示されている。

【化3】



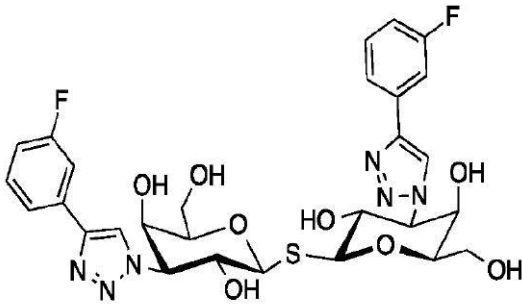
30

【0028】

最近公開されたUS20140099319、WO2014067986およびT. Delaine、2016、ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285には、両方のフェニル環上にトリアゾール環に関してメタ位にフッ素(F)を有する化合物

40

【化 4】



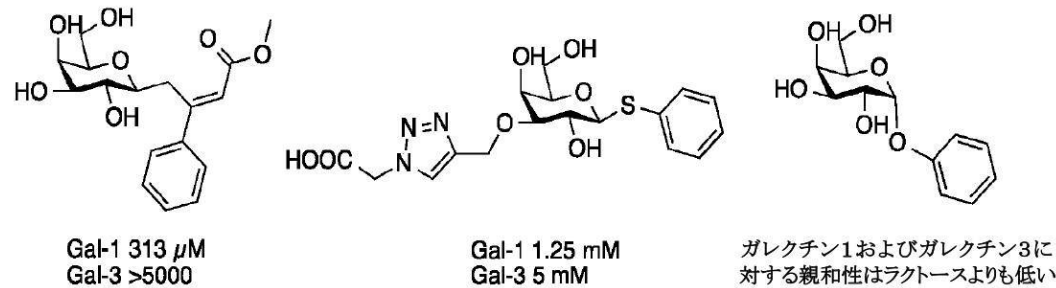
10

が開示されている。この化合物は、肺線維症の有望な薬剤候補であることが示されており、特に高親和性でガレクチン-3 に対して非常に選択的である。

【0029】

一連の小さな C1 または C1 および C3 - 置換ガラクトピラノシドが、ガレクチン-3 およびガレクチン-1 に対する親和性を示すことが開示されている。β-D-ガラクトピラノシドは、ガレクチン-3 に対して約 91 μM、ガレクチン-1 に対して 190 μM の K_d を有するラクトースと同じ範囲またはそれ以下の親和性を有すると報告されている。(Giguere, Det. al. 2011, 2008, 2006)。

【化 5】



20

ガレクチン-1 またはガレクチン-3 に対してラクトースよりも高い親和性を有する対応する α-アノマーについて記述、または開示しているものは存在しない。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0030】

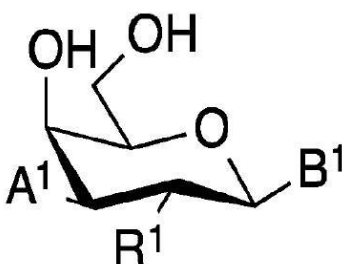
本発明の化合物は、予期せぬことにガレクチン-1 および / またはガレクチン-3 に対する高い親和性を示した新規の β-D-ガラクトピラノース化合物であり、新規の有力な候補薬物と考えられる。

【0031】

広範な第1の態様において、本発明は、式(1)の β-D-ガラクトピラノース化合物であって、

40

【化 6】



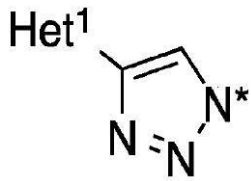
式中、

50

ピラノース環は β -D-ガラクトピラノースであり、

A 1 は、

【化 7】

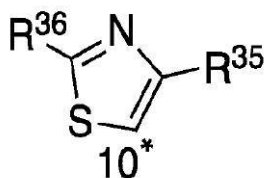
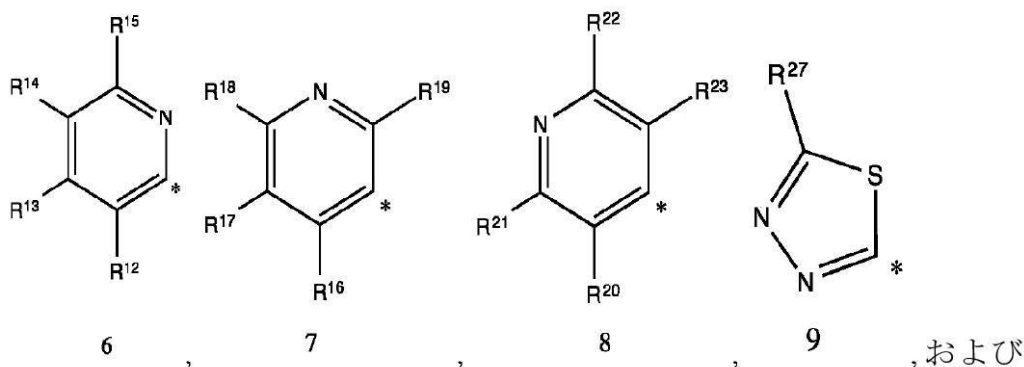
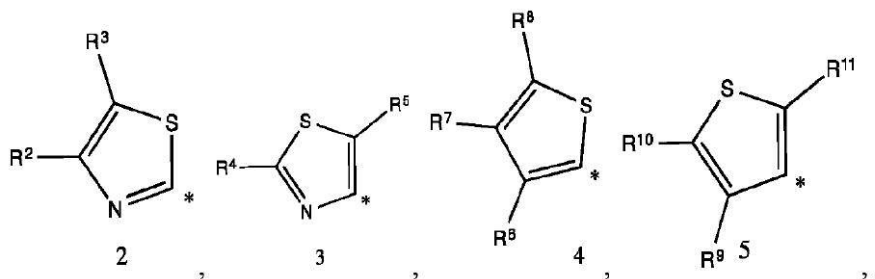


であり、

式中、アスタリスク*は、ガラクトピラノースに共有結合しているトリアゾール環の窒素原子を示し、

H e t - 1 は、式 2 ~ 1 0

【化 8】



からなる群から選択される 5 員または 6 員のヘテロ芳香環であり、式中、アスタリスク*は、式 A 1 のトリアゾール基に共有結合しているヘテロ芳香環の炭素原子を示し、

R 2 ~ R 2 3、R 2 7、R 3 5 および R 3 6 は独立して H；ハロゲン；OH；CN；SH；S-C₁₋₆アルキル；Fで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；Fで置換されていてもよいシクロプロピル；Fで置換されていてもよいイソプロピル；Fで置換されていてもよいO-シクロプロピル；Fで置換されていてもよいO-イソプロピル；Fで置換されていてもよいOC₁₋₆アルキル；NR²⁴R²⁵（R²⁴はHおよびC₁₋₆アルキルから選択され、R²⁵はH、C₁₋₃アルキル、およびCOR²⁶から選択され、R²⁶はHおよびC₁₋₆アルキルから選択される）から選択され、

B 1 は、a) C₁₋₆アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、H₂NCOの1つ以上で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、b) R²⁸-C₁₋₆アルキル、c) C₁₋₆アルキル、アミノ、

CN、ハロゲン、またはヒドロキシの1つ以上で置換されていてもよいC₃-6シクロアルキル、c) C₁-6アルケニル、d) C₁-6アルコキ、e) C₁-6アルキルチオ、f) C₁-6アルキルスルホニル、g) ヒドロキシ、C₁-6アルコキシ、C₁-6アルキルNH、(R²⁹) (R³⁰) N) C₁-6アルキルNH、または(ピリジニル) C₁-6アルキルNHのいずれか1つで置換されているカルボニル、h) (R³¹) (R³²) N、i) C₂-アルキニル、およびj) R²⁸から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいヘテロアリアル、アリアルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R²⁸は、a) シアノ、ニトロ、OH、C₂-アルキニル、ハロゲン、C₁-6アルキル、ハロ-C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、C₁-6アルコキシ、ハロ-C₁-6アルコキシ、C₁-6アルキルチオ、カルボキシ、C₁-6アルコキシカルボニル、CONH₂、および(R³³) (R³⁴) Nからなる群から選択された1つ以上の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ナフタリニル、ビフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサニル(quinoxaliny l)、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロベンゾチオフェン-2, 2-ジオキシド、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリル；またはb) (C₁-6アルキル-SO₂) フェニル、(C₁-6アルキルSO₂) (ハロ) フェニル、(アミノSO₂) フェニル、(ジ-C₁-6アルキルアミノSO₂) フェニル、((C₁-6アルキル-NHSO₂)-C₁-6アルキル) フェニル、(ピロリル) フェニル、(イミダゾリル) フェニル、(オキサゾリル) フェニル、(テトラゾリル) フェニル、((ピリジニル)メチル) フェニル、フェノキシフェニル、(ベンジルオキシ) フェニル、((メチル)チアゾリル)-フェニル、(チアゾリル)-ベンゼンスルファミド、((メチル)チアジアゾリル)ベンゼンスルファミド、(メチル)-ベンゾチアゾロニル、またはフルオロピラゾロピリミジニルのいずれか1つから選択され、

R²⁹は水素またはC₁-6アルキルであり、

R₃₀は水素またはC₁-6アルキルであり、または

(R²⁹) (R³⁰) Nは一緒に、ハロゲン、C₁-6アルキル、およびヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか1つであり、

R³¹は水素、C₁-6アルキル、C₁-6アルキルカルボニル、またはC₁-6アルキルスルホニルであり、

R³²は水素またはC₁-6アルキルであり、または

(R³¹) (R³²) Nは一緒に、ハロゲン、C₁-6アルキル、およびC₁-6アルキルカルボニルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか1つであり、

R³³は水素、C₁-6アルキル、C₁-6アルキルカルボニル、またはC₁-6アルキルスルホニルであり、

R³⁴は水素またはC₁-6アルキルであり、または

(R³³) (R³⁴) Nは一緒に、ハロゲン、C₁-6アルキル、およびC₁-6アルキルカルボニルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか1つであり、

R¹はa) H、b) OH、c) ハロゲン、フェニル、OHおよびハロゲンから選択される1つ以上の基で置換されたフェニル、CN、OR¹⁷、NR¹⁸ R¹⁹およびCONH₂の1つ以上で置換されていてもよいOC₁-6アルキル(R¹⁷はH、CN、ハロゲン、Fで置換されていてもよいメチル、Fで置換されていてもよいOCH₃、Fで置換されていてもよいOCH₂CH₃、OH、およびR²⁰-CONH-からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

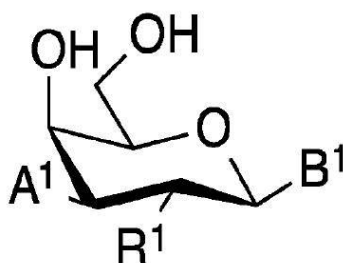
R^{20} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{18} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{21}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{21} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{19} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{22}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{22} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、d) ハロゲン、CN、 OR^{23} 、 $NR^{24}R^{25}$ および $CONH_2$ の 1 つ以上で置換されていてもよい分岐 OC_{3-6} アルキル (R^{23} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{26}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{26} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{24} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{27}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{27} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{25} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{28}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{28} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、e) 1 つ以上のハロゲン、CN、 OR^{29} 、 $NR^{30}R^{31}$ および $CONH_2$ で置換されていてもよい環状 OC_{3-6} アルキル (R^{29} は、H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH および $R^{32}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{32} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{30} は、H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH および $R^{33}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{33} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{31} は、H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH および $R^{34}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{34} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、および f) フッ素 (F) からなる群から選択される、

化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物に関する。

【0032】

さらなる態様では、本発明は、式 (1) の β -D-ガラクトピラノース化合物であって、

【化 9】



式中、

ピラノース環は β -D-ガラクトピラノースであり、

A 1 は

10

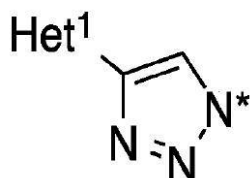
20

30

40

50

【化 1 0】

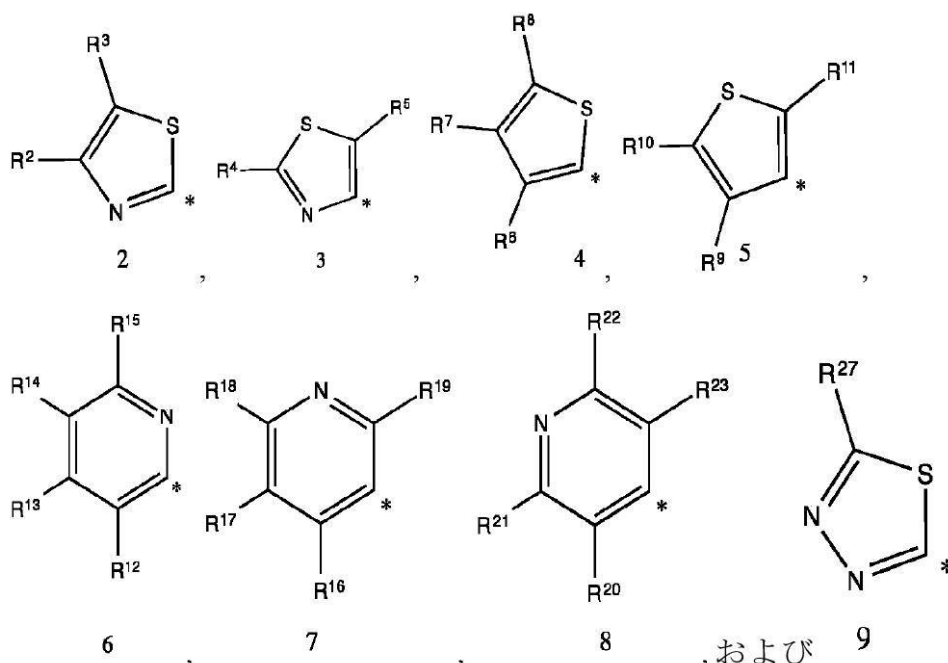


であり、

式中、アスタリスク*は、ガラクトピラノースに共有結合しているトリアゾール環の窒素原子を示し、

H e t - ¹ は、式 2 ~ 9

【化 1 1】



からなる群から選択される 5 員または 6 員のヘテロ芳香環であり、アスタリスク*は、式 A ¹ のトリアゾール基に共有結合しているヘテロ芳香環の炭素原子を示し、

R ² ~ R ² ³ および R ² ⁷ は独立して H ; ハロゲン ; OH ; CN ; SH ; S - C ₁ - ₆ アルキル ; F で置換されていてもよい C ₁ - ₆ アルキル ; F で置換されていてもよいシクロプロピル ; F で置換されていてもよいイソプロピル ; F で置換されていてもよい O - シクロプロピル ; F で置換されていてもよい O - イソプロピル ; F で置換されていてもよい O C ₁ - ₆ アルキル ; N R ² ⁴ R ² ⁵ (R ² ⁴ は H および C ₁ - ₆ アルキルから選択され、 R ² ⁵ は H 、 C ₁ - ₃ アルキル、および C O R ² ⁶ から選択され、 R ² ⁶ は H および C ₁ - ₆ アルキルから選択される) から選択され、

B ¹ は、 a) C ₁ - ₆ アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、ヒドロキシ、C ₁ - ₆ アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、H ₂ N C O の 1 つ以上で置換されていてもよい C ₁ - ₆ アルキル、 b) R ² ⁸ - C ₁ - ₆ アルキル、 c) C ₁ - ₆ アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、またはヒドロキシの 1 つ以上で置換されていてもよい C ₃ - ₆ シクロアルキル、 c) C ₁ - ₆ アルケニル、 d) C ₁ - ₆ アルコキシ、 e) C ₁ - ₆ アルキルチオ、 f) C ₁ - ₆ アルキルスルホニル、 g) ヒドロキシ、C ₁ - ₆ アルコキシ、C ₁ - ₆ アルキル N H 、 ((R ² ⁹) (R ³ ⁰) N) C ₁ - ₆ アルキル N H 、または (ピリジニル) C ₁ - ₆ アルキル N H のいずれか 1 つで置換されているカルボニル、 h) (R ³ ¹) (R ³ ²) N 、 i) C ₂ - アルキニル、および j) R ² ⁸ から選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいヘテロアリアル、アリアルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^{28} は、a) シアノ、ニトロ、OH、 C_2 -アルキニル、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、ハロ- C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、ハロ- C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 アルキルチオ、カルボキシ、 C_1-6 アルコキシカルボニル、 $CONH_2$ 、および (R^{33}) (R^{34}) N からなる群から選択された 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ナフタリニル、ビフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロベンゾチオフエン-2、2-ジオキシド、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリル；または b) (C_1-6 アルキル- SO_2) フェニル、(C_1-6 アルキル SO_2) (ハロ) フェニル、(アミノ SO_2) フェニル、(ジ- C_1-6 アルキルアミノ SO_2) フェニル、(C_1-6 アルキル- $NHSO_2$)- C_1-6 アルキル) フェニル、(ピロリル) フェニル、(イミダゾリル) フェニル、(オキサゾリル) フェニル、(テトラゾリル) フェニル、((ピリジニル) メチル) フェニル、フェノキシフェニル、(ベンジルオキシ) フェニル、((メチル) チアゾリル)-フェニル、(チアゾリル)-ベンゼンスルファミド、((メチル) チアジアゾリル) ベンゼンスルファミド、(メチル)-ベンゾチアゾロニル、またはフルオロピラゾロピリミジニルのいずれか 1 つから選択され、

R^{29} は水素または C_1-6 アルキルであり、

R_{30} は水素または C_1-6 アルキルであり、または

(R^{29}) (R^{30}) N は一緒に、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、およびヒドロキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか 1 つであり、

R^{31} は水素、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルキルカルボニル、または C_1-6 アルキルスルホニルであり、

R^{32} は水素または C_1-6 アルキルであり、または

(R^{31}) (R^{32}) N は一緒に、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、および C_1-6 アルキルカルボニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか 1 つであり、

R^{33} は水素、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルキルカルボニル、または C_1-6 アルキルスルホニルであり、

R^{34} は水素または C_1-6 アルキルであり、または

(R^{33}) (R^{34}) N は一緒に、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、および C_1-6 アルキルカルボニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルのいずれか 1 つであり、

R^1 は a) H、b) OH、c) ハロゲン、フェニル、OH および ハロゲンから選択される 1 つ以上の基で置換されたフェニル、CN、 OR^{17} 、 NR^{18} R^{19} および $CONH_2$ の 1 つ以上で置換されていてもよい OC_1-6 アルキル (R^{17} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{20}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{20} は C_1-3 アルキル および シクロプロピル から選択され、 R^{18} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{21}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{21} は C_1-3 アルキル および シクロプロピル から選択され、 R^{19} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよいメチル、F で置換されていてもよい OCH_3 、F で置換されていてもよい OCH_2CH_3 、OH、および $R^{22}-CONH-$ からなる群から選択され、 R^{22} は C_1-3 アルキル および シクロプロピル から選択される)、d) ハロゲン、CN、 OR^{23} 、 NR^{24} R^{25} および $CONH_2$ の 1 つ以上で置換されていてもよい分岐 OC_3-6 アルキル (R^{23} は H、CN、ハロゲン、F で置換されていてもよ

10

20

30

40

50

いメチル、Fで置換されていてもよい OCH_3 、Fで置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $\text{R}^{26}-\text{CONH}-$ からなる群から選択され、 R^{26} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{24} は H 、 CN 、ハロゲン、Fで置換されていてもよいメチル、Fで置換されていてもよい OCH_3 、Fで置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $\text{R}^{27}-\text{CONH}-$ からなる群から選択され、 R^{27} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{25} は H 、 CN 、ハロゲン、Fで置換されていてもよいメチル、Fで置換されていてもよい OCH_3 、Fで置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH 、および $\text{R}^{28}-\text{CONH}-$ からなる群から選択され、 R^{28} は C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、e) 1つ以上のハロゲン、 CN 、 OR^{29} 、 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ および CONH_2 で置換されていてもよい環状 OC_3-6 アルキル (R^{29} は、 H 、 CN 、ハロゲン、Fで置換されていてもよいメチル、Fで置換されていてもよい OCH_3 、Fで置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH および $\text{R}^{32}-\text{CONH}-$ からなる群から選択され、 R^{32} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{30} は、 H 、 CN 、ハロゲン、Fで置換されていてもよいメチル、Fで置換されていてもよい OCH_3 、Fで置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH および $\text{R}^{33}-\text{CONH}-$ からなる群から選択され、 R^{33} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択され、 R^{31} は、 H 、 CN 、ハロゲン、Fで置換されていてもよいメチル、Fで置換されていてもよい OCH_3 、Fで置換されていてもよい OCH_2CH_3 、 OH および $\text{R}^{34}-\text{CONH}-$ からなる群から選択され、 R^{34} は、 C_{1-3} アルキルおよびシクロプロピルから選択される)、およびf) フッ素 (F) からなる群から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物に関する。

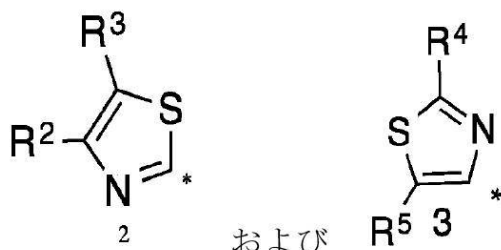
10

20

【0033】

一実施形態では、Het 1は、

【化12】



30

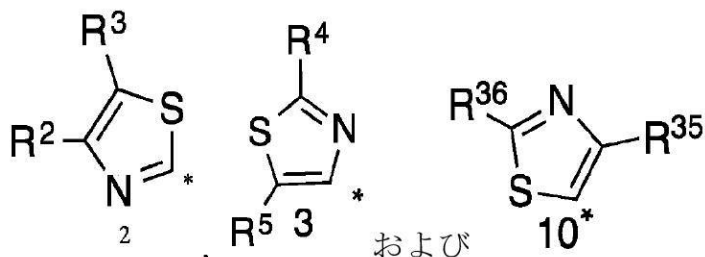
からなる群から選択され、

 R^2 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 OH およびハロゲンからなる群から選択され、 R^3 は、水素、 C_{1-3} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、 R^4 は、 OH 、ハロゲンおよびアミノからなる群から選択され、 R^5 は、水素、 C_{1-3} アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される。

【0034】

さらなる実施形態では、Het 1は、

【化13】



40

からなる群から選択され、

 R^2 は、水素、メチル、 OH およびハロゲンからなる群から選択され、

50

R^3 は、水素、 C_1-6 アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R^4 は、OH、 C_1-6 アルキル、ハロゲンおよびアミノからなる群から選択され、

R^5 は、水素、 C_1-6 アルキルおよびハロゲンからなる群から選択され、

R^{35} は、水素、OH、 C_1-6 アルキル、ハロゲンおよびアミノからなる群から選択され、

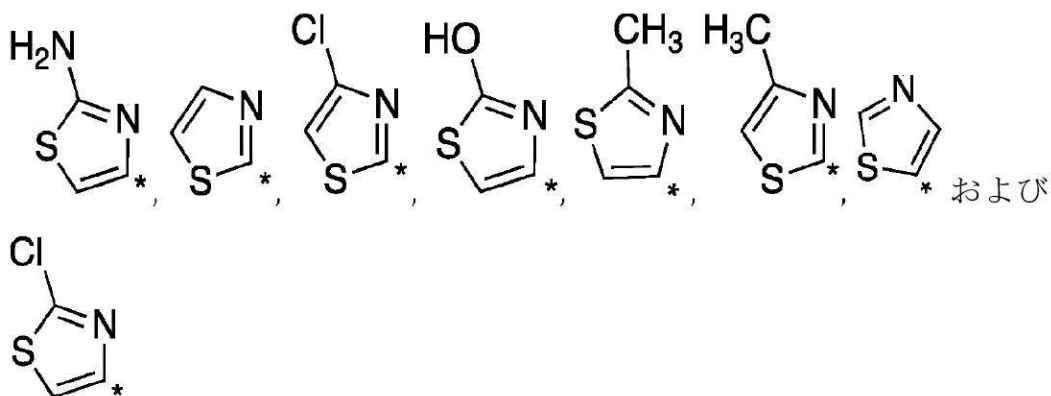
R^{36} は、水素、OH、 C_1-6 アルキル、ハロゲンおよびアミノからなる群から選択される。

【0035】

好ましくは、Het 1は、

【化14】

10



20

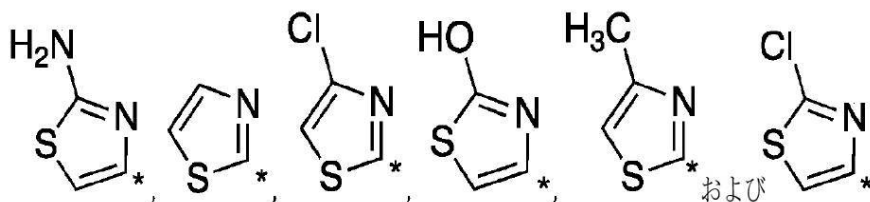
からなる群から選択される。

【0036】

別の実施形態では、Het 1は、

【化15】

30



からなる群から選択される。

【0037】

さらなる実施形態では、 B^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニルまたはインドリルからなる群から選択され、場合により、a) C_1-6 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-6 アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、 H_2NCO の1つ以上で置換されていてもよい C_1-6 アルキル、b) $R^{28}-C_1-6$ アルキル、c) C_1-6 アルキル、ハロゲン、またはヒドロキシの1つ以上で置換されていてもよい C_3-6 シクロアルキル、c) C_1-6 アルケニル、d) C_1-6 アルコキシ、e) C_1-6 アルキルチオ、f) C_1-6 アルキルスルホニル、g) ヒドロキシ、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 アルキルNH、(R^{29}) (R^{30}) N) C_1-6 アルキルNH、または(ピリジニル) C_1-6 アルキルNHのいずれか1つで置換されているカルボニル、h) (R^{31}) (R^{32}) N、およびi) R^{28} (R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} および R^{32} は、第1の態様において上に定義したとおりである) から選択された基で置換される。

40

【0038】

なおさらなる実施形態では、 B^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イ

50

ソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニルまたはインドリルからなる群から選択され、場合により、a) 1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および j) $R^{2,8}$ から選択される基で置換され、 $R^{2,8}$ は、フェニル、ナフタリニル、ピフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロベンゾチオフェン-2、2-ジオキシド、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルまたはチアジアゾリルからなる群から選択され、場合により、シアノ、ニトロ、OH、 C_2 -アルキニル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、および $CONH_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される。

