

D および D¹ は、独立して、結合、または N R^b であり、

A は、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

L は、結合、- C(O) -、- (C R^c R^c)_m -、- O C(O) -、- (C R^c R^c)_m - O C(O) -、- (C R^c R^c)_m - C(O) -、- N R^b C(S) -、または- N R^b C(O) - であり (R¹ への結合点は、左側にある)、

R¹ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、それらのそれぞれは、0 ~ 5 の R^d の発生で置換され、

各 R³ は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および - O R^a からなる群より選択されるか、または 2 つの隣接する R³ が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクリルを形成し、

各 R^a は、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルからなる群より選択され、

各 R^b は、独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され、

各 R^c は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択されるか、または 2 つの R^c が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

各 R^d は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、- C(O) R^a、- O C(O) R^a、- C(O) O R^a、- S R^a、- N R^a R^b、および - O R^a からなる群より選択されるか、または 2 つの R^d が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

m は、1、2、または 3 であり、

h は、0、1、2 であり、

g は、0、1、または 2 であり、そして

ここで、前記組成物が、全血またはパック細胞に体外で直接添加される、組成物。

【請求項 2】

ピルビン酸キナーゼ欠損症を治療するための組成物であって、式 I で示される化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含み；ここで、式 I が請求項 1 に記載されたものであり、そしてここで、前記ピルビン酸キナーゼ欠損症がピルビン酸キナーゼ R の変異に関連する、組成物。

【請求項 3】

前記ピルビン酸キナーゼ R の変異が、R 5 1 0 Q、R 5 3 2 W、および T 3 8 4 W からなる群から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、赤血球中の P K R を活性化させるための組成物であって、ここで、式 I が請求項 1 に記載されたものである、組成物。

【請求項 5】

前記 P K R が、変異体 P K R である請求項 4 に記載の組成物。

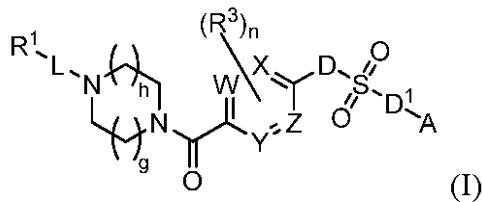
【請求項 6】

前記変異体 P K R が、G 3 3 2 S、G 3 6 4 D、T 3 8 4 M、R 4 7 9 H、R 4 7 9 K、R 4 8 6 W、R 5 3 2 W、R 5 1 0 Q、および R 4 9 0 W からなる群から選択される請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が式 (I) により表される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

【化7】



ここで、

W、X、Y、およびZは、それぞれ、独立して、CHまたはNであり、

DおよびD¹は、独立して、結合またはNR^bであり、

Aは、任意に置換された二環式ヘテロアリールであり、

Lは、結合、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-、または-NR^bC(O)-であり(R¹への結合点は、左側にある)、

R¹は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択され、それらのそれぞれは、0~5のR^dの発生で置換され、

各R³は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および-OR^aからなる群より選択されるか、または2つの隣接するR³が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクリルを形成し、

各R^aは、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルからなる群より選択され、

各R^bは、独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され、

各R^cは、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群より選択されるか、または2つのR^cが、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

各R^dは、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、および-OR^aからなる群より選択されるか、または2つのR^dが、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、

nは、0、1、または2であり、

mは、1、2、または3であり、

hは、0、1、2であり、

gは、0、1、または2である、組成物。

【請求項8】

hが、1であり、gが1である、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

W、X、Y、およびZが、CHである、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

DがNR^bであり、D¹が結合である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

R^bが、H、メチル、またはエチルである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

Lが結合、-(CR^cR^c)_m-、-NR^bC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-C(O)-、または-O(CO)-である、請求項1~10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項13】

Lが結合であり、そしてR¹が、0~5のR^dの発生で置換されているアルキル、アリ

ール、またはヘテロアリールである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

L が、- (C R^c R^c)_m - であり、そして R¹ が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換されている、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

L が、- N R^b C (O) - であり、R^b が、水素であり、そして R¹ が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換されているアリールである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

L が、- (C R^c R^c)_m - C (O) - であり、そして R¹ が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換されている、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

L が、- C (O) - であり、そして R¹ が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換されている、アリール、アルキル、またはヘテロアリールである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

L が、- O C (O) - であり、そして R¹ が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換されている、アルキル、アリール、またはヘテロシクリルである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

L が、- (C R^c R^c)_m - O C (O) - であり、そして R¹ が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換されている、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

n が 0 である、請求項 1 2 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

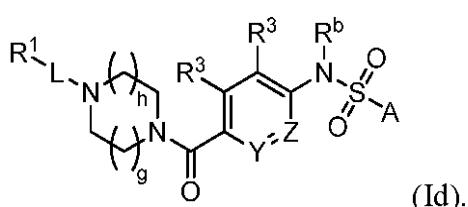
【請求項 2 1】

n が 1 であり、R³ が、C H₃、C H₂ C H₃、O C H₃、O C H₂ C H₃、O H、F、C 1、または C F₃ である、請求項 1 2 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (Id)

【化 2 2】



により表される、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

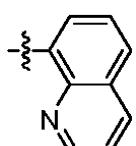
【請求項 2 3】

A が、任意に置換されたキノリニルである、請求項 7 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

A が、

【化 2 4】

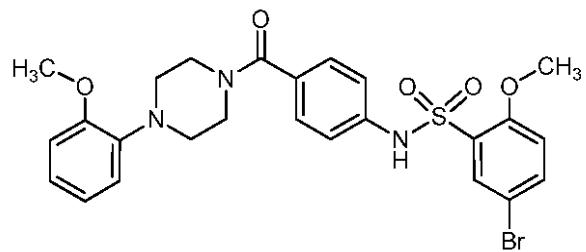


である、請求項 7 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

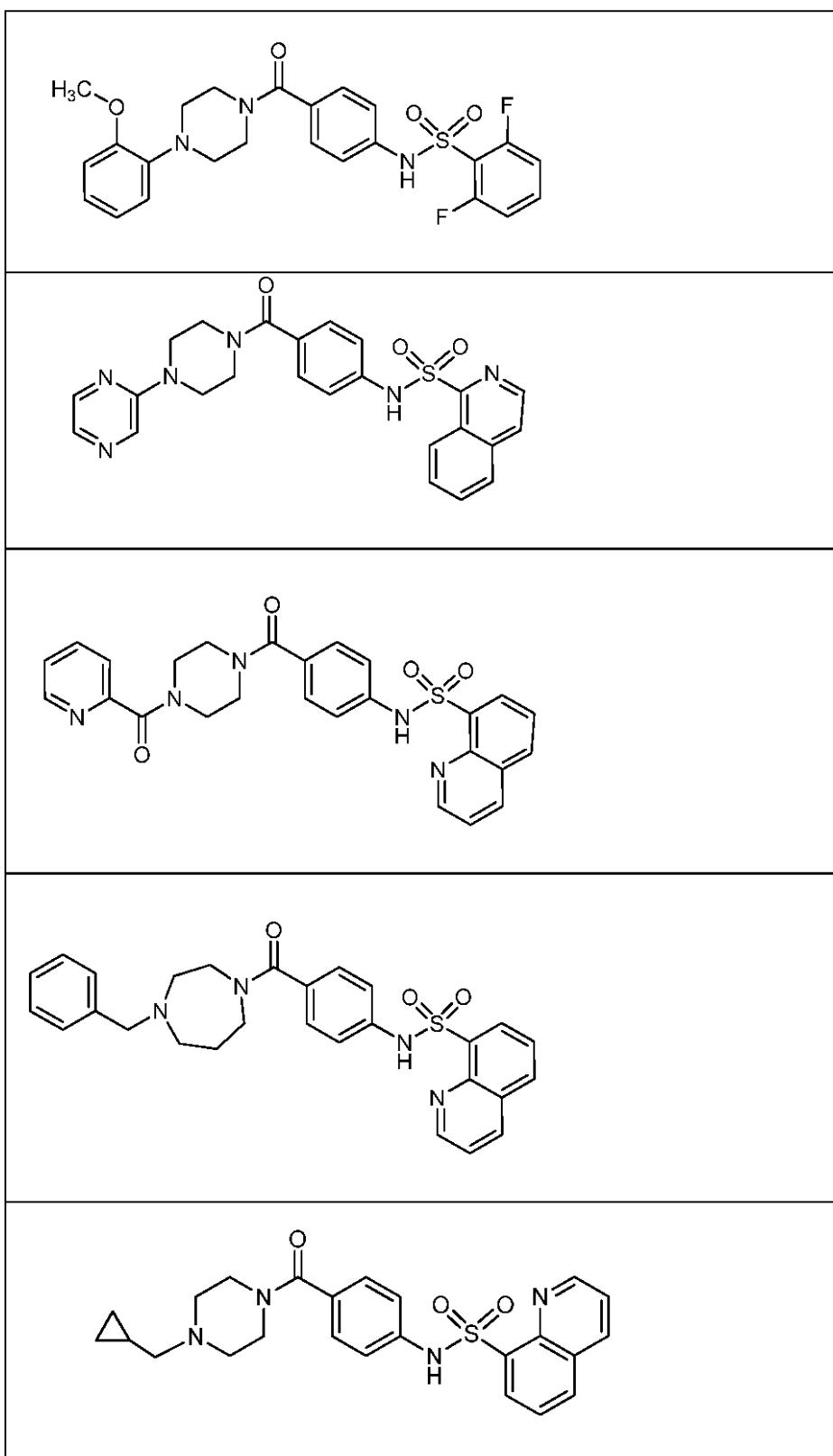
【請求項 2 5】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