10

【0039】

さらなる実施形態において、B1は、メチル、 CF_3 、および $R^{2,8}$ から選択される基で場合により置換されたピラゾリルまたはトリアゾリルから選択され、 $R^{2,8}$ は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ベンズイミダゾリルおよびベンゾチアゾリルからなる群から選択される。

20

【0040】

なおさらなる実施形態では、B1は、メチル、 CF_3 、および $R^{2,8}$ から選択される基で場合により置換されたピラゾリルまたはトリアゾリルから選択され、 $R^{2,8}$ は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ベンズイミダゾリルおよびベンゾチアゾリルからなる群から選択される。

【0041】

なおさらなる実施形態では、 R^1 は、H、OH、 OC_{1-4} アルキル、例えばO-メチル、O-エチルもしくはO-イソプロピル、またはフェニルならびにOHおよびハロゲンから選択される1つ以上の基で置換されたフェニルからなる群からの少なくとも1つで置換された OC_{1-4} アルキルから選択される。典型的には、 R^1 は、H、OH、 OC_{1-4} アルキル、例えばOHおよびO-メチルから選択される。

30

【0042】

さらなる実施形態では、式(1)の化合物は、

3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-1,3-ジデオキシ-1-[4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、

1-[4-(3-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、

40

1-[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-2-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシド、

1-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、

1-[1-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-ト

50

リアゾール-5-イル]-1, 3-ジデオキシ-3-[4-(チアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、

3-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-1, 3-ジデオキシ-1-[4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、および

1-[1-(2-ブromo-5-クロロフェニル)-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-1, 2, 3-トリデオキシ-3-[4-(チアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド；またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

のいずれか1つから選択される。

【0043】

なおさらなる実施形態では、式(1)の化合物は、

6-{3-{3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール、

3-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン、

5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-2-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル}-5-トリフルオロメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゼン、

2, 5-ジクロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン、

2-ブromo-5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン、

6-{3-{3-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール、

2-ブromo-5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(4-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン、

6-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール、

1-{3-{3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン、

6-{5-{3-デオキシ-3-[4-(2-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール、

5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン、

5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4

10

20

30

40

50

－イル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル
 }－5－メチル－4H－1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－2－(トリフルオロメ
 チル)ベンゼン、

6－{5－{3－デオキシ－3－[4－(2－メチルチアゾール－4－イル)－1H－
 1, 2, 3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－3－メチル－
 1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

6－{5－{3－デオキシ－3－[4－(5－チアゾリル)－1H－1, 2, 3－トリ
 アゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－3－メチル－1H－1, 2, 4
 －トリアゾール－1－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

1－{3－{3－[4－(2－アミノチアゾール－4－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－
 1H－1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－5－クロロ－2－(トリフルオロメチル)
)ベンゼン、

10

1－{3－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－
 1H－1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－5－クロロ－2－(トリフルオロメチル)
)ベンゼン、

1－{3－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－2－O－メチル－β－D－ガラクトピラノシル
 }－5－メチル－4H－1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－5－クロロ－2－(トリ
 フルオロメチル)ベンゼン、

20

3－{5－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－3－メチル－
 1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル}－5－クロロ－2－シクロプロピルピリジ
 ン、

1－{3－{3－[4－(2－アミノチアゾール－4－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－
 4H－1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－5－クロロ－2－(トリフルオロメチル)
)ベンゼン、

5－クロロ－1－{3－{3－デオキシ－3－[4－(2－チアゾリル)－1H－1,
 2, 3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－4H
 －1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－2－(トリフルオロメチル)ベンゼン、

30

6－{3－{3－デオキシ－3－[4－(2－チアゾリル)－1H－1, 2, 3－トリ
 アゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1, 2, 4－トリアゾ
 ール－4－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

6－{3－{3－デオキシ－3－[4－(4－メチルチアゾール－2－イル)－1H－
 1, 2, 3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1, 2
 , 4－トリアゾール－4－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

6－{5－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－3－メチル－
 1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

40

6－{5－{3－[4－(2－アミノチアゾール－4－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－3－メチル－
 1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

6－{3－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－2－O－メチル－β－D－ガラクトピラノシル
 }－5－メチル－4H－1, 2, 4－トリアゾール－4－イル}－2－メチルベンゾチア
 ザゾール、

6－{3－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1, 2, 3－ト
 リアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－

50

4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} - 2-メチルベンゾチアゾール、
 5 - {3 - {3 - [4 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 1 H-1, 2, 3-トリ
 アゾール-1-イル] - 3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} - 5-メチル-
 4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} - N-3-メチルベンズイミダゾール、
 1 - {5 - {3 - [4 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 1 H-1, 2, 3-トリ
 アゾール-1-イル] - 3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} - 1 H-1, 2-
 ピラゾール-1-イル} - 5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン、および
 6 - {3 - {3 - [4 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 1 H-1, 2, 3-トリ
 アゾール-1-イル] - 3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} - 1 H-1, 2-
 ピラゾール-1-イル} - 2-メチルベンゾチアゾール；またはその薬学的に許容され
 る塩もしくは溶媒和物

10

のいずれか1つから選択される。

【0044】

さらなる態様において、本発明は医薬として使用するための式(1)の化合物に関する。

【0045】

なおさらなる態様において、本発明は、先の請求項のいずれか一項に記載の化合物、および場合により担体および／または賦形剤などの薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物に関する。

【0046】

さらなる態様において、本発明は、ヒトなどの哺乳動物におけるリガンドへのガレクチン-1および／またはガレクチン-3の結合に関連する障害を治療するための方法において使用するための本発明の式(1)の化合物に関する。さらなる実施形態において、障害は、炎症；炎症誘発性血栓症；アトピー性皮膚炎；急性冠動脈症候群；線維症、例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、眼科学的線維症ならびに皮膚および心臓の線維症；デュピュイトラン病、ペイロニー病などの局所線維化；冠動脈ステント、胆管ステント、脳動脈ステント、尿管ステントなどの他の治療の線維性合併症；強皮症；癬瘡；ケロイド形成；COVID-19；急性肺傷害；ARDS；ウイルス性肺炎、異常癬瘡形成；外科的癒着；敗血症性ショック；癌、例えば、結腸直腸癌、他の胃腸癌、例えば、膵臓癌、胃癌、胆道癌、肺癌、中皮腫、女性癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、卵管癌、脳癌、例えば、髄芽腫、神経膠腫、髄膜腫、骨および筋肉の肉腫ならびに他の肉腫、白血病およびリンパ腫、例えば、T細胞リンパ腫；移植拒絶；転移癌；老化；認知症；アルツハイマー病；骨形成不全症などのTGFβ駆動性骨疾患；肺高血圧症；乾癬、関節リウマチ、リウマトイド肺などの自己免疫疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス；インフルエンザウイルス、HIV、ヘルペスウイルス、コロナウイルス、C型肝炎などのウイルス感染症；代謝障害；心疾患；心不全；病理学的血管新生、例えば眼血管新生または眼血管新生に関連する疾患もしくは状態、例えば癌に関連する血管新生；および眼疾患、例えば加齢黄斑変性および角膜血管新生；アテローム性動脈硬化症；代謝性疾患；糖尿病；I型糖尿病；2型糖尿病；インスリン抵抗性；肥満；マルファン症候群；Loeys-Dietz症候群；腎症；拡張期HF；aPD1および他のCPI療法の線維性肺合併症；喘息および他の間質性肺疾患、例えばヘルマンスキープドラック症候群、肝障害、例えば非アルコール性脂肪性肝炎または非アルコール性脂肪性肝疾患；子宮頸線維腫および子宮または子宮頸部線維症などの子宮疾患からなる群から選択される。

20

30

40

【0047】

さらなる態様において、本発明は、ヒトなどの哺乳動物のリガンドへのガレクチン-1および／またはガレクチン-3の結合に関連する障害の治療方法に関し、治療有効量の本発明の式(1)の少なくとも1つの化合物が、その治療を必要とする哺乳動物に投与される。さらなる実施形態において、障害は、炎症；炎症誘発性血栓症；アトピー性皮膚炎；急性冠動脈症候群；線維症、例えば、肺線維症、肝線維症、腎線維症、眼科学的線維症な

50

らびに皮膚および心臓の線維症；デュピュイトラン病、ペイロニー病などの局所線維化；冠動脈ステント、胆管ステント、脳動脈ステント、尿管ステントなどの他の治療の線維性合併症；強皮症；癬痕；ケロイド形成；C O V I D - 1 9；急性肺傷害；A R D S；ウイルス性肺臓炎、異常癬痕形成；外科的癒着；敗血症性ショック；癌、例えば、結腸直腸癌、他の胃腸癌、例えば、膵臓癌、胃癌、胆道癌、肺癌、中皮腫、女性癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、卵管癌、脳癌、例えば、髄芽腫、神経膠腫、髄膜腫、骨および筋肉の肉腫ならびに他の肉腫、白血病およびリンパ腫、例えば、T細胞リンパ腫；移植拒絶；転移癌；老化；認知症；アルツハイマー病；骨形成不全症などのT G F β 駆動性骨疾患；肺高血圧症；乾癬、関節リウマチ、リウマトイド肺などの自己免疫疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス；インフルエンザウイルス、H I V、ヘルペスウイルス、コロナウイルス、C型肝炎などのウイルス感染症；代謝障害；心疾患；心不全；病理学的血管新生、例えば眼血管新生または眼血管新生に関連する疾患もしくは状態、例えば癌に関連する血管新生；および眼疾患、例えば加齢黄斑変性および角膜血管新生；アテローム性動脈硬化症；代謝性疾患；糖尿病；I型糖尿病；2型糖尿病；インスリン抵抗性；肥満；マルファン症候群；L o e y s - D i e t z症候群；腎症；拡張期H F；a P D 1および他のC P I療法の線維性肺合併症；喘息および他の間質性肺疾患、例えばヘルマンスキープドラック症候群、肝障害、例えば非アルコール性脂肪性肝炎または非アルコール性脂肪性肝疾患；子宮頸線維腫および子宮または子宮頸部線維症などの子宮疾患からなる群から選択される。

10

20

【0048】

本発明の別の態様は、本発明の式（1）の化合物を、式（1）の化合物とは異なる治療活性化合物（「異なる治療活性化合物」と交換可能）と共に投与することを含む併用療法に関する。一実施形態では、本発明は、哺乳動物のリガンドへのガレクチン-1および／またはガレクチン-3の結合に関連する障害の治療に使用するための、式（I）の化合物と異なる治療活性化合物との組み合わせに関する。そのような障害は以下に開示される。

【0049】

本発明の一実施形態では、治療有効量の本発明の式（I）の少なくとも1つの化合物を、それを必要とする哺乳動物に異なる治療活性化合物と組み合わせて投与する。さらなる実施形態では、式（1）の化合物と異なる治療活性化合物との組み合わせを、炎症；線維症、例えば肺線維症、肝線維症、腎線維症、眼科的線維症および皮膚および心臓の線維症；癬痕；ケロイド形成；異常な癬痕形成；外科的癒着；敗血症性ショック；癌、例えば癌腫、肉腫、白血病およびリンパ腫、例えばT細胞リンパ腫；転移性の癌；自己免疫疾患、例えば乾癬、慢性関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス；代謝障害；心臓病；心不全；病理学的血管新生、例えば眼の血管新生または眼の血管新生に関連する疾患または状態、例えば癌に関連する血管新生；眼疾患、例えば加齢性黄斑変性症および角膜血管新生；アテローム性動脈硬化症；代謝性疾患、例えば糖尿病；2型糖尿病；インスリン抵抗性；肥満；拡張期H F；喘息および他の間質性肺疾患、例えばヘルマンスキープドラック症候群、中皮腫；肝臓疾患、肝障害、例えば非アルコール性脂肪性肝炎または非アルコール性脂肪性肝疾患からなる群から選択される障害に罹患している哺乳動物に投与する。

30

40

【0050】

式（I）の化合物を異なる治療活性化合物と組み合わせて投与することによって治療、管理および／または予防し得る癌の例として挙げられる癌の非限定的な群は、結腸癌、乳癌、膵癌、卵巣癌、前立腺癌、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーム、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睾丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、髄芽腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫（c r a n i o p h a r i n g i o m a s）、神経線維腫、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫（c r a n i o p h a

50

ryngioma)、脳室上衣腫、松果体腫瘍、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫、白血病およびリンパ腫、急性リンパ球性白血病および急性骨髄性真性赤血球増加症、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、H鎖病、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、直腸癌、泌尿器癌、子宮癌、口腔癌、皮膚癌、胃癌(stomach cancer)、脳腫瘍、肝臓癌、喉頭癌、食道癌、乳癌、小児急性リンパ性白血病(ALL)、胸腺ALL、B細胞ALL、急性骨髄性白血病、骨髄単球性白血病、急性巨核球様白血病、バーキットリンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、およびT細胞白血病、小細胞肺癌および大細胞非小細胞肺癌、急性顆粒球性白血病、胚細胞腫瘍、子宮体癌、胃癌(gastric cancer)、頭頸部癌、慢性リンパ性白血病、毛様細胞性白血病および甲状腺癌から選択される。

10

【0051】

本発明のいくつかの態様において、本発明の式(I)の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つのさらなる治療剤の投与は、治療上の相乗作用を示す。本発明の方法のいくつかの態様において、本発明の式(I)の少なくとも1つの化合物およびさらなる治療剤の両方を投与した後に観察される治療に対する応答の測定値は、本発明の式(I)の少なくとも1つの化合物または追加の治療剤単独のいずれかを投与した後に観察される治療に対する同じ応答の測定値よりも改善される。

【0052】

本発明のさらなる態様は、本発明の式(I)の化合物を、式(I)の化合物とは異なる形態の抗線維化化合物と共に、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む併用療法に関する。さらなる実施形態では、このような抗線維化化合物は、ピルフェニドン、ニンテダニブ、シムツズマブ(GS-6624、AB0024)、BG00011(STX100)、PRM-151、PRM-167、PEG-FGF21、BMS-986020、FG-3019、MN-001、IW001、SAR156597、GSK2126458、PAT-1251およびPBI-4050の抗線維化化合物の非限定的な群から選択されてもよい。

20

【0053】

本発明のさらなる態様は、式(I)の化合物を、化学療法または放射線療法などのさらなる従来の癌治療、または免疫刺激物質による治療、遺伝子治療、抗体による治療、および樹状細胞を用いた治療、またはmRNAベースの癌ワクチンおよび／またはウイルスベースの癌ワクチンを含むmRNAベースの療法と組み合わせて、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む併用療法に関する。

30

【0054】

一実施形態において、式(I)の化合物は、抗新生物化学療法剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤と共に投与される。さらなる実施形態では、抗新生物化学療法剤は、全トランス型レチノイン酸、アクチミド、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イリノテカン、レナリドミド、ロイコボリン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、レブリミド、テモゾロミド、テニポシド、チオグアニン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンから選択される。一実施形態では、本薬剤の組み合わせで使用するための化学療法剤は、それ自体、異なる化学療法剤の組み合わせであり得る。適切な組み合わせとしては、FOLFOXおよびIFLが挙げられる。FOLFOXは、5-フルオロウラシル(5-FU)、ロイコボリン、およびオキサリプラチンを含む組み合わせである。IFL治療には、イリノテカン、5-FU、およびロイコボリンが含まれる。

40

【0055】

50

本発明のさらなる実施形態では、さらなる従来の癌治療には放射線療法が含まれる。いくつかの実施形態では、放射線療法には腫瘍に送達される局在化放射線療法が含まれる。いくつかの実施形態では、放射線療法には全身照射が含まれる。

【0056】

本発明の他の実施形態では、さらなる癌治療は、例えばサイトカインおよび抗体などの免疫刺激物質の群から選択される。そのようなサイトカインは、GM-CSF、I型IFN、インターロイキン21、インターロイキン2、インターロイキン12およびインターロイキン15からなる群から選択され得るが、これらに限定されない。抗体は、好ましくは、抗CD40抗体または抗CTLA-4抗体などの免疫刺激抗体である。免疫刺激物質は、免疫抑制細胞（例えば制御性T細胞）または因子を枯渇させることができる物質であつてもよく、この物質は、例えばE3ユビキチンリガーゼであつてもよい。E3ユビキチンリガーゼ（HECT、RINGおよびU-boxタンパク質）は免疫細胞機能の重要な分子調節物質として出現しており、各々がタンパク質分解破壊のための特異的阻害分子を標的とすることによって感染中の免疫応答の調節に関与している可能性がある。いくつかのHECTおよびRING E3タンパク質は、免疫自己寛容の誘導および維持にも関連しており、c-Cbl、Cbl-b、GRAIL、ItchおよびNedd4は各々T細胞増殖因子の産生および増殖を負に調節する。

10

【0057】

本発明のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、チェックポイント阻害剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤と共に投与される。本発明のいくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は以下の非限定的な標的群、すなわち、CEACAM1、ガレクチン-9、TIM3、CD80、CTLA4、PD-1、PD-L1、HVE M、BTLA、CD160、VISTA、B7-H4、B7-2、CD155、CD226、TIGIT、CD96、LAG3、GITR、OX40、CD137、CD40、IDOおよびTDO、キヌレニンアンタゴニストの1つ以上で作用している。これらは既知の標的であり、これらの標的のいくつかはMellero et al. Nature Reviews Cancer (2015)に記載されている。式(1)の化合物と共に投与されるチェックポイント阻害剤の例は、抗PD-1：ニボルマブ、ペンブロリズマブ、センプリマブ、抗PD-L1：アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよび1つの抗CTLA-4：イピリムマブである。これらのチェックポイント阻害剤の各々は、式(1)の化合物のいずれか1つと組み合わせて実施形態の主題とすることができる。

20

30

【0058】

本発明のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の阻害剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤と共に投与される。

【0059】

本発明のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、CTLA4経路の1つ以上の阻害剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、CTLA4経路の阻害剤は、CTLA4に対する1つ以上の抗体から選択される。

40

【0060】

本発明のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、PD-1/PD-L経路の1つ以上の阻害剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤と共に投与される。いくつかの態様では、PD-1/PD-L経路の1つ以上の阻害剤は、PD-1、PD-L1、および/またはPD-L2に対する1つ以上の抗体または抗体断片、あるいは抗PD-1もしくは抗PD-L1抗体またはそのような抗体の断片の体内産生を示す遺伝物質のmRNAベースの導入など、抗PD-1抗体を誘導することができる他の方法から選択される。

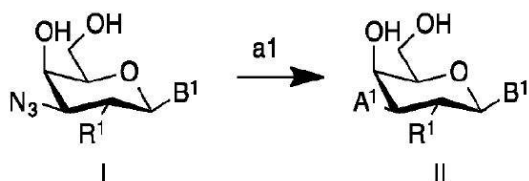
【0061】

なおさらなる態様では、本発明は、B¹およびR¹が式1で上記のように定義される工

50

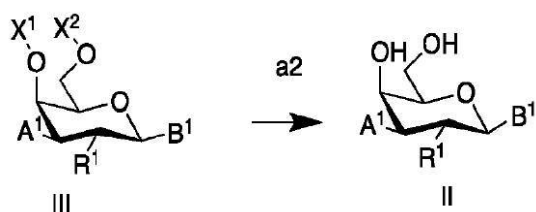
程 a 1 を含む式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の調製プロセスに関する。

【化 1 6】



a 1) Cu I または硫酸銅 (I I) などの銅塩により触媒される、ジイソプロピルエチルアミンまたは L-アスコルビン酸ナトリウム塩などの塩基を使用し、場合により Cs F などの試薬を使用して、DMF またはアセトニトリルなどの不活性溶媒中で、式 I の化合物を式 Het¹-CC-H または Het¹-CC-TMS の化合物と反応させて、式 I I の化合物を得る。式 I の化合物は、国際公開第 2019067702 号パンフレットに記載されている合成によって作製することができる。

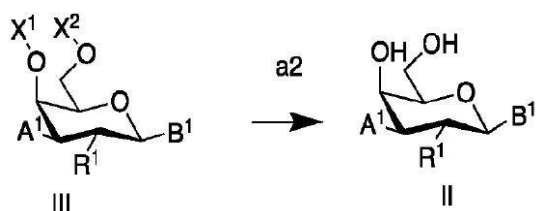
【化 1 7】



【0062】

なおさらなる態様では、本発明は、A¹、B¹ および R¹ が式 1 で上記のように定義される工程 a 2 を含む式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製する方法に関する。

【化 1 8】

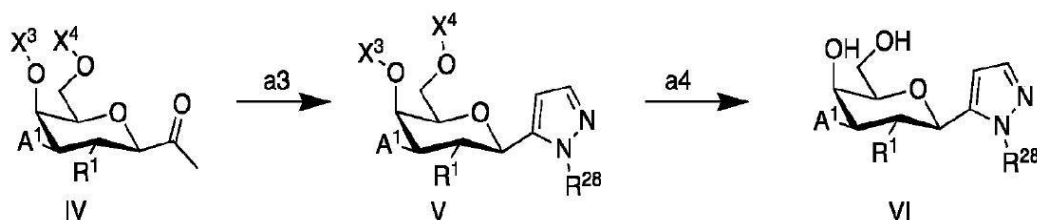


a 2) X¹ および X² が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成する式 I I I の化合物を、DCM などの不活性有機溶媒中、TFA または HCl などの酸の存在下で反応させ、その後、場合により室温未満の温度で、トリエチルアミンなどの塩基で中和して、式 I I の化合物を得る。

【0063】

なおさらなる態様では、本発明は、A¹、B¹、R¹ および R²⁸ が式 1 で上記のように定義される工程 a 3 および a 4 を含む式 V I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製する方法に関する。

【化 1 9】



a 3) 式 I V の化合物を N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと高温で反応させ、続いて溶媒を除去する。残留物を、HClなどの酸の存在下、エタノールなどの溶媒中で R²⁸-NHNH₂ とさらに反応させて、式 V の生成物を得ることができた。

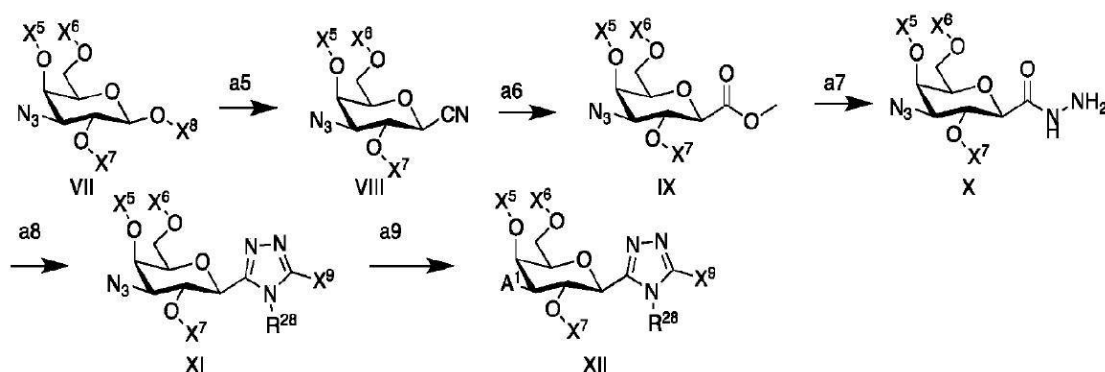
a 4) X¹ および X² が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成する式 I V の化合物を、DCMなどの不活性有機溶媒中、TFAまたはHClなどの酸の存在下で反応させ、その後、場合により室温未満の温度で、トリエチルアミンなどの塩基で中和して、式 V I の化合物を得る。

【0064】

なおさらなる態様では、本発明は、A¹、R²⁸が式1で上記のように定義され、X⁹がB¹の下、式1の置換基から選択される、工程a5～a9を含む式X I Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製する方法に関する。

10

【化20】



20

a 5) ニトロメタンなどの不活性溶媒中、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートなどの試薬の存在下、0℃で、X⁵-X⁸が酢酸塩などの保護基である式V I Iの化合物をシアン化トリメチルシリルシアニドなどのシアン化試薬と反応させて、式V I I Iの化合物を得る。

a 6) X⁵-X⁷がアセタートなどの保護基である式V I I Iの化合物を、メタノール中アセチルクロリドと反応させて生成物を得、これをさらにD(+)-10-カンファースルホン酸の存在下でベンズアルデヒドジメチルアセタールと反応させて、式I Xの化合物を得、式中X⁵およびX⁶は一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、X⁷は水素である。場合により、X⁵およびX⁶が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、X⁷が水素である式I Xの化合物を、DMFなどの溶媒中、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、ヨードメタンなどのハロゲン化アルキルとさらに反応させて、式I Xの化合物を得、式中X⁵およびX⁶は一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、X⁷はメチルなどのアルキル基である。

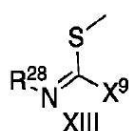
30

a 7) X⁵およびX⁶が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、X⁷がメチルまたは水素などのアルキル基である式I Xの化合物を、エタノールなどの溶媒中、高温でヒドラジンと反応させて、式Xの化合物を得る。

a 8) X⁵およびX⁶が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、X⁷がメチルまたは水素などのアルキル基である式Xの化合物を、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて生成物を得、これをR²⁸-NH₂および酢酸とさらに反応させて式X Iの化合物を得、場合により、X⁵およびX⁶が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、X⁷がメチルまたは水素などのアルキル基である式Xの化合物を、DMFなどの溶媒中、p-トルエンスルホン酸の存在下で、X I I Iと反応させ、

40

【化21】



50

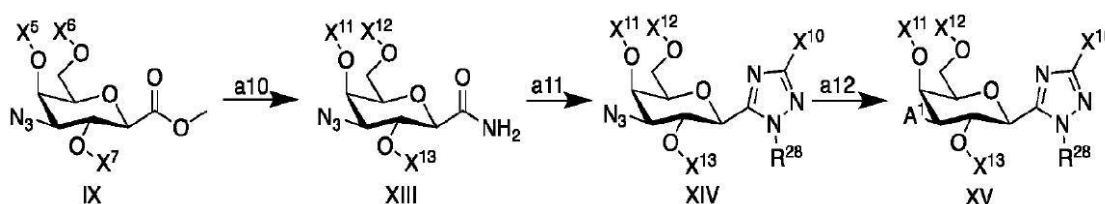
式 X I の化合物を得る。

a 9) X^5 および X^6 が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、 X^7 がメチルまたは水素などのアルキル基である式 X I の化合物を、Cu I または硫酸銅 (I I) などの銅塩によって触媒されるジイソプロピルエチルアミンまたは L-アスコルビン酸ナトリウム塩などの塩基を使用して、場合により Cs F などの試薬を使用して、DMF またはアセトニトリルなどの不活性溶媒中で、式 $A^1 - CC - H$ または $A^1 - CC - TMS$ の化合物と反応させて、式 X I I の化合物を得る。

【0065】

なおさらなる態様では、本発明は、工程 a 10 ~ a 12 を含む式 X V の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するプロセスに関し、 A^1 および Het^1 は式 1 で定義され、 X^{11} および X^{12} は一緒にベンジリデンなどの保護基を形成し、 X^{13} はメチルまたは水素などのアルキル基であり、 R^{28} は式 1 で上記のように定義され、 X^{10} は B^1 の下、式 1 の置換基から選択される。

【化 2 2】



a 10) X^5 および X^6 が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、 X^7 がメチルまたは水素などのアルキル基である式 I X の化合物を、メタノールなどの溶媒中で NH_3 と反応させて、式 X I I I の化合物を得る。

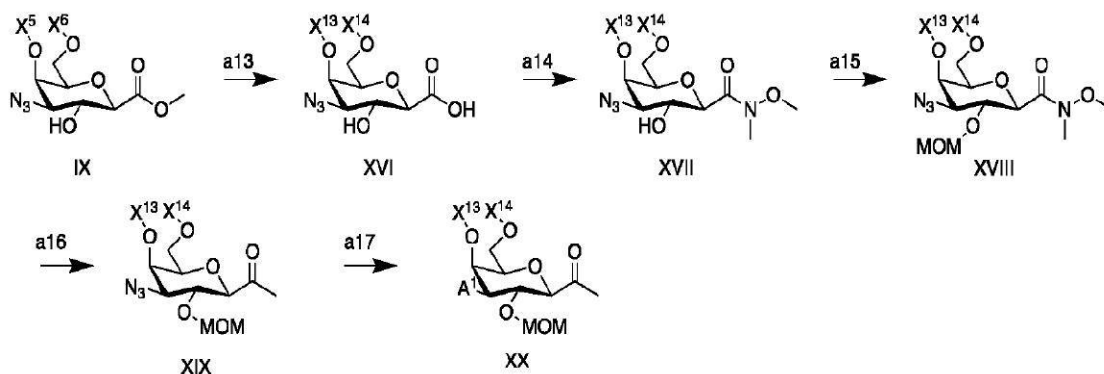
a 11) 式 X I I I の化合物を、ジオキサンなどの溶媒中で N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて生成物を得、これをアセトニトリルなどの溶媒中で酢酸および $R^{28} - NHNH_2$ と高温でさらに反応させて式 X I V の化合物を得る。

a 12) Cu I または硫酸銅 (I I) などの銅塩によって触媒されるジイソプロピルエチルアミンまたは L-アスコルビン酸ナトリウム塩などの塩基を使用し、場合により Cs F などの試薬を使用して、DMF またはアセトニトリルなどの不活性溶媒中で、式 X I V の化合物を式 $Het^1 - CC - H$ または $Het^1 - CC - TMS$ の化合物と反応させて、式 X V の化合物を得る。

【0066】

なおさらなる態様では、本発明は、工程 a 13 ~ a 17 を含む式 X X の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するプロセスに関し、 A^1 および Het^1 は式 1 で定義され、 X^{13} および X^{14} は一緒にベンジリデンなどの保護基を形成し、 X^{15} はメチルまたは水素などのアルキル基である。

【化 2 3】



a 13) X^5 および X^6 が一緒になってベンジリデンなどの保護基を形成し、 X^7 がメ

チルまたは水素などのアルキル基である式 IX の化合物を、水／THFなどの溶媒の混合物中の水酸化リチウムなどの塩基と反応させて、式 XVI の化合物を得る。

a14) 式 XVI の化合物を、DMFなどの溶媒中、HATUなどのカップリング試薬およびDIEAなどの有機塩基の存在下で、N，O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、式 XVII の化合物を得る。

a15) 式 XVII の化合物を、DMFなどの溶媒中、酸化銀(I)およびヨウ化ナトリウムの存在下で、プロモ(メトキシ)メタンと反応させて、式 XVIII の化合物を得る。

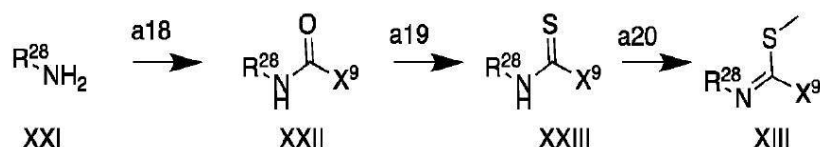
a16) 式 XVIII の化合物を、THFのような溶媒中でメチルマグネシウムブロミドと反応させて、式 IX の化合物を得る。

a17) CuIまたは硫酸銅(II)などの銅塩によって触媒されるジイソプロピルエチルアミンまたはL-アスコルビン酸ナトリウム塩などの塩基を使用し、場合によりCSFなどの試薬を使用して、DMFまたはアセトニトリルなどの不活性溶媒中で、式 IX の化合物を式 $\text{Het}^1\text{-CC-H}$ または $\text{Het}^1\text{-CC-TMS}$ の化合物と反応させて、式 XX の化合物を得る。

【0067】

なおさらなる態様では、本発明は、工程a18～a20を含む式 XIII の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するプロセスに関し、 R^{28} は式1で定義され、 X^9 は B^1 の下、式1の置換基から選択される。

【化24】



a18) 式 XXI の化合物を、DCMなどの溶媒中、ピリジンの存在下で、式 $(\text{X}^9\text{CO})_2\text{O}$ の無水物などの式の活性化エステルの化合物と反応させて、式 XXII の化合物を得る。

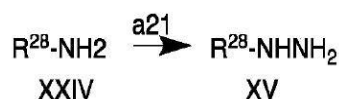
a19) 式 XXII の化合物を、トルエンなどの溶媒中でローソン試薬と反応させて、式 XXIII の化合物を得る。

a20) 式 XXIII の化合物を、アセトニトリルなどの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、ヨードメタンと反応させて、式 XIII の化合物を得る。

【0068】

なおさらなる態様では、本発明は、 R^{28} が式1で定義される工程a21を含む式 XV の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するプロセスに関する。

【化25】



a21) 式 XXIV の化合物を、水溶液中のHClおよび酢酸の存在下で亜硝酸ナトリウムと反応させて、生成物を得、これを塩化スズ(II)と反応させて、式 XV の化合物を得る。

【0069】

なおさらなる態様では、本発明は、 Het^1 が式(1)で上記のように定義される工程a22を含む式 $\text{Het}^1\text{-CC-H}$ または $\text{Het}^1\text{-CC-TMS}$ の化合物を調製するプロセスに関する。

a22) L^1 が塩素または臭素などの脱離基として定義される式 $\text{Het}^1\text{-L}^1$ の化合物を、テトラヒドロフランTHFなどの不活性溶媒中、ビス(トリフェニルホスフィン)

パラジウム－（ＩＩ）－クロリドなどのパラジウム触媒、ヨウ化銅およびジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を用いて、トリメチルシラン－アセチレンと反応させて、式 $\text{Het}^1\text{-CC-H}$ または $\text{Het}^1\text{-CC-TMS}$ の化合物を得る。

【発明を実施するための形態】

【００７０】

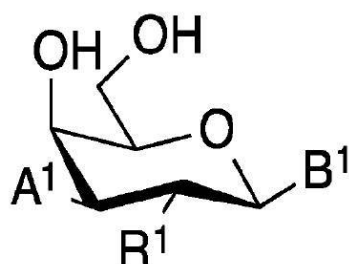
式（１）の本化合物は、特にピラノース環がβ-D-ガラクトピラノースである点で先行技術の化合物とは異なる。αおよびβのアノマーは非常に異なる異性体であることを強調することが重要であり、両方のアノマーの同一または類似の活性を期待することが当業者に明らかであるとは決して考えられない。したがって、αおよびβのアノマーは一般に同じ活性を有さず、これは当業者には一般的な知識である。本発明の化合物は、予想外にもガレクチン－１に対して非常に高い親和性および特異性を示す新規なβ-D-ガラクトピラノース化合物であり、新規で強力な薬物候補と考えられる。新規のβ-D-ガラクトピラノース化合物のいくつかは、ガレクチン－１およびガレクチン－３の両方の親和性を有し、したがって、選択的ガレクチン－１阻害剤と比較してより広範な疾患治療プロファイルを有する。

10

【００７１】

広範な態様において、本発明は、式（１）のβ-D-ガラクトピラノース化合物

【化２６】

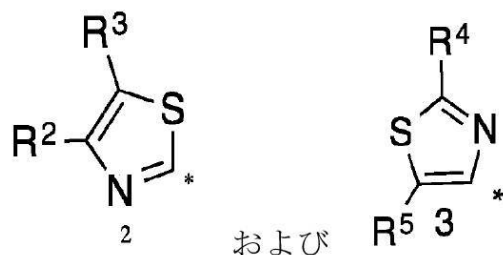


20

（ピラノース環はβ-D-ガラクトピラノースであり、A1、B1およびR1は上に定義されるとおりである）；ならびにその薬学的に許容される塩または溶媒和物に関する。

好ましくは、Het¹は、

【化２７】



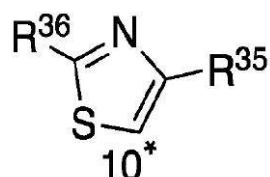
30

からなる群から選択される。

【００７２】

別の実施形態では、Het¹は、

【化２８】



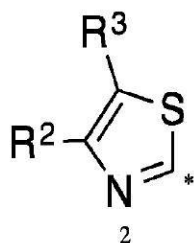
40

である。

Het¹が式２の場合、

50

【化 2 9】

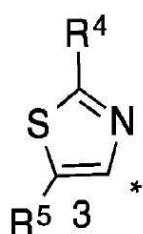


R² は水素、メチル、OH、Cl、Br および F からなる群から選択され、
R³ は水素である。

10

Het 1 が式 3 の場合、

【化 3 0】



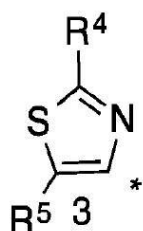
20

R⁴ は OH、Cl、Br、F および アミノ からなる群から選択され、
R⁵ は水素である。

【0 0 7 3】

別の実施形態では、Het 1 は式 3 であり、

【化 3 1】



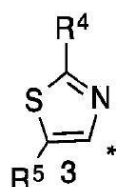
30

R⁴ は OH、Cl、CH₃、Br、F および アミノ からなる群から選択され、
R⁵ は水素である。

【0 0 7 4】

さらなる実施形態では、Het 1 は、

【化 3 2】

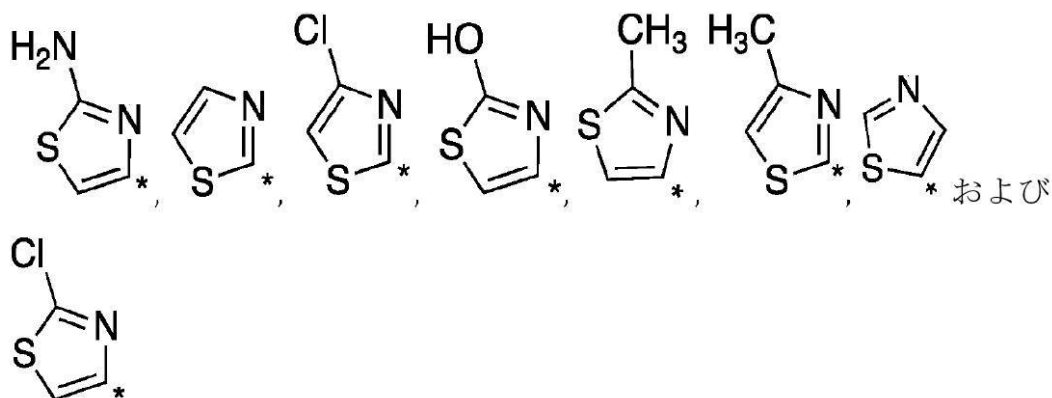


40

であり、R⁴ は CH₃ であり、R⁵ は H であり、
典型的には、Het 1 は、

50

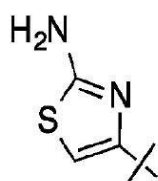
【化 3 3】



10

からなる群から選択される。これらの H e t 1 基の各々は、個々の実施形態であり、R 1 および / または B 1 のいずれか 1 つと組み合わせて請求項に従属することができる。例えば、H e t 1 は、

【化 3 4】



20

であり、R 1 および B 1 は上記の実施形態のいずれか 1 つから選択される。

【0075】

好ましくは、B¹ はトリアゾリルであり、場合により、a) C₁ - 6 アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、H₂NCO の 1 つ以上で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、b) R²⁸ - C₁ - 6 アルキル、c) C₁ - 6 アルキル、アミノ、CN、ハロゲン、またはヒドロキシの 1 つ以上で置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキル、c) C₁ - 6 アルケニル、d) C₁ - 6 アルコキシ、e) C₁ - 6 アルキルチオ、f) C₁ - 6 アルキルスルホニル、g) ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルNH、(R²⁹) (R³⁰) N) C₁ - 6 アルキルNH、または (ピリジニル) C₁ - 6 アルキルNH のいずれか 1 つで置換されたカルボニル、h) (R³¹) (R³²) N、i) C₂ - アルキニル、および j) R²⁸ から選択される 1 つ以上の基で置換され、

30

R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹ および R³² は、第 1 の態様において上に定義したとおりである。

【0076】

典型的には、B¹ は、a) シアノ、ニトロ、OH、C₂ - アルキニル、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、ハロ - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ - C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルチオ、カルボキシ、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、CONH₂ および (R³³) (R³⁴) N からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ナフタリニル、ビフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロベンゾチオフエン - 2, 2 - ジオキシド、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリル；または b) (C₁ - 6 アルキル - SO₂) フェニル、(C₁ - 6 アルキ

40

50

ルSO₂) (ハロ) フェニル、(アミノSO₂) フェニル、(ジ-C₁₋₆アルキルアミノSO₂) フェニル、((C₁₋₆アルキル-NHSO₂)-C₁₋₆アルキル) フェニル、(ピロリル) フェニル、(イミダゾリル) フェニル、(オキサゾリル) フェニル、(テトラゾリル) フェニル、((ピリジニル) メチル) フェニル、フェノキシフェニル、(ベンジルオキシ) フェニル、(メチル) チアゾリル)-フェニル、(チアゾリル)-ベンゼンスルファミド、((メチル) チアジアゾリル) ベンゼンスルファミド、(メチル)-ベンゾチアゾロニルまたはフルオロピラゾロピリミジニルのいずれか1つから選択される基で置換されたトリアゾリルである。

【0077】

特定の実施形態において、B1は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロ-C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロ-C₁₋₆アルキル、フェニル、ベンズイミダゾリルおよびベンゾチアゾリルから選択される基で置換されていてもよい、ピラゾリルまたはトリアゾリルから選択される。

10

【0078】

より具体的な実施形態では、B1は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、およびハロ-C₁₋₆アルキルからなる群から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルおよびベンゾチアゾリルから選択される基で置換された、1, 2-ピラゾリルなどのピラゾリルから選択される。

20

【0079】

さらなる特定の実施形態では、B1は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ハロ-C₁₋₆アルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、メチル、CF₃、フェニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリル、およびベンゾチアゾリルから選択される基で置換された、1, 2, 4-トリアゾリルなどのトリアゾリルから選択される。

【0080】

特定の実施形態では、B1は、ハロゲンまたはC₁₋₄アルキル、例えば1~3個のBr、Clまたはメチルで置換されていてもよい、1個または2個のCF₃、メチル、フェニルで置換された1, 2, 4-トリアゾリルである。別の特定の実施形態では、B1は、メチルなどのC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい1個または2個のメチル、ベンゾチアゾール、例えばベンゾ[d]チアゾールで置換された1, 2, 4-トリアゾリルである。さらなる特定の実施形態では、B1は、メチルなどの1つ以上のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい、1個または2個のメチル、ベンズイミダゾリルで置換された1, 2, 4-トリアゾリルである。さらなる特定の実施形態では、B1は、1つ以上のハロゲンまたはC₃₋₆シクロアルキル、例えばシクロプロピルで置換されていてもよい1個または2個のメチル、ピリジニルで置換された1, 2, 4-トリアゾリルである。

30

【0081】

好ましくは、R¹は、H、OH、O-メチル、O-エチル、およびO-イソプロピル、典型的にはH、OHまたはメトキシからなる群から選択される。さらなる実施形態では、R¹はOHまたはメトキシから選択される。

40

【0082】

典型的には、式(1)の化合物は、

3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-1, 3-ジデオキシ-1-[4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、

1-[4-(3-クロロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-1, 3-ジデオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド、

1-[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4H

50

－1，2，4－トリアゾール－3－イル]－1，3－ジデオキシ－3－[4－(2－ヒドロキシチアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－2－O－メチル－β－D－ガラクトピラノシド、

1－[4－(2，5－ジクロロフェニル)－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル]－1，3－ジデオキシ－3－[4－(4－メチルチアゾール－2－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシド、

1－[1－(2－ブロモ－5－クロロフェニル)－3－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－5－イル]－1，3－ジデオキシ－3－[4－(チアゾール－2－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシド、

3－[4－(2－アミノチアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－1，3－ジデオキシ－1－[4－(2－メチルベンゾ[d]チアゾール－6－イル)－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル]－β－D－ガラクトピラノシド、および

1－[1－(2－ブロモ－5－クロロフェニル)－3－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－5－イル]－1，2，3－トリデオキシ－3－[4－(チアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシド

のいずれか1つから選択される。

【0083】

好ましくは、式(1)の化合物は、

6－{3－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

3－クロロ－1－{3－{3－デオキシ－3－[4－(2－ヒドロキシチアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}ベンゼン、

5－クロロ－1－{3－{3－デオキシ－3－[4－(2－ヒドロキシチアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－2－O－メチル－β－D－ガラクトピラノシル}－5－トリフルオロメチル－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}－2－メチルベンゼン、

2，5－ジクロロ－1－{3－{3－デオキシ－3－[4－(4－メチルチアゾール－2－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}ベンゼン、

2－ブロモ－5－クロロ－1－{3－{3－デオキシ－3－[4－(2－チアゾリル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}ベンゼン、

6－{3－{3－[4－(2－アミノチアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

2－ブロモ－5－クロロ－1－{3－{3－デオキシ－3－[4－(4－チアゾリル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－1H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}ベンゼン、

6－{3－{3－デオキシ－3－[4－(2－ヒドロキシチアゾール－4－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}－2－メチルベンゾチアゾール、

1－{3－{3－[4－(4－クロロチアゾール－2－イル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－3－デオキシ－β－D－ガラクトピラノシル}－5－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル}－5－クロロ－2－(トリフルオロメチル)ベンゼン、

6－{5－{3－デオキシ－3－[4－(2－チアゾリル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル]－β－D－ガラクトピラノシル}－3－メチル－1H－1，2，4

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

6- {5- {3- [4- (2-アミノチアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} -3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} -2-メチルベンゾチアゾール、

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール、

5 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - 3 - メチルベンズイミダゾール、

1 - { 5 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 1 H - 1 , 2 - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、および

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 1 H - 1 , 2 - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

のいずれか1つから選択される。

【0084】

当業者であれば、プロセス a 1 ~ a 2 2 の工程の順序を調整または変更することが必要であり得ること、また、そのような順序の変更は、反応スキームおよびプロセス工程の添付の説明において上に記載したようなプロセスの態様に包含されることを理解するであろう。

【0085】

さらに、当業者であれば、上記および以下に記載されるプロセスおよび中間体化合物の官能基は、保護基によって保護される必要があり得ることを理解するであろう。

【0086】

保護することが望ましい官能基には、ヒドロキシ、アミノおよびカルボン酸が含まれる。ヒドロキシの適切な保護基には、場合により置換されたおよび／または不飽和のアルキル基（例えば、メチル、アリル、ベンジルまたは *tert*-ブチル）、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル基（例えば、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、AcO（アセトキシ）、TBS（*tert*-ブチルジメチルシリル）、TMS（トリメチルシリル）、PMB（*p*-メトキシベンジル）およびテトラヒドロピラニルが含まれる。カルボン酸の適切な保護基には、(C₁₋₆)-アルキルまたはベンジルエステルが含まれる。アミノの適切な保護基には、*tert*-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルまたは2-トリメチルシリルエトキシカルボニル（Teoc）が含まれる。Sの適切な保護基には、S-C(=N)NH₂、TIPSが含まれる。

【0087】

官能基の保護および脱保護は、上述のプロセスにおける任意の反応の前または後に行うことができる。

【0088】

さらに、当業者であれば、本発明の化合物を別の方法で、場合によってはより好都合な方法で得るために、前述の個々のプロセス工程を異なる順序で実施することができ、および／または個々の反応を全体の経路の異なる段階で行うことができる（すなわち、特定の反応に関連して先に言及したものと異なる中間体に、置換基を加えるおよび／または化学変換を行うことができる）ことを理解されるであろう。これにより、保護基の必要性が否定されたり、必要になったりすることがある。

【0089】

さらなる実施形態では、化合物（1）は遊離形態である。本明細書で使用される「遊離形態で」は、置換基に応じて酸形態または塩基形態のいずれか、または中性化合物として

10

20

30

40

50

の式(1)の化合物を意味する。遊離形態は、さらなる酸塩または塩基塩をもたない。一実施形態では、遊離形態は無水物である。別の実施形態では、遊離形態は溶媒和物(例えば、水和物)である。

【0090】

さらなる実施形態では、式(1)の化合物は結晶形態である。当業者は、多形体を見出すために試験を実施することができ、そのような多形体は、本明細書で使用される「結晶形態」という用語に包含されることが意図される。

【0091】

本明細書中に開示される化合物および医薬組成物が上記治療に使用される場合、治療有効量の少なくとも1つの化合物がその治療を必要とする哺乳動物に投与される。

10

【0092】

本明細書で使用される用語「 C_{1-x} アルキル」は、 $1-x$ 炭素原子を含むアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルなどの C_{1-5} または C_{1-6} である。

【0093】

本明細書で使用される用語「分岐 C_{3-6} アルキル」は、3~6個の炭素原子を含む分岐アルキル基を意味し、例えば、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチルが挙げられる。

20

【0094】

本明細書で使用される用語「 C_{3-x} シクロアルキル」は、3~x個の炭素原子を含む環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよび1-メチルシクロプロピルなどの C_{3-6} または C_{3-7} が挙げられる。

【0095】

本明細書で使用される用語「 C_{5-7} シクロアルキル」は、5~7個の炭素原子を含む環状アルキル基を意味し、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルが挙げられる。

【0096】

本明細書で使用される用語「オキソ」は、二重結合を有する酸素原子を意味し、 $O=$ としても示される。

30

【0097】

本明細書で使用される用語「CN」は、ニトリルを意味する。

【0098】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、Cl、F、BrまたはIを意味する。

【0099】

本明細書で使用される「ハロ- C_{1-6} アルキル」という用語は、 CF_3 、 $CH(Cl)$ 、 CHF_2 などの C_{1-6} アルキルに結合した1つ以上のハロゲンを意味する。

【0100】

本明細書で使用される「 C_{1-6} アルコキシ」という用語は、メトキシまたはエトキシなどの C_{1-6} アルキルに結合した酸素を意味する。

40

【0101】

本明細書で使用される「 C_{1-6} アルキルチオ」という用語は、チオメトキシまたはチオエトキシなどの C_{1-6} アルキルに結合した硫黄を意味する。

【0102】

本明細書で使用される「ハロ- C_{1-6} アルコキシ」という用語は、 $CH(F_2)CH(Br)O-$ などの C_{1-6} アルコキシに結合した1つ以上のハロゲンを意味する。

【0103】

本明細書で使用される「 C_{1-6} アルコキシカルボニル」という用語は、メトキシカル

50

ボニル ($\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$) などのカルボニルに結合した C_{1-6} アルコキシを意味する。

【0104】

本明細書で使用される用語「5員または6員ヘテロ芳香環」は、1個の5員ヘテロ芳香環または1個の6員ヘテロ芳香環を意味する。5員ヘテロ芳香環は5個の環原子を含み、そのうち1~4個はN、OおよびSから選択されるヘテロ原子である。6員ヘテロ芳香環は6個の環原子を含み、そのうち1~5個はN、OおよびSから選択されるヘテロ原子である。例としては、チオフエン、フラン、ピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジンおよびピリダジンが含まれる。そのようなヘテロ芳香環が置換基である場合、それらはチオフエニル、フラニル、ピラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルと呼ばれる。また、オキサゾイル、チアゾイル、チアジアゾイル、オキサジアゾイルおよびピリドニルも含まれる。

10

【0105】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルなどのヘテロ環」は、1つ以上のヘテロ原子を含む1つ以上の3~7員環系で構成されるヘテロ環を意味し、そのような環系は場合により芳香族であってもよい。本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、単環式または二環式の芳香環系を意味し、1~10個など、例えばO、SおよびNから選択される1~6個など、1つ以上のヘテロ原子を含有し、限定されるものではないが、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフエニル、チアジアゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリドニル、ピリミドニル、キノリニル、アザキノリル、イソキノリニル、アザイソキノリル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ベンゾザゾイル (*bensozazolyl*)、アザベンゾキサゾイル、ベンゾチアゾイル、またはアザベンゾチアゾイルを含む。本明細書で使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、単環式または二環式の3~7員脂肪族ヘテロ環を意味し、1~7個、例えばO、SおよびNから選択される1~5個など、1個以上のヘテロ原子を含有し、限定されるものではないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチピラニル (*tetrahydrothiopyranyl*)、またはピペリドニルを含む。

20

【0106】

本明細書で使用される用語「治療」および「治療する」は、疾患または障害などの状態に対抗する目的での患者の管理およびケアを意味する。この用語は、患者が罹患している所与の状態に対する治療の全範囲を含むことを意図し、例えば、活性化化合物を投与して、症状または合併症を緩和すること、疾患、障害または状態の進行を遅延させること、症状または合併症を緩和または軽減すること、および／または疾患、障害もしくは状態を治療または排除すること、ならびに状態を予防することが挙げられ、ここで、予防は疾患、状態または障害に対抗する目的で患者を管理およびケアすることと理解すべきであり、症状または合併症の発症を予防するために活性化化合物を投与することを含む。治療は、急性または慢性のいずれかの方法で行うことができる。治療されるべき患者は、好ましくは哺乳動物であり、特にヒトであるが、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタなどの動物も含むことができる。