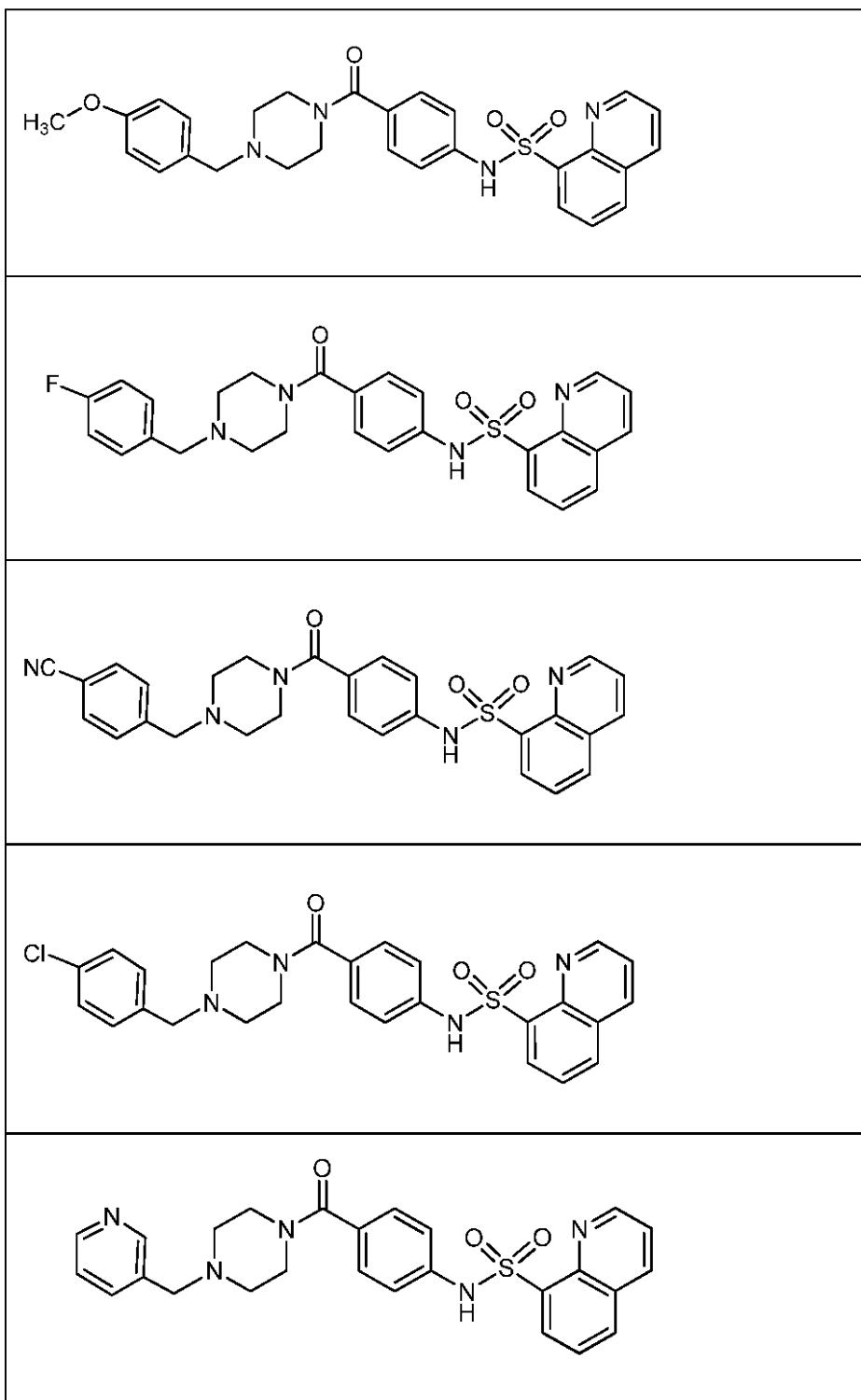
【表 5】



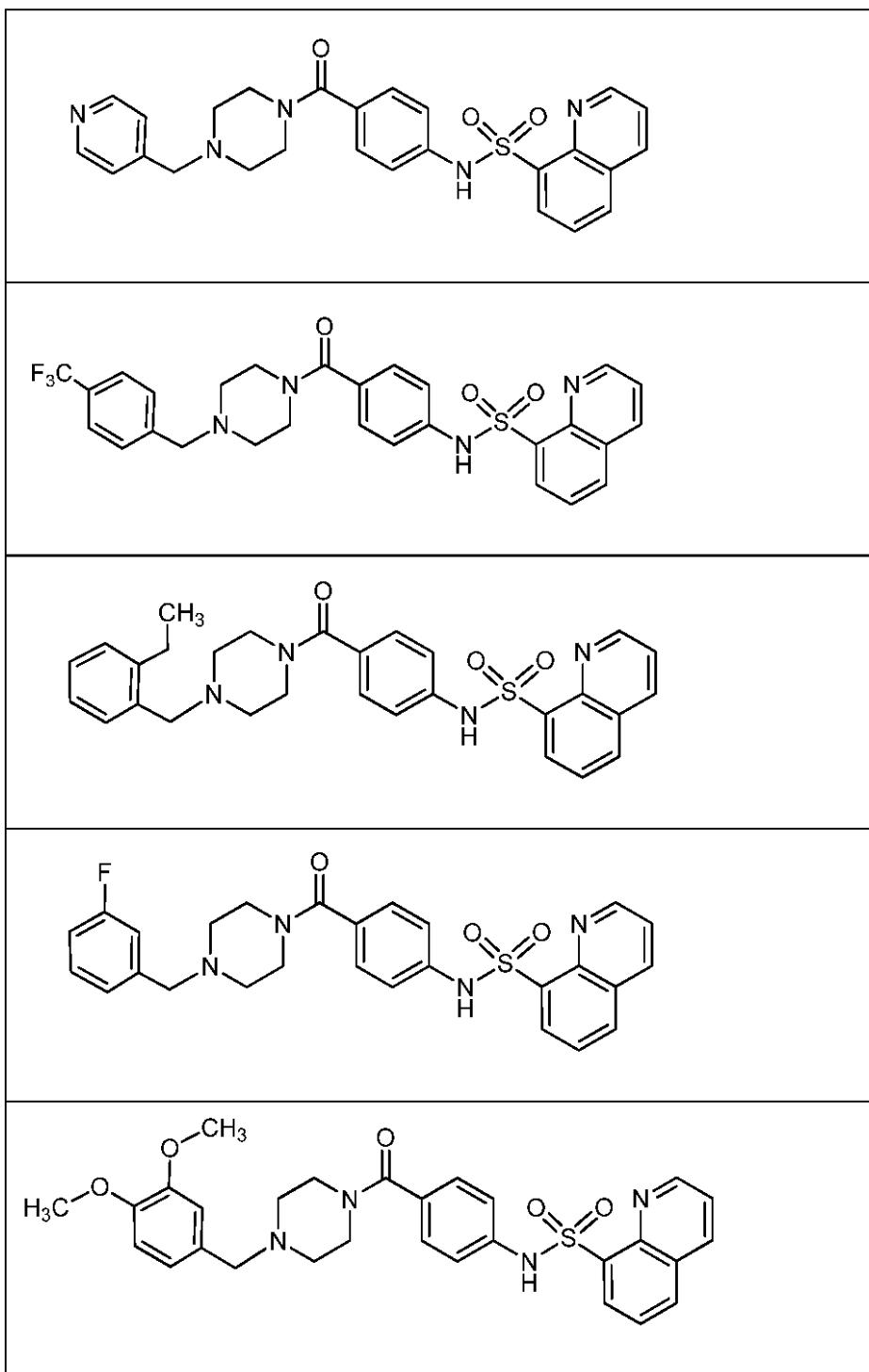
【表 6】



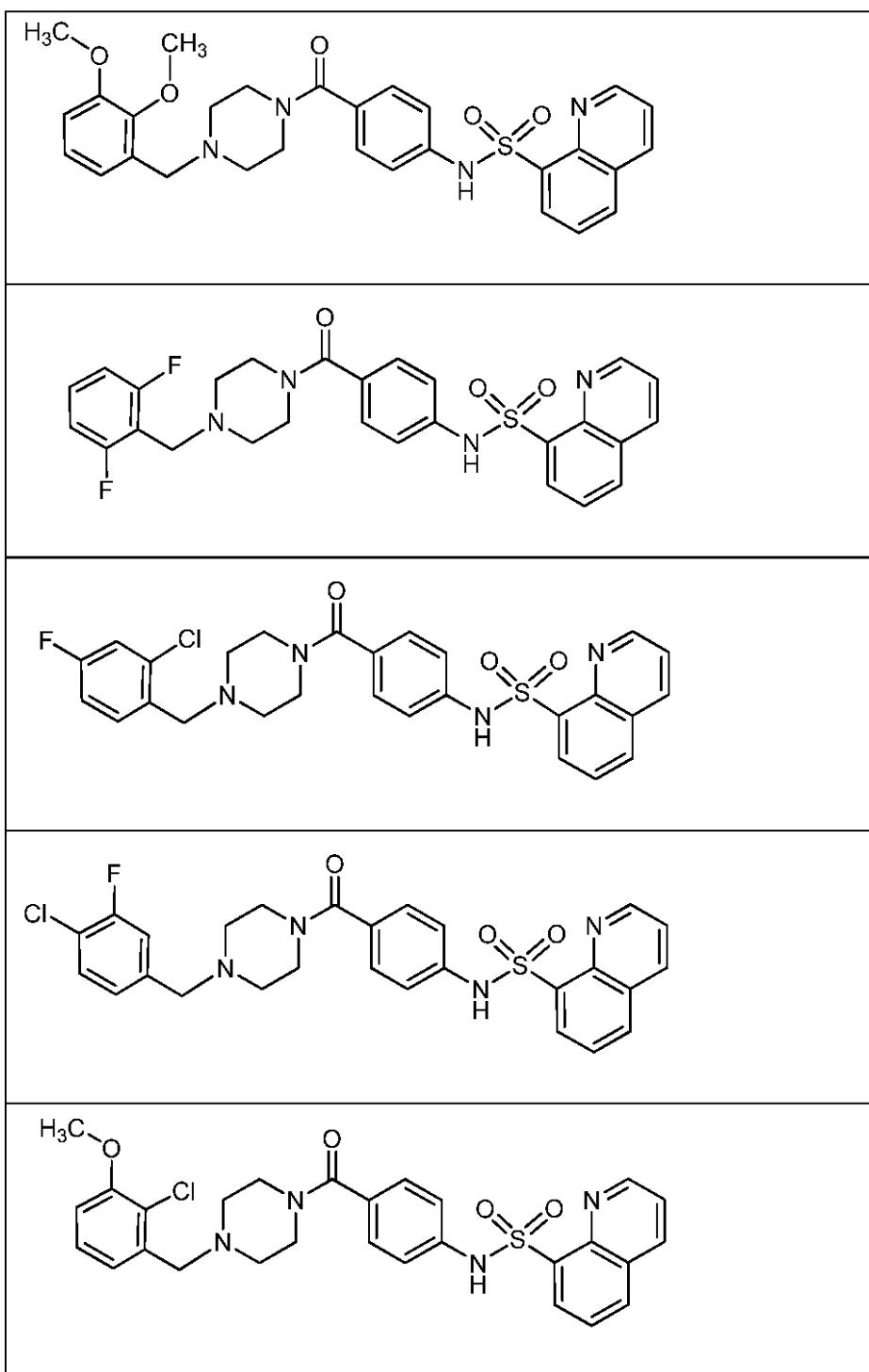
【表 7】



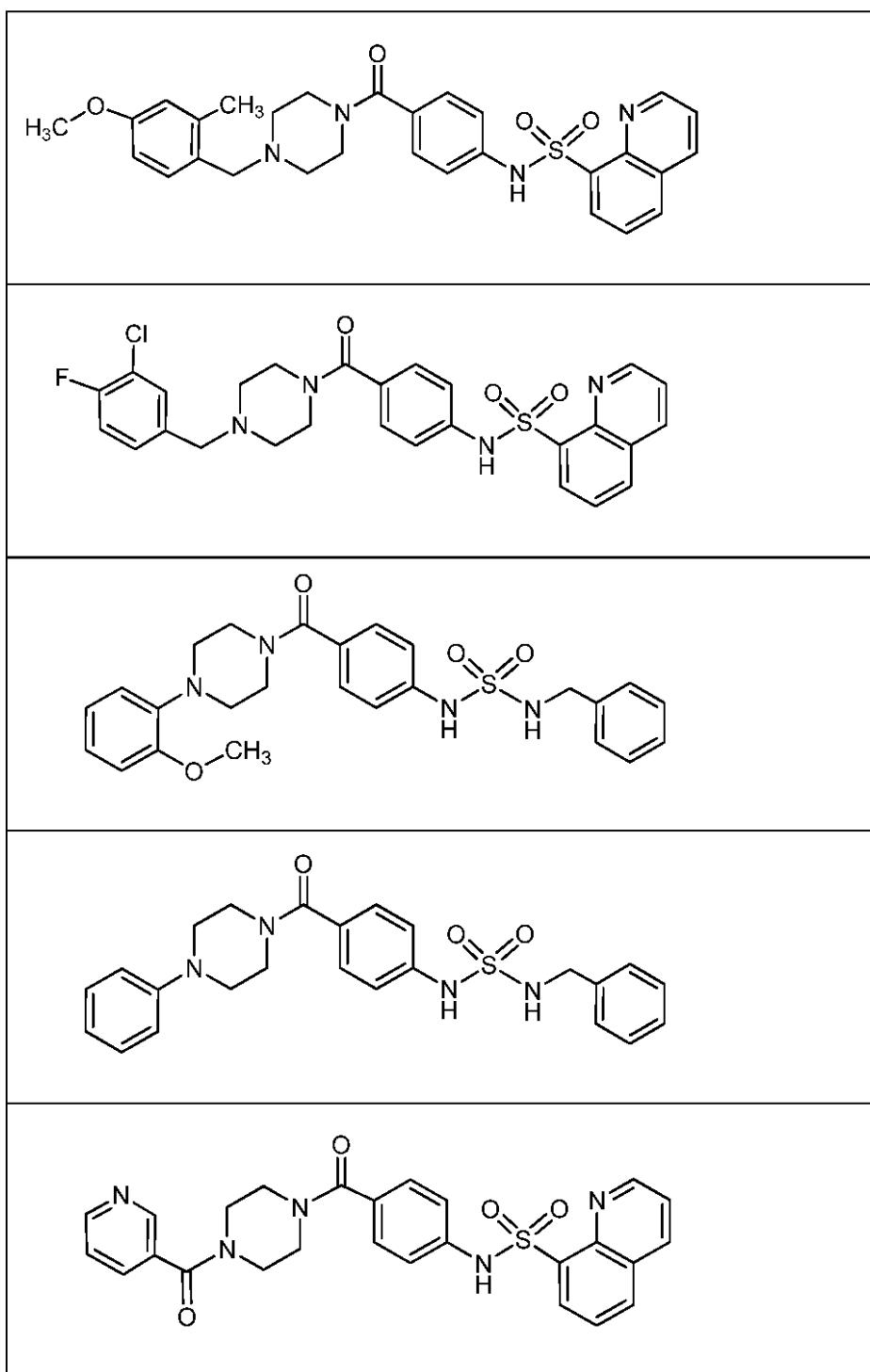
【表8】



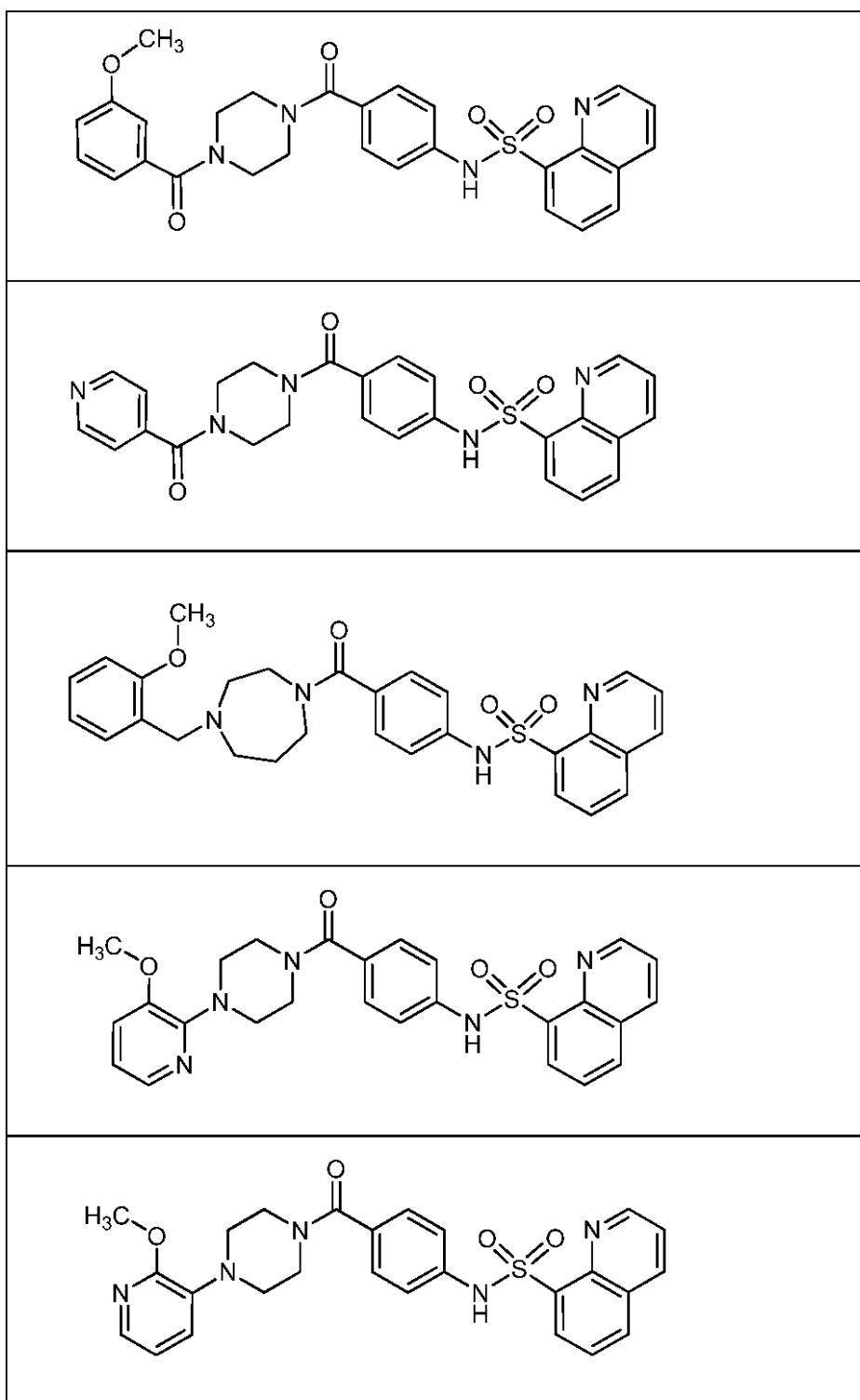
【表 9】



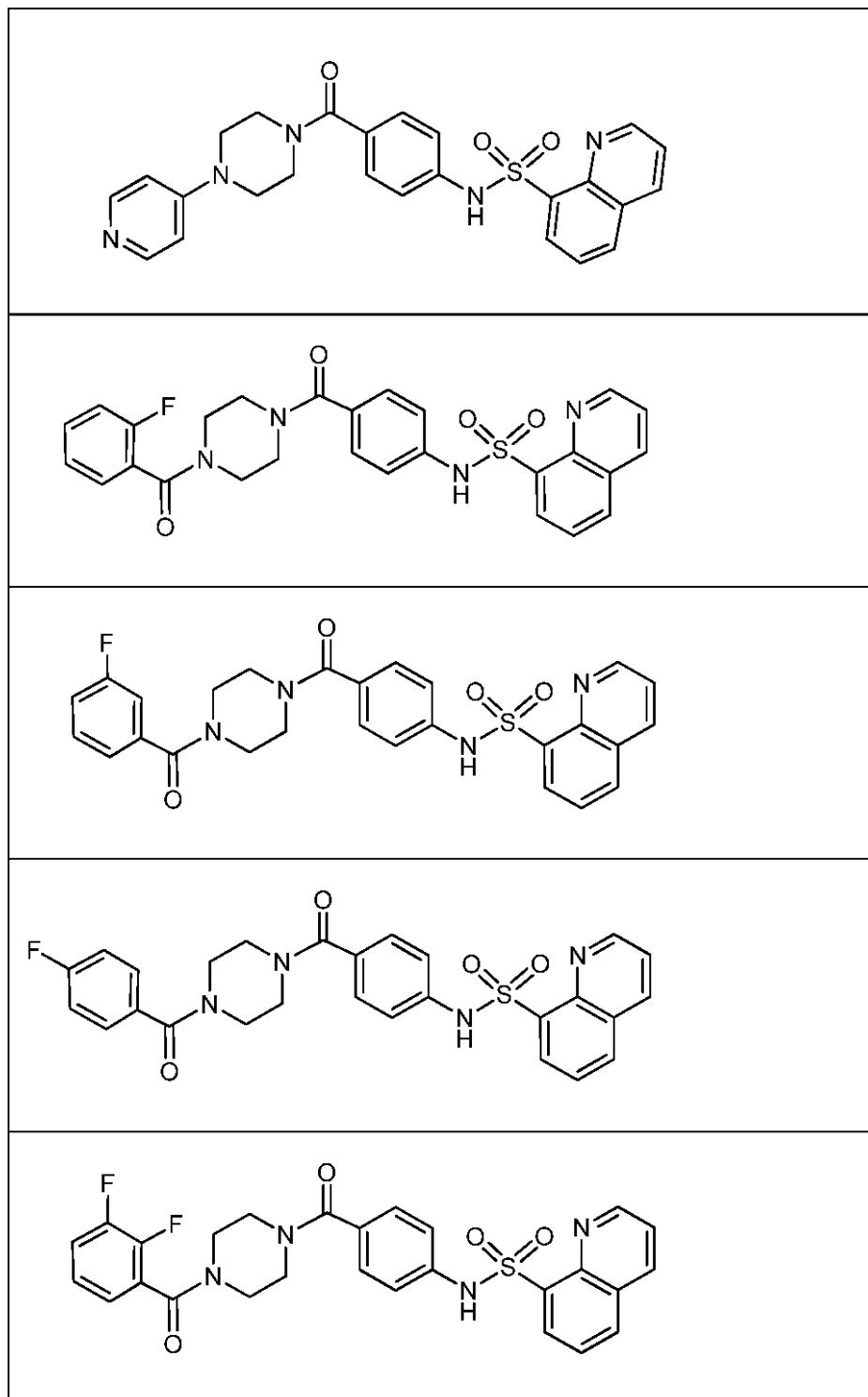
【表 10】



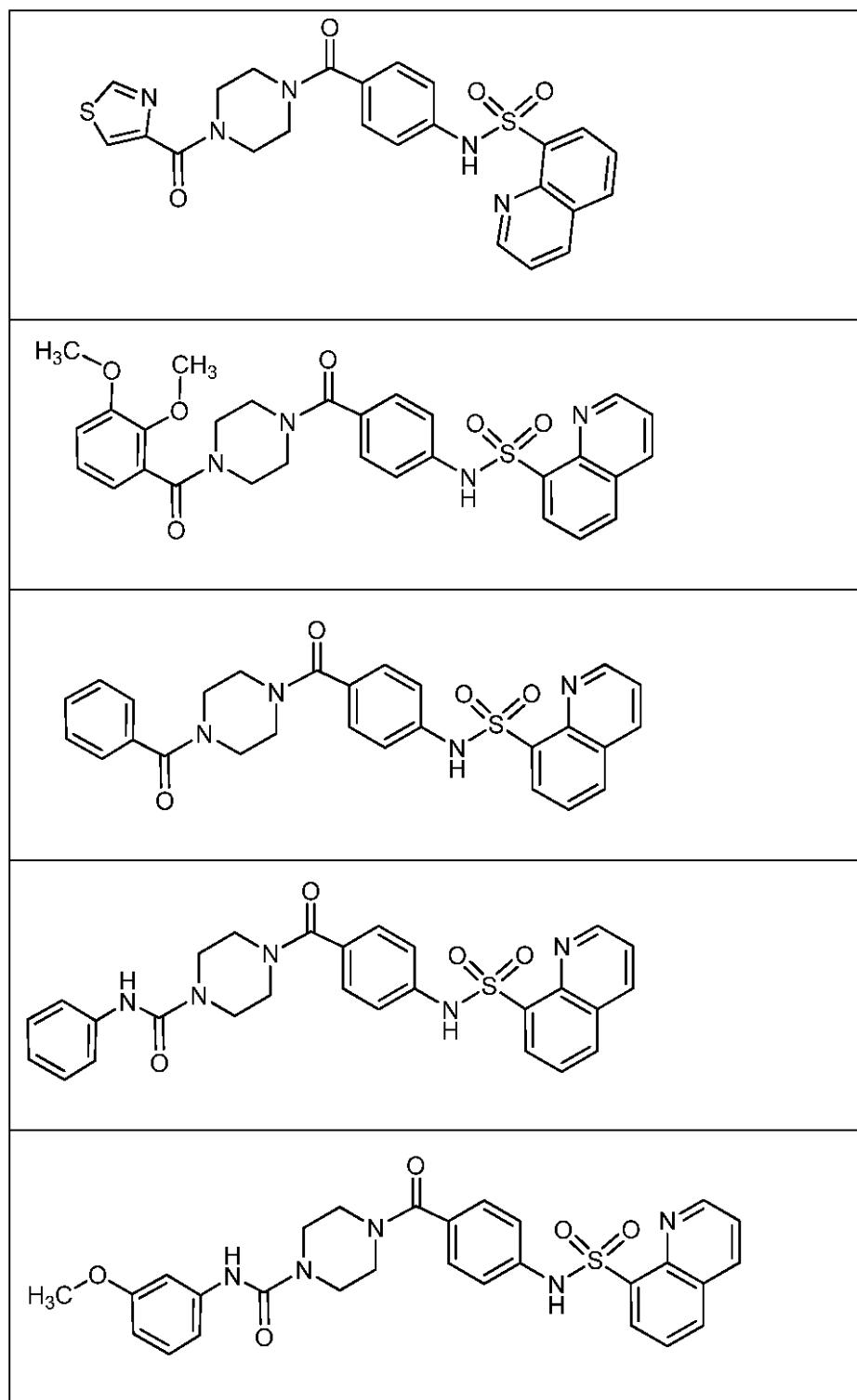
【表 1 1】



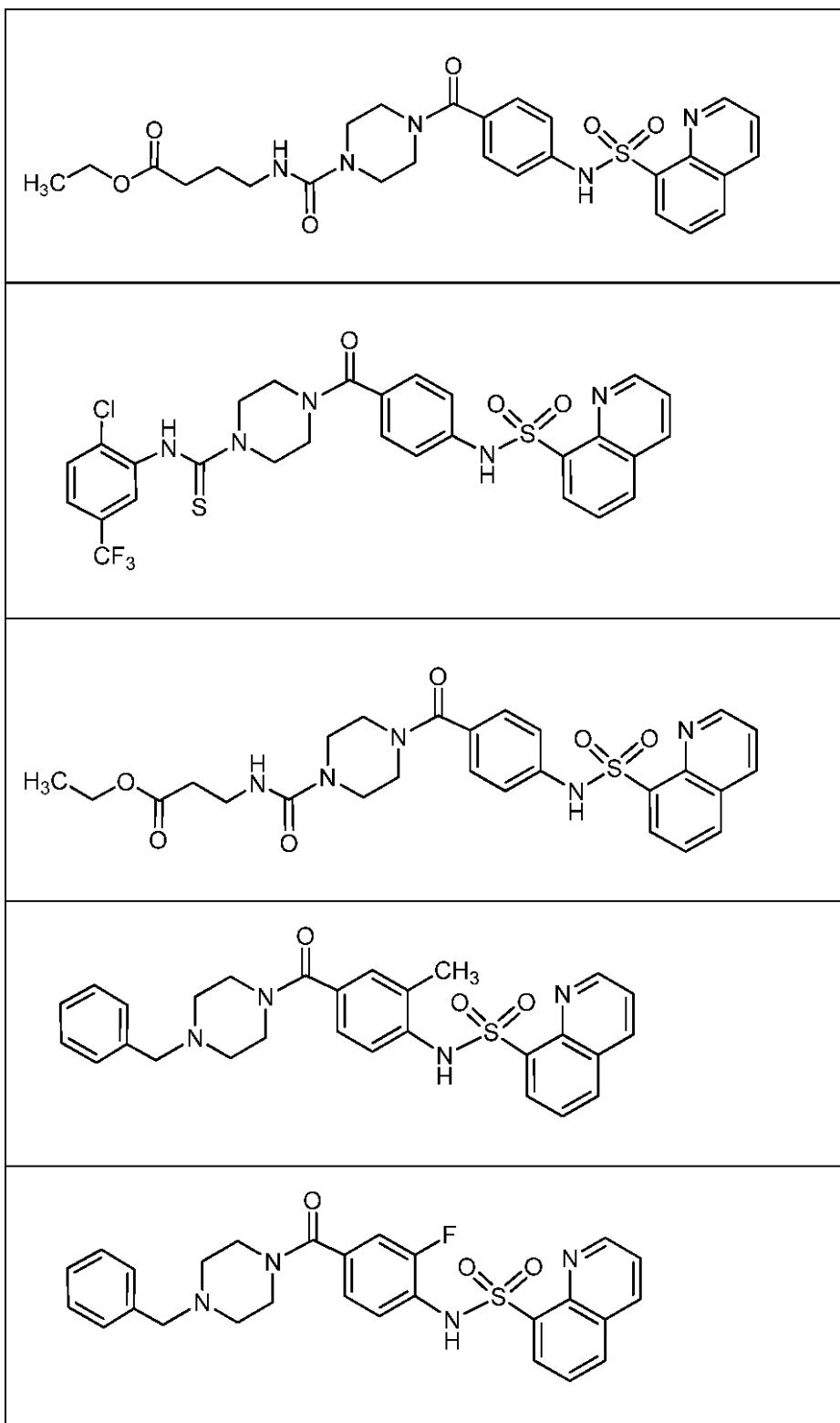
【表12】



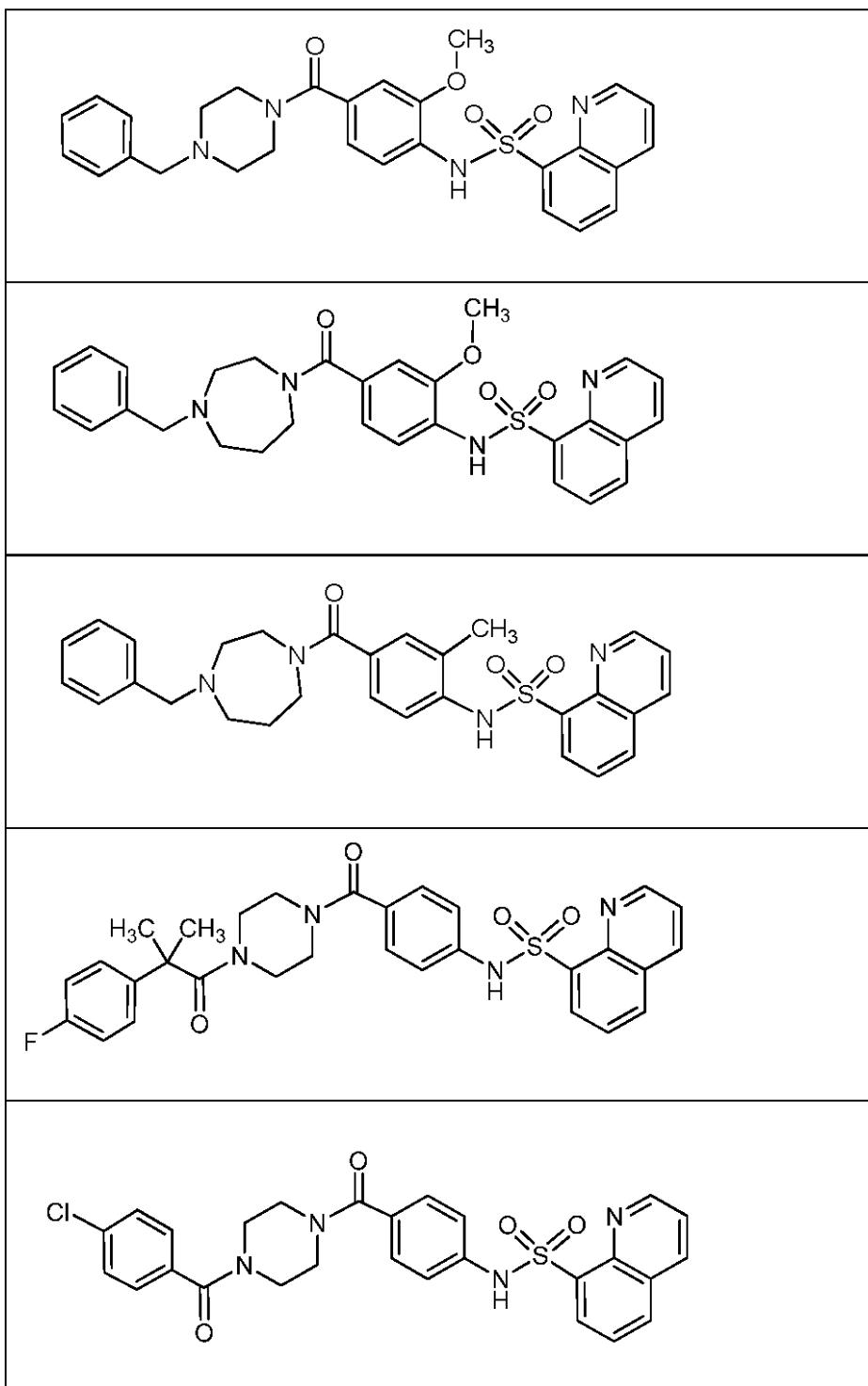
【表 1 3】



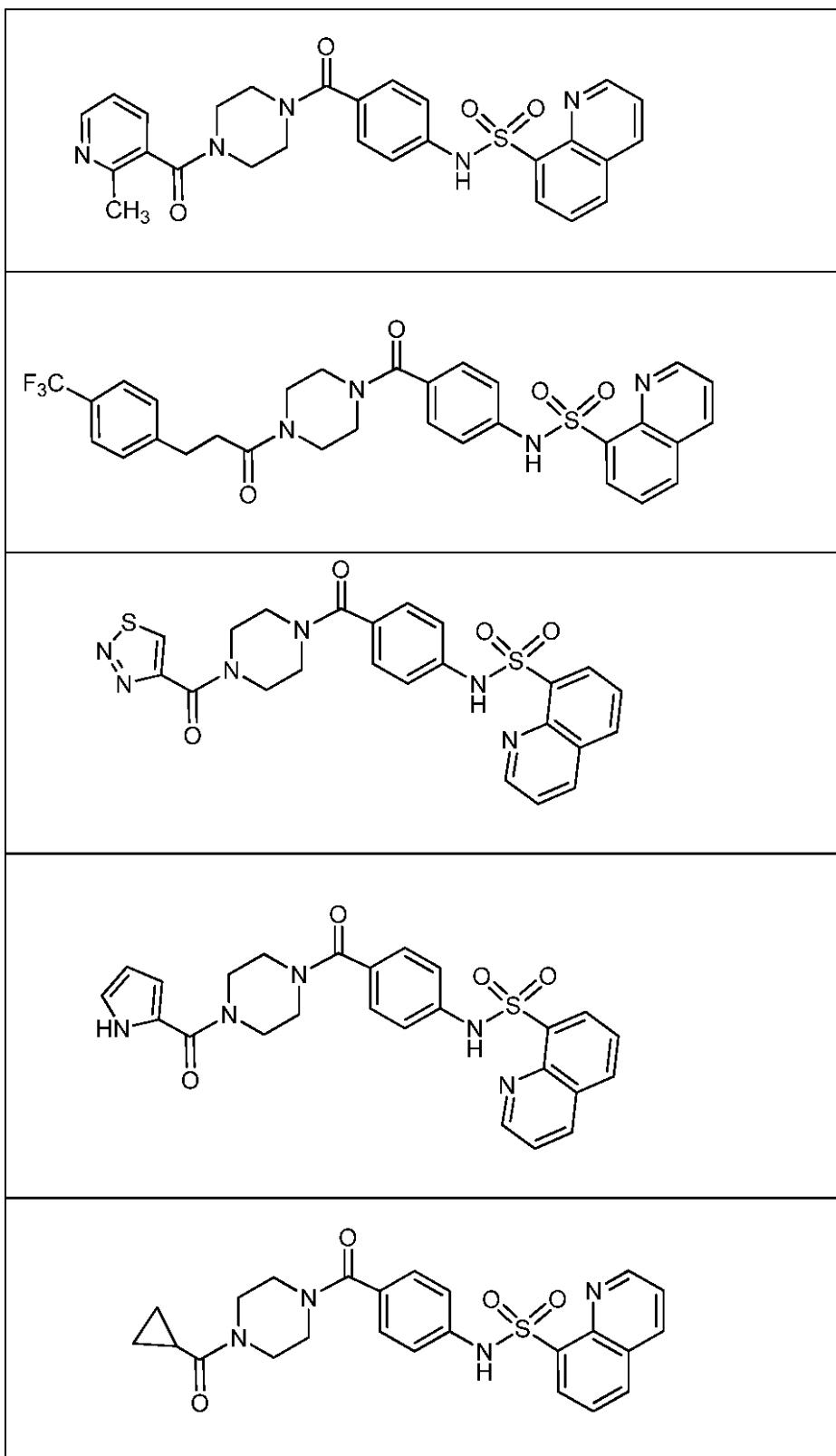
【表14】



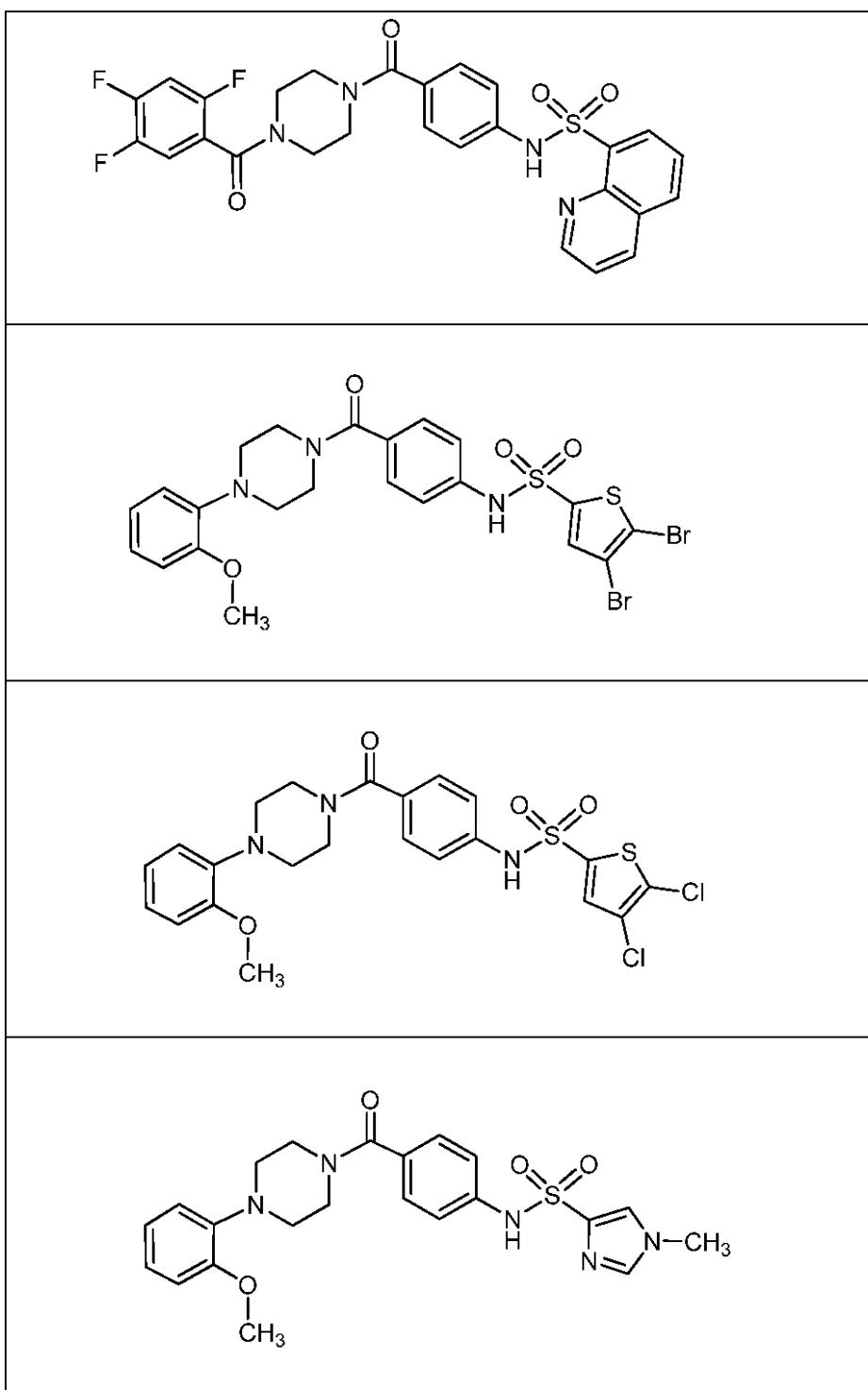
【表15】



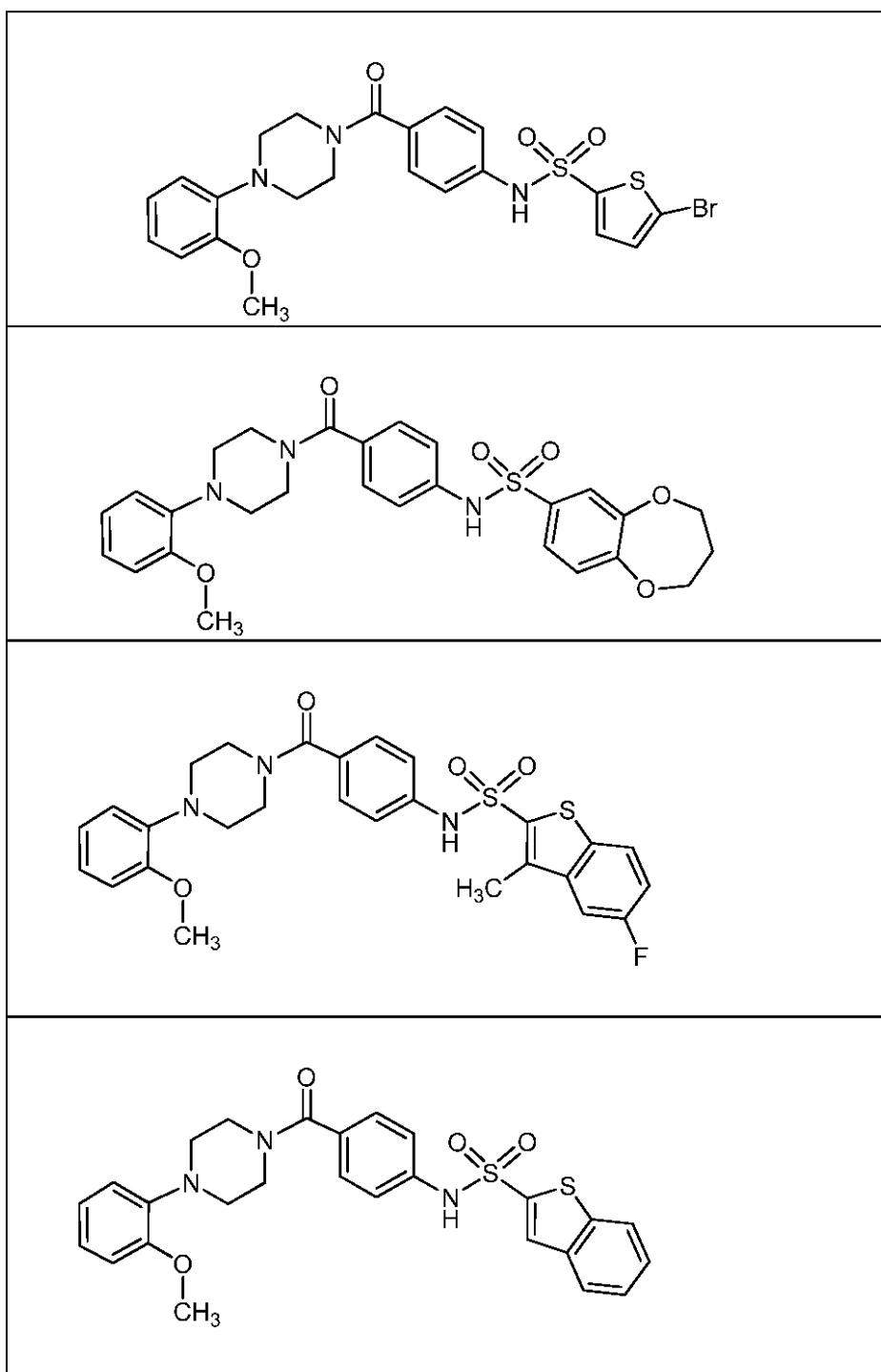
【表 1 6 】



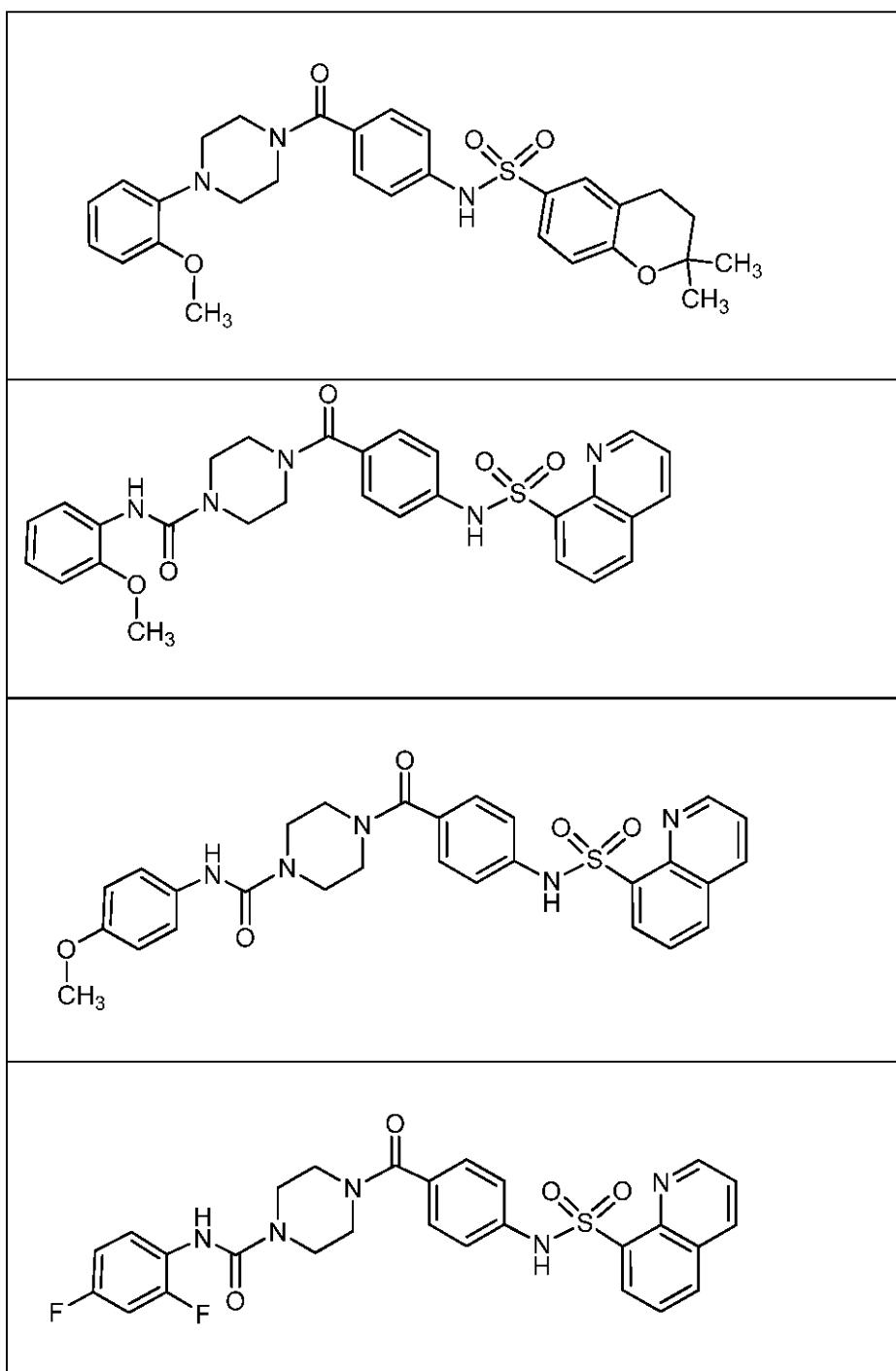
【表 17】



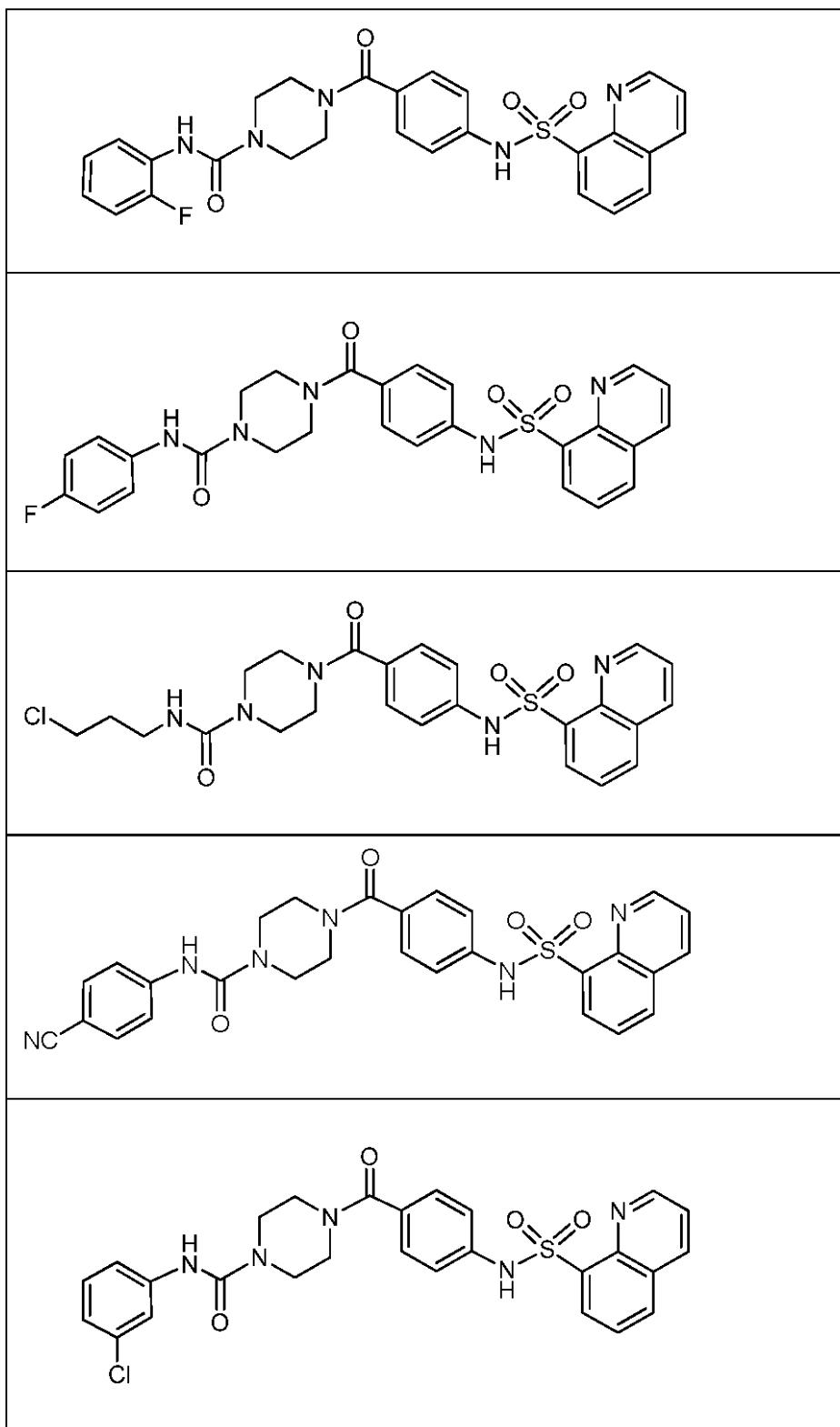
【表 18】



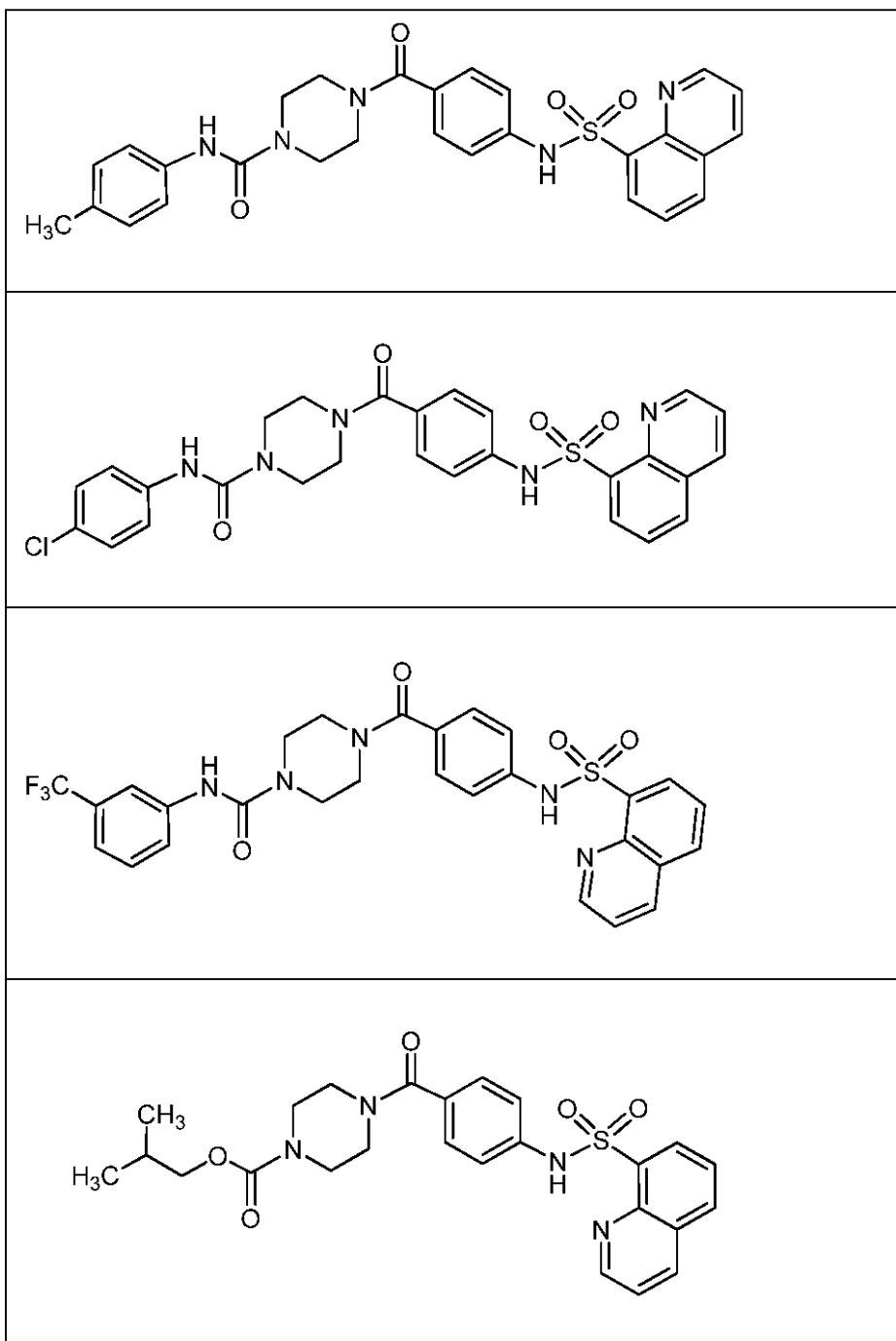