30

40

【0107】

本明細書で使用する本発明の式(1)の化合物の「治療有効量」という用語は、所与の疾患およびその合併症の臨床症状を治療、緩和または部分的に阻止するのに十分な量を意味する。これを達成するのに十分な量を「治療有効量」と定義する。各目的のための有効量は、疾患または傷害の重篤度ならびに対象の体重および全身状態に依存する。適切な投薬量の決定は、慣例的な実験を用いて、値のマトリクスを構築し、マトリクス中の異なる点を試験することによって達成することができ、これは全て訓練された医師または獣医師の通常の技能の範囲内であることが理解されよう。

【0108】

50

さらなる態様において、本発明は、式（１）の化合物、および場合により薬学的に許容される添加剤、例えば担体または賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【０１０９】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容される添加剤」は、限定されるものではないが、当業者が医薬組成物を作るために本発明の化合物を製剤化するときを使用すると考えるであろう担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、着色剤、香料、防腐剤などを含む。

【０１１０】

本発明の組成物に使用され得るアジュバント、希釈剤、賦形剤および／または担体は、式（１）の化合物および医薬組成物の他の成分と適合性があるという意味で薬学的に許容されなければならない、そのレシピエントに対して有害であってはならない。好ましくは、組成物は、アレルギー反応などの有害反応を引き起こす可能性のある物質を含有してはならない。本発明の医薬組成物に使用され得るアジュバント、希釈剤、賦形剤および担体は、当業者に周知である。

10

【０１１１】

上記のように、本明細書に開示される組成物、特に医薬組成物は、本明細書に開示される化合物に加えて、少なくとも１つの薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、賦形剤および／または担体をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、賦形剤および／または担体を１～９９重量％含み、本明細書に開示される化合物を１～９９重量％含む。活性成分と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、賦形剤および／または担体との合計量は、組成物、特に医薬組成物の１００重量％を超えてはならない。

20

【０１１２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つの化合物のみが、上記の目的のために使用される。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている２つ以上の化合物を上記の目的のために組み合わせて使用する。

【０１１４】

組成物、特に本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、経口、静脈内、局所、腹腔内、経鼻、バツカル、舌下または皮下投与に適合させることができ、または、例えばエアロゾルあるいは空気中に浮遊した微粉末の形態で、気道を介して投与するために適合させることができる。したがって、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、粉末、ナノ粒子、結晶、非晶質物質、溶液、経皮パッチまたは坐剤の形態であり得る。

30

【０１１５】

プロセスのさらなる実施形態は、本明細書の実験の項に記載されており、各個々のプロセスおよび各出発物質は、実施形態の一部を形成することができる実施形態を構成する。

【０１１６】

上記の実施形態は、ある実施形態が本発明の特定の態様または複数の態様に関するものであることが特定されている場合を除き、本明細書に記載される態様のいずれか１つ（例えば、「治療方法」、「医薬組成物」、「医薬品として使用するための化合物」、または「方法における使用のための化合物」など）、ならびに本明細書に記載される実施形態のいずれか１つを参照していると見なされるべきである。

40

【０１１７】

本明細書に引用された刊行物、特許出願および特許を含む全ての参考文献は、各参考文献が個々にかつ具体的に参照により組み入れられることが示され、その全体が本明細書に記載されているのと同程度に、参照により本明細書に組み入れられる。

【０１１８】

全ての見出しおよび小見出しは、便宜のためにのみここで使用されており、決して本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

50

【0119】

本明細書中で他に指示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、全ての可能な変形における上記要素の任意の組み合わせが本発明に包含される。

【0120】

本発明を説明する文脈において使用される用語「a」および「an」および「the」および同様の指示対象は、本明細書中で他に指示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈されるべきである。

【0121】

本明細書における値の範囲の列挙は、本明細書中に異なるように示され、各別個の値が本明細書に個々に列挙されているかのように本明細書に組み込まれている場合を除き、範囲内の各別個の値を個別に指す簡略な方法として使用することのみを意図する。別段の記載がない限り、本明細書で提供される全ての正確な値は、対応する近似値を表す（例えば、特定の因子または測定に関して提供される全ての正確な例示的な値は、適宜、「約」によって修飾される対応する近似測定値も提供すると考えることができる）。

10

【0122】

本明細書中に記載される全ての方法は、本明細書中で他に指示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。

【0123】

本明細書で提供される任意のおよび全ての例、または例示的表現（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をよりよく示すことを意図しており、他に指示されない限り本発明の範囲を限定するものではない。明細書中のいかなる語も、明示的に述べられていない限り、要素が本発明の実施に不可欠であることを示すものと解釈されるべきではない。

20

【0124】

本明細書における特許書類の引用および組み込みは、便宜上のみであり、そのような特許書類の有効性、特許性および／または実施可能性についてのいかなる見解も反映していない。

【0125】

本明細書で使用される「および／または」という用語は、選択肢の両方、ならびにそれぞれの選択肢を個別に意味することを意図している。例えば、「xxxおよび／またはyyy」という表現は、「xxxおよびyyy」、「xxx」、または「yyy」を意味し、3つ全ての選択肢が個々の実施形態に従う。

30

【0126】

1または複数の要素を参照して「備える」、「有する」、「含む」または「含有する」などの用語を使用する本発明の任意の態様または実施形態の本明細書の記載は、別段の記載がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、その特定の1または複数の要素「からなる」、「から本質的になる」、または「を本質的に含む」本発明の同様の態様または実施形態に支持を提供することを意図する（例えば、特定の要素を含むと本明細書に記載される組成物は、別段の記載がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、その要素からなる組成物についても説明していると理解されるべきである）。本発明は、適用法によって許容される最大範囲まで、本明細書に提示された態様または請求項に列挙される主題の全ての改変および均等物を含む。

40

【0127】

以下の例によって本発明をさらに説明するが、これらの例は保護の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。前述の説明および以下の例に開示された特徴は、別々に、およびそれらの任意の組み合わせで、本発明をその多様な形態で実現するための材料となり得る。

【0128】

実験手順（Kd値の評価）

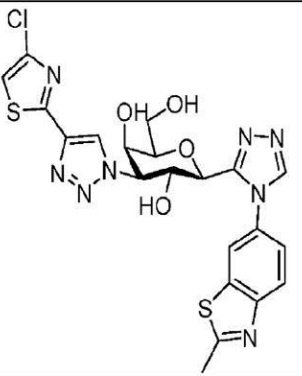
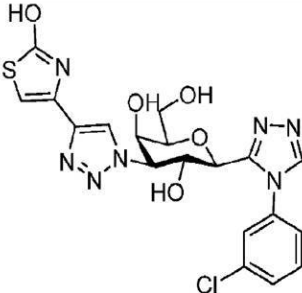
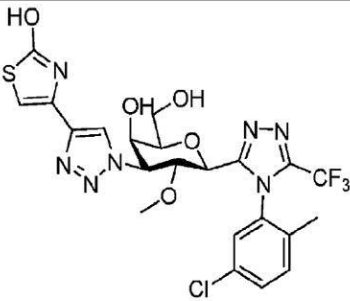
ガレクチンに対する例1～29の親和性は、蛍光異方性アッセイによって決定し、化合物は、ガレクチンとフルオレセン標識サッカライドプローブとの間の相互作用の阻害剤と

50

して用いた (Sorme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., Leffler H. (2004) 「Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions.」、Anal. Biochem. 334:36-47 (Sorme et al. 2004)、「Monovalent interactions of Galectin-1」、Salomonsson, Emma; Larumbe, Amaia; Tejler, Johan; Tullberg, Erik; Rydberg, Hanna; Sundin, Anders; Khabut, Areej; Frejd, Torbjorn; Lobsanov, Yuri D.; Rini, James M.; et al. From Biochemistry (2010)、49 (44)、9518-9532 (Salomonsson et al. 2010) 参照)。

10

【表 1-1】

例	名称	構造	Gal-1 Kd (μ M)	Gal-3 Kd (μ M)
1	6-{3-{3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシル}-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール		0.75	0.15
2	3-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル}-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン			
3	5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-2-O-メチル- β -D-ガラクトピラノシル}-5-トリフルオロメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゼン			

20

30

40

50

【表 1 - 2】

4	2, 5-ジクロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン			
5	2-ブromo-5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン			
6	6-{3-{3-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール		1.6	1.9
7	2-ブromo-5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(4-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}ベンゼン			
8	6-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール		0.32	1.9

10

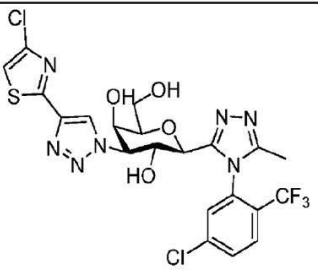
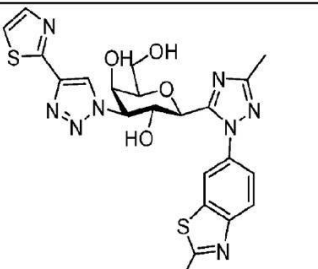
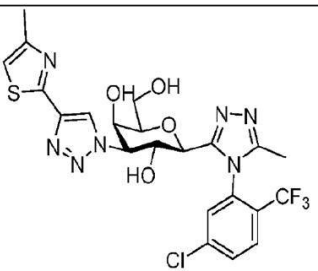
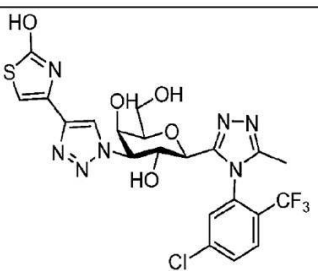
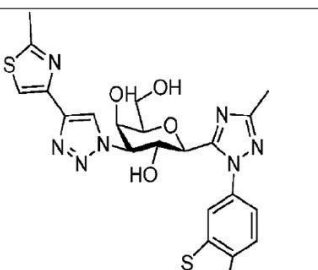
20

30

40

50

【表 1 - 3】

9	1- {3- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-5-クロロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン		0.29	0.041
10	6- {5- {3-デオキシ-3- [4- (2-チアゾリル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール		5.2	2.3
11	5-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン		2.1	0.7
12	5-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン		0.19	0.52
13	6- {5- {3-デオキシ-3- [4- (2-メチルチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール		9	1.8

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

14	6-〔5-〔3-デオキシ-3-〔4-(5-チアゾリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル〕-2-メチルベンゾチアゾール		19.5	2.3
15	1-〔3-〔3-〔4-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-4-イル〕-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン		1.5	1.3
16	1-〔3-〔3-〔4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-4-イル〕-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン		0.9	0.039
17	1-〔3-〔3-〔4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-2-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル〕-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン		0.52	0.026
18	3-〔5-〔3-〔4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル〕-5-クロロ-2-シクロプロピルピリジン		0.66	0.13

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

19	1- {3- {3- [4- (2-アミノチアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -5-クロロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン		0.73	0.82
20	5-クロロ-1- {3- {3-デオキシ-3- [4- (2-チアゾリル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -β-D-ガラクトピラノシル} -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2- (トリフルオロメチル) ベンゼン		0.69	0.15
21	6- {3- {3-デオキシ-3- [4- (2-チアゾリル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -β-D-ガラクトピラノシル} -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール		3	1.2
22	6- {3- {3-デオキシ-3- [4- (4-メチルチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -β-D-ガラクトピラノシル} -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール		2.4	1.8

10

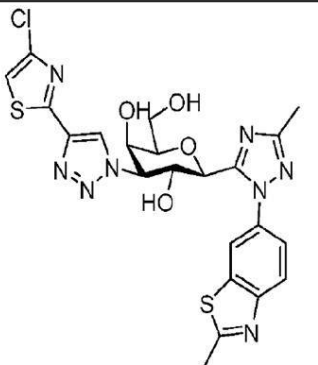
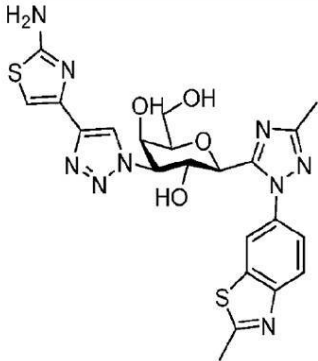
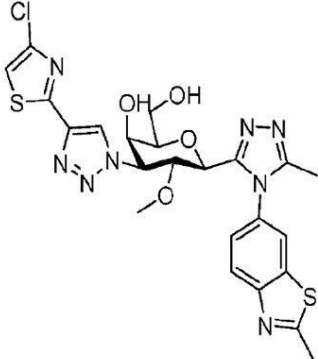
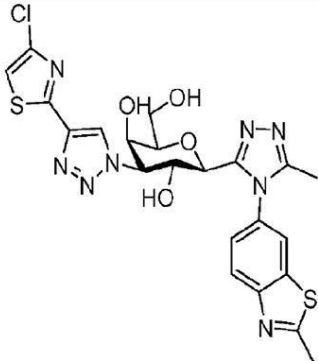
20

30

40

50

【表 1 - 6】

23	6- {5- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} -3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} -2-メチルベンゾチアゾール		2.1	0.14
24	6- {5- {3- [4- (2-アミノチアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} -3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} -2-メチルベンゾチアゾール		3.2	2.6
25	6- {3- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-2-O-メチル-β-D-ガラクトピラノシル} -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール		0.34	0.070
26	6- {3- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール		0.59	0.065

10

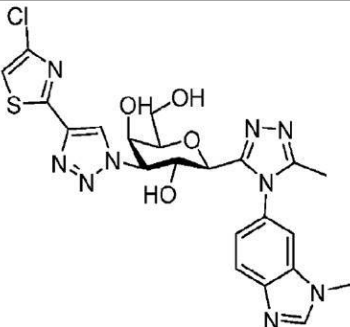
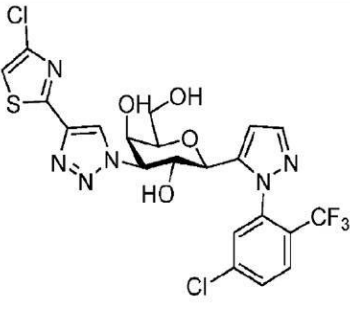
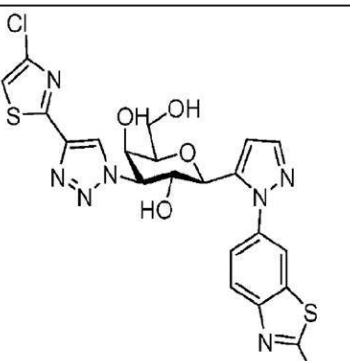
20

30

40

50

【表 1 - 7】

27	5- {3- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-N-3-メチルベンズイミダゾール		2.6	0.036
28	1- {5- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-1H-1, 2-ピラゾール-1-イル}-5-クロロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン		0.048	0.43
29	6- {3- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-1H-1, 2-ピラゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール		0.033	0.6

10

20

30

【0129】

例および中間体の合成

一般実験：

核磁気共鳴（NMR）スペクトルを、25℃で、400MHzのBruker Avance II 500機器または400MHzのVarian製機器で記録した。

【0130】

化学シフトは、残留溶媒を内部標準として用いてppm（d）で報告される。多重性ピークは、s，一重項；d，二重項；dd，二重項の二重項；t，三重項；dt，三重項の二重項；q，四重項；m，多重項；br s，広域一重項のように示す。

【0131】

LC-MSは、ES（+）イオン化モードで動作するAgilent MSD質量分析計と連結したAgilent 1200 HPLCで取得した。カラムは、XBridge C18（4.6×50mm、3.5μm）またはSunFire C18（4.6×50mm、3.5μm）を用いた。溶媒A水+0.1% TFAおよび溶媒Bアセトニトリル+0.1% TFA、または溶媒A水（10mM炭酸水素アンモニウム）および溶媒Bアセトニトリル。波長：254nm。あるいは、LC-MSは、ES（+）イオン化モードで動作するAgilent MSD質量分析計と組み合わせたAgilent 1100 HPLCで取得した。カラム：Waters symmetry 2.1×30mm C18またはChromolith RP-18 2×50mm。溶媒A水+0.1% TFAおよび溶媒Bアセトニトリル+0.1% TFA。波長254nm。

40

50

【0132】

分取HPLCはGilsont215で行った。流量：25mL／分。カラム：XBridge prep C18 10μm OBD (19×250mm) カラム。波長：254nm。溶媒A水(10mM炭酸水素アンモニウム)および溶媒Bアセトニトリル。あるいは、分取HPLCをGilsontシステムで取得した。流量：15mL／分。カラム：kromasil 100-5-C18カラム。波長：220nm。溶媒A水+0.1%TFAおよび溶媒Bアセトニトリル+0.1%TFA。

【0133】

次の略語を使用する。

aq：水性

Calcd：計算値

MeCN：Acetonitrile

CuI：ヨウ化銅

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMF：N、N-ジメチルホルムアミド

ESI-MS：エレクトロスプレーイオン化質量分析法

EtOAcまたはEA：酢酸エチル

Et₃N：トリエチルアミン

h：時間

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

LC：液体クロマトグラフィー

MeCN：Acetonitrile

mL：ミリリットル

MeOH：メタノール

MeOD：重水素化メタノール

mm：ミリメートル

mM：ミリモル

MS：質量分析

nm：ナノメートル

NaOMe：ナトリウムメトキシド

N₂：窒素ガス

NMR：核磁気共鳴

PE：石油エーテル

pH：酸性度

Prep：分取

rt：室温

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

TMS：トリメチルシリル

UV：紫外線

Å：Ångström

【0134】

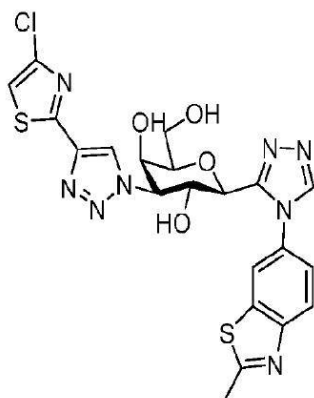
ガラクトース単位のC1に直接結合したアリール基を有する例および中間体を命名する場合、以下の方法論を使用した。IUPAC規則にかかわらず、ガラクトースC1から最も離れたアリールに最も高い優先順位が与えられている。

【0135】

例1

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 3 5】



10

6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (93 . 0 mg 、 0 . 15 mmol) の DCM / TFA (4 mL 、 19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、 X - Select 10 μ m 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (24 . 7 mg 、 31 %) を得た。ESI - MS m/z 計算値 [C₂₁H₁₉ClN₈O₄S₂] [M + H]⁺ : 547 . 1 ; 実測値 : 547 . 0 . ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 8 . 95 (s , 1 H) , 8 . 55 (s , 1 H) , 8 . 44 (s , 1 H) , 8 . 10 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 79 (s , 1 H) , 7 . 34 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 5 . 62 (d , J = 5 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 36 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 99 - 4 . 92 (m , 3 H) , 4 . 42 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 98 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 78 - 3 . 77 (m , 1 H) , 3 . 57 - 3 . 450 (m , 2 H) , 2 . 87 (s , 3 H) .

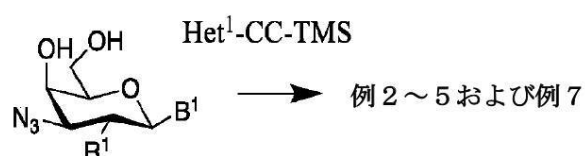
20

30

【 0 1 3 6 】

例 2 ~ 5 および例 7 は、それぞれのアジド a a 2 - a a 5 および a a 7 から以下の一般実験 1 によって作製される。

【化 3 6】



40

3 - アジド - β - D - ガラクトピラノシド

【 0 1 3 7 】

一般実験 1

1 当量の 3 - アジド - β - D - ガラクトピラノシドおよび 1 ~ 3 当量の Het¹ - CC - TMS の溶液を 10 ~ 40 体積の DMF に溶解し、1 ~ 3 当量の L - アスコルビン酸ナトリウム塩および 0 . 1 ~ 2 当量の硫酸銅五水和物に添加する。この反応混合物を、全ての出発物質が消費されるまでまたは一晩にわたって、室温で攪拌する。溶媒を真空中で除去し、残留物を Prep . HPLC などのクロマトグラフィー法によって精製して、標題

50

化合物を得る。

【0138】

一般実験1において出発物質として使用される構造3-アジド-β-D-ガラクトピラノシドの化合物は、国際公開第2019067702号に記載されている合成によって作製することができる。

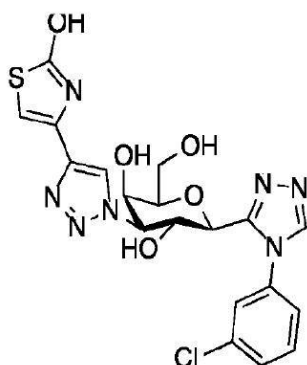
【0139】

例2

1-[4-(3-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド

10

【化37】



20

この例では、3-アジド-β-D-ガラクトピラノシドは3-アジド-1-[4-(3-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-β-D-ガラクトピラノシドであり、Het¹-CC-TMSは4-(2-トリメチルシリルエチニル)チアゾール-2-オールであり、これらを一般実験1に従って反応させて標題化合物を得る。

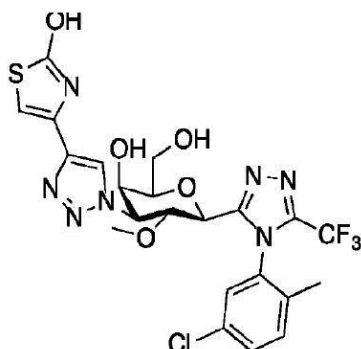
【0140】

例3

1-[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシド

30

【化38】



40

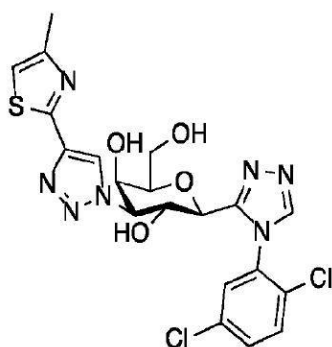
この例では、3-アジド-β-D-ガラクトピラノシドは3-アジド-1-[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ-β-D-ガラクトピラノシドであり、Het¹-CC-TMSは4-(2-トリメチルシリルエチニル)チアゾール-2-オールであり、これらを一般実験1に従って反応させて標題化合物を得る。

【0141】

50

例 4

1 - [4 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 1 , 3 - ジデオキシ - 3 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシド
 【化 3 9】



10

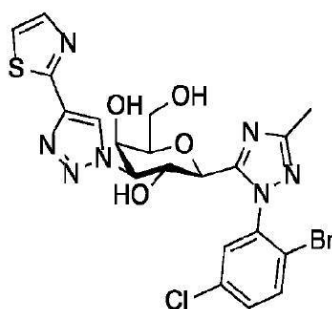
この例では、3-アジド- β -D-ガラクトピラノシドは3-アジド-1-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1,3-ジデオキシ- β -D-ガラクトピラノシドであり、Het¹-CC-TMSは4-メチル-2-((トリメチルシリル) エチニル) チアゾールであり、これらを一般実験1に従って反応させて標題化合物を得る。

20

【0142】

例 5

1 - [1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] - 1 , 3 - ジデオキシ - 3 - [4 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシド
 【化 4 0】



30

この例では、3-アジド- β -D-ガラクトピラノシドは3-アジド-1-[1-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-1,3-ジデオキシ- β -D-ガラクトピラノシドであり、

Het¹-CC-TMSは2-((トリメチルシリル) エチニル) チアゾールであり、これらを一般実験1に従って反応させて、標題化合物を得る。

40

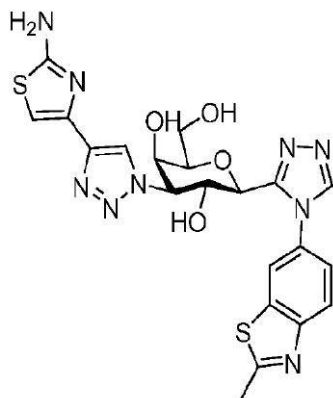
【0143】

例 6

6 - { 3 - { 3 - [4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

50

【化 4 1】



10

6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - { 4 - [2 - (ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール - 4 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル } - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (100 mg 、 0 . 11 mmol) の DCM / TFA (20 mL 、 19 : 1) 溶液を室温で 6 時間攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、 X - Select 10 μ m 19 * 250 mm 、 20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (28 mg 、 50 %) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₂₁H₂₁N₉O₄S₂] [M + H]⁺ : 528 . 1 ; 実測値 : 528 . 2 .

20

【数 1】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

8.75 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 2.80 (s, 3H).

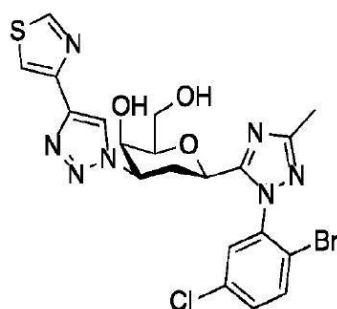
30

【0144】

例 7

1 - [1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 3 - トリデオキシ - 3 - [4 - (チアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシド

【化 4 2】



40

この例では、3 - アジド - β - D - ガラクトピラノシドは 3 - アジド 1 - [1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル] - 1 , 2 , 3 - トリデオキシ - β - D - ガラクトピラノシドであり、

He t¹ - CC - TMS は 4 - ((トリメチルシリル) エチニル) チアゾールであり、

50

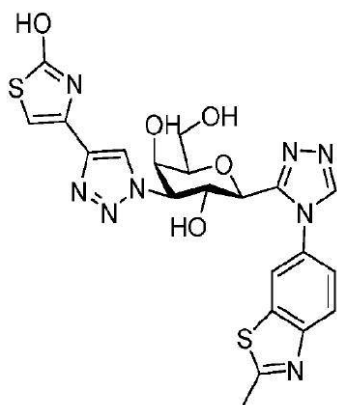
これらを一般実験 1 に従って反応させて、標題化合物を得る。

【0145】

例 8

6 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 4 3】



10

6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (50 mg 、 0 . 07 mmol) の DCM / TFA (6 mL 、 19 : 1) 溶液を室温で 6 時間攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、 X - Select 10 μ m 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (19 mg 、 52 %) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₂₁H₂₀N₈O₅S₂] [M + H]⁺ : 529 . 1 ; 実測値 : 529 . 2 .