【表 1 9 】



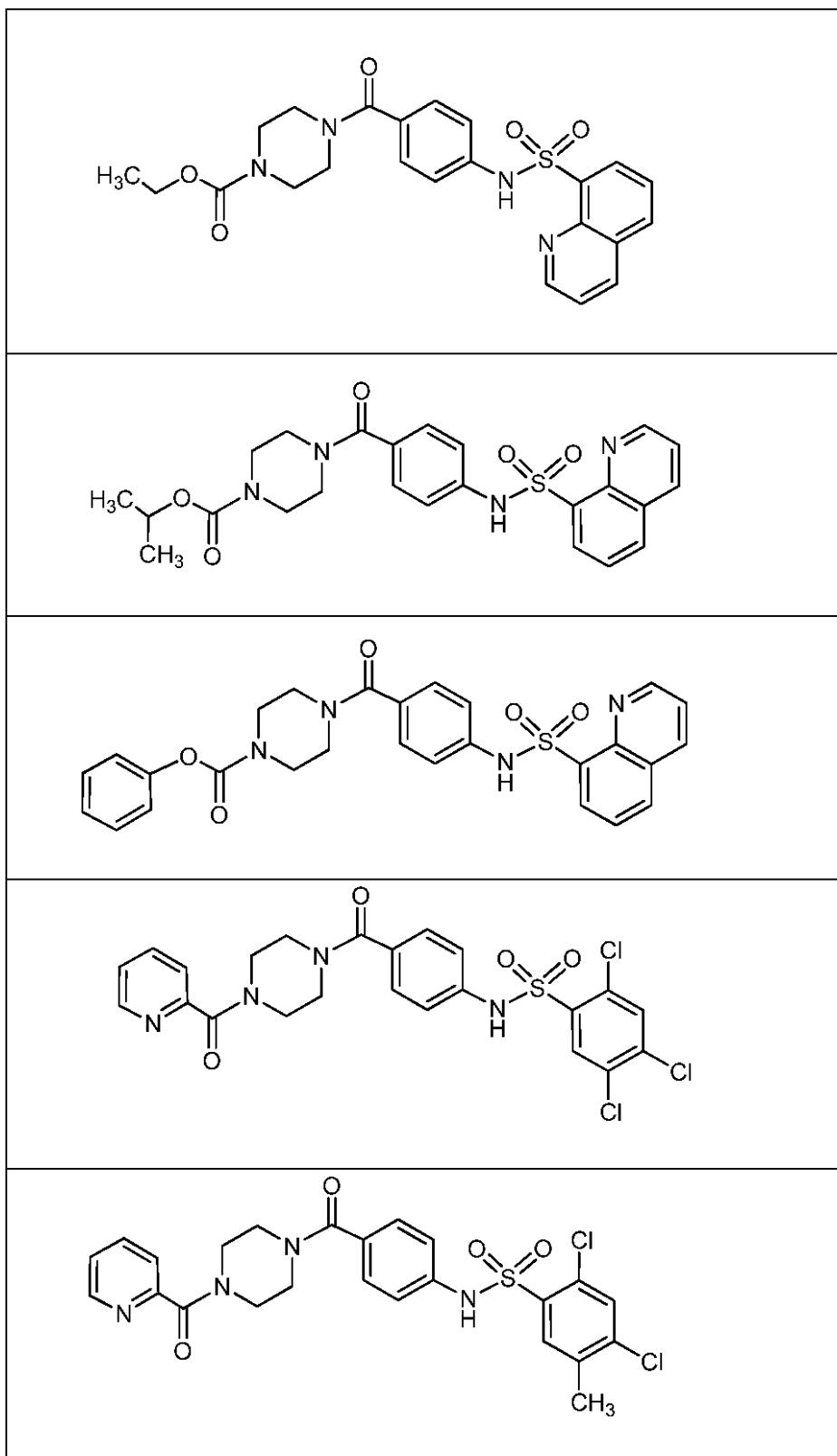
【表20】



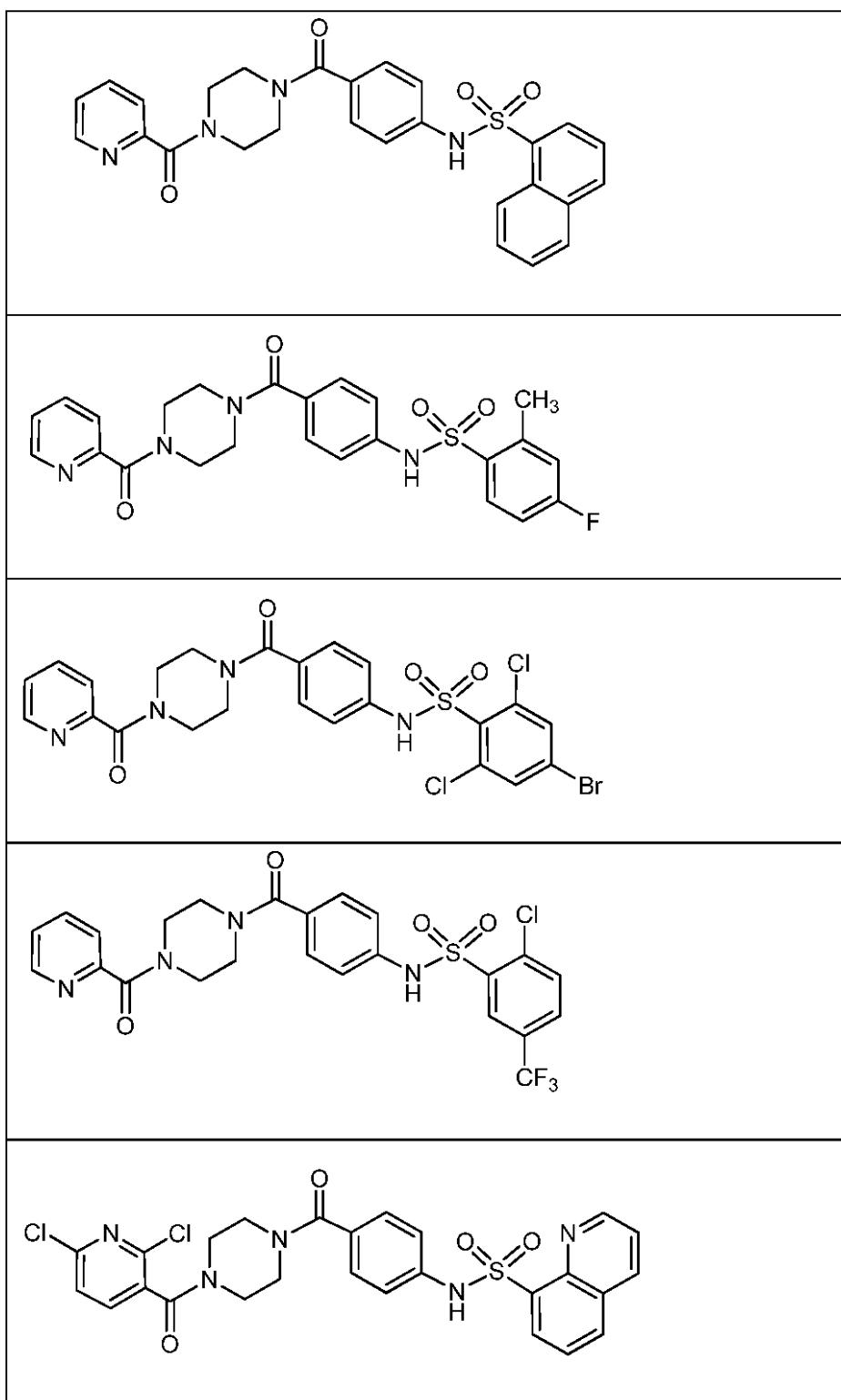
【表 2 1】



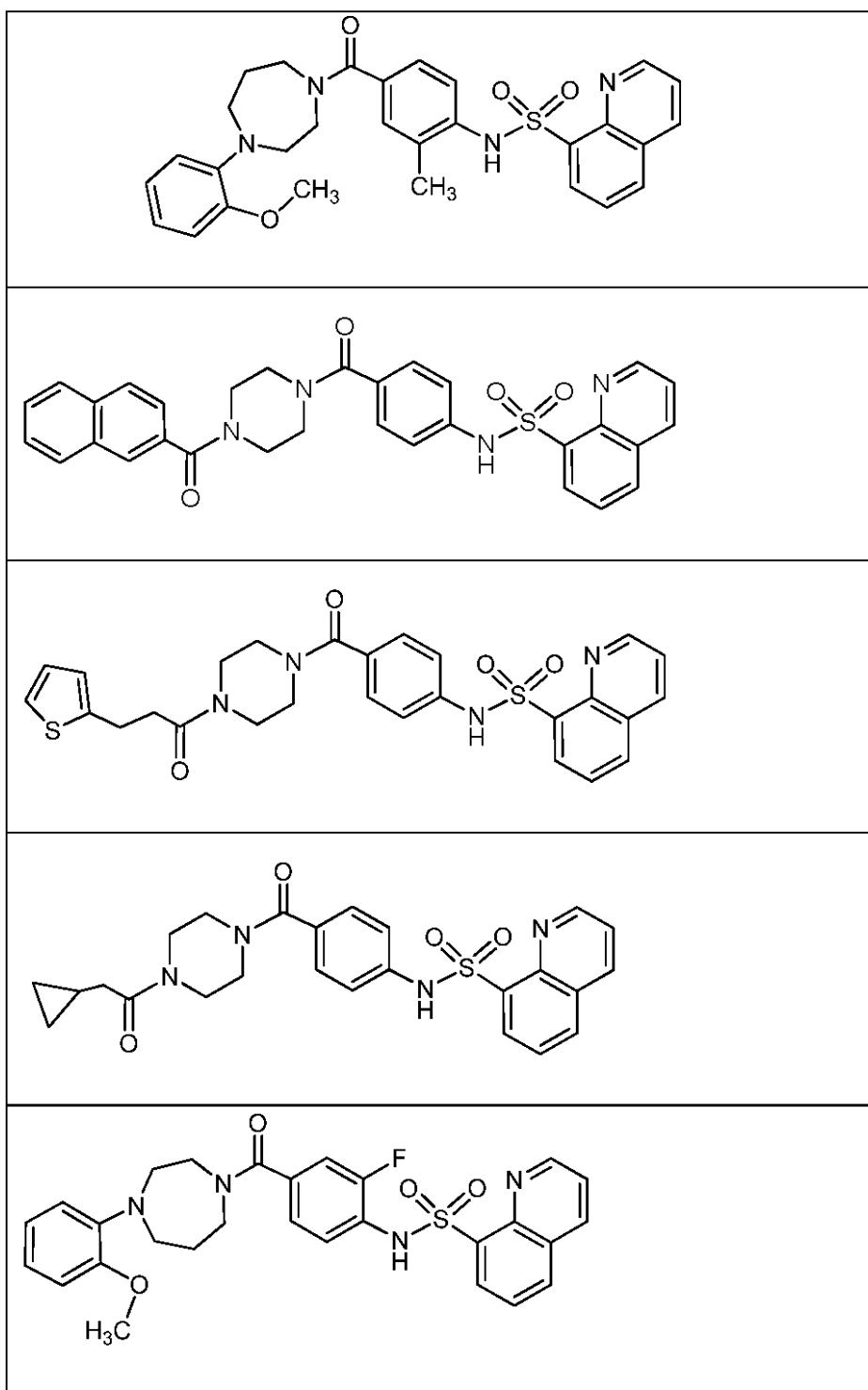
【表 2 2】



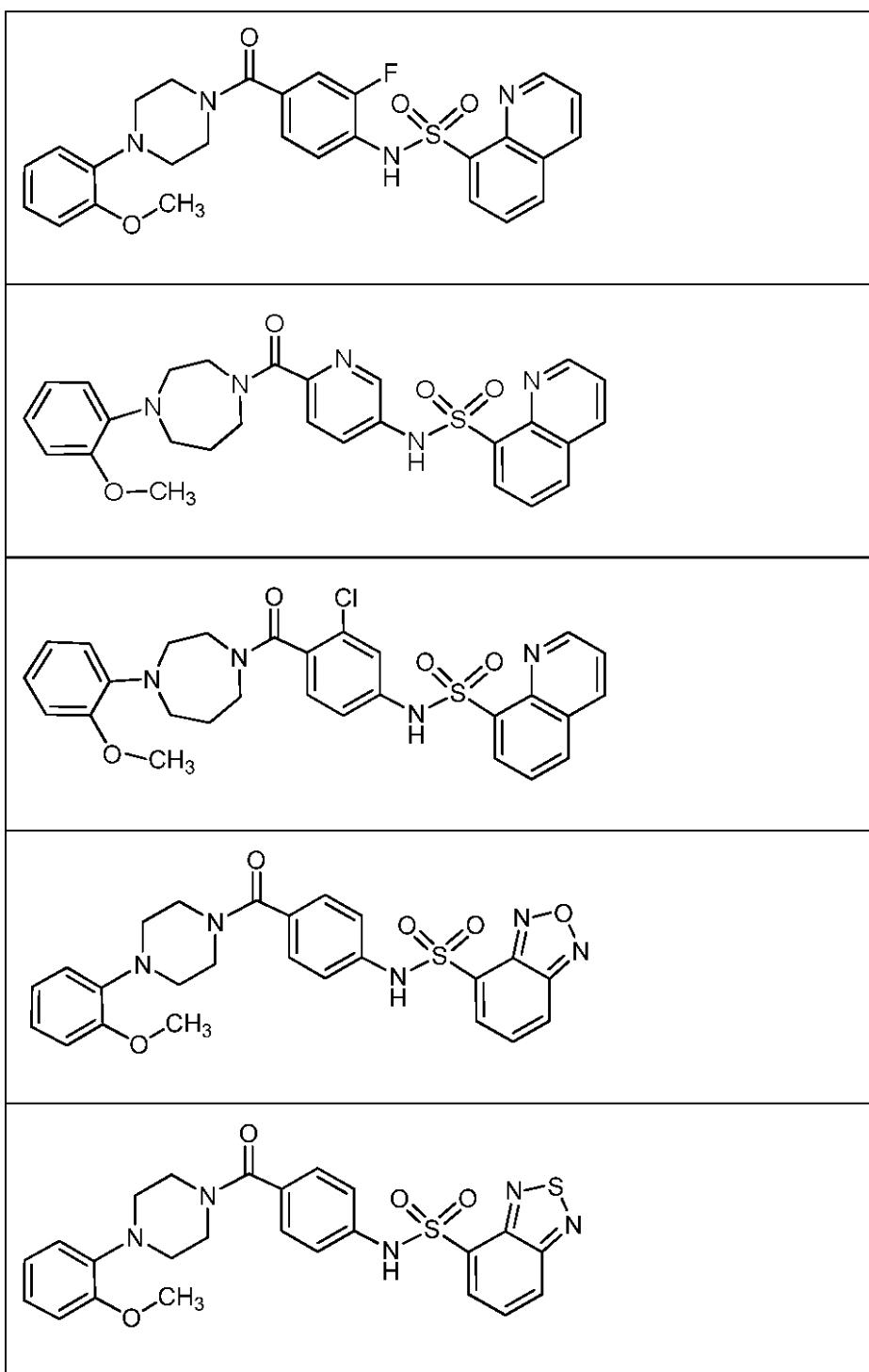
【表 2 3】



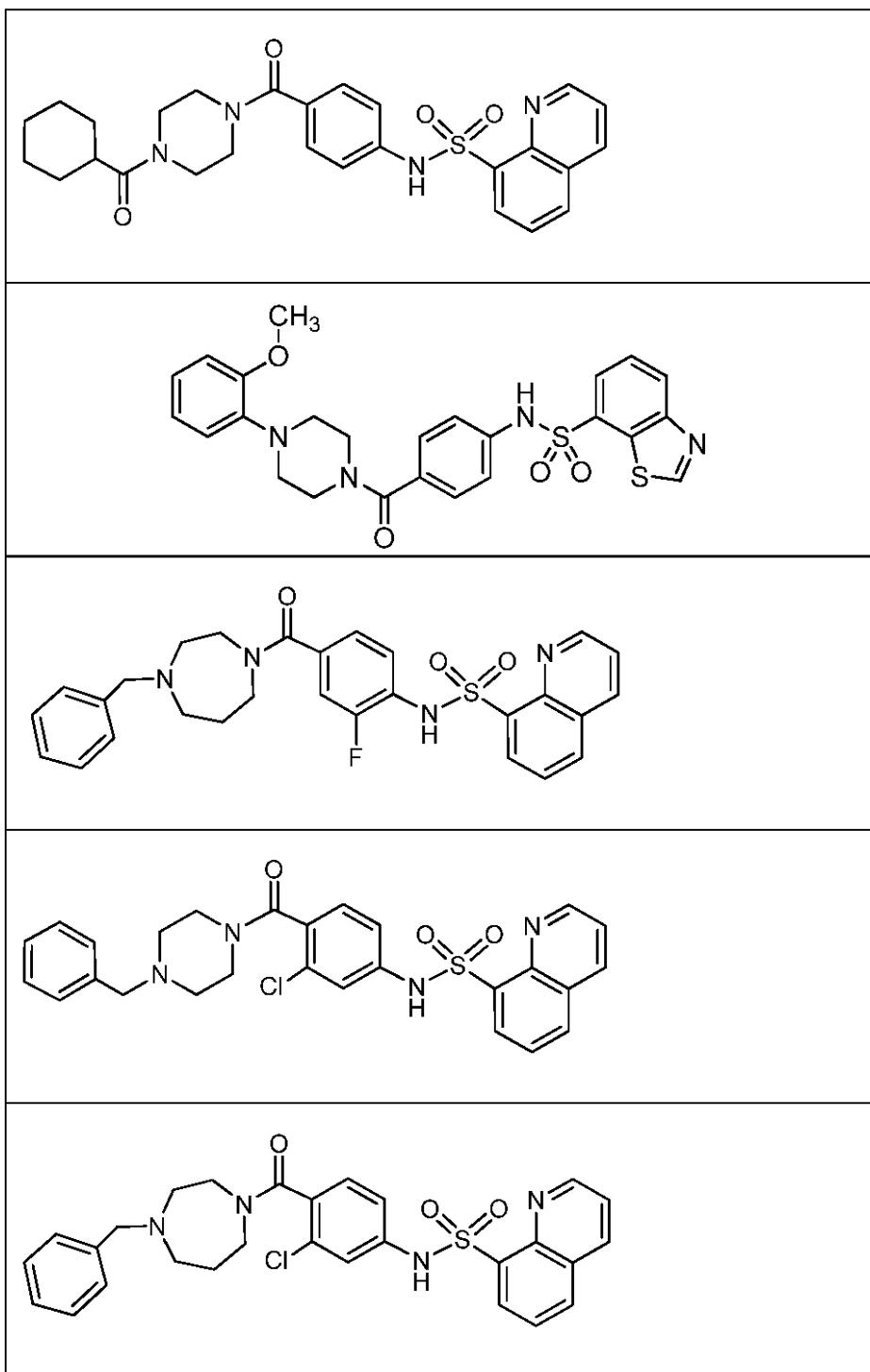
【表 2 4】



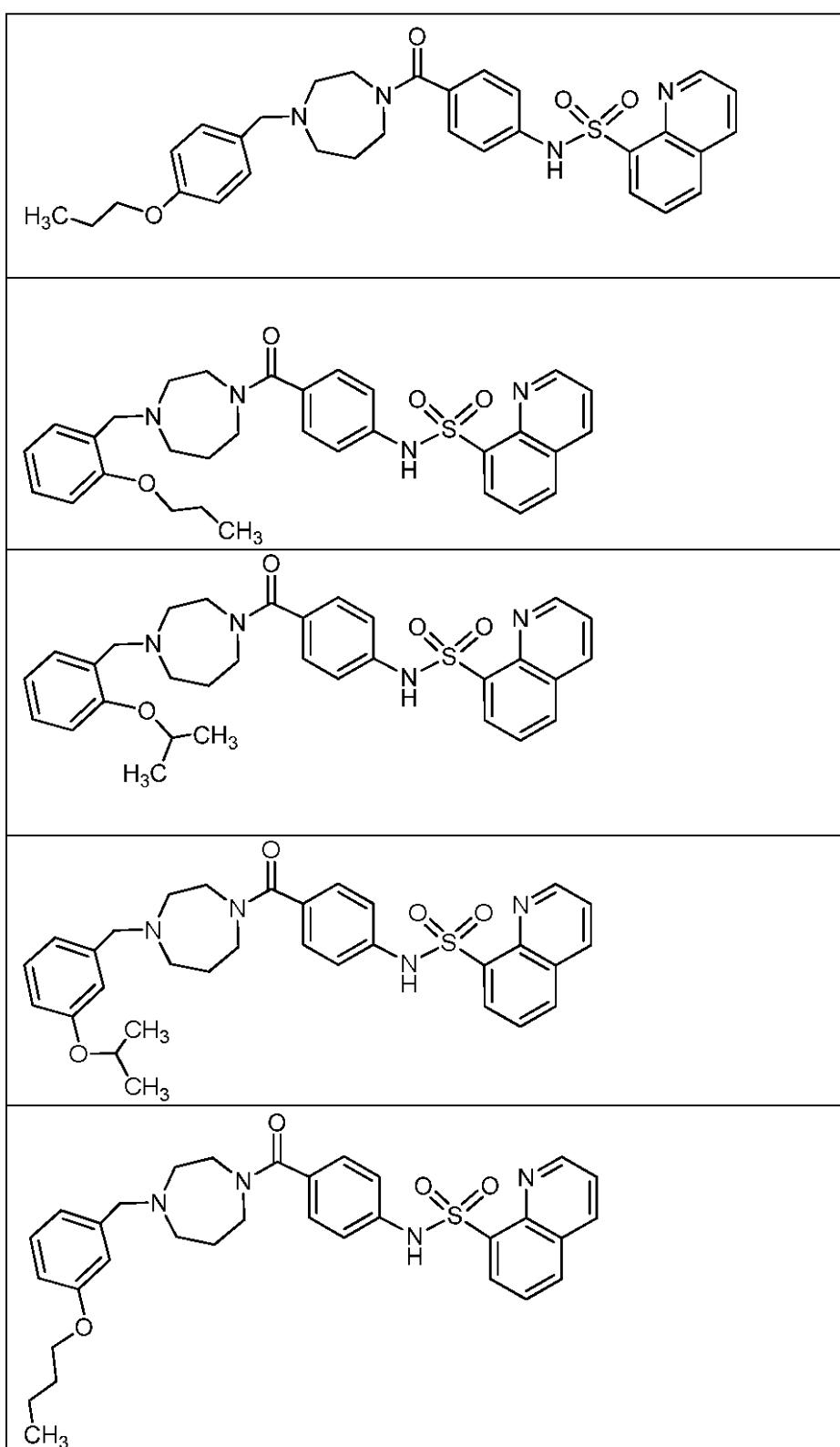
【表 2 5】



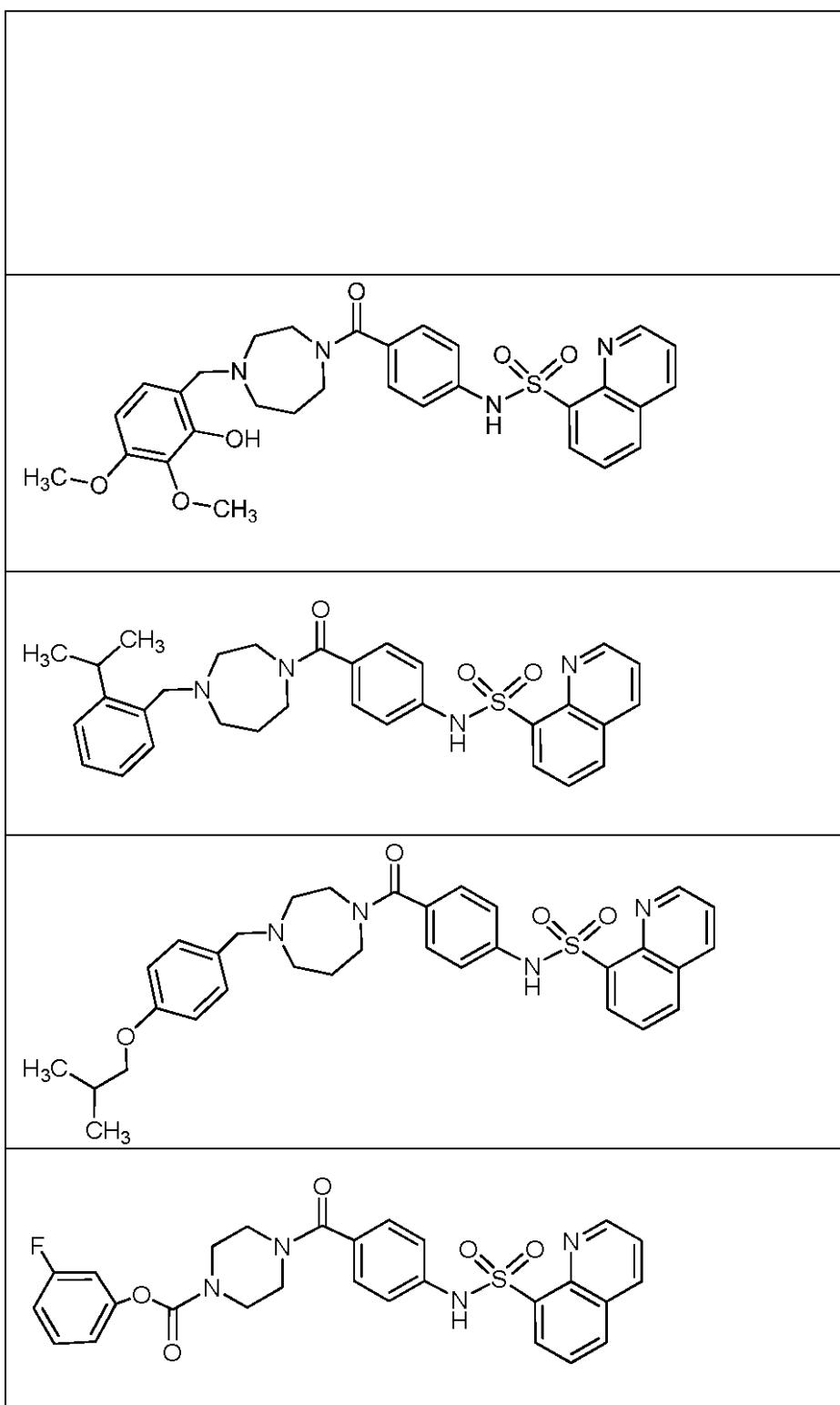
【表 2 6 】



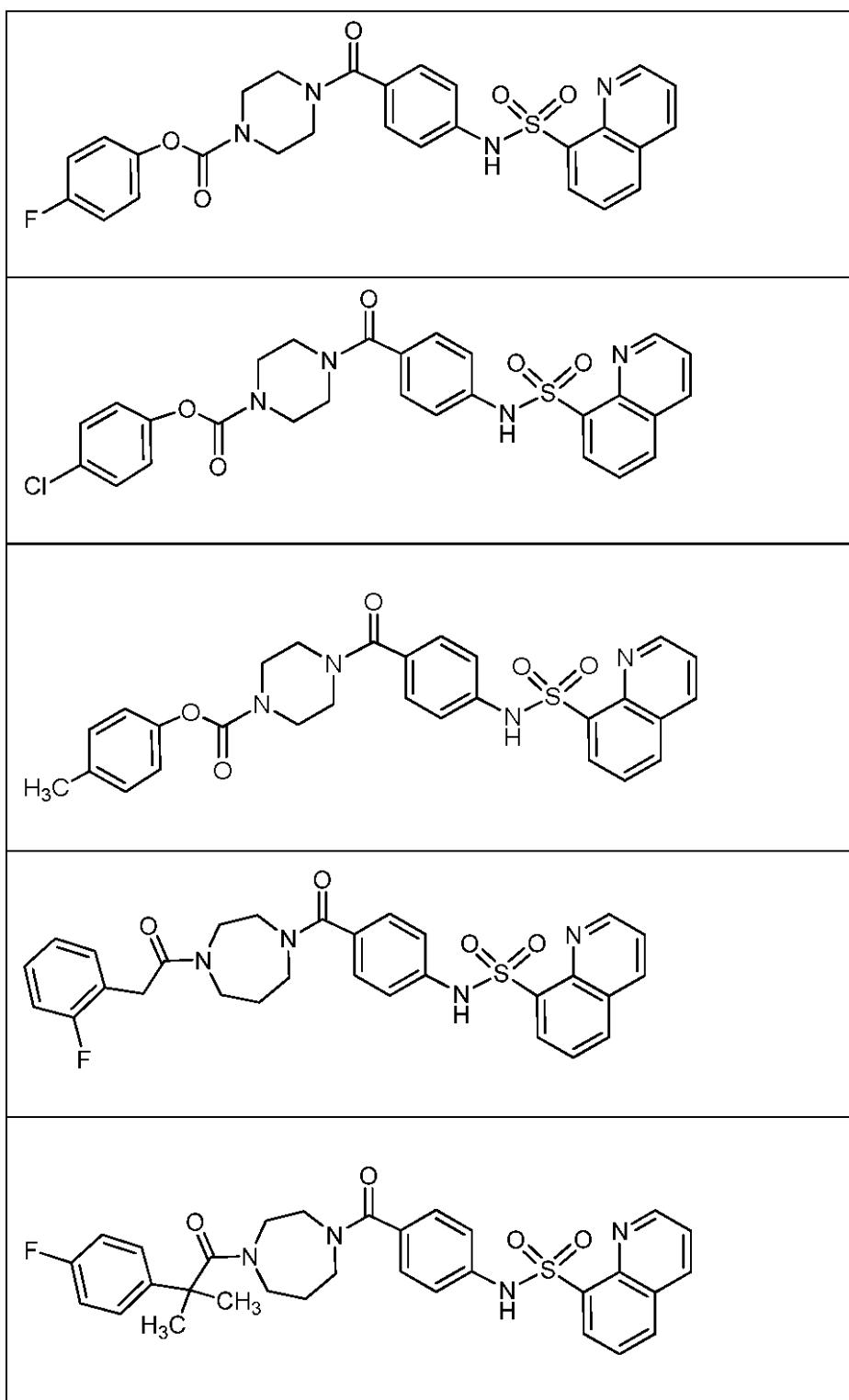
【表 2 7】



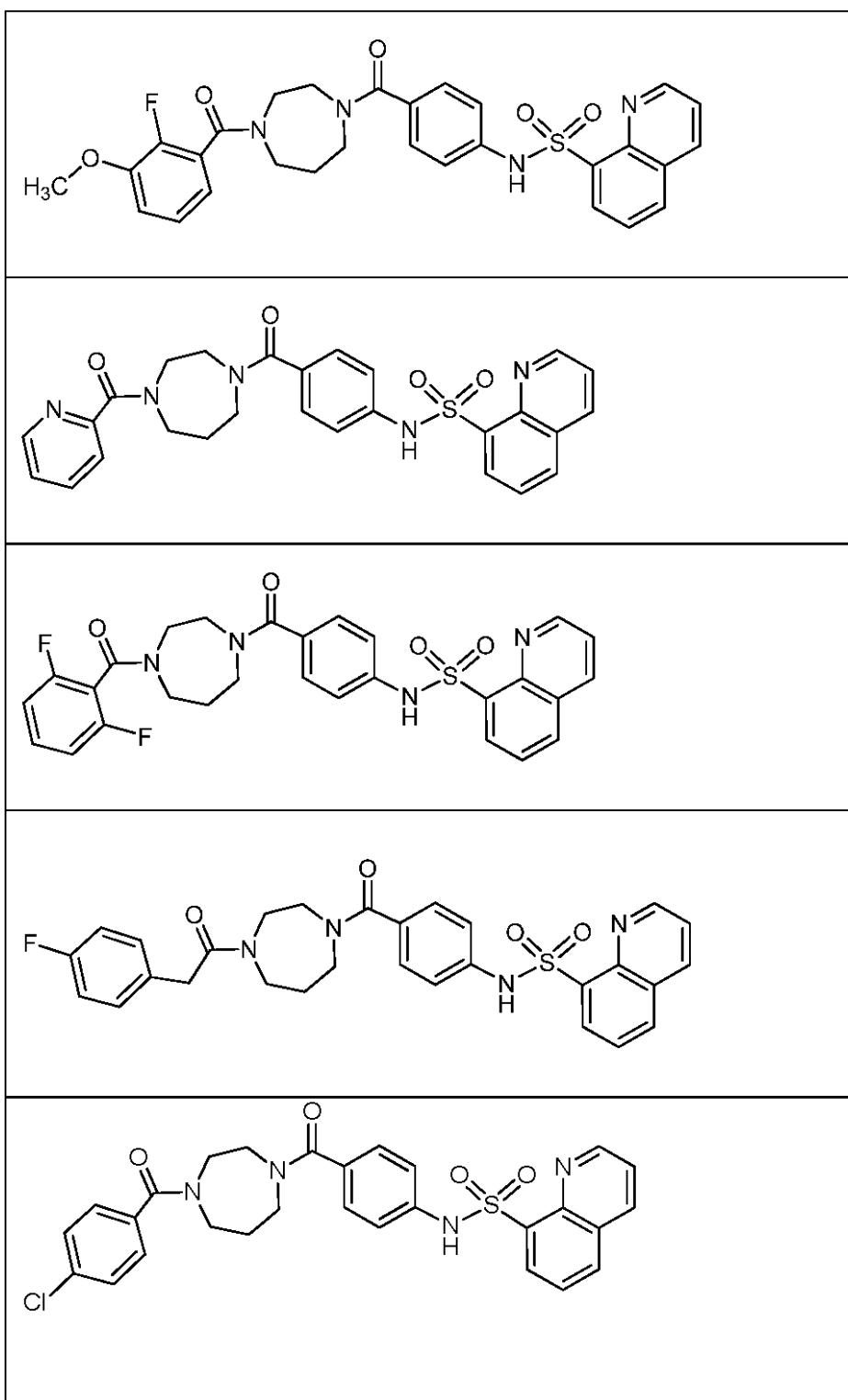
【表 2 8】



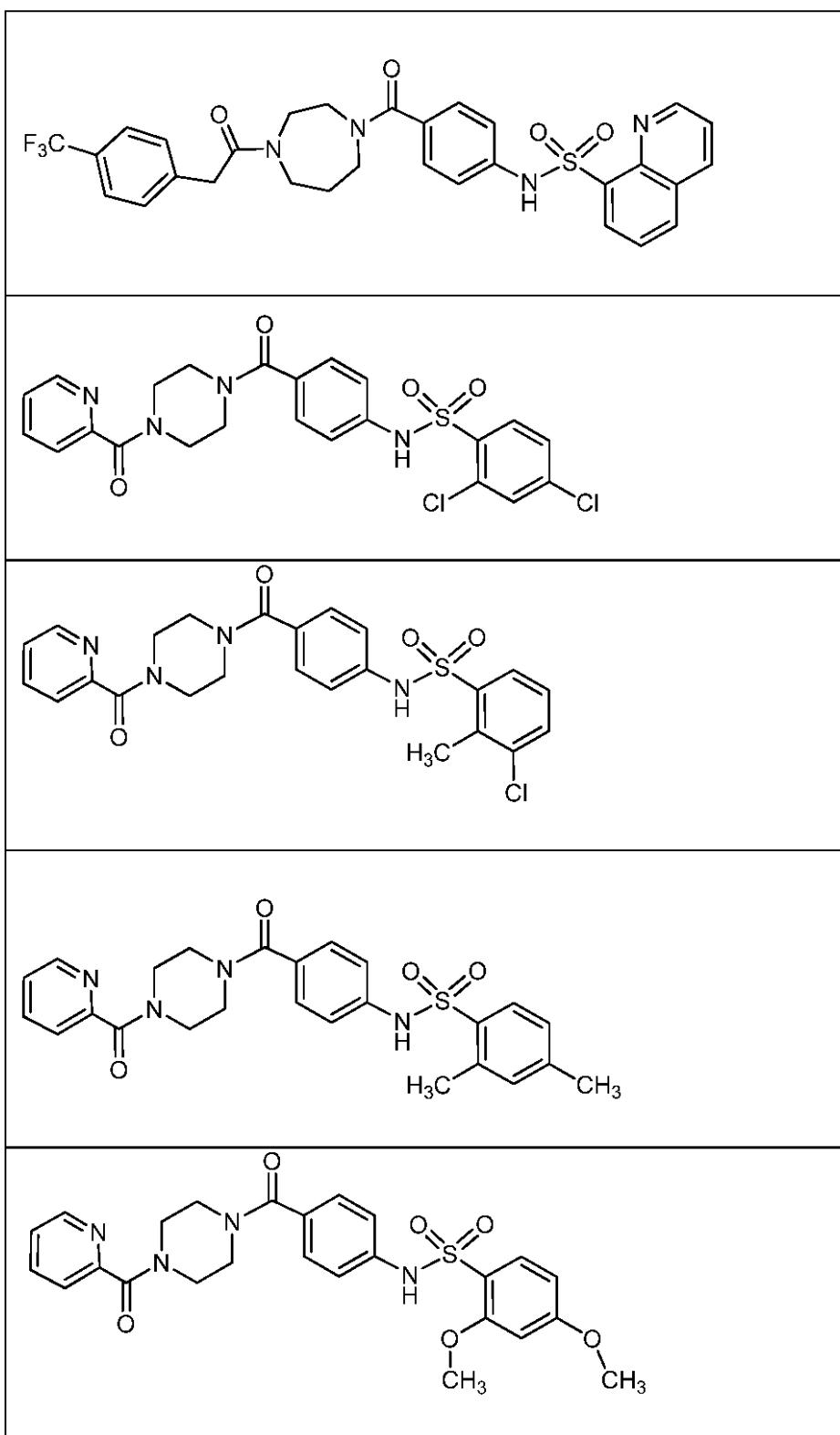
【表 2 9】



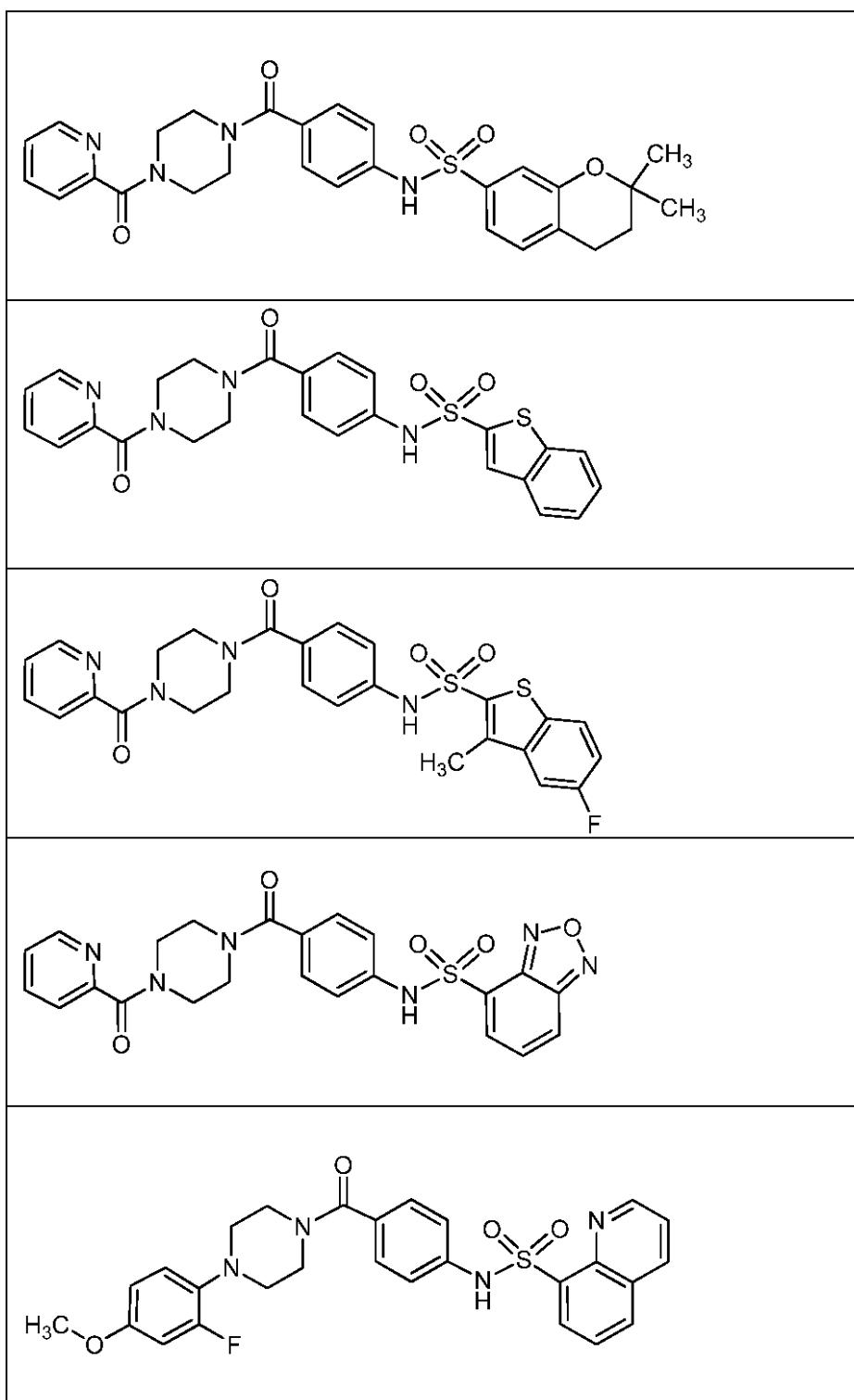
【表30】



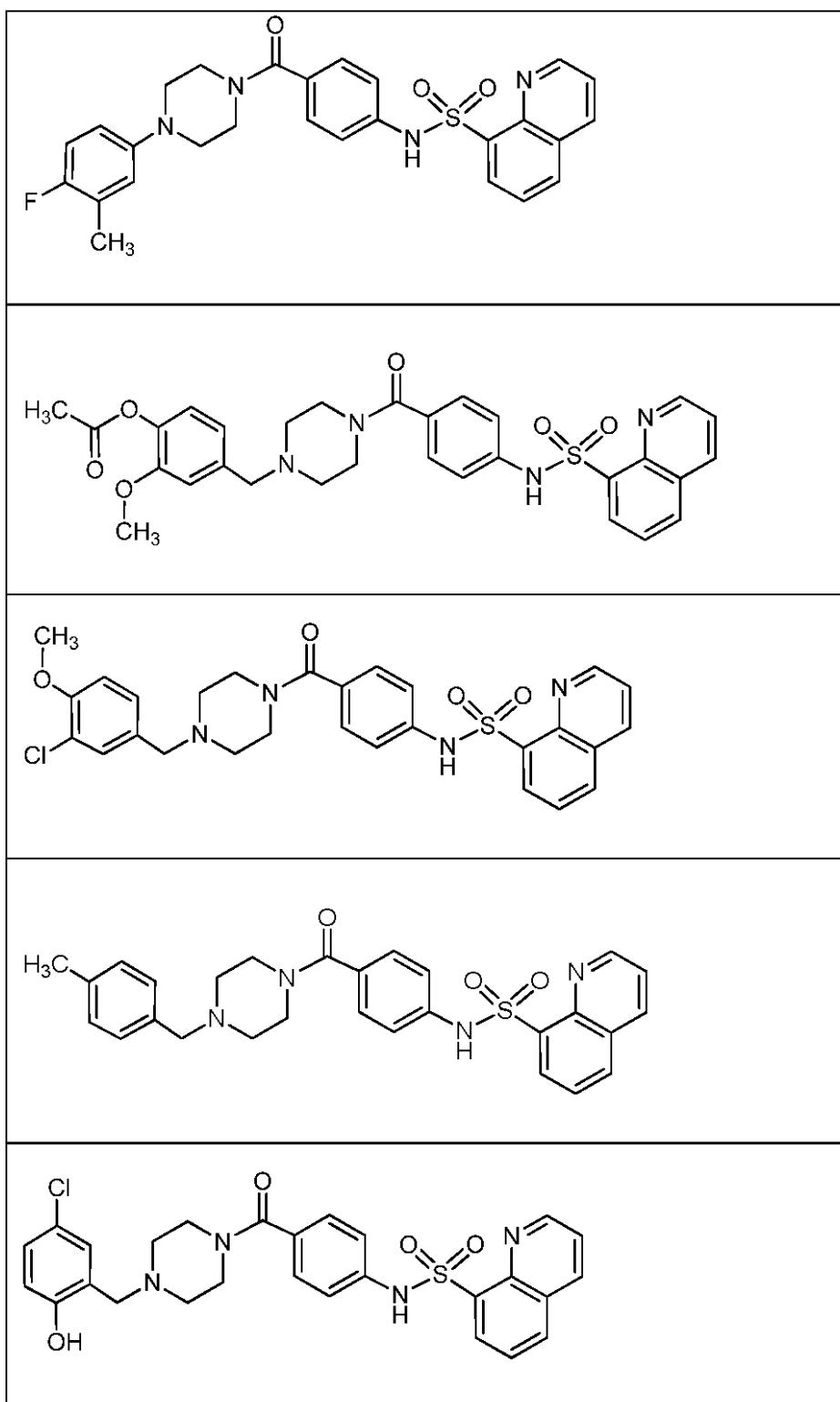
【表 3 1】



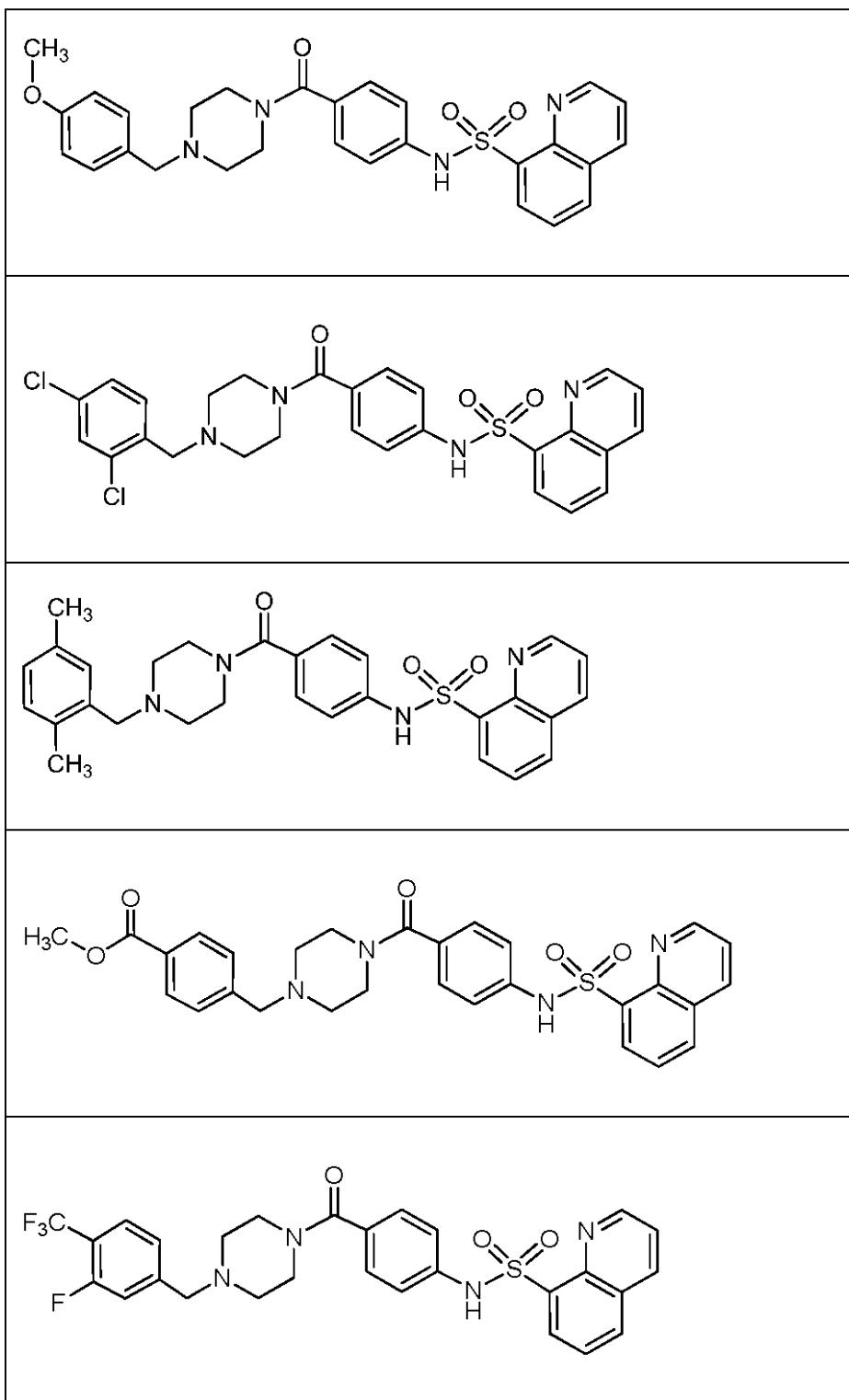
【表 3 2】



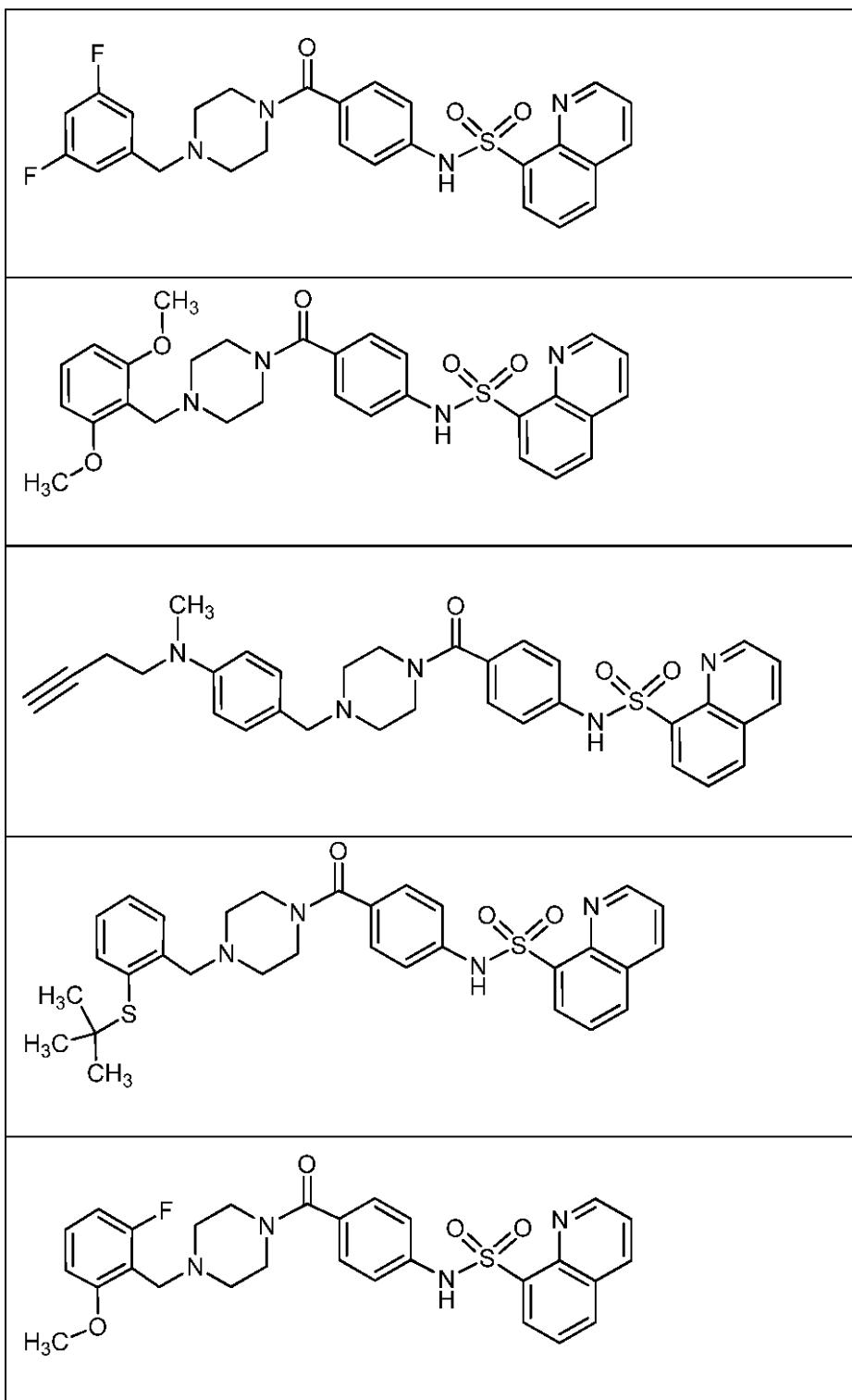