20

【数 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87

30

(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 3H), 4.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.85 (s, 3H).

【0146】

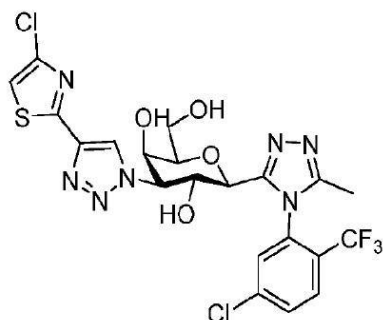
例 9

1 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

40

50

【化 4 4】



10

1 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (45 . 0 mg 、 0 . 066 mmol) の DCM / TFA (10 mL 、 19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃Nを添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、 X - Select 10 μ m 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (23 . 9 mg 、 61 %) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₂₁H₁₈Cl₂F₃N₇O₄S] [M + H]⁺ : 592 . 0 ; 実測値 : 592 . 0 .

20

【数 3】

¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.8, 9.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 2.27 (s, 3H).

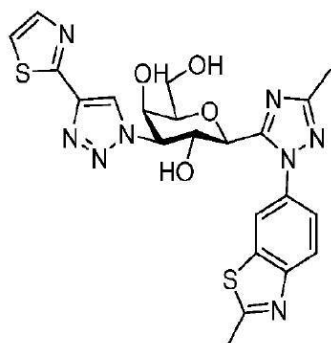
30

【 0 1 4 7 】

例 10

6 - { 5 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 4 5】



40

6 - { 5 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

50

(87.0 mg、0.13 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、TFA (0.3 mL) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。Et₃N (2 mL) を 0℃ で添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃))、X-Select 10 μm 19×250 mm、20 mL/分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (46.0 mg、36%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₂N₈O₄S₂] [M+H]⁺: 527.1; 実測値: 527.0.

【数 4】

¹H NMR

10

(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.99–4.91 (m, 2H), 4.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00–3.69 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

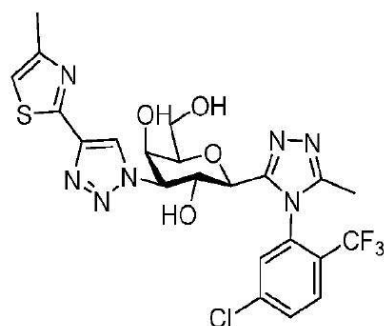
【0148】

例 11

5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

20

【化 46】



30

1-{3-{4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (42.0 mg、0.064 mmol) の DCM/TFA (2 mL、19:1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃))、X-Select 10 μm 19×250 mm、20 mL/分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (6 mg、17%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₁ClF₃N₇O₄S] [M+H]⁺: 572.1; 実測値: 572.2.

40

【数 5】

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール-

δ 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.03 (dd, $J=10.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.91–4.88 (m, 1H), 4.27 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.56–3.53 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

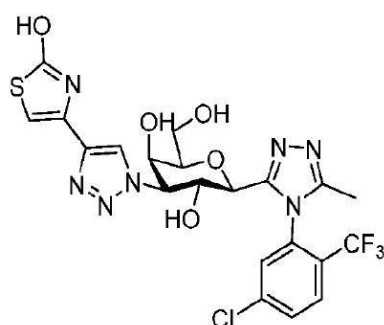
【0149】

例 12

5-クロロ-1-{3-{3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル]-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

10

【化47】



20

1-{3-{4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3-[4-(2-ヒドロキシチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル]-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (30.0 mg、0.045 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、TFA (0.17 mL) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N (0.5 mL) を 0℃ で添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μ m 19*250 mm、20 mL/分、UV254) によって精製して、標題化合物 (13.0 mg、50%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₁H₁₉ClF₃N₇O₅S] [M+H]⁺: 574.1; 実測値: 574.0.

30

【数6】

^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

8.38 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95–7.87 (m, 1H), 7.84 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.09–4.92 (m, 1H), 4.84–4.81 (m, 1H), 4.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.60–3.48 (m, 3H), 2.26 (s, 3H).

40

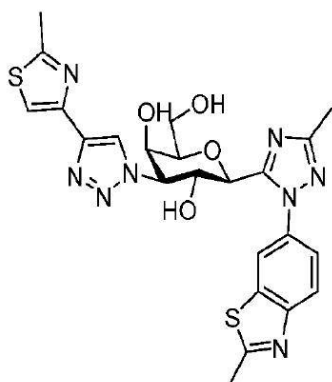
【0150】

例 13

6-{5-{3-デオキシ-3-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]- β -D-ガラクトピラノシル]-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール

50

【化 4 8】



10

6 - { 5 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (160 mg、0.25 mmol) の DCM / TFA (10.0 mL、19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃)、X-Select 10 μ m 19 * 250 mm、20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (99.7 mg、73%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₃H₂₄N₈O₄S₂] [M + H]⁺ : 541.1 ; 実測値 : 541.2 .

20

【数 7】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-

d₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.37 – 8.34 (m, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 2H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

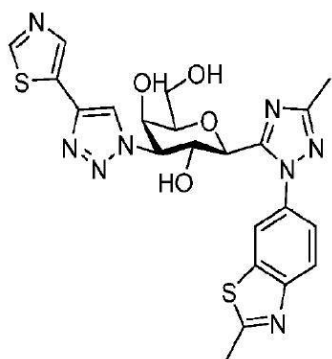
30

【0151】

例 14

6 - { 5 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (5 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 4 9】



40

6 - { 5 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (5 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3

50

ーメチルー1Hー1, 2, 4ーtriaゾールー1ーイル}ー2ーメチルベンゾチアゾール (130mg、0.21mmol) のDCM/TFA (5.5mL、10:1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃Nを0℃で添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm、20mL/分、UV254) によって精製して、標題化合物 (54.4mg、49%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₂N₈O₄S₂] [M+H]⁺: 527.1; 実測値: 527.2.

【数8】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

10

9.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.01–4.90 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.91–3.78 (m, 2H), 3.74–3.66 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

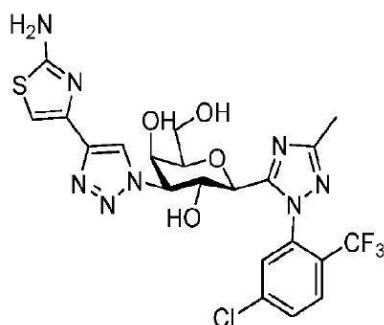
【0152】

例15

1ー{3ー{3ー[4ー(2ーアミノチアゾールー4ーイル)ー1Hー1, 2, 3ーtriaゾールー1ーイル]ー3ーデオキシーβ-Dーガラクトピラノシル}ー5ーメチルー1Hー1, 2, 4ーtriaゾールー4ーイル}ー5ークロロー2ー(トリフルオロメチル)ベンゼン

20

【化50】



30

1ー{3ー{4, 6ーOーベンジリデンー3ー{4ー[2ー(ジーtertーブトキシカルボニルアミノ)チアゾールー4ーイル]ー1Hー1, 2, 3ーtriaゾールー1ーイル}ー3ーデオキシーβ-Dーガラクトピラノシル}ー3ーメチルー1Hー1, 2, 4ーtriaゾールー1ーイル}ー5ークロロー2ー(トリフルオロメチル)ベンゼン (72mg、0.084mmol) のDCM/TFA (6mL、19:1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃Nを添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm、20mL/分、UV254) によって精製して、標題化合物 (18.5mg、39%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₁H₂₀ClF₃N₈O₄S] [M+H]⁺: 573.1; 実測値: 573.2.

40

【数9】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.88–4.82 (m, 2H), 4.35–4.33 (m, 1H), 4.09–4.08 (m, 1H), 3.73–3.65 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

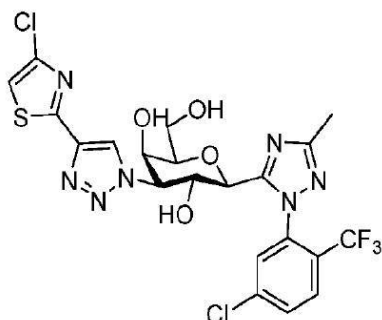
【0153】

50

例 1 6

1 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

【化 5 1】



10

1 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (77 mg、0.11 mmol) の DCM / TFA (6 mL、19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L N H₄ HCO₃)、X - Select 10 μ m 19 * 250 mm、20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (31 mg、46%) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₂₁H₁₈Cl₂F₃N₇O₄S] [M + H]⁺ : 592.0 ; 実測値 : 592.2 .

20

【数 1 0】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-

d₄) δ 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

30

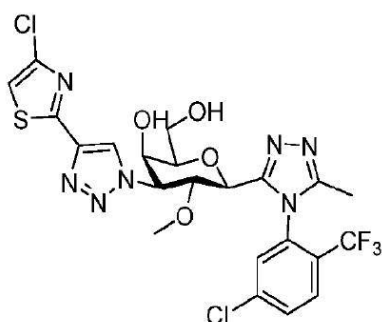
【0 1 5 4】

例 1 7

1 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

40

【化 5 2】



50

1 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (100 mg , 0.14 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、TFA (0.321 mL , 4.32 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N を 0 °C で添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、X-Select 10 μ m 19 * 250 mm 、20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (44.0 mg 、50%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₀Cl₂F₃N₇O₄S] [M + H]⁺ : 606.1 ; 実測値 : 606.1 .
【数 11】

10

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

δ 8.79 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.79 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

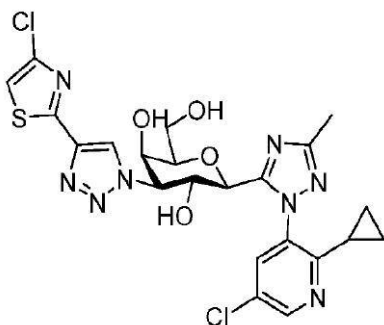
【0155】

例 18

20

3 - { 5 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジン

【化 53】



30

3 - { 5 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジン (115 mg , 0.18 mmol) の DCM / TFA (4 mL , 19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃N を添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、X-Select 10 μ m 19 * 250 mm 、20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (49.9 mg 、50%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₂Cl₂N₈O₄S] [M + H]⁺ : 653.1 ; 実測値 : 653.1 .

40

【数 12】

50

¹H NMR (400 MHz,

メタノール-*d*₄) δ 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.13 – 0.93 (m, 4H).

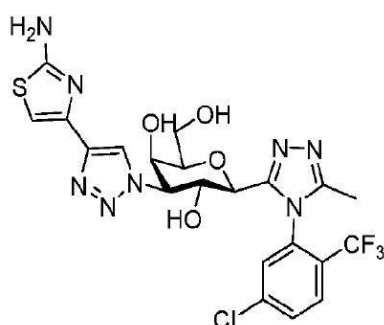
【0156】

例 19

1 – {3 – {3 – [4 – (2 – アミノチアゾール – 4 – イル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル} – 5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル} – 5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

10

【化54】



20

1 – {3 – {4, 6 – O – ベンジリデン – 3 – {4 – [2 – (ジ – *tert* – ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール – 4 – イル] – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル} – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル} – 5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル} – 5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン (60.0 mg, 0.070 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、TFA (0.26 mL) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N (0.5 mL) を 0 °C で添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃), X – Select 10 μm 19 * 250 mm、20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (19.0 mg, 48%) を得た。ESI – MS m / z 計算値 [C₂₁H₂₀ClF₃N₈O₄S] [M + H]⁺: 573.1; 実測値: 573.2.

30

【数13】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ

8.27 (s, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 3H), 2.26 (s, 3H).

40

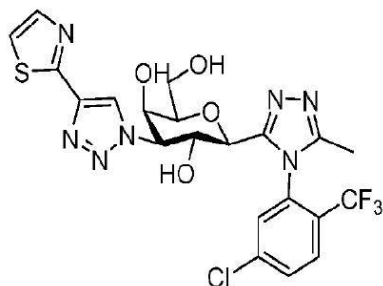
【0157】

例 20

5 – クロロ – 1 – {3 – {3 – デオキシ – 3 – [4 – (2 – チアゾリル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] – β – D – ガラクトピラノシル} – 5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル} – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

50

【化 5 5】



1 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (65 . 0 mg 、 0 . 10 mmol) の DCM / TFA (10 mL 、 19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃Nを添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、 X - Select 10 μm 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (24 . 4 mg 、 44 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₁H₁₉ClF₃N₇O₄S] [M + H]⁺ : 558 . 1 ; 実測値 : 558 . 1 .

【数 1 4】

¹H NMR (400 MHz,

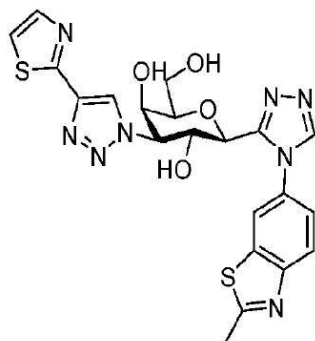
メタノール-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.77 (m, 3H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 2.27 (s, 3H).

【 0 1 5 8 】

例 2 1

6 - { 3 - { 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 5 6】



6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (87 . 0 mg 、 0 . 13 mmol) の DCM / TFA (4 mL 、 19 : 1) 溶液を室温で一晩攪拌した。Et₃Nを添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、 X - Select 10 μm 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (17 . 1

mg、23%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{21}H_{20}N_8O_4S_2]$ $[M+H]^+$: 513.1; 実測値: 513.2.

【数15】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.47 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.78–7.72 (m, 2H), 5.64–5.62 (m, 1H), 5.40–5.38 (m, 1H), 4.97–4.93 (m, 3H), 4.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.97–3.96 (m, 1H), 3.78–3.77 (m, 1H), 3.60–3.48 (m, 2H), 2.87 (s, 3H).

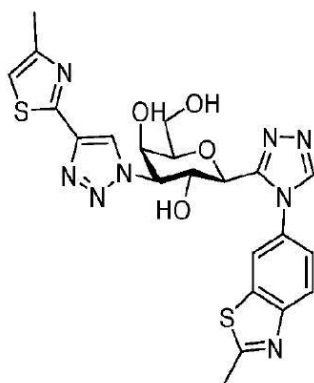
10

【0159】

例22

6- {3- {3-デオキシ-3- [4- (4-メチルチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] - β -D-ガラクトピラノシル} -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール

【化57】



20

6- {3- {4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3- [4- (4-メチルチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] - β -D-ガラクトピラノシル} -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール (70 mg、0.10 mmol) のDCM/TFA (10 mL、19:1) 溶液を室温で6時間攪拌した。Et₃Nを添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μ m 19*250 mm、20 mL/分、UV254) によって精製して、標題化合物 (35 mg、65%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{22}H_{22}N_8O_4S_2]$ $[M+H]^+$: 527.1; 実測値: 527.2.

30

【数16】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.51 (s, 3H), 4.96–4.89 (m, 2H), 4.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J=6.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.58–3.46 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.40 (d, $J=0.4$ Hz, 3H).

40

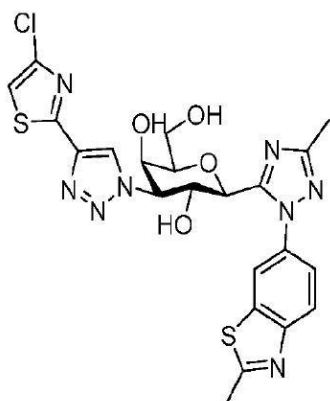
【0160】

例23

6- {5- {3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシル} -3-メチル-

50

1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} - 2-メチルベンゾチアゾール
【化58】



10

6 - {5 - {4, 6-O-ベンジリデン-3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} - 3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} - 2-メチルベンゾチアゾール (95 mg, 0.15 mmol) のDCM (12 mL) 溶液に、TFA (0.54 mL) を0℃で添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N (2 mL) を0℃で添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃), X-Select 10 μm 19*250 mm, 2.0 mL / 分, UV 254) によって精製して、標題化合物 (35 mg, 43%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₁ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺: 561.1; 実測値: 561.2.

20

【数17】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.36

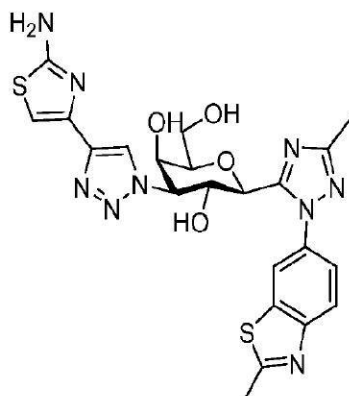
(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.99–4.91 (m, 2H), 4.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.89–3.69 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

30

【0161】

例24

6 - {5 - {3 - [4 - (2-アミノチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] - 3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} - 3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} - 2-メチルベンゾチアゾール
【化59】



40

50

6 - { 5 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - { 4 - [2 - (ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール - 4 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル } - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (220 mg 、 0.27 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、TFA (0.3 mL) を 0 °C で添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N (2 mL) を 0 °C で添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、X-Select 10 μ m 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (64 mg 、 45 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₃N₉O₄S₂] [M + H]⁺ : 542.1 ; 実測値 : 542.2 .

【数 18】

10

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

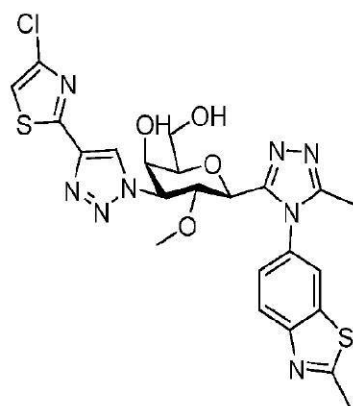
【 0 1 6 2 】

例 25

20

6 - { 3 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 60】



30

6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - 2 - O - メチル - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール (150 mg 、 0.23 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TFA (0.50 mL) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N を 0 °C で添加して TFA を中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃) 、X-Select 10 μ m 19 * 250 mm 、 20 mL / 分 、 UV 254) によって精製して、標題化合物 (78 mg 、 60 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₃H₂₃ClN₈O₄S₂] [M + H]⁺ : 575.1 ; 実測値 : 575.2 .

【数 19】

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

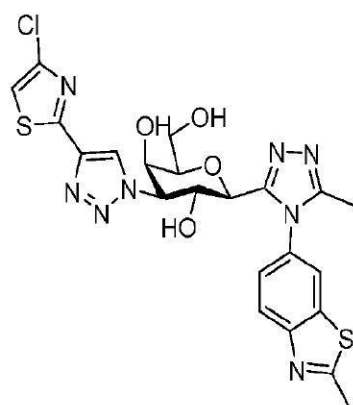
【 0 1 6 3 】

10

例 2 6

6 – { 3 – { 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル } – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル } – 2 – メチルベンゾチアゾール

【 化 6 1 】



20

6 – { 3 – { 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル } – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル } – 2 – メチルベンゾチアゾール (170 mg、0.26 mmol) の DCM (12 mL) 溶液に、TFA (0.58 mL) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃Nを0℃で添加してTFAを中和した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃)、X-Select 10 μ m 19 * 250 mm、20 mL / 分、UV 254) によって精製して、標題化合物 (85 mg、58%) を得た。ESI – MS m / z 計算値 [C₂₂H₂₁ClN₈O₄S₂] [M + H]⁺ : 561.1 ; 実測値 : 561.2 .

30

【 数 2 0 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.80 (m, 3H), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

40

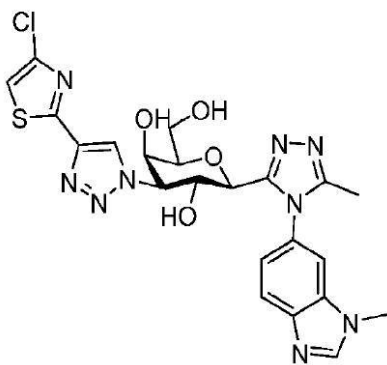
【 0 1 6 4 】

例 2 7

5 – { 3 – { 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル } – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル } – N – 3 – メチルベンズイミダゾール

50

【化 6 2】



10

5 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - N - 3 - メチルベンズイミダゾール (6 5 m g , 0 . 1 0 m m o l) の D C M (8 m L) 溶液に、T F A (0 . 3 8 m L) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。E t ₃ N を 0 ° C で添加して T F A を中和した。混合物を蒸発させ、P r e p H P L C (M e C N / H ₂ O (1 0 m m o l / L N H ₄ H C O ₃) 、 X - S e l e c t 1 0 μ m 1 9 * 2 5 0 m m 、 2 0 m L / 分、U V 2 5 4) によって精製して、標題化合物 (3 8 . 5 m g , 6 9 %) を得た。E S I - M S m / z 計算値 [C ₂₂ H ₂₂ C l N ₉ O ₄ S] [M + H] ⁺ : 5 4 4 . 1 ; 実測値 : 5 4 4 . 2 .

20

【数 2 1】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.83 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 2.36 (s, 3H).

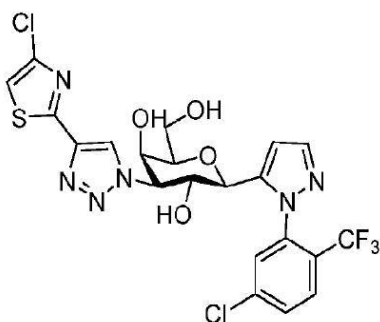
【 0 1 6 5 】

30

例 2 8

1 - { 5 - { 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル } - 1 H - 1 , 2 - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

【化 6 3】



40

3 , 7 - アンヒドロ - 6 , 8 - O - ベンジリデン - 5 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 5 - デオキシ - 4 - O - メトキシメチル - D - グリセロ - L - マンノ - 2 - オクツロース (1 0 0 m g , 0 . 2 0 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3 . 0 m L) 溶液を、8 0 ° C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、残留物を E t O H (5 . 0 m L) 中の

50

〔5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル〕ヒドラジン(82.4mg、0.39mmol)と共に溶解した。濃HCl(0.5mL)を添加し、混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃))、X-Select 10μm 19*250mm、20mL/分、UV254)によって精製して、標題化合物(22.8mg、20%)を得た。ESI-M/z計算値[C₂₁H₁₇Cl₂F₃N₆O₄S][M+H]⁺:577.0;実測値:577.2。

【数22】

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 6.78 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.90–4.86 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.21 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.12 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

10

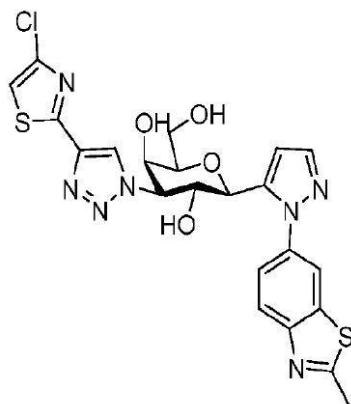
【0166】

例29

6-{3-{3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-1H-1,2-ピラゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール

【化64】

20



30

3,7-アンヒドロ-6,8-O-ベンジリデン-5-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-5-デオキシ-4-O-メトキシメチル-D-グリセロール-マンノ-2-オクツロース(100mg、0.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.0mL)溶液を、80℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、残留物をEtOH(5.0mL)中の(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)ヒドラジン(63.8mg、0.36mmol)と共に溶解した。濃HCl(0.5mL)を添加し、混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃))、X-Select 10μm 19*250mm、20mL/分、UV254)によって精製して、標題化合物(5.9mg、5%)を得た。ESI-M/z計算値[C₂₂H₂₀ClN₇O₄S][M+H]⁺:546.1;実測値:546.2。

40

【数23】

50

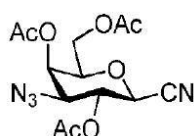
^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 2.88 (s, 3H).

【0167】

中間体 1

2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-アジド-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシルシアニド

【化65】



1, 2, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-3-アジド-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシド (10.0 g, 26.8 mmol) およびトリメチルシリルシアニド (6.70 mL, 53.6 mmol) のニトロメタン (100 mL) 溶液に、アルゴン下 0℃で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (3.31 mL, 26.8 mmol) を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1 ~ 2/1, Silica-CS 80 g, 30 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して生成物 (7.40 g, 81%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$] [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$: 358.1; 実測値: 358.1.

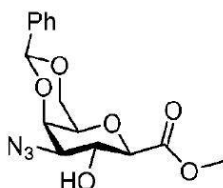
【数24】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 – 5.41 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.06 (s, 3H).

【0168】

メチル 2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-*O*-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート

【化66】



2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-アジド-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシルシアニド (7.40 g, 21.7 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液に、0℃で塩化アセチル (8.535 g, 109 mmol) を添加し、混合物を 65℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮させ、残留物を DMF (10 mL) に溶解した。ベンズアルデヒドジメチルアセタール (9.918 g, 65.2 mmol)、引き続いて D (+) -10-カンファースルホン酸 (1.009 g, 4.34 mmol) を添加し、混合物を減圧下 5

0℃で3時間攪拌した。混合物を水(30 mL)に注ぎ、EA(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=5/1~1/1、Silica-CS 40 g、30 mL/分、シリカゲル、UV 254)によって精製して、生成物(4.00 g、55%)を得た。ESI-MS m/z 計算値[C₁₅H₁₇N₃O₆] [M+NH₄]⁺: 353.1; 実測値: 353.1.
【数25】

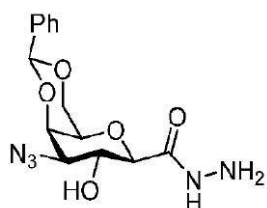
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.45 (m, 2H),
7.42–7.30 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.45–4.34 (m, 2H), 4.26 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.06
(dd, J=12.8, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (d, J=1.2 Hz,
1H), 3.50–3.46 (m, 1H), 3.41 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H).

10

【0169】

2,6-アンヒドロ-4-アジド-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトノヒドラジド

【化67】



20

メチル2,6-アンヒドロ-4-アジド-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート(800 mg、2.39 mmol)のEtOH(20 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(0.514 mL、10.6 mmol)を加え、混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮させ、Prep HPLC(MeCN/H₂O(10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μm 19×250 mm、20 mL/分、UV 254)によって精製して、生成物(705 mg、88%)を得た。ESI-MS m/z 計算値[C₁₄H₁₇N₅O₅] [M+H]⁺: 336.1; 実測値: 336.3.

30

【数26】

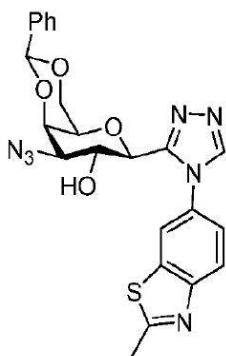
¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.43–7.34 (m, 5H), 5.66–5.61 (m, 2H), 4.31–4.28 (m,
3H), 4.03–3.98 (m, 3H), 3.58 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.47–3.44 (m, 1H).

【0170】

6-[3-(3-アジド-4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-メチルベンゾチアゾール

40

【化 6 8】



10

2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノ-ヘプトノヒドラジド (705 mg、2.10 mmol) の MeCN (20 mL) 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (251 mg、2.10 mol) を添加し、混合物を 50 °C で 30 分間攪拌した。MeCN (10.0 mL) 中の 6-アミノ-2-メチルベンゾチアゾール (345 mg、2.10 mol) の溶液を加えた後、酢酸 (2 mL) を加え、混合物を 120 °C で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (EA: MeOH = 20:1、Silica-CS 40 g、30 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して生成物 (760 mg、74%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₃H₂₁N₇O₄S] [M+H]⁺: 492.1; 実測値: 492.1.

20

【数 2 7】

¹H NMR (400

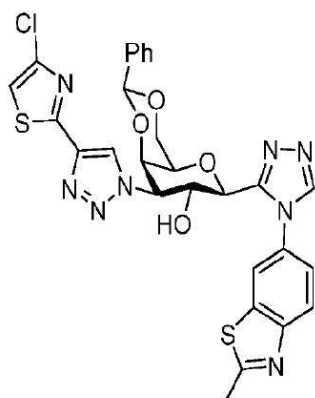
MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.97–7.93 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 4.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.12–3.95 (m, 2H), 3.48–3.44 (m, 1H), 3.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H).

30

【0 1 7 1】

6- { 3- { 4, 6-O-ベンジリデン-3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル} -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -2-メチルベンゾチアゾール

【化 6 9】



40

50

6-〔3-〔3-アジド-4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル〕-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル〕-2-メチルベンゾチアゾール(100mg、0.20mmol)のDMF(3mL)溶液に、2-(4-クロロチアゾール-2-イル)エチニルトリメチルシラン(61.5mg、0.29mmol)、硫酸銅(II)五水和物(25.4mg、0.10mmol)および(+)-L-アスコルビン酸ナトリウム(40.3mg、0.20mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(EA/MeOH=50/1~20/1、Silica-CS12g、20mL/分、シリカゲル、UV254)によって精製して、生成物(93.0mg、72%)を得た。ESI-MS m/z 計算値[C₂₈H₂₃ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺: 635.1; 実測値: 635.1。
【数28】

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

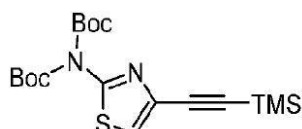
8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35–7.30 (m, 5H), 5.74 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.25 (dd, J=10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.70–4.69 (m, 1H), 4.51 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.34–4.33 (m, 1H), 4.16–3.91 (m, 3H), 2.71 (s, 3H).

20

【0172】

中間体6

tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-(2-トリメチルシリルエチニル)チアゾール-2-イル]カルバマート
【化70】



30

4-(2-トリメチルシリルエチニル)チアゾール-2-アミン(2.00g、10.2mmol)のDCM(50mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(4.45g、20.4mmol)、Et₃N(5.68mL、40.8mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(12.4mg、1.02mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。水(100mL)を加え、混合物をジエチルエーテル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/0~10/1、Silica-CS40g、40mL/分、シリカゲル、UV254)によって精製して生成物(3.60g、89%)を得た。ESI-MS m/z 計算値[C₁₈H₂₈N₂O₄SSi] [M+H]⁺: 397.2; 実測値: 397.3。
【数29】

40

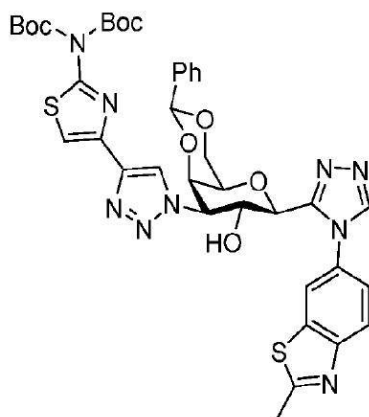
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25–7.18 (m, 1H), 1.45 (d, J=2.8 Hz, 18H), 0.18 (d, J=2.8 Hz, 9H).

【0173】

6-{3-{4, 6-O-ベンジリデン-3-{4-[2-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)チアゾール-4-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル}-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール

50

【化 7 1】



10

6 - [3 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラク
トピラノシル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 2 - メチルベンゾチア
ゾール (120 mg、0.24 mmol) の DMF (6 mL) 溶液に、tert - ブチル
N - tert - ブトキシカルボニル - N - [4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) チア
ゾール - 2 - イル] カルバマート (145 mg、0.37 mmol)、硫酸銅 (II) 五
水和物 (30 mg、0.12 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (24 mg、0.12 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発さ
せ、カラムクロマトグラフィー (EA / MeOH = 50 / 1 ~ 20 / 1、Silica -
CS 20 g、20 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (10
0 mg、44%) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₃₈H₄₁N₉O₈S₂] [M + H]⁺: 816.3; 実測値: 816.1.

20

【数 3 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d,
J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H),
7.40 - 7.27 (m, 5H), 5.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz,
1H), 4.82 - 4.71 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 1H),
2.87 (s, 3H), 1.46 (s, 18 H).

30

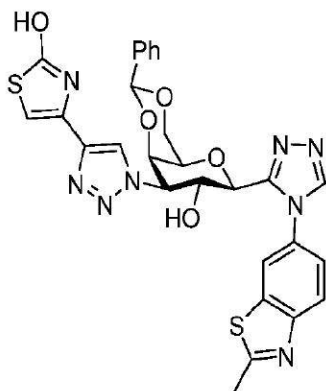
【0 1 7 4】

中間体 8

6 - {3 - {4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ
チアゾール - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラ
クトピラノシル} - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル} - 2 - メチルベンゾチ
アゾール

40

【化 7 2】



10

6 - [3 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラク
トピラノシル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 2 - メチルベンゾチア
ゾール (120 mg、0.24 mmol) の DMF (6 mL) 溶液に、4 - (2 - トリメ
チルシリルエチニル) チアゾール - 2 - オール (145 mg、0.37 mmol)、硫酸
銅 (II) 五水和物 (30 mg、0.12 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸
ナトリウム (24 mg、0.12 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混
合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EA/MeOH = 50/1 ~ 20/1、S
ilica - CS 20 g、20 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、
生成物 (50 mg、29%) を得た。ESI - MS m/z 計算値 [$C_{28}H_{24}N_8O_5S_2$]
[$M+H$] $^+$: 617.1; 実測値: 617.2.

20

【数 3 1】

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92

(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 6H), 5.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.56 (s,
1H), 5.22 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45
(d, J = 2.4 Hz, 1H) 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.86 (s, 3H).

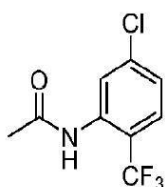
30

【0 1 7 5】

中間体 9

N - [5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

【化 7 3】



40

5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリン (5.00 g、25.6 mmol)
およびピリジン (3.03 g、38.3 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、無水酢
酸 (2.90 mL、30.7 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪
拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わ
せた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥
させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1 ~ 1/1、S i l i
c a - C S 40 g、50 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (2.5
0 g、41%) を得た。ESI - MS m/z 計算値 [$C_9H_7ClF_3NO$] [$M+$

50

H] ⁺: 238.0; 実測値: 238.2.

【数32】

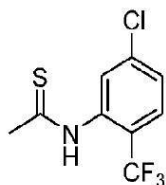
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).

【0176】

N-[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]チオアセトアミド
【化74】

10



N-[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (2.50 g、10.5 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、ローソン試薬 (2.34 g、5.79 mmol) を添加し、混合物を 110 °C で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1 ~ 4/1、Silica-CS 40 g、50 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (2.1 g、79%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₉H₇ClF₃NS] [M+H]⁺: 254.0; 実測値: 254.0.

20

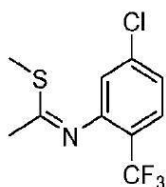
【数33】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

【0177】

メチル N-[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンイミドチオア
ート
【化75】

30



N-[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]チオアセトアミド (2.10 g、8.28 mmol) の MeCN (40 mL) 溶液に、K₂CO₃ (1.70 g、12.3 mmol) およびヨードメタン (1.03 mL、16.6 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮させ、EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 100/1 ~ 50/1、Silica-CS 40 g、50 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (1.80 g、81%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₁₀H₉ClF₃NS] [M+H]⁺: 268.0; 実測値: 268.1.

40

【数34】

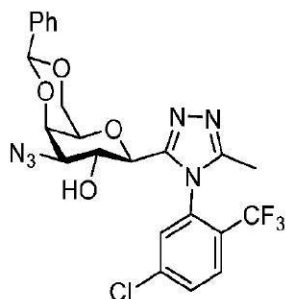
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.06 – 1.91 (m, 3H).

【0178】

1 – [3 – (3 – アジド – 4, 6 – O – ベンジリデン – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル) – 5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル] – 5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

【化76】



10

2, 6 – アンヒドロ – 4 – アジド – 5, 7 – O – ベンジリデン – 4 – デオキシ – D – グリセロール – マンノ – ヘプトノヒドラジド (335 mg、1.00 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、メチル – N – [5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) フェニル] エタンイミドチオアート (321 mg、1.20 mmol) および p – トルエンスルホン酸一水和物 (38.0 mg、0.20 mmol) を添加し、混合物を 160 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮させ、逆相カラム (MeCN / 水 (10 mM NH_4HCO_3) = 0 ~ 45 %、C18 40 g、50 mL / 分、UV 254) によって精製して、生成物 (161 mg、30 %) を得た。ESI – MS m/z 計算値 [$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4$] $[M + H]^+$: 537.1 ; 実測値 : 537.2 .

20

【数35】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 4H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 5.95 – 5.63 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.39 – 4.14 (m, 3H), 3.96 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

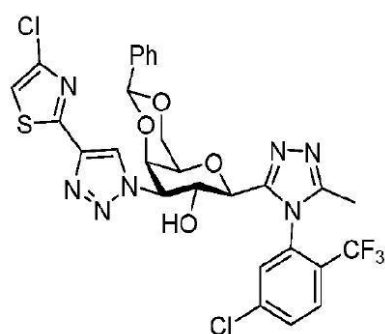
30

【0179】

1 – {3 – {4, 6 – O – ベンジリデン – 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル} – 5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル} – 5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

40

【化77】



50

1 - [3 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (70.0 mg, 0.13 mmol) および 2 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) エチニル - トリメチル - シラン (33.8 mg, 0.16 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (16.3 mg, 0.065 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (38.7 mg, 0.16 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、Prep HPLC (MeCN / H₂O (10 mmol / L NH₄HCO₃), X - Select 10 μ m 19 * 250 mm, 20 mL / 分, UV 254) で精製して生成物 (45 mg, 51%) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₂₈H₂₂Cl₂F₃N₇O₄S] [M + H]⁺: 680.1; 実測値: 680.0.

10

【数 36】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

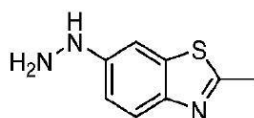
20

【0180】

中間体 10

(2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) ヒドラジン

【化 78】



水 (50 mL) 中の 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - アミン (3.0 g, 18.3 mmol) の溶液に、塩酸 (50 mL, 33% w / w) および AcOH (15 mL) を加えた。水 (50 mL) 中の NaNO₂ (1.51 g, 21.9 mmol) の溶液を -10 °C で滴下し、得られた混合物を窒素雰囲気下、-10 °C で 2 時間攪拌した。塩化スズ (II) 二水和物 (8.24 g, 36.5 mmol) を -10 °C で少量ずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、-10 °C で 2 時間攪拌した。次に NaHCO₃ (300 mL, 5% w / w) を 0 °C で添加した。水 (200 mL) および DCM (100 mL) を添加し、相を分離させた。水相を DCM (2 * 100 mL) で抽出し、合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて生成物 (2.30 g, 70%) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₈H₉N₃S] [M + H]⁺: 180.1; 実測値: 180.1.

30

40

【数 37】

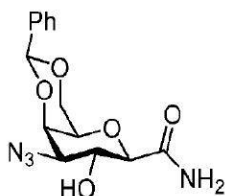
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.75 (s, 3H).

【0181】

2, 6 - アンヒドロ - 4 - アジド - 5, 7 - O - ベンジリデン - 4 - デオキシ - D - グリセロール - マンノヘプトンアミド

50

【化 7 9】



メチル 2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート (4.8 g、14.3 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、NH₃ (30 mL、MeOH 中 7 M) を加え、窒素雰囲気下、50℃で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させて、生成物 (4.0 g、87%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₁₄H₁₆N₄O₅] [M+NH₄]⁺: 338.1; 実測値: 338.2.

10

【数 3 8】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

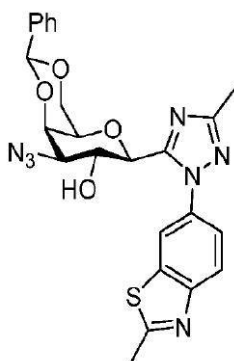
7.53–7.50 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.28–4.25 (m, 2H), 4.08–4.03 (m, 1H), 3.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H).

20

【0182】

6-[5-(3-アジド-4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルベンゾチアゾール

【化 8 0】



30

2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトンアミド (3.20 g、9.99 mmol) の 1, 4-ジオキサン (50 mL) 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.25 g、10.5 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下 50℃で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、アセトニトリル (15 mL) および酢酸 (15 mL) に溶解した。(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) ヒドラジン (1.79 g、9.99 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、80℃で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、水 (100 mL) と DCM (100 mL) に分配した。水相を DCM (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 10/1 ~ 0/1、Silica-CS 40 g、40 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (1.50 g、30%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₄H₂₃N₇O₄S] [M+H]⁺: 506.2; 実測値: 506.3.

40

50

【数 3 9】

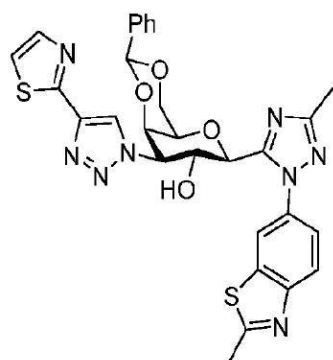
¹H

NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.84 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.45 – 3.42 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

10

【0183】

6 - { 5 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール
【化 8 1】



20

6 - [5 - (3 - アジド - 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 3 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - メチルベンゾチアゾール (180 mg、0.36 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、トリメチル (2 - チアゾール - 2 - イルエチニル) シラン (96.8 mg、0.53 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (44.5 mg、0.18 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (35.3 mg、0.18 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (P E / E A = 10 / 1 ~ 1 / 1、Silica - CS 20 g、20 mL / 分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (150 mg、69%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₉H₂₆N₈O₄S₂] [M + H]⁺ : 615.2 ; 実測値 : 614.8.

30

【数 4 0】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 11.2, 1.6

40

Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.6 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 6H), 5.47 (s, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 2H), 4.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

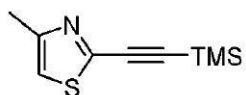
【0184】

中間体 11

4 - メチル - 2 - ((トリメチルシリル) エチニル) チアゾール

50

【化 8 2】



2-ブロモ-4-メチルチアゾール (300 mg、1.68 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、エチニル (トリメチル) シラン (248 mg、2.53 mmol)、CuI (16 mg、0.084 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (59.1 mg、0.084 mmol) および Et₃N (0.47 mL、3.37 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (3×20 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=20/1~10/1、Silica-CS 40 g、50 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (225 mg、68%) を得た。

10

【数 4 1】

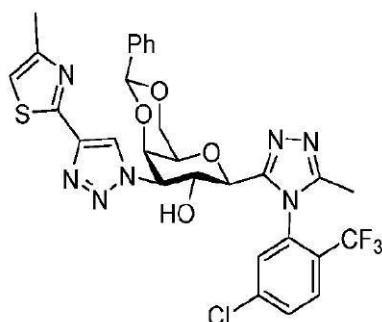
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

【0185】

1- {3- {4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3- [4- (4-メチルチアゾール-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -β-D-ガラクトピラノシル} -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} -5-クロロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン

20

【化 8 3】



30

1- [3- (3-アジド-4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル) -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] -5-クロロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン (88 mg、0.16 mmol) および 4-メチル-2- ((トリメチルシリル) エチニル) チアゾール (38.2 mg、0.20 mmol) の DMF (3.0 mL) 溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (16.3 mg、0.065 mmol) および (+) -L-アスコルビン酸ナトリウム (25.8 mg、0.13 mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EA/MeOH=100/1~50/1、Silica-CS 20 g、20 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (42 mg、49%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₉H₂₅ClF₃N₇O₄S] [M+H]⁺: 660.1; 実測値: 660.1.

40

【数 4 2】

50

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H),
7.27 – 7.22 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.37
(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 3.37 – 3.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

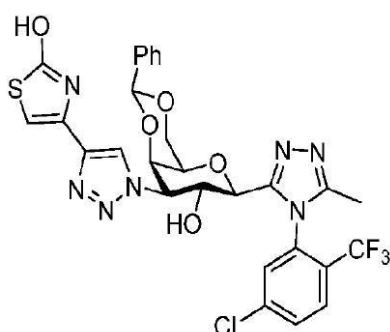
【 0 1 8 6 】

中間体 1 2

1 – { 3 – { 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – デオキシ – 3 – [4 – (2 – ヒドロキシ
チアゾール – 4 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – β – D – ガラ
クトピラノシル } – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル } – 5 – ク
クロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

10

【 化 8 4 】



20

1 – [3 – (3 – アジド – 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – デオキシ – β – D – ガラク
トピラノシル) – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル] – 5 – クロ
クロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン (8 8 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の D M F (4
． 0 m L) 溶液に、 4 – (2 – トリメチルシリルエチニル) チアゾール – 2 – オール (9
7 . 5 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、 硫酸銅 (I I) 五水和物 (1 3 . 6 m g 、 0 . 0 5 5
m m o l) および (+) – L – アスコルビン酸ナトリウム (3 2 . 5 m g 、 0 . 1 6 m m
o l) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、 E
t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 N a ₂ S O
4 で乾燥させ、蒸発させ、 P r e p H P L C (M e C N / H ₂ O (1 0 m m o l / L
N H ₄ H C O ₃) 、 X – S e l e c t 1 0 μ m 1 9 × 2 5 0 m m 、 2 0 m L / 分、 U
V 2 5 4) によって精製して、生成物 (3 0 m g 、 2 8 %) を得た。 E S I – M S m /
z 計算値 [C ₂₈ H ₂₃ C l F ₃ N ₇ O ₅ S] [M + H] ⁺ : 6 6 2 . 1 ; 実測値 : 6 6
2 . 0 .

30

【 数 4 3 】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

8.22 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),
7.42 – 7.29 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 4.97 – 4.91 (m,
1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 2H), 3.65 (s,
1H), 2.26 (s, 3H).

40

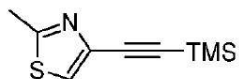
【 0 1 8 7 】

中間体 1 3

トリメチル [2 – (2 – メチルチアゾール – 4 – イル) エチニル] シラン

50

【化 8 5】



4-ブロモ-2-メチルチアゾール (200 mg、1.12 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (331 mg、3.37 mmol) の THF (10.0 mL) 溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (39.4 mg、0.056 mmol)、(オキシジ-2,1-フェニレン)ビス(ジフェニルホスフィン) (30.2 mg、0.056 mmol)、CuI (10.7 mg、0.056 mmol) および DIPEA (0.961 mL、5.62 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下、50 °Cで一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1~5/1、Silica-CS 12 g、20 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (120 mg、55%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₉H₁₃NSSi] [M+H]⁺: 196.1; 実測値: 196.1.

10

【数 4 4】

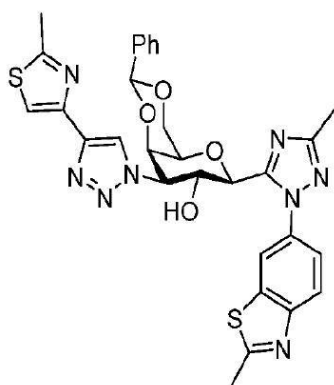
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.18 (s, 9H).

【0188】

6-{5-{4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-メチルベンゾチアゾール

20

【化 8 6】



30

6-[5-(3-アジド-4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルベンゾチアゾール (150 mg、0.30 mmol) およびトリメチル-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)エチニルシラン (96.0 mg、0.49 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に、硫酸銅(II)五水和物 (37.0 mg、0.15 mmol) および (+)-L-アスコルビン酸ナトリウム (88.2 mg、0.45 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μm 19*250 mm、20 mL/分、UV 254) で精製して生成物 (160 mg、86%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₃₀H₂₈N₈O₄S₂] [M+H]⁺: 629.2; 実測値: 629.2.

40

【数 4 5】

50

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 5.38 (s, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

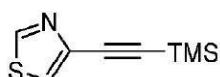
【0189】

10

中間体 14

トリメチル (2-チアゾール-5-イルエチニル) シラン

【化87】



5-ブromoチアゾール (328 mg、2.00 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、エチニル (トリメチル) シラン (393 mg、4.00 mmol)、Et₃N (0.836 mL、6.00 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (73.0 mg、0.10 mmol) および CuI (38.1 mg、0.20 mmol) を 0 °C で加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 20/1 ~ 10/1、Silica-CS 12 g、20 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (200 mg、55%) を得た。

20

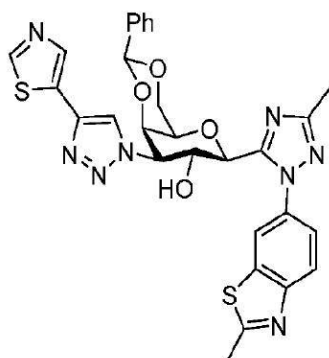
【数46】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 0.26 (s, 9H).

【0190】

30

6- {5- {4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3- [4- (5-チアゾリル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] -β-D-ガラクトピラノシル} -3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル} -2-メチルベンゾチアゾール
【化88】



40

6- [5- (3-アジド-4, 6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル) -3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -2-メチルベンゾチアゾール (173 mg、0.34 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に、トリメチル (2-チアゾール-5-イルエチニル) シラン (200 mg、1.10 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (23.5 mg、0.084 mmol) および (+) -L

50

ーアスコルビン酸ナトリウム (55.9 mg、0.28 mmol) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/Ea=10/1~1/1、Silica-CS 4 g、20 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (130 mg、75%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₉H₂₆N₈O₄S₂] [M+H]⁺: 615.2; 実測値: 615.2.

【数47】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.24–7.91

10

(m, 4H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.44–7.32 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 5.18–5.07

(m, 2H), 4.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.21–4.02 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 2.8

Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

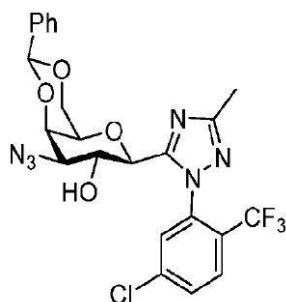
【0191】

中間体15

1-[5-(3-アジド-4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

20

【化89】



30

2,6-アンヒドロ-4-アジド-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロール-マンノヘプトンアミド (400 mg、1.25 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (156 mg、1.31 mmol) を添加し、混合物を50℃で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物をMeCN (10.0 mL) および酢酸 (4.0 mL) に溶解した。この溶液に[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジン (333 mg、1.58 mmol) を加え、混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮させ、水 (20 mL) とDCM (20 mL) に分配した。水相をDCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/Ea=3/1~1/2、Silica-CS 12 g、20 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (400 mg、30%、純度50%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₃H₂₀ClF₃N₆O₄] [M+H]⁺: 537.1; 実測値: 536.8.

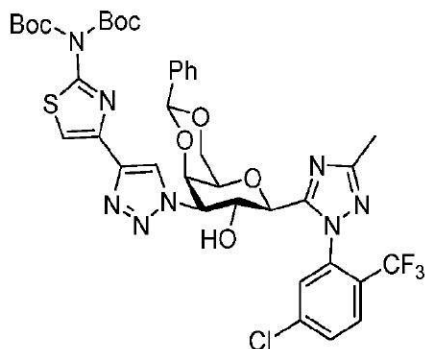
40

【0192】

1-{3-{4,6-O-ベンジリデン-3-{4-[2-(ジ-tert-ブトキシルカルボニルアミノ)チアゾール-4-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

50

【化 9 0】



10

1 - [5 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (200 mg、純度 50%、0.19 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、tert - ブチル N - tert - ブトキシカルボニル - N - [4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) チアゾール - 2 - イル] カルバマート (96 mg、0.24 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (37 mg、0.19 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (46.6 mg、0.19 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 20 / 1、Silica - CS 12 g、20 mL / 分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (72 mg、44%) を得た。ESI - MS m / z 計算値 [C₃₈H₄₀ClF₃N₈O₈S] [M + H]⁺: 861.2; 実測値: 861.2. 【数 4 8】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99

(s, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 18H).

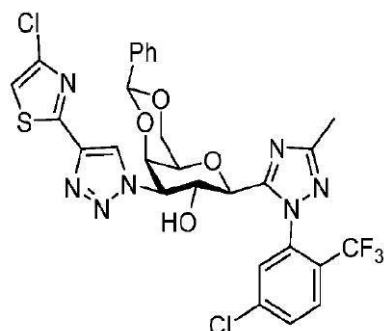
30

【0193】

中間体 16

1 - {3 - {4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル} - 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル} - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

【化 9 1】



40

1 - [5 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (200 mg、純度 50%、0.19 mmol)

50

のDMF (3 mL) 溶液に、2-(4-クロロチアゾール-2-イル)エチニルトリメチルシラン (60.3 mg、0.28 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (37 mg、0.19 mmol) および (+)-L-アスコルビン酸ナトリウム (46.6 mg、0.19 mmol) を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1、Silica-CS 12 g、20 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (77 mg、61%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₈H₂₂Cl₂F₃N₇O₄S] [M+H]⁺: 680.1; 実測値: 680.0.