【表 3 3】



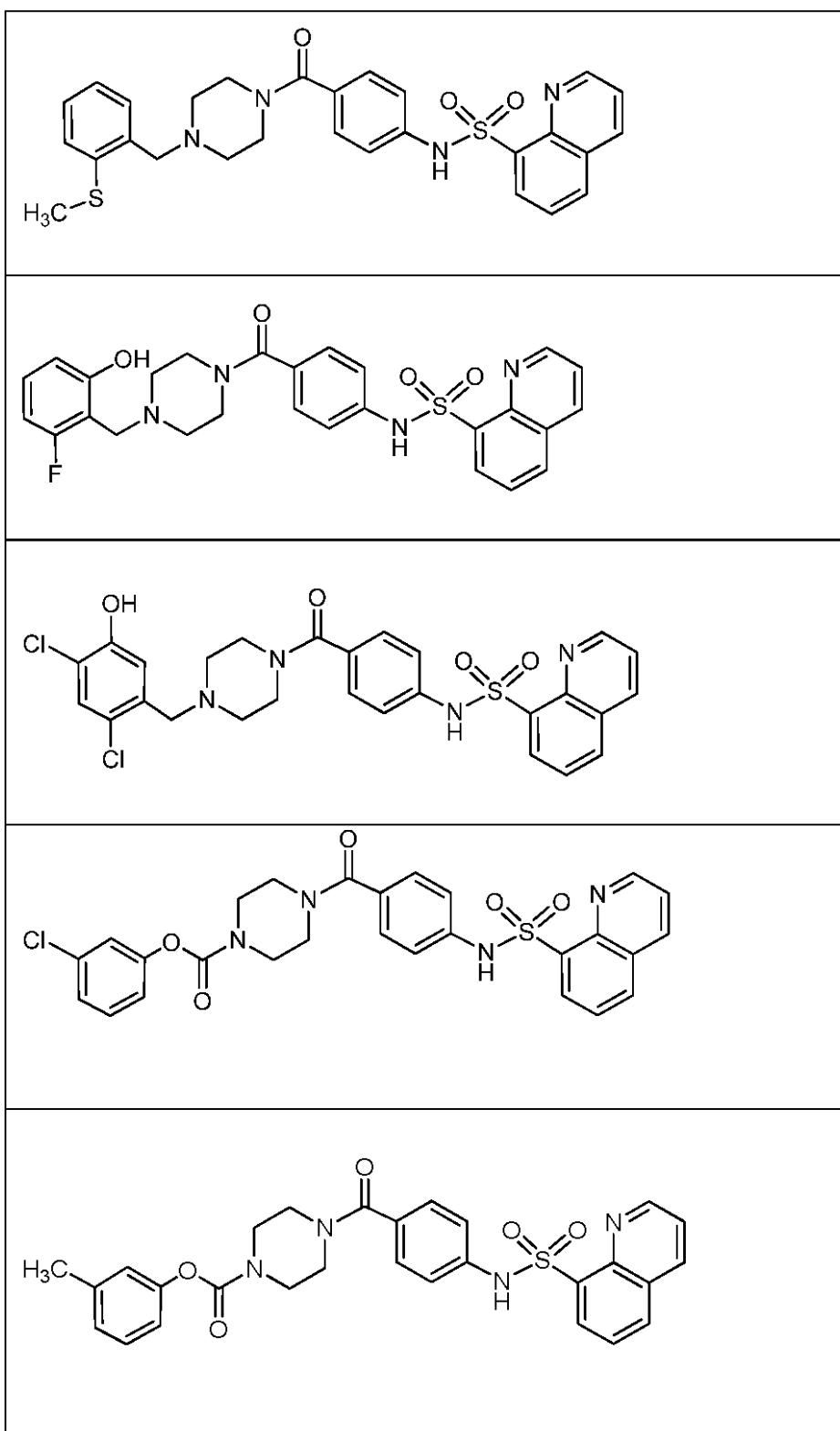
【表 3 4】



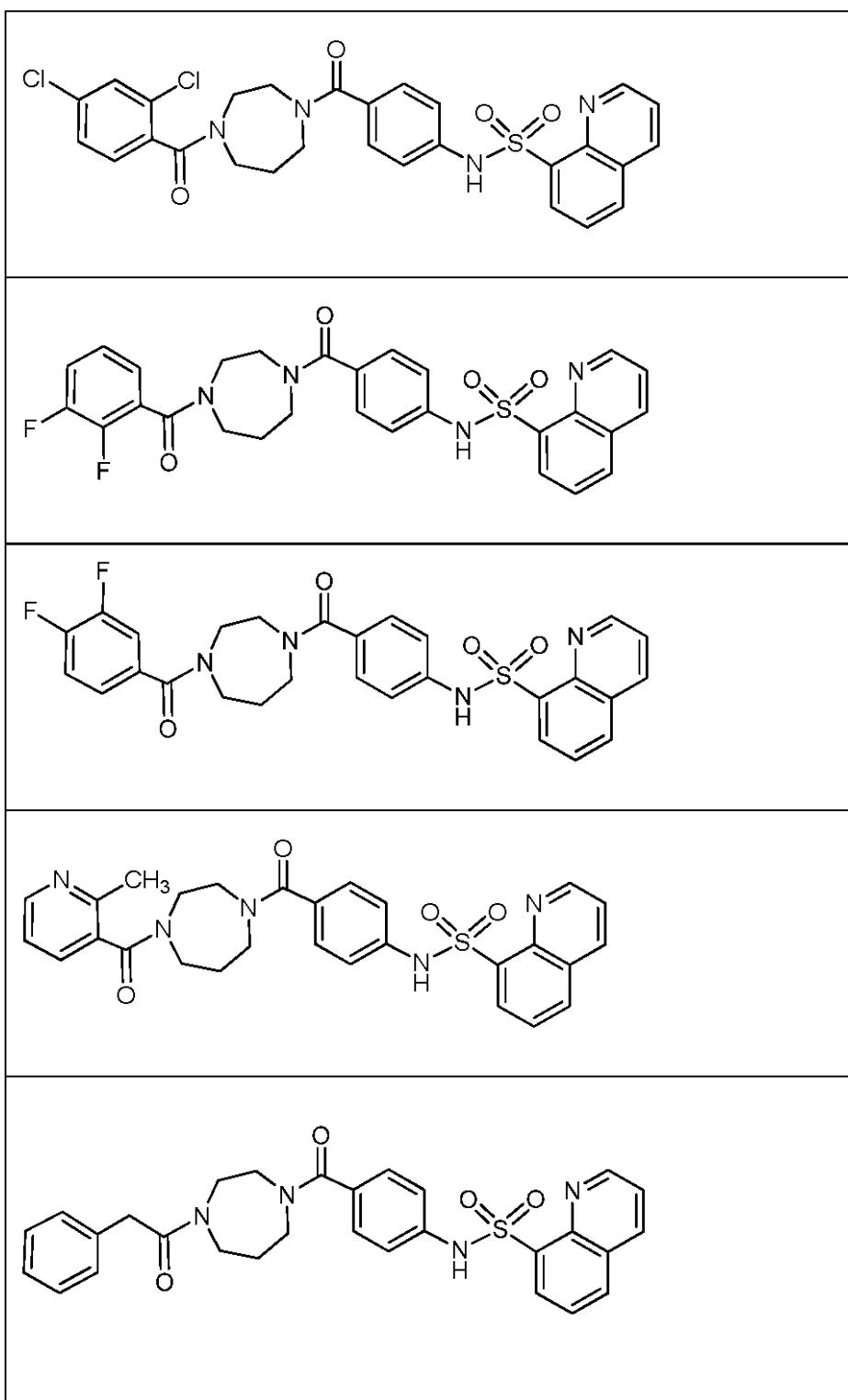
【表 3 5】



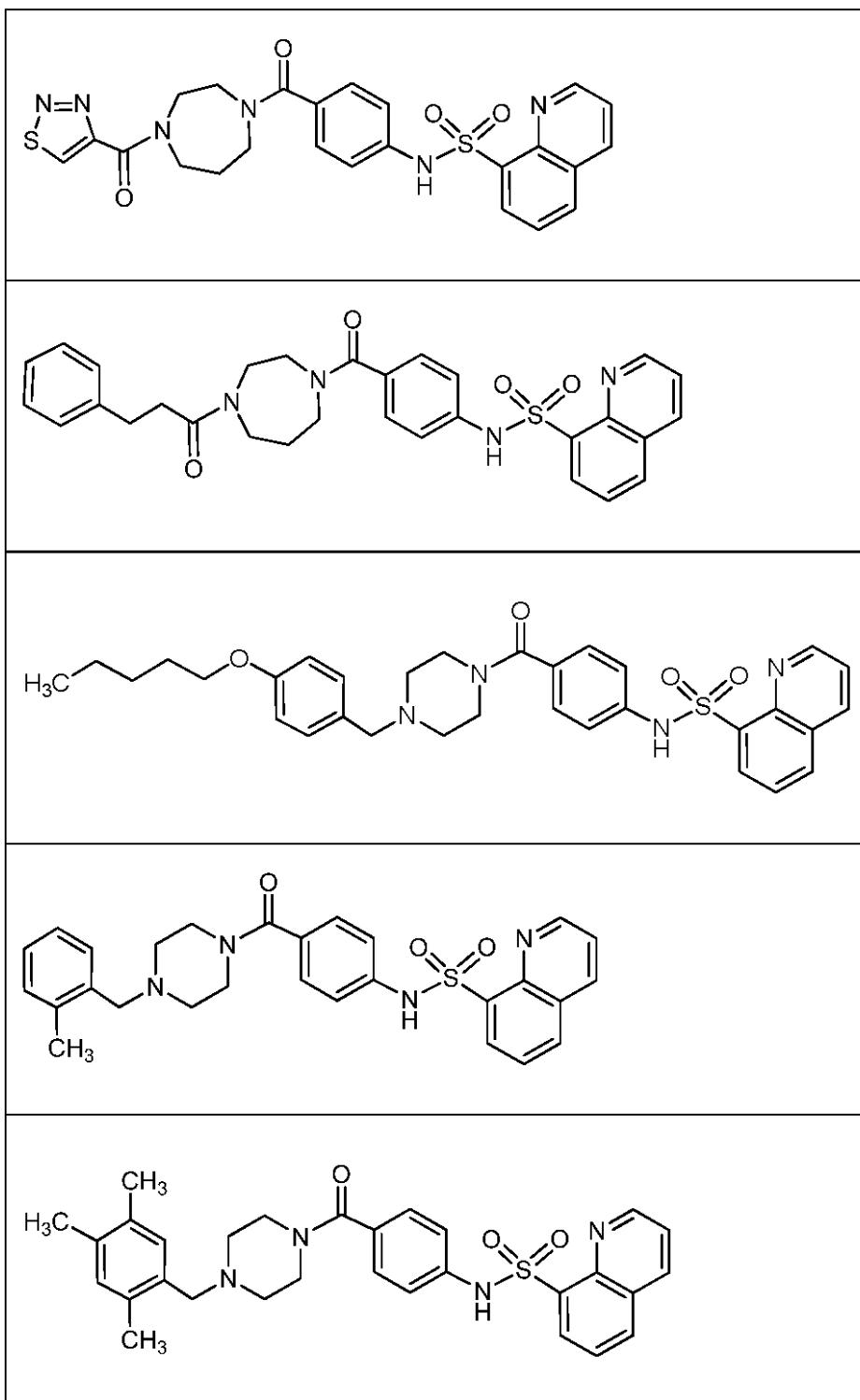
【表 3 6 】



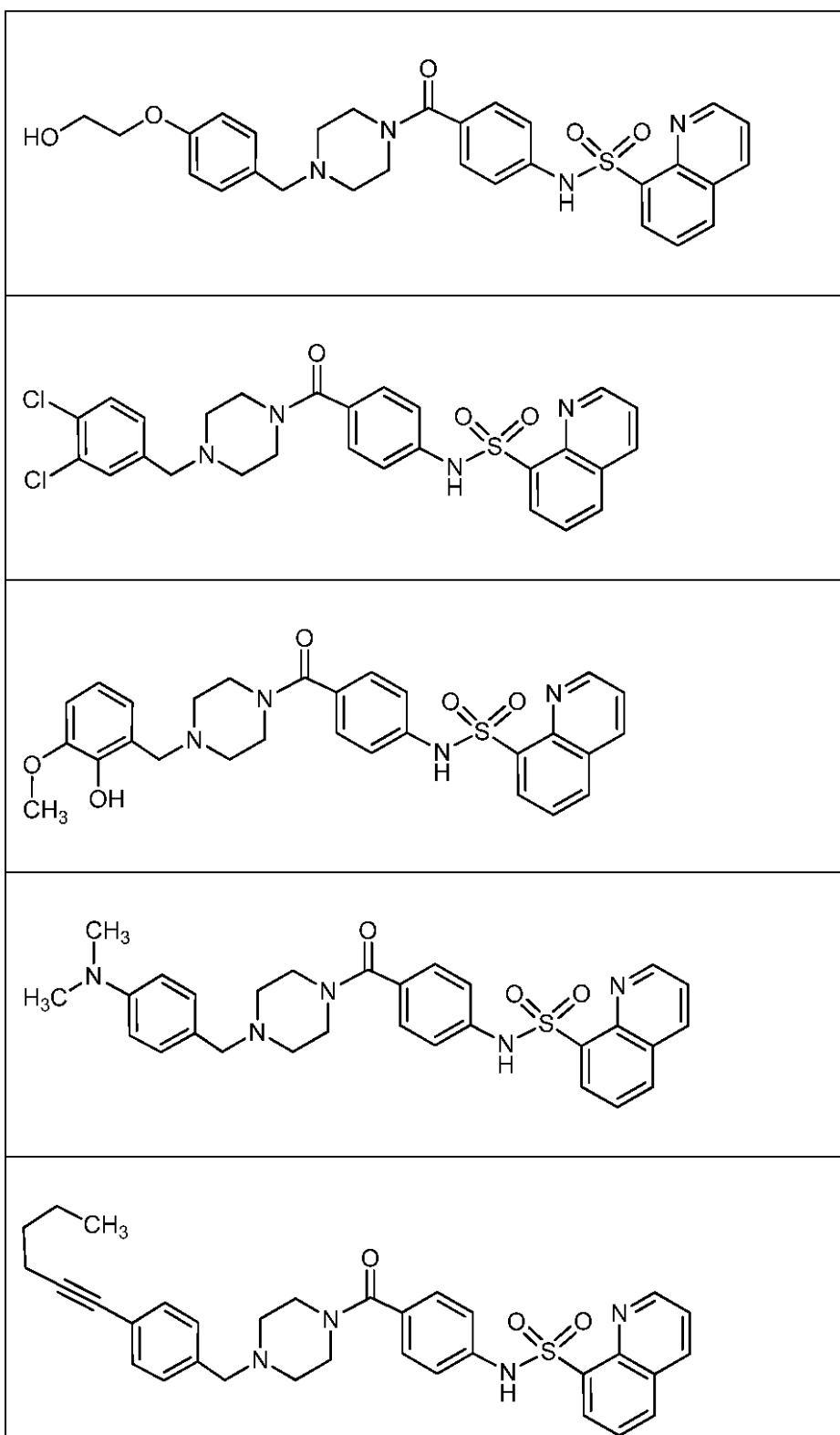
【表 3 7】



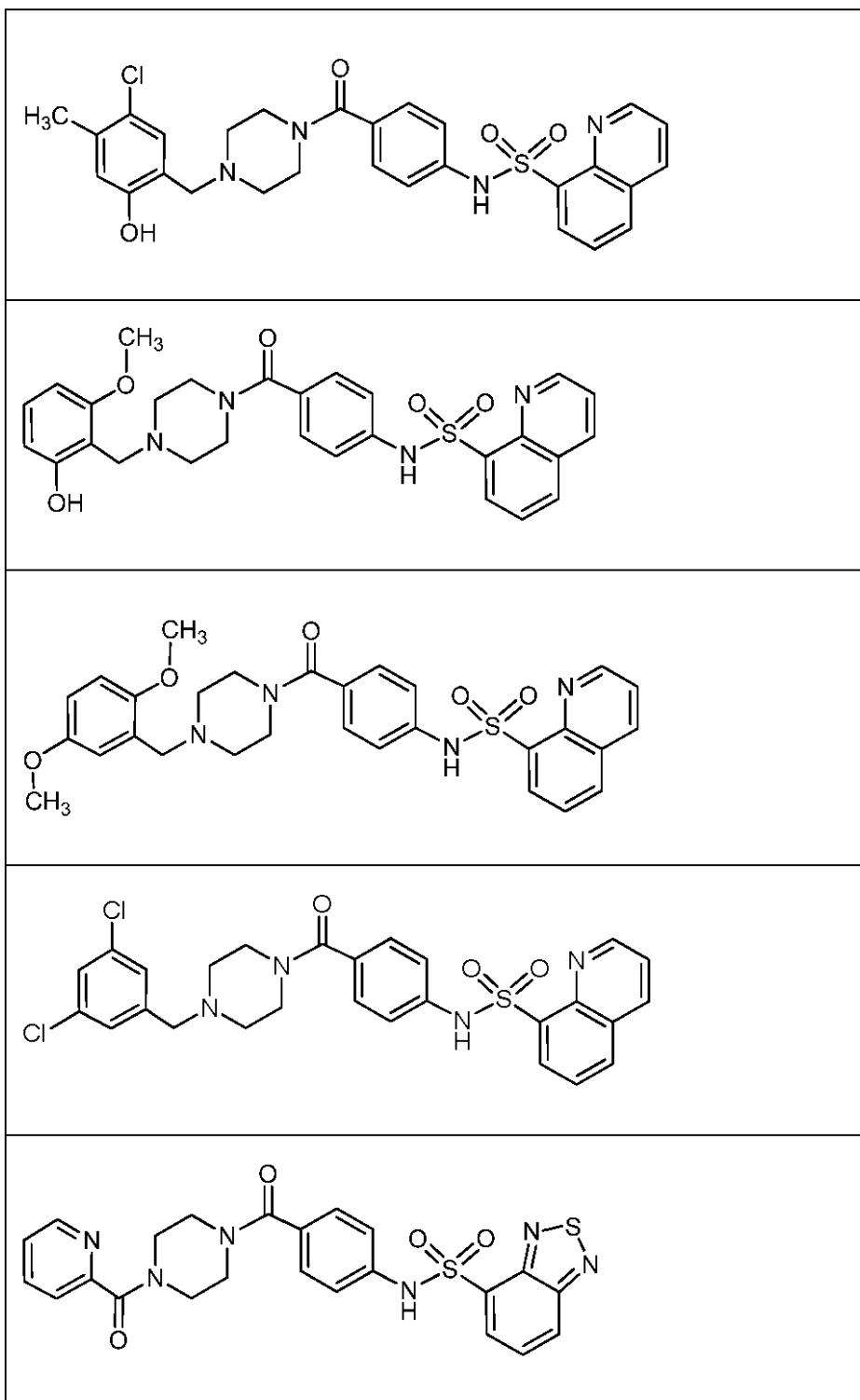
【表 3 8】



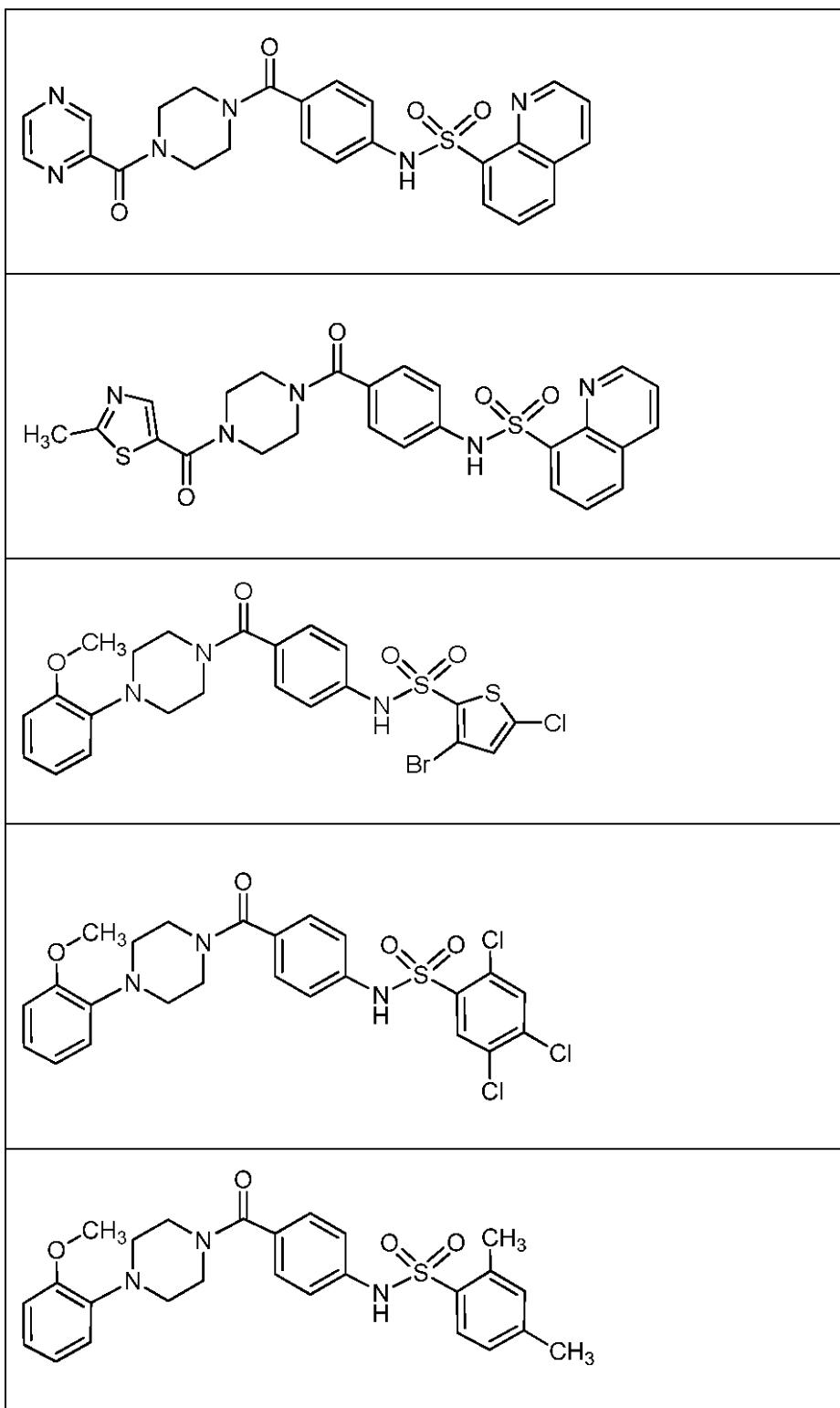
【表 3 9】



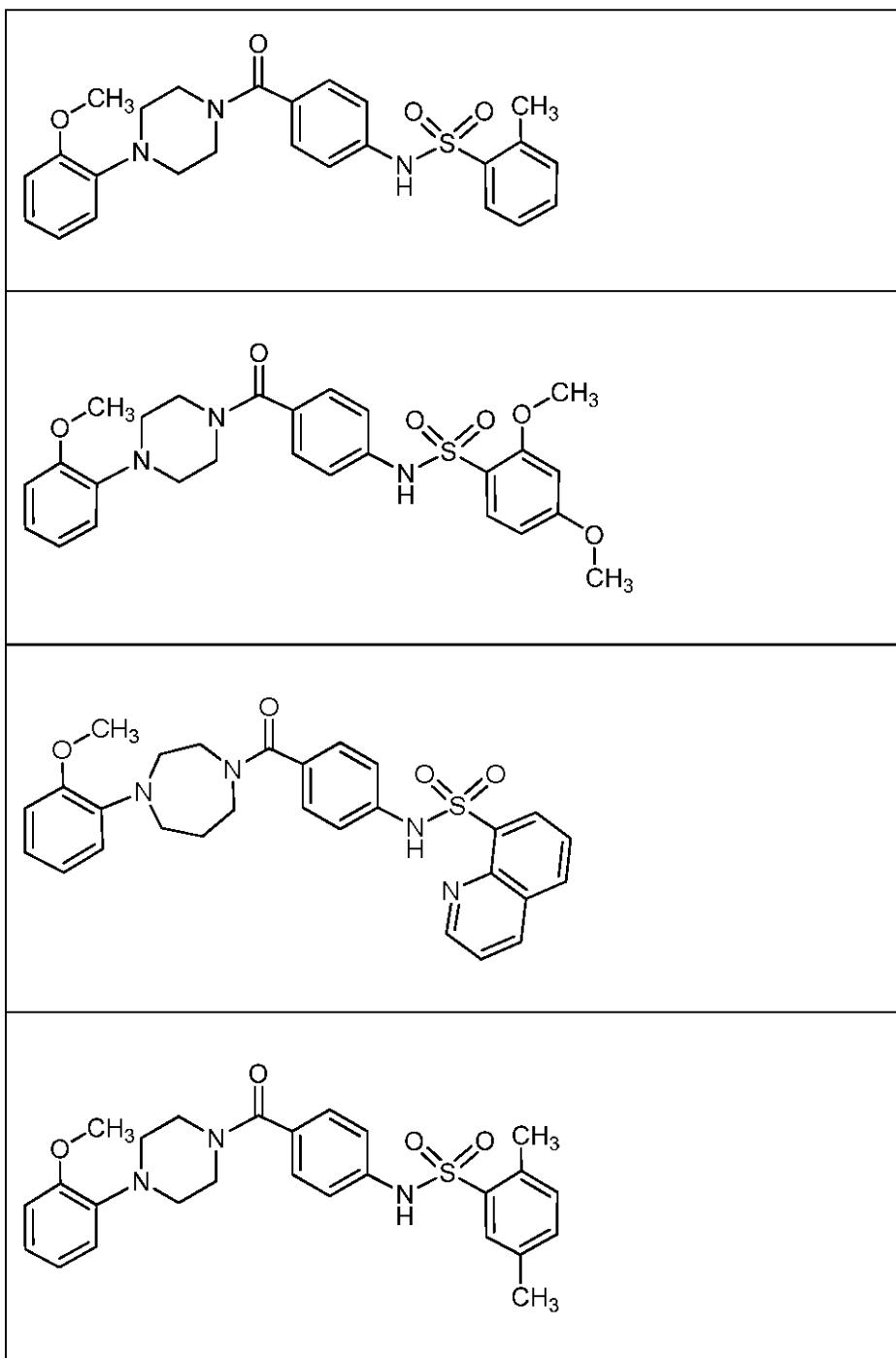