【数49】

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.66–7.52 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.03 (dd, J=10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.77–4.68 (m, 2H), 4.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.88–3.64 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

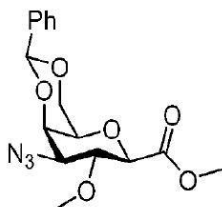
【0194】

中間体17

メチル2,6-アンヒドロ-4-アジド-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-3-O-メチル-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート

20

【化92】



メチル2,6-アンヒドロ-4-アジド-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート (1.0 g、2.98 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に、ヨードメタン (1.27 g、8.95 mmol) および炭酸セシウム (1.94 g、5.96 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) とDCM (100 mL) に分配し、水相をDCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1~1/3、Silica-CS 40 g、40 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (800 mg、77%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₁₆H₁₉N₃O₆] [M+NH₄]⁺: 367.1; 実測値: 367.2.

30

【数50】

¹H NMR (400

40

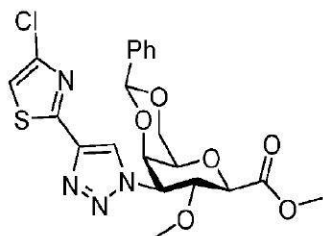
MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.45 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.28–4.20 (m, 2H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=9.6, 3.2 Hz, 1H).

【0195】

メチル2,6-アンヒドロ-5,7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-3-O-メチル-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート

50

【化 9 3】



メチル 2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-3-O-メチル-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート (800 mg、2.29 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、2-(4-クロロチアゾール-2-イル) エチニルトリメチルシラン (741 mg、3.44 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (286 mg、1.12 mmol) および (+)-L-アスコルビン酸ナトリウム (46.6 mg、1.12 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1~1/1、Silica-CS 20 g、20 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (900 mg、80%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₁H₂₁Cl₂N₄O₆S] [M+H]⁺: 493.1; 実測値: 493.1.

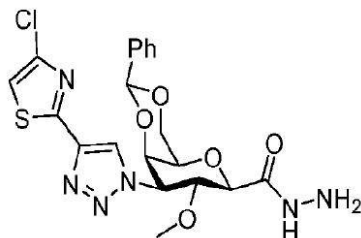
【数 5 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.41–7.33 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.35–4.32 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 10.4, 9.2 Hz, 1H), 4.02–3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H).

【0196】

2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-3-O-メチル-D-グリセロ-L-マンノヘプトノヒドラジド

【化 9 4】



メチル 2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-3-O-メチル-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート (900 mg、1.83 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.44 mL、9.13 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。混合物を濃縮させ Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μm 19×250 mm、20 mL/分、UV254) で精製して、生成物 (800 mg、89%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₀H₂₁Cl₂N₆O₅S] [M+H]⁺: 493.1; 実測値: 493.1.

【数 5 2】

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57

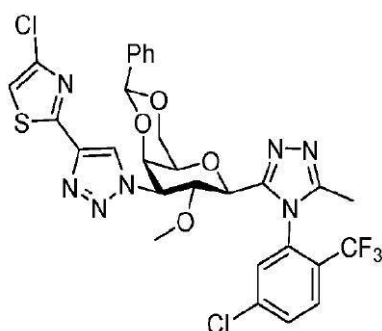
(s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.28 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 4H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.84 – 3.81 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).

【0197】

1 – { 3 – { 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – 2 – O – メチル – β – D – ガラクトピラノシル } – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル } – 5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

10

【化 9 5】



20

2 , 6 – アンヒドロ – 5 , 7 – O – ベンジリデン – 4 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 4 – デオキシ – 3 – O – メチル – D – グリセロ – L – マンノ – ヘプトノヒドラジド (4 0 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l) の DMF (5 m L) 溶液に、メチル – N – [5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) フェニル] エタンイミドチオアート (2 3 9 m g 、 0 . 8 9 m m o l) および p – トルエンスルホン酸一水和物 (1 5 . 4 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を添加し、混合物を 1 2 5 ° C で 9 0 分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Prep HPLC (MeCN / H₂O (1 0 m m o l / L NH₄HCO₃) 、 X – Select 1 0 μ m 1 9 * 2 5 0 m m 、 2 0 m L / 分、UV 2 5 4) で精製して生成物 (1 0 0 m g 、 1 8 %) を得た。ESI – MS m / z 計算値 [C₂₉H₂₄Cl₂F₃N₇O₄S] [M + H]⁺ : 6 9 4 . 1 ; 実測値 : 6 9 4 . 0 .

30

【数 5 3】

 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz,

1H), 7.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

40

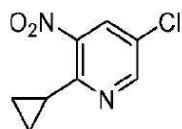
【0198】

中間体 1 8

5 – クロロ – 2 – シクロプロピル – 3 – ニトロピリジン

50

【化 9 6】



1, 4-ジオキサン (120 mL) および H₂O (24 mL) 中の 2, 5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (6.0 g、31.1 mmol) の溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (7.36 g、46.6 mmol)、K₂CO₃ (12.9 g、93.3 mmol) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1.14 g、1.55 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、100℃で16時間撹拌した。混合物を水 (100 mL) と DCM (100 mL) に分配し、水相を DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1~2/1、Silica-CS 80 g、40 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (3.3 g、53%) を得た。

10

【数 5 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

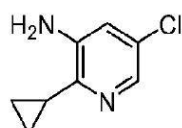
8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.67–2.60 (m, 1H), 1.19–1.06 (m, 4H).

20

【0199】

5-クロロ-2-シクロプロピルピリジン-3-アミン

【化 9 7】



30

5-クロロ-2-シクロプロピル-3-ニトロピリジン (3.3 g、16.6 mmol) の EtOH (100 mL) 溶液に、鉄 (4.64 g、8.31 mmol) および NH₄Cl (4.44 g、8.31 mmol) を添加し、混合物を水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。混合物を濾過し、蒸発させて生成物 (2.00 g、71%) を得た。ESI-MS *m/z* 計算値 [C₈H₉ClN₂] [M+H]⁺: 169.0; 実測値: 169.0.

【数 5 5】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz,

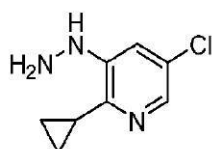
1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.06–1.99 (m, 1H), 0.85–0.77 (m, 4H).

40

【0200】

(5-クロロ-2-シクロプロピル-3-ピリジル) ヒドラジン

【化 9 8】



50

水 (7 mL) 中の 5-クロロ-2-シクロプロピルピリジン-3-アミン (450 mg、2.67 mmol) の溶液に、 H_2SO_4 (7 mL、98% w/w) を添加した。水 (2 mL) 中の NaNO_2 (552 mg、8.01 mmol) の溶液を -15°C で滴下し、得られた混合物を窒素雰囲気下、 -15°C で 2 時間攪拌した。次に、塩化スズ (II) 二水和物 (3.61 g、1.60 mmol) を -15°C で少量ずつ添加し、混合物を窒素雰囲気下 -15°C で 2 時間攪拌した。 NaOH (50 mL、5 M) を -15°C で添加した後、水 (50 mL) および DCM (50 mL) を添加した。相を分離させ、水相を DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、生成物 (230 mg、47%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3]$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 184.1; 実測値: 184.3。
【数 56】

10

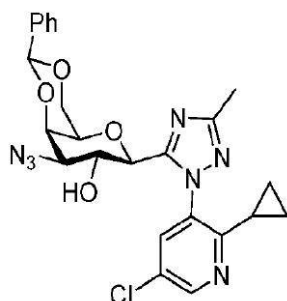
^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.05–1.98 (m, 1H), 0.85–0.81 (m, 4H).

【0201】

3-[5-(3-アジド-4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-クロロ-2-シクロプロピルピリジン
【化 99】

20



30

2,6-アンヒドロ-4-アジド-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロールマンノヘプトンアミド (200 mg、0.62 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (78.1 mg、0.66 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、 50°C で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、MeCN (10 mL) および酢酸 (4 mL) に溶解した。(5-クロロ-2-シクロプロピル-3-ピリジル) ヒドラジン (141 mg、0.77 mmol) を添加し、混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、水 (20 mL) と DCM (20 mL) に分配した。水相を DCM (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機相を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA=3/1~1/2、シリカーCS 4 g、40 mL/分、シリカゲル、UV254) によって精製して、生成物 (130 mg、41%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_4]$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 510.2; 実測値: 510.2。
【数 57】

40

50

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

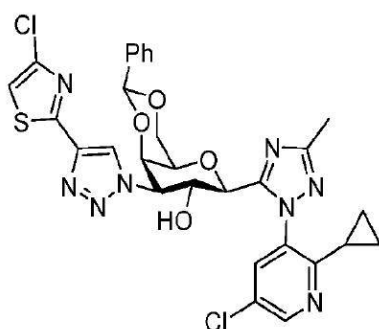
δ 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.36 – 7.34 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.86 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.60 – 1.54 (m, 1H), 1.09 – 0.93 (m, 4H).

【0202】

10

3 – { 5 – { 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル } – 3 – メチル – 1 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 1 – イル } – 5 – クロロ – 2 – シクロプロピルピリジン

【化100】



20

3 – [5 – (3 – アジド – 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル) – 3 – メチル – 1 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 1 – イル] – 5 – クロロ – 2 – シクロプロピルピリジン (130 mg 、 0.26 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、 2 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) エチニル – トリメチル – シラン (71.5 mg 、 0.33 mmol) 、 硫酸銅 (II) 五水和物 (50.5 mg 、 0.26 mmol) および (+) – L – アスコルビン酸ナトリウム (63.7 mg 、 0.26 mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 20 / 1 、 Silica – CS 12 g 、 20 mL / 分 、 シリカゲル、UV254) で精製して生成物 (115 mg 、 69 %) を得た。ESI – MS m/z 計算値 [$C_{29}H_{26}Cl_2N_8O_4S$] [$M + H$] $^{+}$: 653.1 ; 実測値 : 653.1 .

30

【数58】

¹H NMR (400 MHz,

クロロホルム-d) δ 8.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.11 – 4.95 (m, 2H), 4.56 – 4.52 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.63 – 0.85 (m, 5H).

40

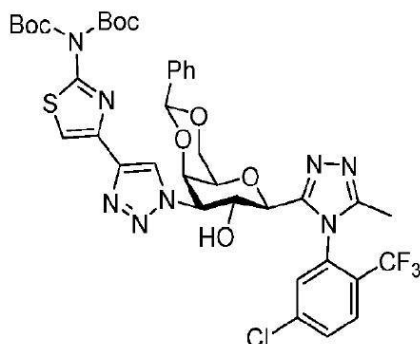
【0203】

中間体19

1 – { 3 – { 4 , 6 – O – ベンジリデン – 3 – { 4 – [2 – (ジ – t e r t – ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール – 4 – イル] – 1 H – 1 , 2 , 3 – トリアゾール – 1 – イル } – 3 – デオキシ – β – D – ガラクトピラノシル } – 5 – メチル – 4 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 4 – イル } – 5 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) ベンゼン

50

【化 1 0 1】



10

1 - [3 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (88 mg、0.16 mmol) および *tert*-ブチル *N*-*tert*-ブトキシカルボニル - *N*-[4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) チアゾール - 2 - イル] カルバマート (97.5 mg、0.24 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (13.6 mg、0.055 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (32.5 mg、0.16 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1 ~ 0/1、Silica-CS 12 g、20 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (56 mg、43%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [$\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_8\text{S}$] [$M+H$]⁺: 861.2; 実測値: 861.1.

20

【数 5 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 3H), 7.31 - 7.22 (m, 5H), 5.31 (s, 1H), 5.12 - 4.90 (m, 2H), 4.51 - 4.29 (m, 2H), 3.94 - 3.68 (m, 2H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 3H), 1.42 (s, 18H).

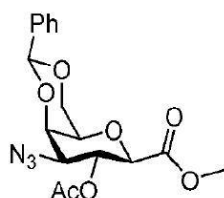
30

【0 2 0 4】

中間体 2 0

メチル 3 - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 4 - アジド - 5, 7 - O - ベンジリデン - 4 - デオキシ - D - グリセロ - L - マンノヘプトナート

【化 1 0 2】



40

ピリジン (5 mL) 中のメチル 2, 6 - アンヒドロ - 4 - アジド - 5, 7 - O - ベンジリデン - 4 - デオキシ - D - グリセロ - L - マンノヘプトナート (316 mg、0.94 mmol) の溶液に、無水酢酸 (2 mL) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EA (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機相を水 (20 mL)、HCl (20 mL、1 M)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1 ~ 1/1、Silica-CS 4 g、10 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (320 mg、95%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$] [

50

$[M + NH_4]^+ : 395.1$; 実測値 : 395.1 .

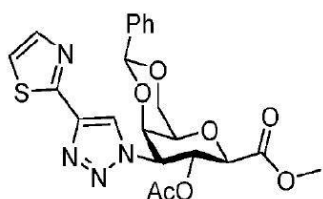
【数 6 0】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 5.60 – 5.54 (m, 2H), 4.40 – 4.36 (m, 2H), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 4.00 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.52 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=10.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

【0205】

メチル 3-*O*-アセチル-2, 6-アンヒドロ-5, 7-*O*-ベンジリデン-4-デオキシ-4-[4-(2-チアゾリル)-1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-*D*-グリセロール-マンノヘプトナート

【化 1 0 3】



メチル 3-*O*-アセチル-2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-*O*-ベンジリデン-4-デオキシ-*D*-グリセロール-マンノヘプトナート (300 mg、0.80 mmol) およびトリメチル (2-チアゾール-2-イルエチニル) シラン (173 mg、0.95 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (99.3 mg、0.40 mmol) および (+)-*L*-アスコルビン酸ナトリウム (236 mg、1.19 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=5/1~1/2、Silica-CS 20 g、20 mL/分、シリカゲル、UV254) で精製して、生成物 (350 mg、91%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{22}H_{22}N_4O_7S]$ $[M+H]^+ : 487.1$; 実測値 : 487.1 .

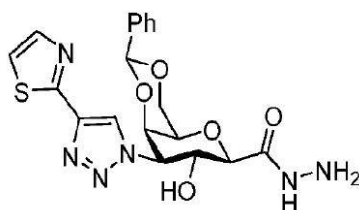
【数 6 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 5H), 5.72 – 5.62 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

【0206】

2, 6-アンヒドロ-5, 7-*O*-ベンジリデン-4-デオキシ-4-[4-(2-チアゾリル)-1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-*D*-グリセロール-マンノヘプトノヒドラジド

【化 1 0 4】



メチル 3-*O*-アセチル-2, 6-アンヒドロ-5, 7-*O*-ベンジリデン-4-デオ

キシ-4-[4-(2-チアゾリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート(350mg、0.72mmol)のEtOH(20mL)溶液に、ヒドラジン水和物(0.349mL、7.19mmol)を加え、混合物を80℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮させ、逆相クロマトグラフィー(MeCN/H₂O=1/20~1/1、C-18カラム20g、20mL/分、UV 254)で精製して生成物(300mg、94%)を得た。ESI-MS m/z 計算値[C₁₉H₂₀N₆O₅S][M+H]⁺: 445.1; 実測値: 445.1.

【数62】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.45–7.29 (m, 5H), 5.60 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.16 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.63–4.53 (m, 1H), 4.49 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.16–4.01 (m, 2H), 3.91–3.78 (m, 2H).

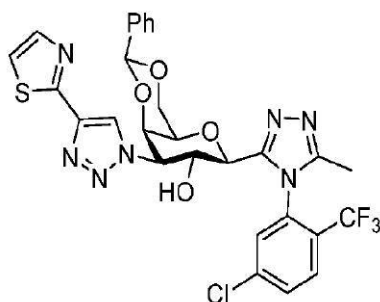
10

【0207】

1-{3-{4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ-3-[4-(2-チアゾリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

20

【化105】



30

2,6-アンヒドロ-5,7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-4-[4-(2-チアゾリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-D-グリセロ-L-マンノヘプトノヒドラジド(300mg、0.68mmol)およびメチル-N-[5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンイミドチオアート(217mg、0.81mmol)のDMF(5.0mL)溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(23.2mg、0.14mmol)を添加し、混合物を160℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/1~0/1、Silica-CS 12g、20mL/分、シリカゲル、UV 254)によって精製して、生成物(65mg、15%)を得た。ESI-MS m/z 計算値[C₂₈H₂₃ClF₃N₇O₄S][M+H]⁺: 646.1; 実測値: 646.1.

40

【数63】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.99–7.88 (m, 3H), 7.78 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.41–7.34 (m, 3H), 7.27–7.20 (m, 2H), 5.73 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.23 (dd, J=10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.77–4.68 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

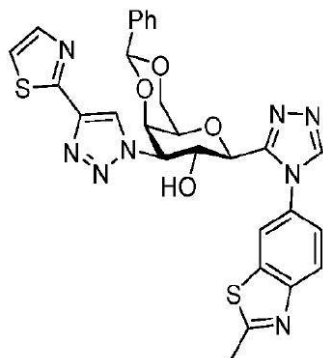
50

【0208】

中間体 21

6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化106】



10

6 - [3 - (3 - アジド - 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 2 - メチルベンゾチアゾール (100 mg 、 0.20 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、トリメチル (2 - チアゾール - 2 - イルエチニル) シラン (69.7 mg 、 0.38 mmol) 、硫酸銅 (II) 五水和物 (25.4 mg 、 0.10 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (40.3 mg 、 0.20 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EA / MeOH = 50 / 1 ~ 20 / 1 、 Silica - CS 4 g 、 20 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (87 mg 、 71 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₈H₂₄N₈O₄S₂] [M + H]⁺ : 600.1 ; 実測値 : 600.1 .

20

【数64】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90

30

(s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 5H), 5.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.27 - 5.24 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.23 - 3.92 (m, 3H), 2.83 (s, 3H).

【0209】

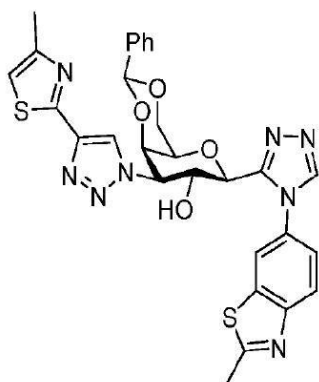
中間体 22

6 - { 3 - { 4 , 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] - β - D - ガラクトピラノシル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } - 2 - メチルベンゾチアゾール

40

50

【化 1 0 7】



10

6 - [3 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラク
トピラノシル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 2 - メチルベンゾチア
ゾール (120 mg、0.24 mmol) の DMF (6 mL) 溶液に、トリメチル - [2
- (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) エチニル] シラン (102 mg、0.37 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (30 mg、0.12 mmol) および (+) - L - アス
コルビン酸ナトリウム (24 mg、0.12 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪
拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EA/MeOH = 50/1 ~ 2
0/1、Silica-CS 20 g、20 mL/分、シリカゲル、UV 254) に
よって精製して、生成物 (70 mg、42%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂
9H₂₆N₈O₄S₂] [M+H]⁺: 615.2; 実測値: 615.1.

20

【数 6 5】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90

(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* =
8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 6H), 5.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.23 (dd,
J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 2.8
Hz, 1H) 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

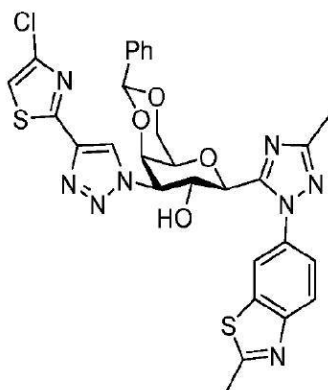
30

【0 2 1 0】

中間体 2 3

6 - {5 - {4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - [4 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イ
ル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] - 3 - デオキシ - β - D - ガラク
トピラノシル} - 3 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル} - 2 - メチル
ベンゾチアゾール

【化 1 0 8】



40

50

6 - [5 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - メチルベンゾチアゾール (150 mg、0.30 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、2 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) エチニルトリメチルシラン (96 mg、0.45 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (37.0 mg、0.18 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (29.4 mg、0.18 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1 ~ 1 / 1、Silica - CS 20 g、20 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (95 mg、49%) を得た。ESI - MS m/z 計算値 [C₂₉H₂₅ClN₈O₄S₂] [M + H]⁺: 649.1; 実測値: 649.2.

10

【数 66】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

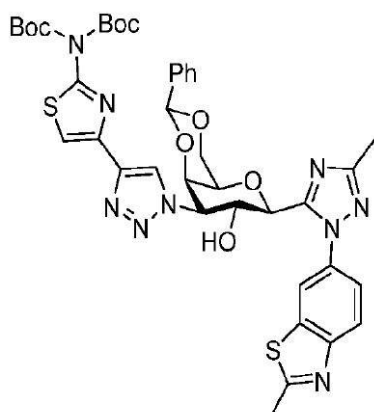
20

【0211】

中間体 24

6 - {5 - {4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - {4 - [2 - (ジ - tert - ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール - 4 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル} - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル} - 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル} - 2 - メチルベンゾチアゾール

【化 109】



30

40

6 - [5 - (3 - アジド - 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - デオキシ - β - D - ガラクトピラノシル) - 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 2 - メチルベンゾチアゾール (200 mg、0.40 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、tert - ブチル N - tert - ブトキシカルボニル - N - [4 - (2 - トリメチルシリルエチニル) チアゾール - 2 - イル] カルバマート (188 mg、0.48 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (49.4 mg、0.20 mmol) および (+) - L - アスコルビン酸ナトリウム (39.2 mg、0.20 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EA / MeOH =

50

50 / 1 ~ 20 / 1、Silica-CS 20 g、20 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (220 mg、67%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{39}H_{43}N_9O_8S_2]$ $[M+H]^+$: 830.3; 実測値: 830.7. 【数67】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10–7.92 (m, 3H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.28–7.22 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.55–4.45 (m, 2H), 4.08–3.94 (m, 2H), 3.78–3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.41 (s, 18H).

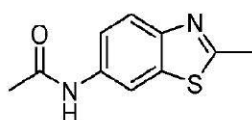
10

【0212】

中間体 25

N-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アセトアミド

【化110】



2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン (1.0 g、6.09 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、塩化アセチル (526 mg、6.70 mmol) およびピリジン (1.48 mL) を加え、混合物を窒素雰囲気下、0 °C で 5 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1 ~ 1 / 2、Silica-CS 40 g、40 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (750 mg、60%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{10}H_{10}N_2OS]$ $[M+H]^+$: 207.1; 実測値: 207.1. 【数68】

20

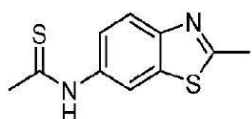
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

30

【0213】

N-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)チオアセトアミド

【化111】



N-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アセトアミド (640 mg、3.1 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、ローソン試薬 (690 mg、1.71 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、65 °C で 2 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1 ~ 1 / 2、Silica-CS 40 g、40 mL / 分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (400 mg、58%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{10}H_{10}N_2S_2]$ $[M+H]^+$: 223.0; 実測値: 223.1. 【数69】

40

50

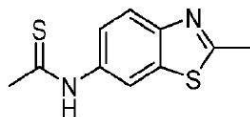
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$

Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

【0214】

メチル N – (2 – メチル – 1, 3 – ベンゾチアゾール – 6 – イル) エタンイミドチオア
ート

【化112】



10

N – (2 – メチル – 1, 3 – ベンゾチアゾール – 6 – イル) チオアセトアミド (400 mg、1.80 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ヨードメタン (766 mg、5.4 mmol) および炭酸セシウム (1170 mg、3.6 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1 ~ 1 / 3、Silica-CS 40 g、40 mL / 分、シリカゲル、UV254) によって精製して、生成物 (300 mg、71%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$] $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.0; 実測値: 237.1.

20

【数70】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d,

$J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.79 – 6.76 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.37 (s,

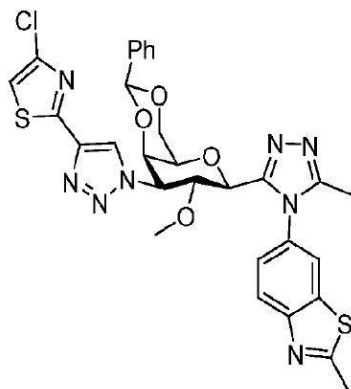
3H), 1.97 (s, 3H).

【0215】

6 – {3 – {4, 6 – O – ベンジリデン – 3 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 3 – デオキシ – 2 – O – メチル – β – D – ガラクトピラノシル} – 5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 4 – イル} – 2 – メチルベンゾチアゾール

30

【化113】



40

2, 6 – アンヒドロ – 5, 7 – O – ベンジリデン – 4 – [4 – (4 – クロロチアゾール – 2 – イル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] – 4 – デオキシ – 3 – O – メチル – D – グリセロ – L – マンノ – ヘプトノヒドラジド (210 mg、0.43 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、メチル N – (2 – メチル – 1, 3 – ベンゾチアゾール –

50

6-イル) エタンイミドチオアート (101 mg、0.43 mmol) および p-トルエン
 スルホン酸一水和物 (8.1 mg、0.043 mmol) を添加し、混合物を 120℃
 で 90 分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μm 19×250 mm、
 20 mL/分、UV 254) で精製して生成物 (150 mg、53%) を得た。ESI-
 MS m/z 計算値 [C₃₀H₂₇ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺: 663.1; 実測
 値: 663.1.

【数 7 1】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H),
 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 5H), 5.49 (s, 1H),
 5.21 (dd, J=10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.62–4.60 (m, 2H), 4.45 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.23–
 4.07 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

10

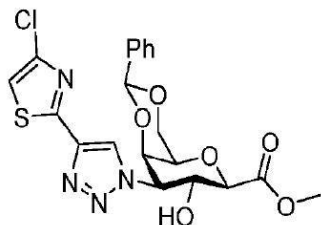
【0 2 1 6】

中間体 2 6

メチル 2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチア
 ザール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-D
 -グリセロール-マンノヘプトナート

20

【化 1 1 4】



メチル 2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-
 D-グリセロール-マンノヘプトナート (500 mg、1.49 mmol) の DMF (1
 0 mL) 溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (186 mg、0.75 mmol)、2-(4-
 クロロチアゾール-2-イル) エチニルトリメチルシラン (483 mg、2.24 mm
 ol) および (+)-L-アスコルビン酸ナトリウム (148 mg、0.75 mmol)
 を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL)
) に分配し、水相を DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL)
) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムク
 ロマトグラフィー (PE/EA=10/1~1/1、Silica-CS 20 g、20
 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (650 mg、91%)
 を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₀H₁₉ClN₄O₆S] [M+H]⁺: 4
 79.1; 実測値: 479.0.