【表 4 0】



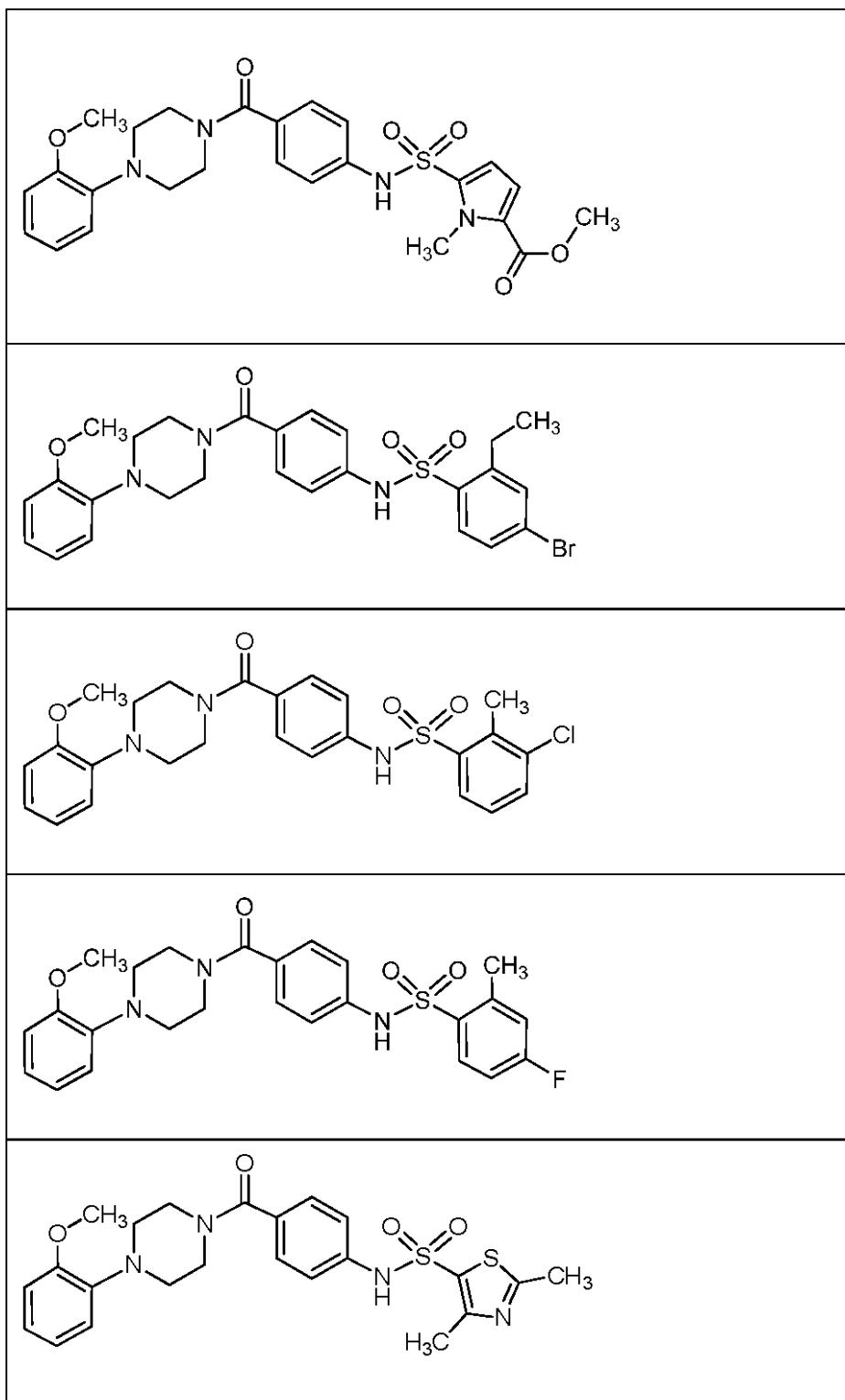
【表 4 1】



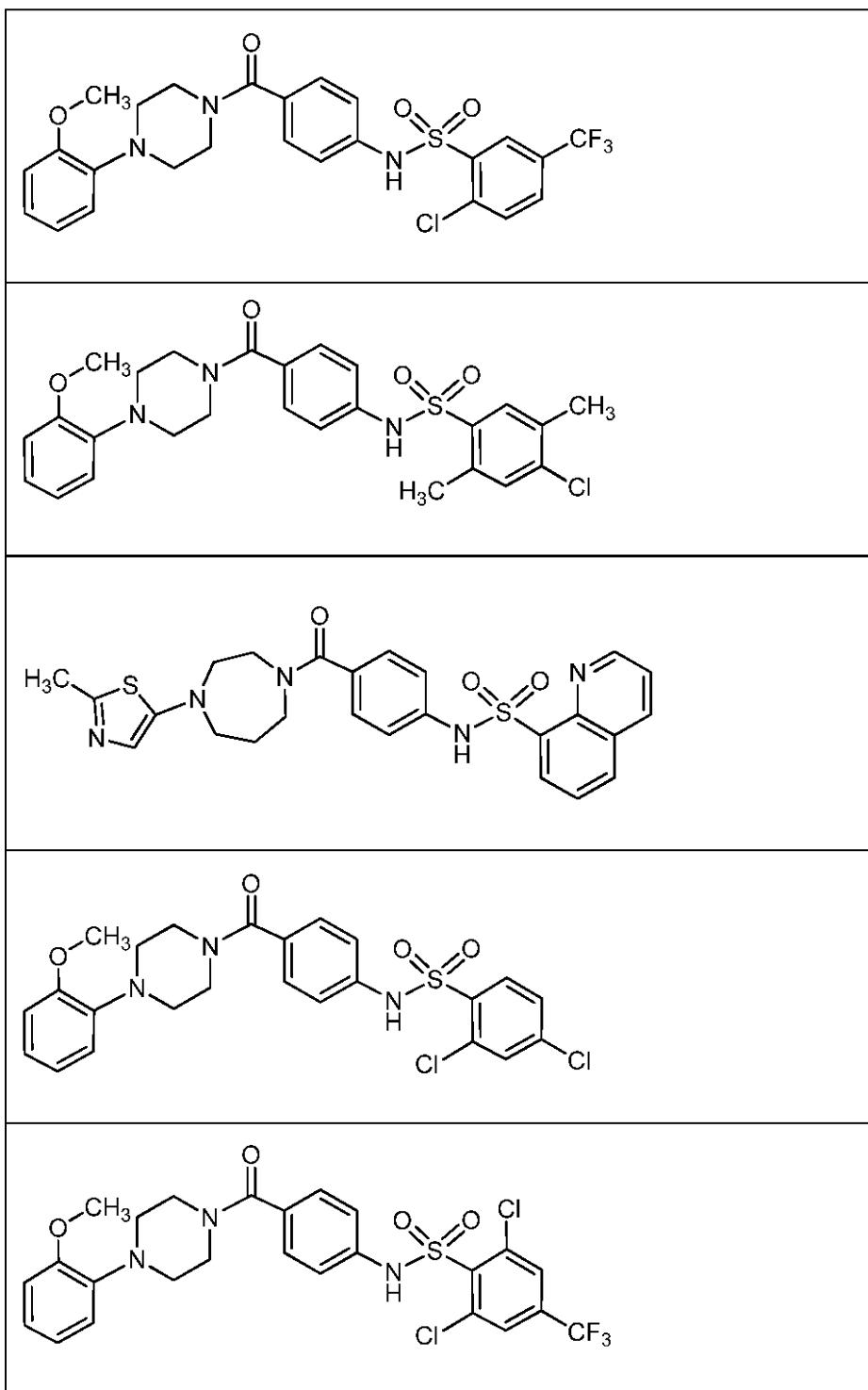
【表 4 2】



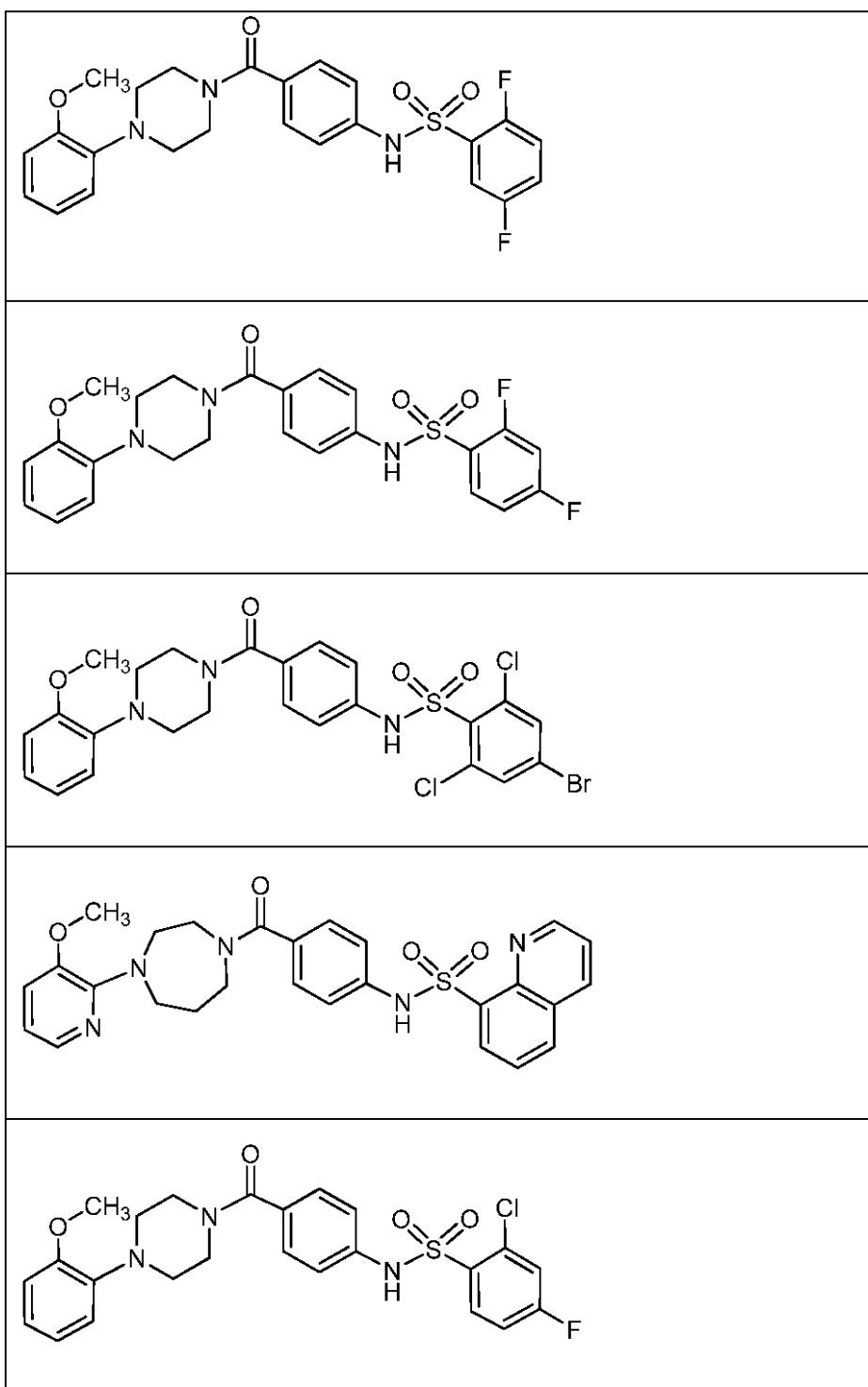
【表 4 3】



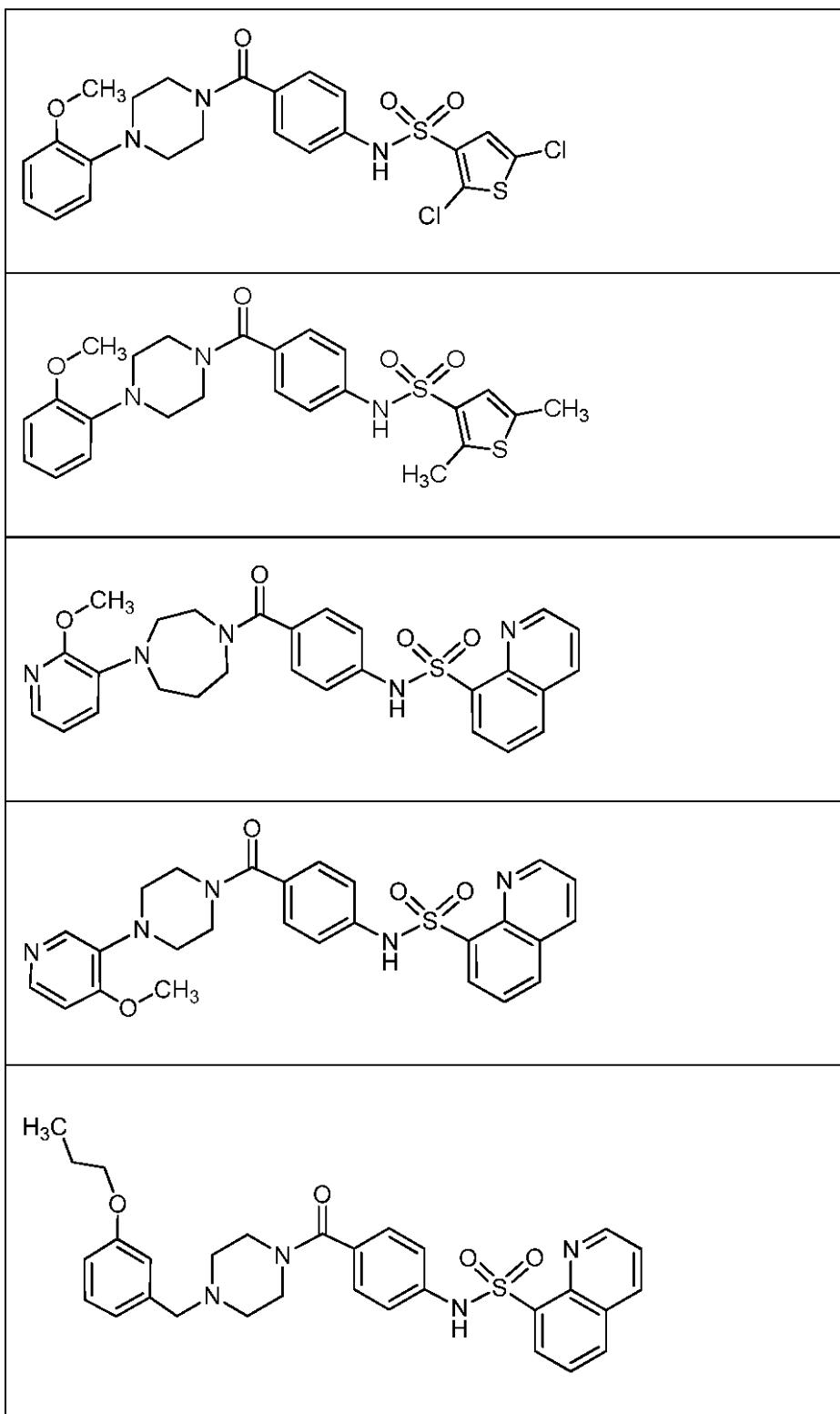
【表 4 4】



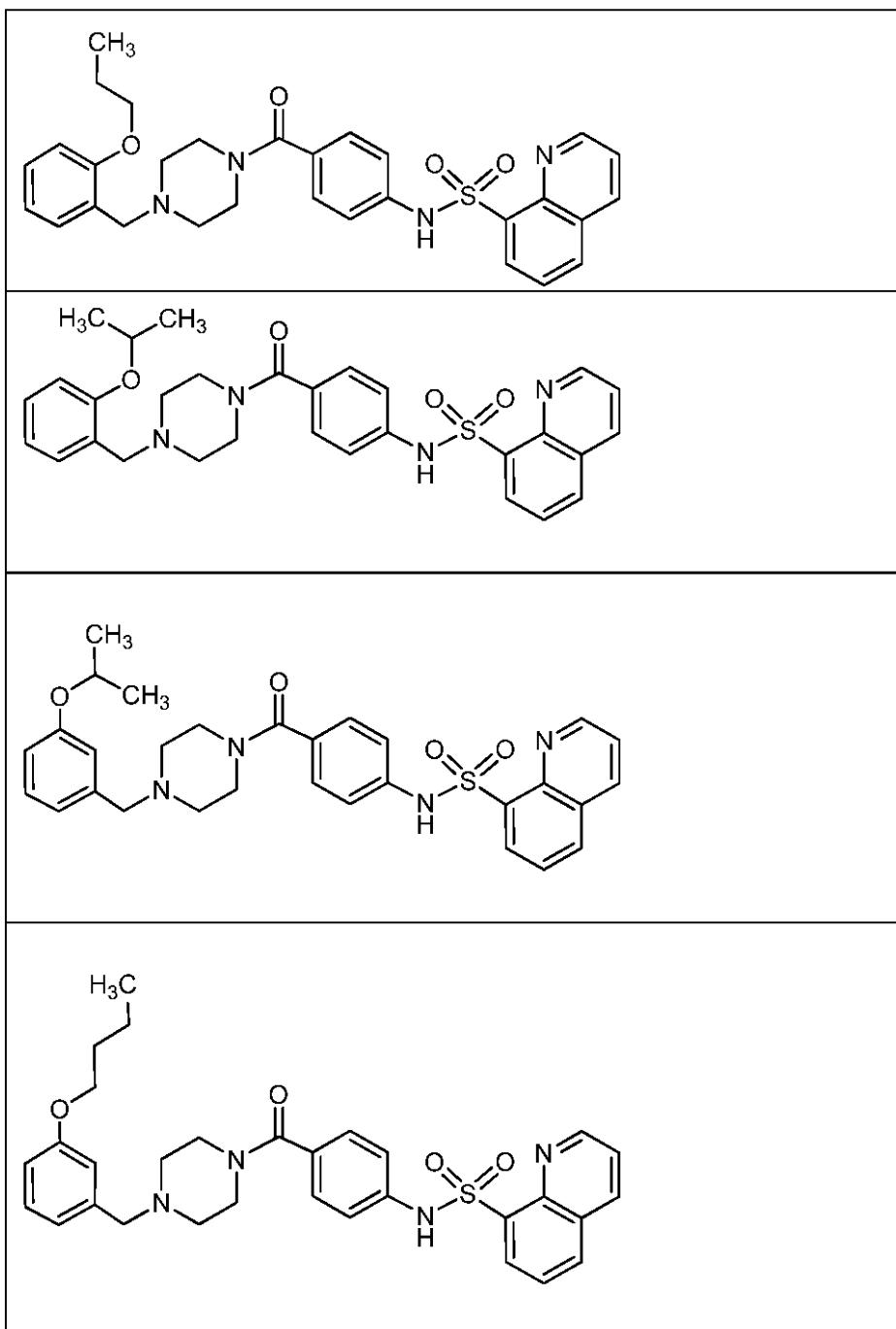
【表 4 5】



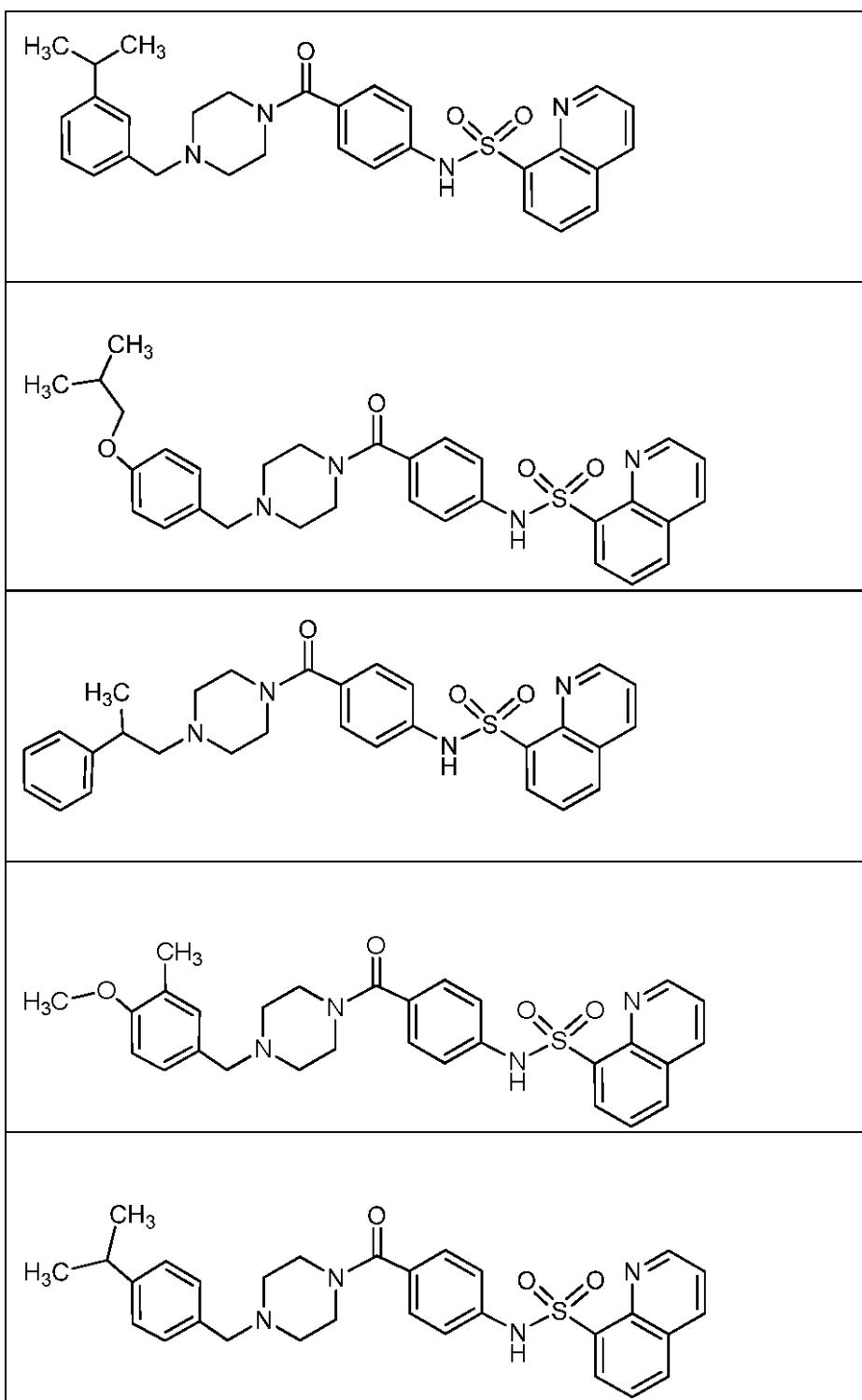
【表 4 6 】



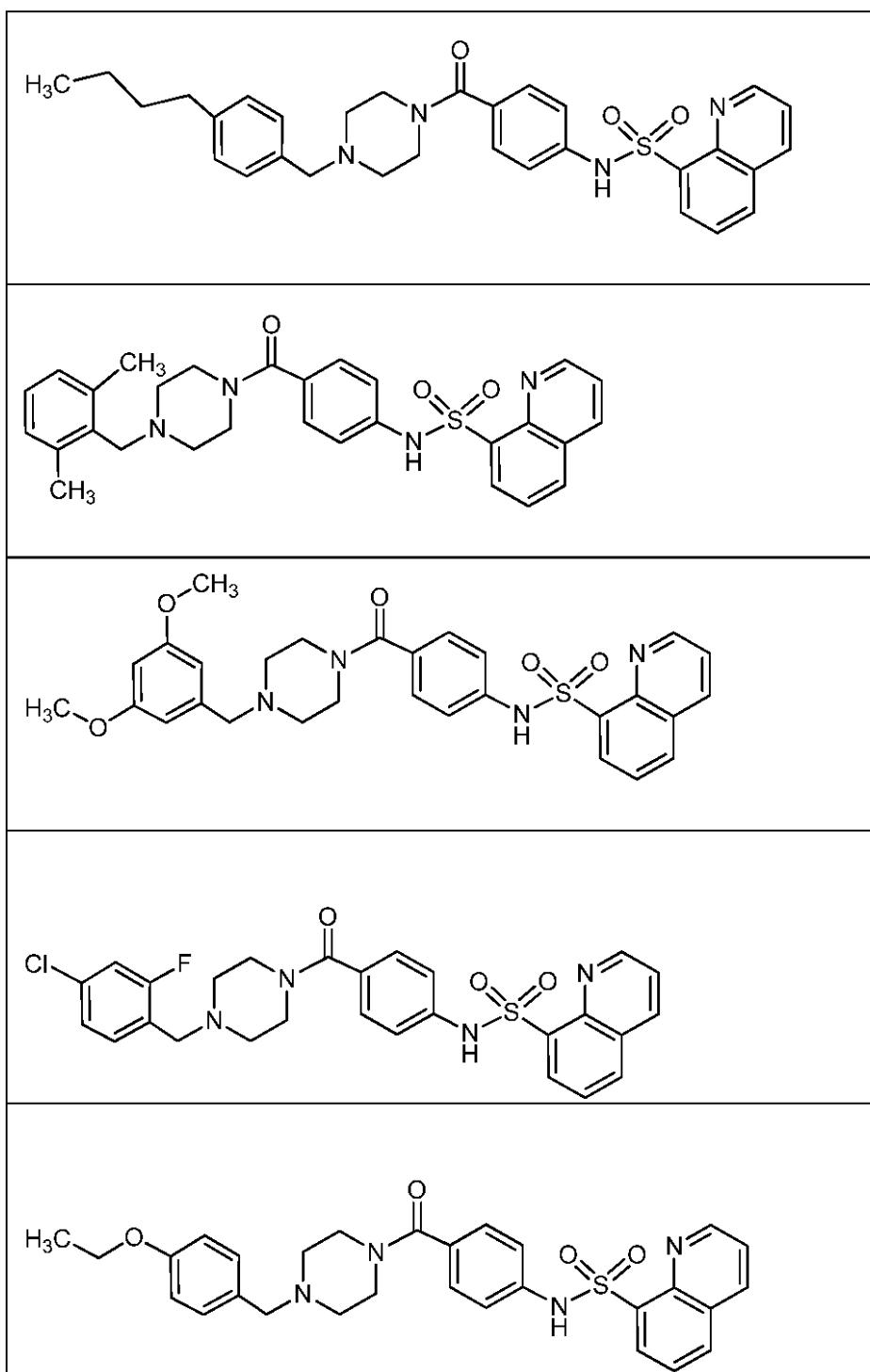
【表 4 7】