30

40

【数 7 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.33–7.28 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.41 (s,
 1H), 4.98 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J=10.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J=2.8 Hz, 1H),
 4.39 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.06–4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 1H).

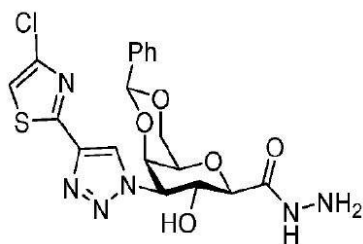
【0 2 1 7】

メチル 2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチア
 ザール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-D

50

ーグリセローＬ－マンノーヘプトノヒドラジド

【化 1 1 5】



メチルメチル 2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-D-グリセローＬ－マンノーヘプトナート (650 mg、1.36 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (0.33 mL、6.79 mmol) を加え、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。混合物を濃縮させ Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μm 19*250 mm、20 mL/分、UV 254) で精製して、生成物 (500 mg、77%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₁₉H₁₉ClN₆O₅S] [M+H]⁺: 479.1; 実測値: 479.1.

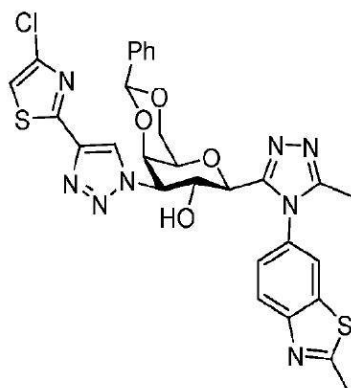
【数 7 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 5H), 5.59–5.56 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.63–4.57 (m, 1H), 4.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.15–4.06 (m, 2H), 3.87–3.84 (m, 2H).

【0 2 1 8】

6-{3-{4, 6-O-ベンジリデン-3-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-2-メチルベンゾチアゾール

【化 1 1 6】



2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-D-グリセローＬ－マンノーヘプトノヒドラジド (200 mg、0.42 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、メチル N-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) エタンイミドチオアート (98.7 mg、0.42 mmol) および p-トルエンスルホン酸水和物 (7.9 mg、0.042 mmol) を添加し、混合物を 125 °C で 90 分間攪拌

した。混合物を室温に冷却し、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃))、X-Select 10 μm 19*250 mm、20 mL/分、UV 254) で精製して生成物 (170 mg、63%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₉H₂₅ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺: 649.1; 実測値: 649.2。
【数 7 4】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

8.38 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

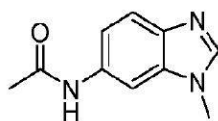
10

【0 2 1 9】

中間体 2 7

N- (3-メチルベンズイミダゾール-5-イル) アセトアミド

【化 1 1 7】



20

DCM (50 mL) およびピリジン (5 mL) 中の 3-メチルベンズイミダゾール-5-アミン (750 g、5.1 mmol) の溶液に、塩化アセチル (800 mg、10.0 mmol) を 0 °C で添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 1/0 ~ 0/1、Silica-CS 40 g、40 mL/分、シリカゲル、UV 254) によって精製して、生成物 (400 mg、41%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₁₀H₁₁N₃O] [M+H]⁺: 190.1; 実測値: 190.1。
【数 7 5】

30

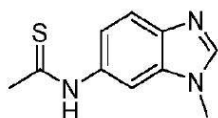
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03

(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【0 2 2 0】

N- (3-メチルベンズイミダゾール-5-イル) チオアセトアミド

【化 1 1 8】



40

N- (3-メチルベンズイミダゾール-5-イル) アセトアミド (320 mg、1.7 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、ローソン試薬 (1.37 g、3.40 mmol) を添加し、混合物を 65 °C で 12 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) に分配し、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮させ

50

、カラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝1／0～1／1、Silica-CS 20 g、20 mL／分、シリカゲル、UV254）によって精製して、生成物（200 mg、58％）を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{10}H_{11}N_3S]$ $[M+H]^+$ ：206.1；実測値：206.3。
【数76】

^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H),

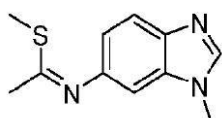
7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

10

【0221】

メチルN-（3-メチルベンズイミダゾール-5-イル）エタンイミドチオアート

【化119】



N-（3-メチルベンズイミダゾール-5-イル）チオアセトアミド（65 mg、0.32 mmol）のMeCN（5 mL）溶液に、 K_2CO_3 （88 mg、0.63 mmol）およびヨードメタン（0.06 mL、0.95 mmol）を添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。混合物を水（50 mL）とDCM（50 mL）に分配し、水相をDCM（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（50 mL）およびブライン（3×50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮させ、カラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝10／1～1／1、Silica-CS 20 g、20 mL／分、シリカゲル、UV254）によって精製して、生成物（48 mg、69％）を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{11}H_{13}N_3S]$ $[M+H]^+$ ：220.1；実測値：220.1。
【数77】

20

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.04 (d, $J=6.8$ Hz,

30

1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H),

3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H),

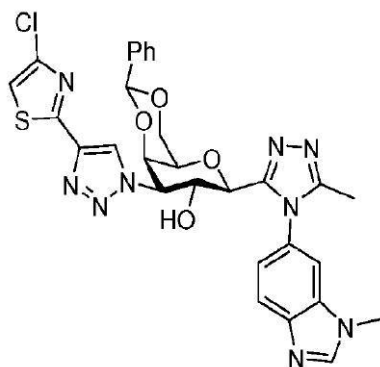
2.03 (s, 3H).

【0222】

5- {3- {4, 6-O-ベンジリデン-3- [4- (4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-3-デオキシ- β -D-ガラクトピラノシル}-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}-N-3-メチルベンズイミダゾール

40

【化 1 2 0】



10

2, 6-アンヒドロ-5, 7-O-ベンジリデン-4-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノ-ヘプトノヒドラジド (100 mg、0.21 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、メチル N-(3-メチルベンズイミダゾール-5-イル) エタンイミドチオアート (48 mg、0.22 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (4.0 mg、0.021 mmol) を添加し、混合物を 125 °C で 90 分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Prep HPLC (MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃)、X-Select 10 μm 19*250 mm、20 mL/分、UV 254) で精製して生成物 (65 mg、49%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₉H₂₆ClN₉O₄S] [M+H]⁺: 632.2; 実測値: 632.2.

20

【数 7 8】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ

8.23 – 8.20 (m, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 3H), 7.44 – 7.28 (m, 6H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.76 – 4.72 (m, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 2H), 4.29 – 4.26 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

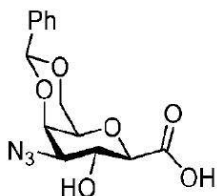
30

【0 2 2 3】

中間体 2 8

2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトン酸

【化 1 2 1】



40

THF (50 mL) および水 (10 mL) 中のメチル 2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトナート (1.10 g、3.28 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (688 mg、16.4 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮させ、残留物を水 (50 mL) で希釈した。HCl (1 M) を用いて pH を 2 ~ 3 に調整し、固体を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、生成物 (880 mg、84%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₁₄H₁₅N₃O₆] [M+NH₄]⁺: 339.1; 実測値: 339.3.

50

【数 7 9】

 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93

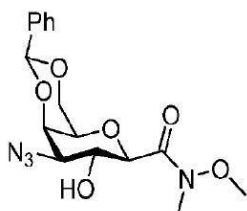
(s, 1H), 7.68 – 7.20 (m, 5H), 5.65 (s, 1H), 4.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 2H),
3.94 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.51 (dd, J = 10.0, 3.2
Hz, 1H).

【0 2 2 4】

2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-1-C
- (N-メトキシ-N-メチル)-アルデヒド-D-グリセロ-L-マンノヘプトース

10

【化 1 2 2】



DMF (15.0 mL) 中の 2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリ
デン-4-デオキシ-D-グリセロ-L-マンノヘプトン酸 (880 mg、2.74 mm
ol) の攪拌溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (321 mg、3.2
9 mmol)、HATU (1562 mg、4.11 mmol) および DIPEA (1.4
1 mL、8.22 mmol) を順次添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を E
A (2 × 100 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を蒸発させ、
カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 0 ~ 100 %、Silica-CS 20 g、
30 mL / 分、シリカゲル、UV 254) で精製して、生成物 (990 mg、99 %) を
得た。ESI-MS m/z 計算値 [$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$] [M+H]⁺: 365.1
; 実測値: 365.3.

20

【数 8 0】

30

 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.26

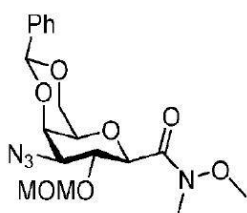
(m, 3H), 5.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 3H), 4.11 –
4.02 (m, 1H), 3.72 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 2.81 – 2.67
(m, 3H).

【0 2 2 5】

2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-3-O
-メトキシメチル-1-C- (N-メトキシ-N-メチル)-アルデヒド-D-グリセロ
-L-マンノヘプトース

40

【化 1 2 3】



2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-1-C

50

ー（*N*-メトキシ-*N*-メチル）-アルデヒド-D-グリセロ-L-マンノヘプトース（790 mg、2.17 mmol）およびブromo（メトキシ）メタン（2.71 g、21.7 mmol）のDMF（10.0 mL）溶液に、酸化銀（I）（1005 mg、4.34 mmol）およびヨウ化ナトリウム（650 mg、4.34 mmol）を添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で60時間攪拌した。混合物を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー（PE/EA=0~100%、Silica-CS 20 g、30 mL/分、シリカゲル、UV254）で精製して生成物（400 mg、45%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{18}H_{24}N_4O_7]$ $[M+H]^+$: 409.2; 実測値: 409.3.
【数81】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49

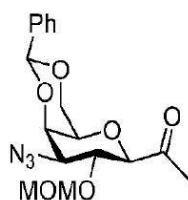
10

-7.43 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.49 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 4.00 (dd, $J=12.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H).

【0226】

3, 7-アンヒドロ-5-アジド-6, 8-O-ベンジリデン-5-デオキシ-4-O-メトキシメチル-D-グリセロ-L-マンノ-2-オクツロース
【化124】

20



THF（5.0 mL）中の2, 6-アンヒドロ-4-アジド-5, 7-O-ベンジリデン-4-デオキシ-3-O-メトキシメチル-1-C-(*N*-メトキシ-*N*-メチル)-アルデヒド-D-グリセロ-L-マンノヘプトース（400 mg、0.98 mmol）の攪拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド溶液（0.65 mL、ジエチルエーテル中3 M、1.96 mmol）をアルゴン下0℃で滴下し、混合物を30分間攪拌した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAc（30 mL）で抽出した。有機相を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー（PE/EA=0~60%、Silica-CS 20 g、30 mL/分、シリカゲル、UV254）で精製して生成物（310 mg、87%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 $[C_{17}H_{21}N_3O_6]$ $[M+NH_4]^+$: 381.1; 実測値: 381.3.
【数82】

30

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51-7.42 (m,

40

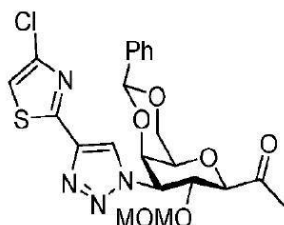
2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.71 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.67 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【0227】

3, 7-アンヒドロ-6, 8-O-ベンジリデン-5-[4-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]-5-デオキシ-4-O-メトキシメチル-D-グリセロ-L-マンノ-2-オクツロース

50

【化 1 2 5】



3, 7-アンヒドロ-5-アジド-6, 8-O-ベンジリデン-5-デオキシ-4-O-メトキシメチル-D-グリセロ-L-マンノ-2-オクツロース (310 mg、0.85 mmol) および 2-(4-クロロチアゾール-2-イル) エチニルトリメチルシラン (221 mg、1.02 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に、(+)-L-アスコルビン酸ナトリウム (254 mg、1.28 mmol) および硫酸銅 (II) 五水和物 (107 mg、0.43 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/E A = 2/1 ~ 1/2、Silica-C S 20 g、30 mL/分、シリカゲル、UV 254) で精製して生成物 (330 mg、76%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 [C₂₂H₂₃ClN₄O₆S] [M+H]⁺: 507.1; 実測値: 507.1.

10

【数 8 3】

¹H NMR (400

20

MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (s, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 4H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

【0 2 2 8】

References

Aits S, Krickler J, Liu B, Ellegaard AM, Hämälistö S, Tvingsholm S, Corcelle-

Termeau E, Høgh S, Farkas T, Holm Jonassen A, Gromova I, Mortensen M,

Jäättelä M. (2015) Sensitive detection of lysosomal membrane

permeabilization by lysosomal galectin puncta assay Autophagy.

2015;11(8):1408-24.

Almkvist, J., Fältdt, J., Dahlgren, C., Leffler, H., and Karlsson, A. (2001)

Lipopolysaccharide- induced gelatinase granule mobilization primes

30

40

50

- neutrophils for activation by galectin-3 and f-Met-Leu-Phe. *Infect. Immun.* Vol. 69: 832-837.
- Arthur CM, Baruffi MD, Cummings RD, Stowell SR. (2015) Evolving mechanistic insights into galectin functions. *Methods Mol Biol.* 1207:1-35.
- Helen Blanchard, Khuchtumur Bum-Erdene, Mohammad Hussaini Bohari & Xing Yu (2016) Galectin-1 inhibitors and their potential therapeutic applications: a patent review, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26:5, 537-554, DOI: 10.1517/13543776.2016.1163338 10
- Blidner AG, Méndez-Huergo SP, Cagnoni AJ, Rabinovich GA. (2015) Re-wiring regulatory cell networks in immunity by galectin-glycan interactions. *FEBS Lett.* 2015 Sep 6. pii: S0014-5793(15)00807-8.
- Chen, W.-S., Leffler H., Nilsson, U. J., Panjwani, N. (2012). Targeting Galectin-1 and Galectin-3 Attenuates VEGF-A-induced Angiogenesis; *Mol. Biol. Cell* (suppl), Abstract No. 2695.
- Cooper, D. N.; Massa, S. M.; Barondes, S. H. (1991) Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. *The Journal of Cell Biology* 115, 1437–1448. 20
- Cumpstey, I., Carlsson, S., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) Synthesis of a phenyl thio-β-D-galactopyranoside library from 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene: discovery of efficient and selective monosaccharide inhibitors of galectin-7. *Org. Biomol. Chem.* 3: 1922-1932.
- Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) C₂-Symmetrical thiodigalactoside bis-benzamido derivatives as high-affinity inhibitors of galectin-3: Efficient lectin inhibition through double arginine–arene interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 5110-5112. 30
- Cumpstey, I., Salomonsson, E., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2008) Double affinity amplification of galectin-ligand interactions through arginine–arene interactions: Synthetic, thermodynamic, and computational studies with aromatic diamido-thiodigalactosides. *Chem. Eur. J.* 14: 4233-4245.
- Delaine, T., Cumpstey, I., Ingrassia, L., Le Mercier, M., Okechukwu, P., Leffler, H., Kiss, R., and Nilsson, U.J. (2008). Galectin-Inhibitory Thiodigalactoside Ester Derivatives Have Anti-Migratory Effects in Cultured Lung and Prostate Cancer Cells. *J Med Chem* 51; 8109-8114. 40

- Demotte, N., Wieers, G., van der Smitten, P., Moser, M., Schmidt, C., Thielemans, K., et al., (2010). *Cancer Res.* 70; 7476–7488.
- Dings, R. P. M.; Miller, M. C.; Nesmelova, I.; Astorgues-Xerri, L.; Kumar, N.; Serova, M.; Chen, X.; Raymond, E.; Hoye, T. R.; Mayo, K. H. *Journal of medicinal ...* 2012, 55, 5121–5129.
- Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, Jenkins M1, Grizzi F, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M (2014) Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014 Sep;2(9):88. 10
- Elola MT, Blidner AG, Ferragut F, Bracalente C, Rabinovich GA. (2015) Assembly, organization and regulation of cell-surface receptors by lectin-glycan complexes. *Biochem J.* 2015 Jul 1;469(1):1-16.
- Farkas, I.; Szabó, I. F.; Bognár, R.; Anderle, D. *Carbohydr. Res.* 1976, 48, 136-138.
- Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 7811–7823.
- Giguère, D.; André, S.; Bonin, M.-A.; Bellefleur, M.-A.; Provencal, A.; Cloutier, P.; Pucci, B.; Roy, R.; Gabius, H.-J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19, 3280–3287. 20
- Giguere, D., Patnam, R., Bellefleur, M.-A., St.-Pierre, C., Sato, S., and Roy, R. (2006). Carbohydrate triazoles and isoxazoles as inhibitors of galectins-1 and -3. *Chem Commun*: 2379-2381.
- Glinksky, G.V., Price, J.E., Glinksky, V.V., Mossine, V.V., Kiriakova, G., and Metcalf, J.B. (1996). *Cancer Res* 56: 5319-5324.
- Glinksky, V.V., Kiriakova, G., Glinkskii, O.V., Mossine, V.V., Mawhinney, T.P., Turk, J.R., Glinkskii, A.B., Huxley, V.H., Price, J.E., and Glinksky, G.V. (2009). Synthetic Galectin-3 Inhibitor Increases Metastatic Cancer Cell Sensitivity to Taxol-Induced Apoptosis *In Vitro* and *In Vivo*. *Neoplasia* 11; 901-909. 30
- van Hattum, H.; Branderhorst, H. M.; Moret, E. E.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Pieters, R. J. J. *Med. Chem.* 2013, 56, 1350–1354. Huflejt, M. E. and Leffler, H. (2004) Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconj. J.* 20: 247-255.
- Hockl PF, Wolosiuk A, Pérez-Sáez JM1, Bordoni AV2, Croci DO3, Toum-Terrones Y2, Soler-Illia GJ4, Rabinovich GA5. Glyco-nano-oncology: Novel therapeutic opportunities by combining small and sweet. *Treatment of cancer* 40

- Pharmacol Res. 2016 Feb 4. pii: S1043-6618(16)00042-6. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.005. [Epub ahead of print]
- Ingrassia *et al.* (2006) A Lactosylated Steroid Contributes in Vivo Therapeutic Benefits in Experimental Models of Mouse Lymphoma and Human Glioblastoma. *J. Med. Chem.* 49: 1800-1807.
- John, C. M., Leffler, H., Kahl-Knutsson, B., Svensson, I., and Jarvis, G. A. (2003) Truncated Galectin-3 Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Orthotopic Nude Mouse Model of Human Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 9: 2374–2383. 10
- Kathiriyai, J. J. et al. Galectin-1 inhibition attenuates profibrotic signaling in hypoxia-induced pulmonary fibrosis. *Cell Death Discovery* 3, 17010–13 (2017).
- Kouo, T., Huang, L., Pucsek, A.B., Cao, M., Solt, S., Armstrong, T., Jaffee, E. (2015) *Cancer Immunol. Res.* 3: 412-23
- Leffler, H. and Barondes, S. H. (1986) Specificity of binding of three soluble rat lung lectins to substituted and unsubstituted mammalian beta-galactosides. *J. Biol. Chem.* 261:10119-10126. 20
- Leffler, H. Galectins Structure and Function -- A Synopsis in Mammalian Carbohydrate Recognition Systems (Crocker, P. ed.) Springer Verlag, Heidelberg, 2001 pp. 57-83.
- Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., Qian, Y. and Poirier, F. (2004) Introduction to galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433-440.
- Leffler, H., editor, (2004b) Special Issue on Galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433-638.
- Lepur A, Salomonsson E, Nilsson UJ, Leffler H. (2012) Ligand induced galectin-3 protein self-association. *J Biol Chem.* 2012 Jun 22;287(26):21751-6. 30
- Lin, C.-I., Whang, E.E., Donner, D.B., Jiang, X., Price, B.D., Carothers, A.M., Delaine, T., Leffler, H., Nilsson, U.J., Nose, V., et al. (2009). Galectin-3 Targeted Therapy with a Small Molecule Inhibitor Activates Apoptosis and Enhances Both Chemosensitivity and Radiosensitivity in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Cancer Res* 7: 1655-1662.
- MacKinnon, A. C., Farnworth, S. L., Henderson, N. C., Hodgkinson, P. S., Kipari, T., Leffler, H., Nilsson, U. J., Haslett, C., Hughes, J., and Sethi T. (2008). Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3. *J. Immun.* 180; 2650-2658. 40

- Mackinnon, A., Gibbons, M., Farnworth, S., Leffler, H., Nilsson, U. J., Delaine, T., Simpson, A., Forbes, S., Hirani, N., Gauldie, J., and Sethi T. (2012). Regulation of TGF- β 1 driven lung fibrosis by Galectin-3. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, in press.
- Massa, S. M., Cooper, D. N. W., Leffler, H., Barondes, S. H. (1993) L-29, an endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity. *Biochemistry* 32: 260-267.
- Melero, I., Berman, D.M., Aznar, M.A., Korman, A.J., Gracia, J.L.P., Haanen, J. (2015) *Nature Reviews Cancer*, 15: 457-472 10
- Partridge, E.A., Le Roy, C., Di Guglielmo, G.M., Pawling, J., Cheung, P., Granovsky, M., Nabi, I.R., Wrana, J.L., and Dennis, J.W. (2004). Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. *Science* 306: 120-124.
- Perillo, N. L.; Pace, K. E.; Seilhamer, J. J.; Baum, L. G. *Nature* 1995, 378, 736–739.
- Pienta, K.J., Naik, H., Akhtar, A., Yamazaki, K., Reploge, T.S., Lehr, J., Donat, T.L., Tait, L., Hogan, V., and Raz, A. (1995). Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 87, 348-353. 20
- Poirier, F. Roles of galectins in vivo. *Biochem. Soc. Symp.* 2002:95–103.
- Ramos-Soriano, J.; Niss, U.; Angulo, J.; Angulo, M.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Ohlson, S.; Robina, I. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 17989-18003.
- Ruvolo, P.P. *Biochim. Biophys Acta*.Molecular cell research (2015) E-pub ahead of print, title: Galectin-3 as a guardian of the tumor microenvironment, published on-line 8 April 2015: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488915002700>), 30
- Salameh, B. A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**: 3344-3346.
- Salameh, B.A., Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H., and Nilsson, U.J. (2010). 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorg Med Chem* 18: 5367-5378.
- Salomonsson, E., Larumbe, A., Tejler, J., Tullberg, E., Rydberg, H., Sundin, A., Khabut, A., Frejd, T., Lobsanov, Y.D., Rini, J.M., Nilsson, U.J., and Leffler, H (2010). Monovalent interactions of galectin-1. *Biochemistry* 49: 9518-9532. 40

- Sörme, P., Qian, Y., Nyholm, P.-G., Leffler, H., Nilsson, U. J. (2002) Low micromolar inhibitors of galectin-3 based on 3'-derivatization of *N*-acetyllactosamine. *ChemBioChem* 3:183-189.
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2003a) Fluorescence polarization to study galectin-ligand interactions. *Meth. Enzymol.* 362: 504-512.
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Magnusson, B.-G., Leffler H., and Nilsson, U. J. (2003b) Design and synthesis of galectin inhibitors. *Meth. Enzymol.* 363: 157-169. 10
- Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal. Biochem.* 334: 36-47.
- Tejler, J., Tullberg, E., Frejd, T., Leffler, H., Nilsson, U. J. Carbohydrate Research 2006, 341, 1353–1362. 20
- Tejler, J.; Salameh, B.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 3982. Thijssen, V.L., Poirer, F., Baum, L.G., and Griffioen, A.W. (2007). Galectins in the tumor endothelium: opportunities for combined cancer therapy. *Blood* 110: 2819-2827.
- Toscano, M.A., Bianco, G.A., Ilarregui, J.M., Croci, D.O., Correale, J., Hernandez, J.D., Zwirner, N.W., Poirier, F., Riley, E.M., Baum, L.G., et al. (2007). Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 8: 825-834. 30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/068834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/14 C07H19/056 A61P29/00 A61P35/00 A61K31/7056
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)

C07D C07H A61P A61K

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/067702 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 4 April 2019 (2019-04-04) cited in the application page 2, line 8 - line 14 compounds a59, a62 claim 1 -----	1-15

☐ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2020

Date of mailing of the international search report

23/10/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/068834

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2019067702	A1	04-04-2019	NONE

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	41/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	41/00	
			A 6 1 P	31/12	

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,N
E,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,K
E,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,N
G,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

F ターム (参考)

ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26
ZB27 ZB33 ZB35 ZC21 ZC35 ZC41 ZC55

【要約の続き】

痕形成；外科的癒着；敗血症性ショック；癌、例えば、結腸直腸癌、他の胃腸癌、例えば、膀胱癌、胃癌、胆道
癌、肺癌、中皮腫、女性癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、卵管癌、脳癌、例えば、髄芽腫、神経
膠腫、髄膜腫、骨および筋肉の肉腫ならびに他の肉腫、白血病およびリンパ腫、例えば、T細胞リンパ腫；移植
拒絶；転移癌；老化；認知症；アルツハイマー病；骨形成不全症などのT G F β駆動性骨疾患；肺高血圧症；乾
癆、関節リウマチ、リウマトイド肺などの自己免疫疾患；クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身性エ
リテマトーデス；インフルエンザウイルス、H I V、ヘルペスウイルス、コロナウイルス、C型肝炎などのウイル
ス感染症；代謝障害；心疾患；心不全；病理学的血管新生、例えば眼血管新生または眼血管新生に関連する疾
患もしくは状態、例えば癌に関連する血管新生；および眼疾患、例えば加齢黄斑変性および角膜血管新生；アテ

ローム性動脈硬化症；代謝性疾患；糖尿病；Ⅰ型糖尿病；Ⅱ型糖尿病；インスリン抵抗性；肥満；マルファン症候群；Loeys-Dietz症候群；腎症；拡張期HF；aPD1および他のCPI療法の線維性肺合併症；喘息および他の間質性肺疾患、例えばヘルマンスキープドリック症候群、肝障害、例えば非アルコール性脂肪性肝炎または非アルコール性脂肪性肝疾患；子宮頸線維腫および子宮または子宮頸部線維症などの子宮疾患の治療に使用するための高親和性ガレクチン-1および／または3阻害剤である。