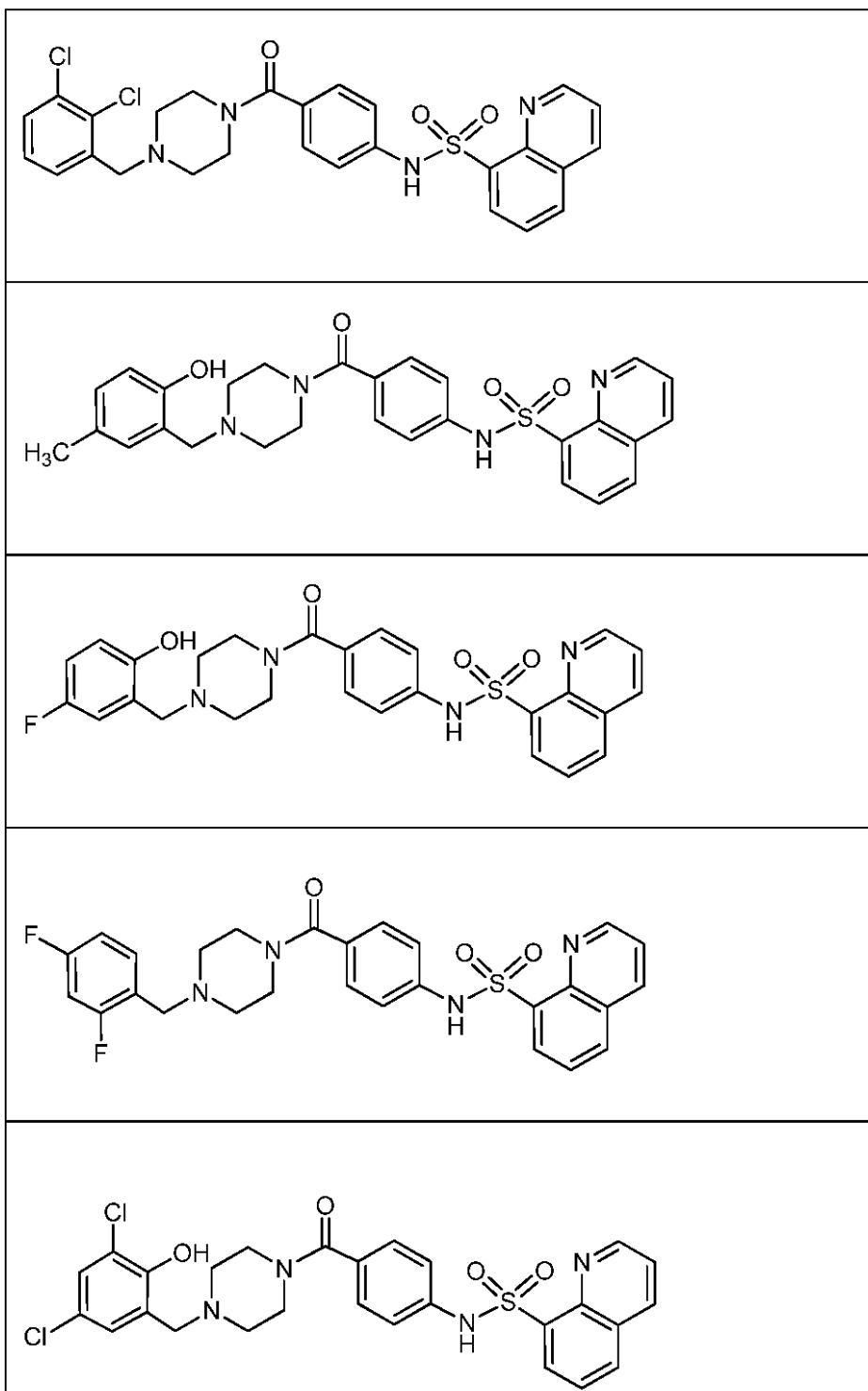
【表 4 8】



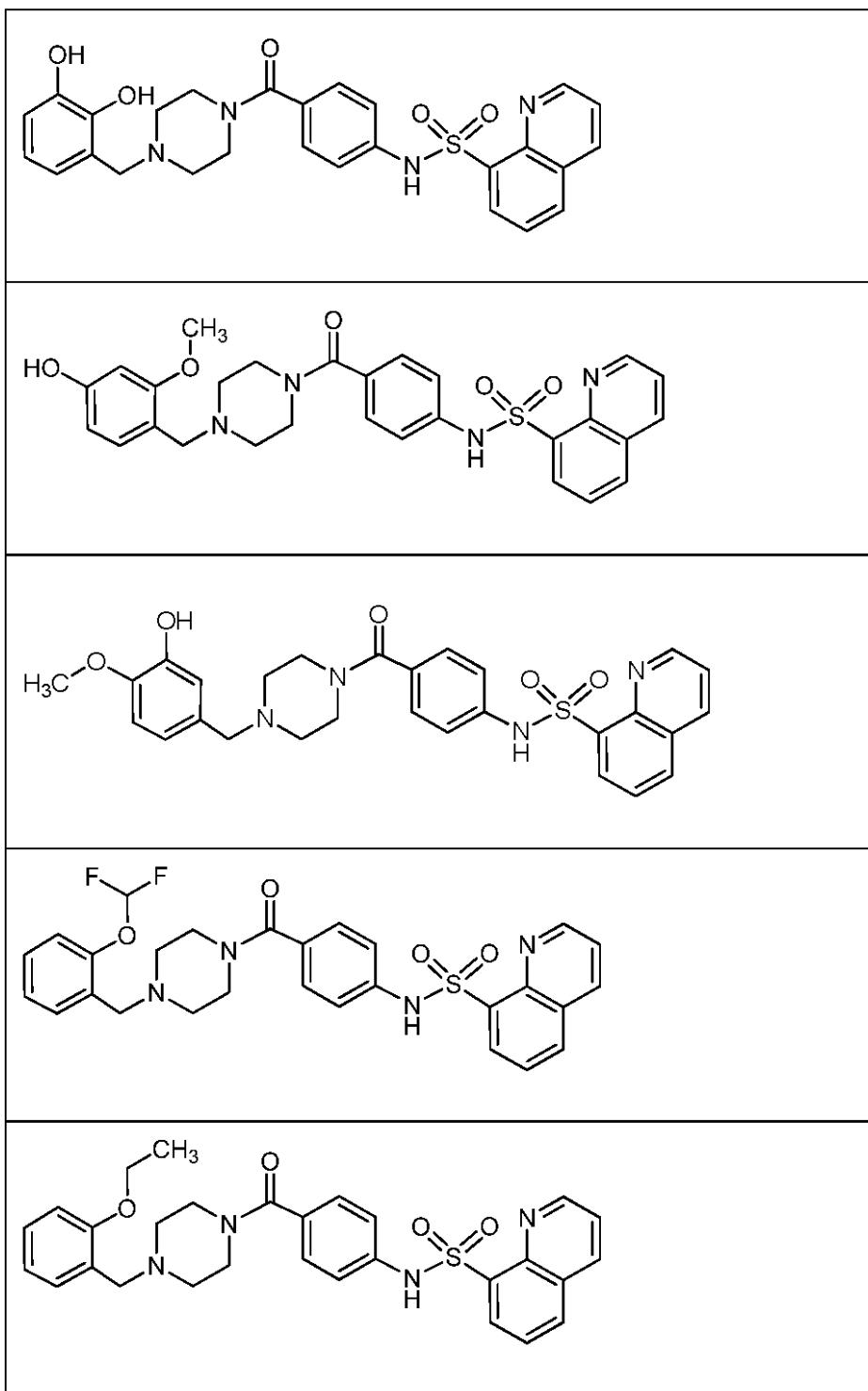
【表 4 9】



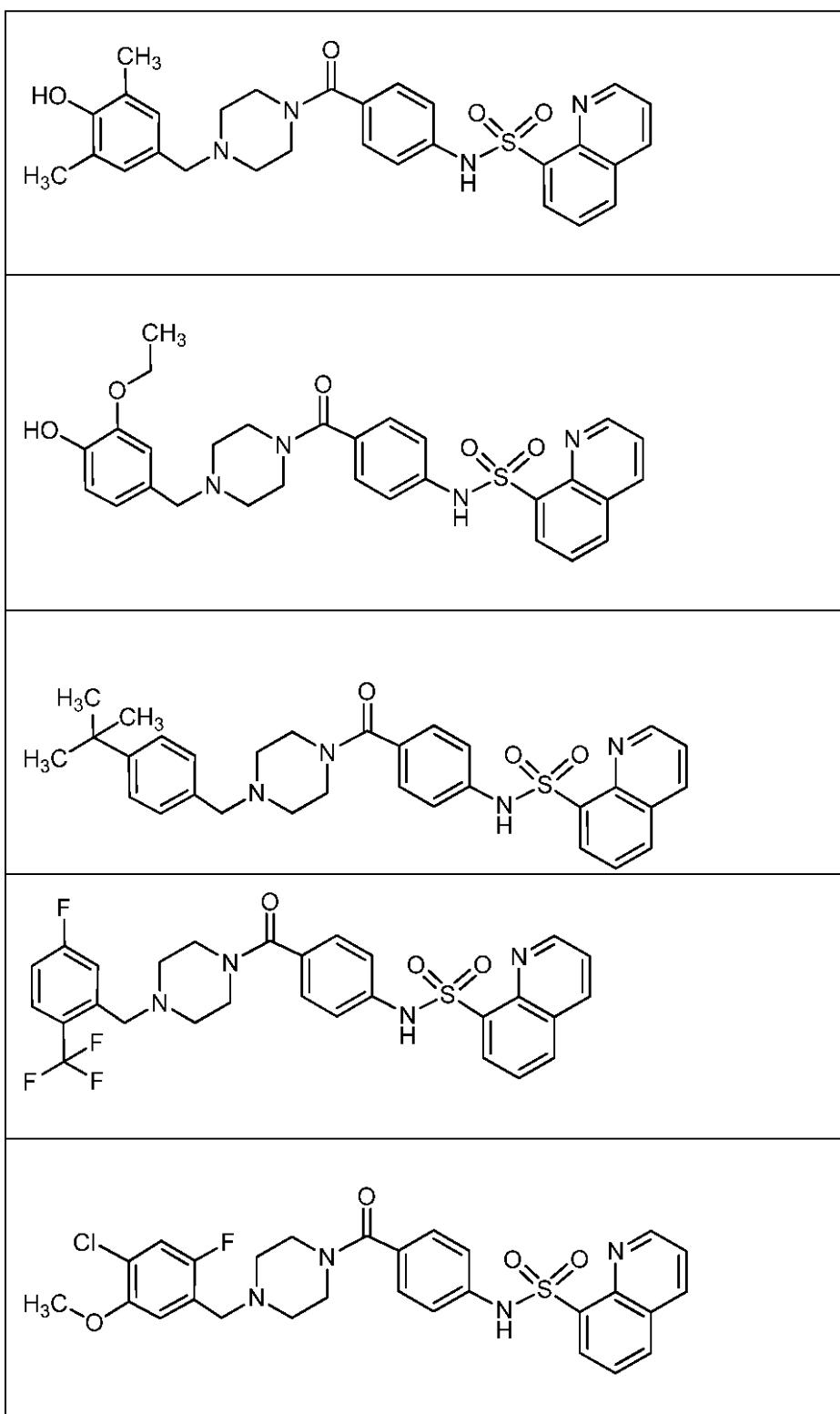
【表 5 0】



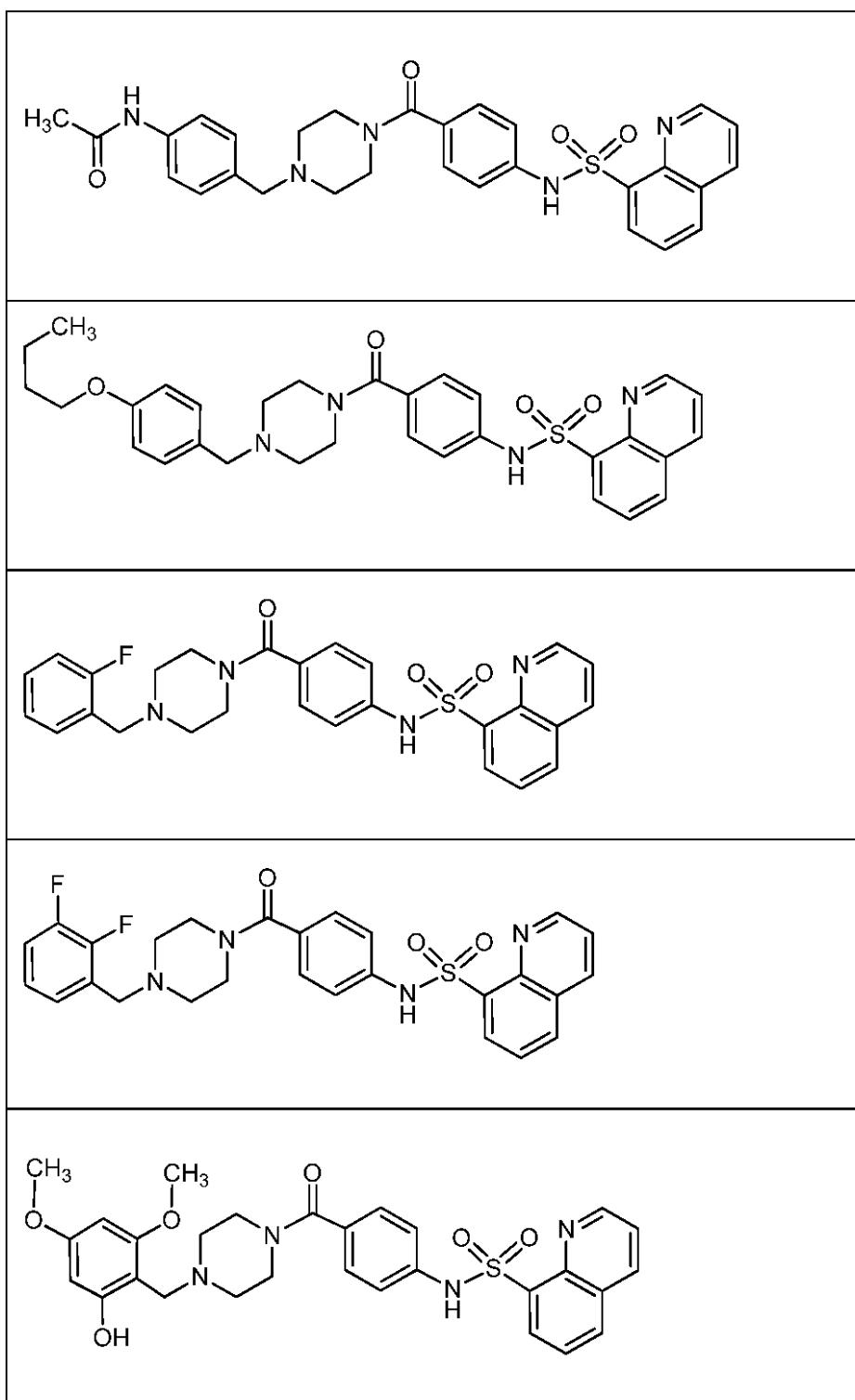
【表 5 1】



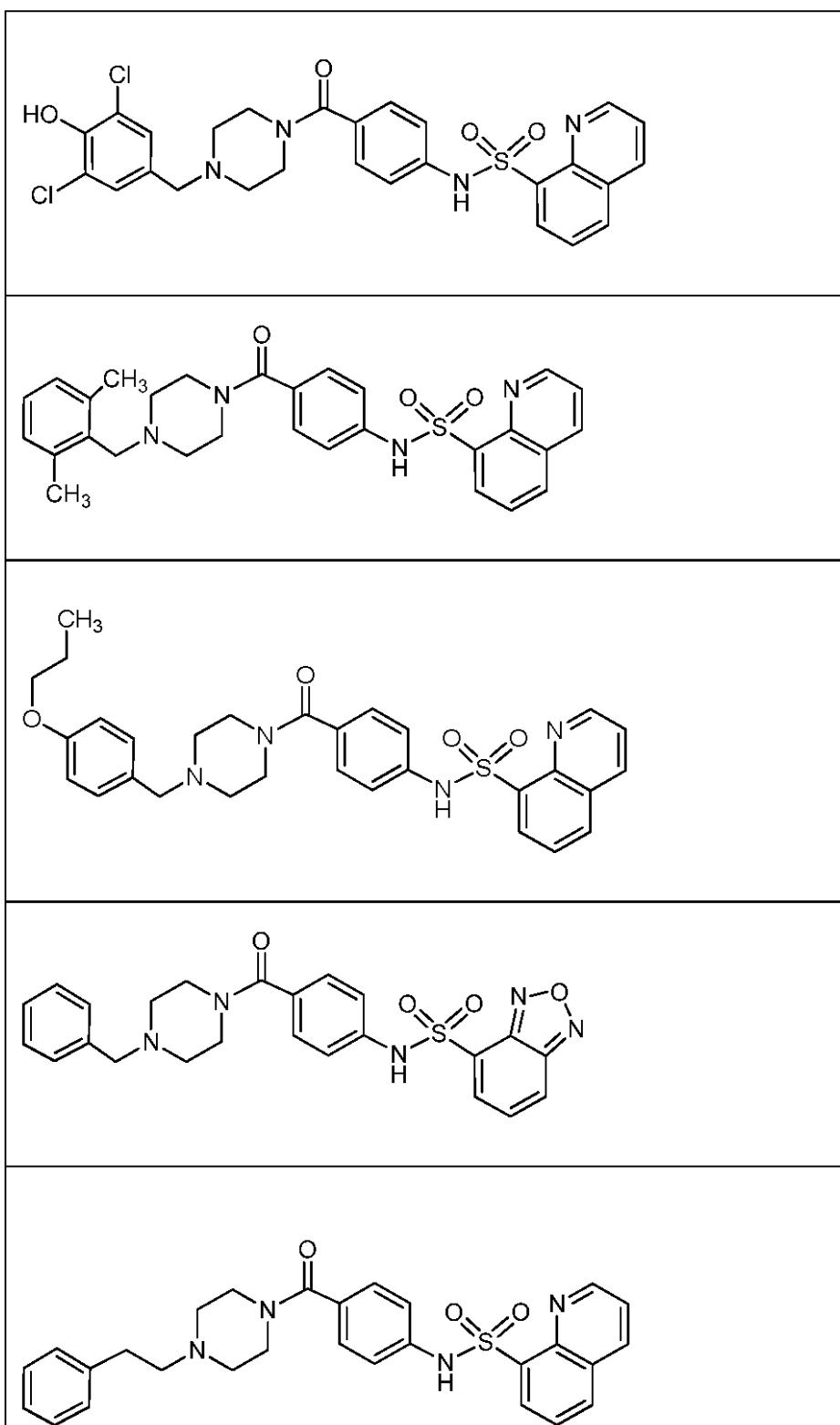
【表 5 2】



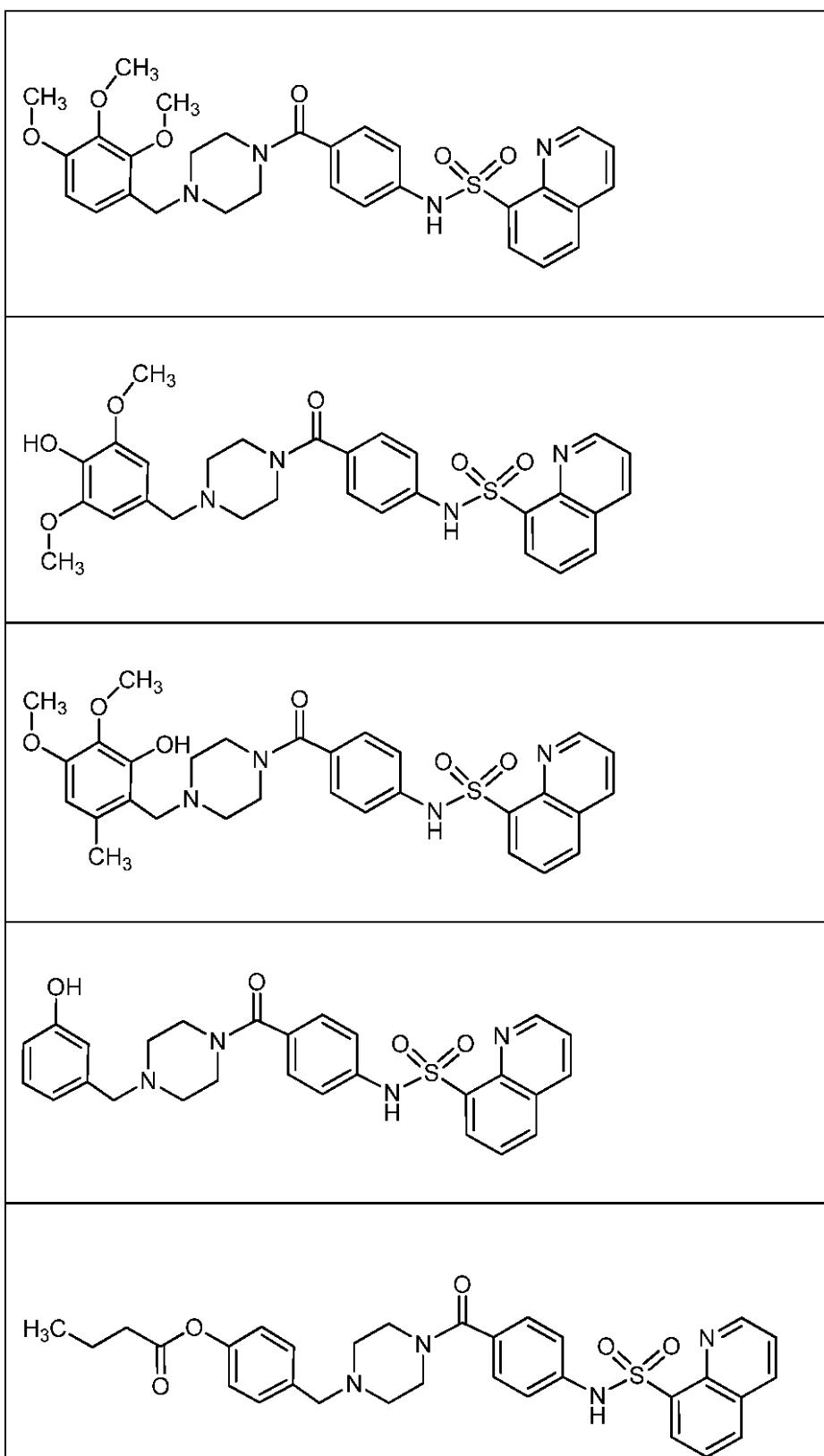
【表 5 3】



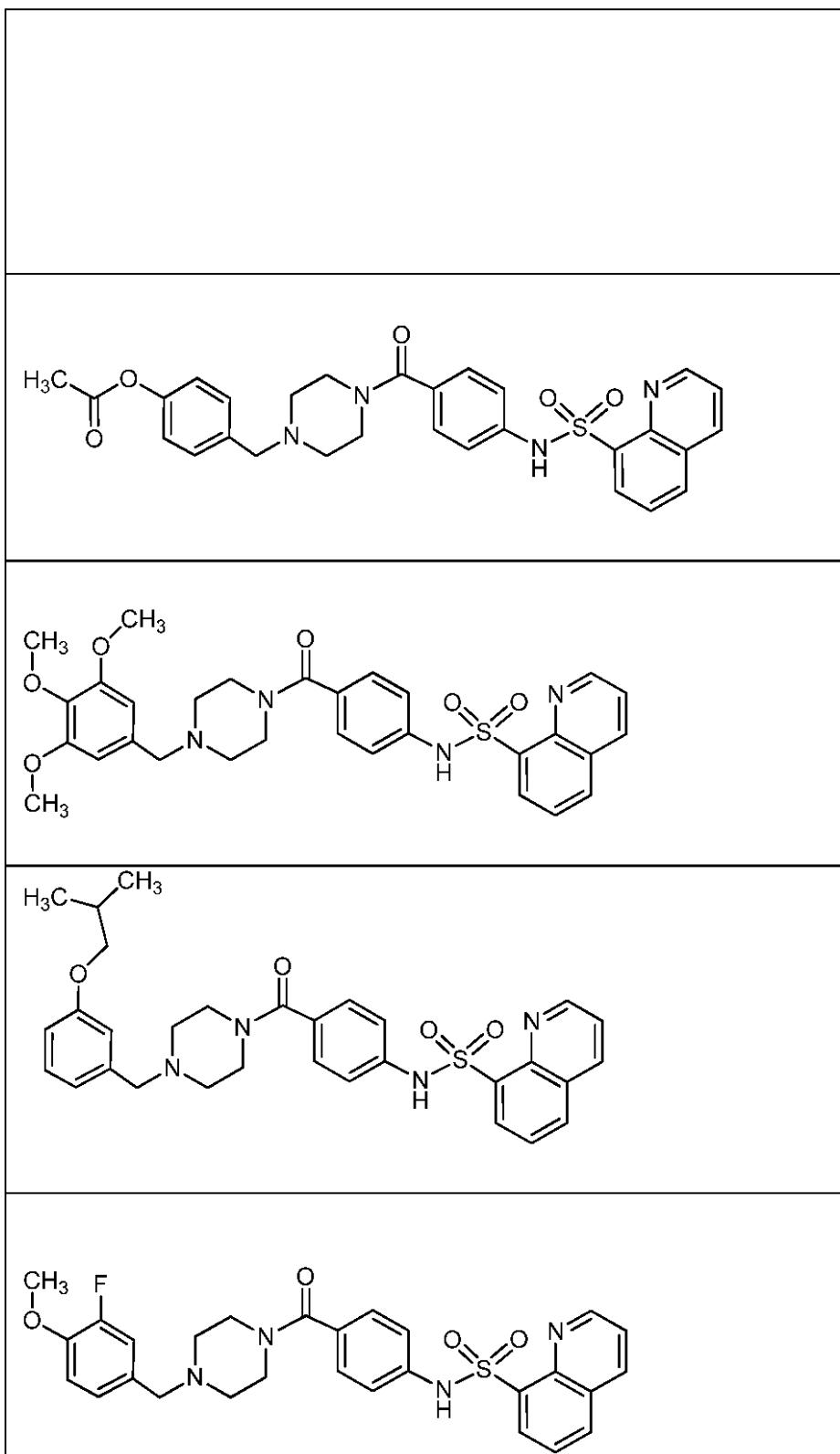
【表 5 4】



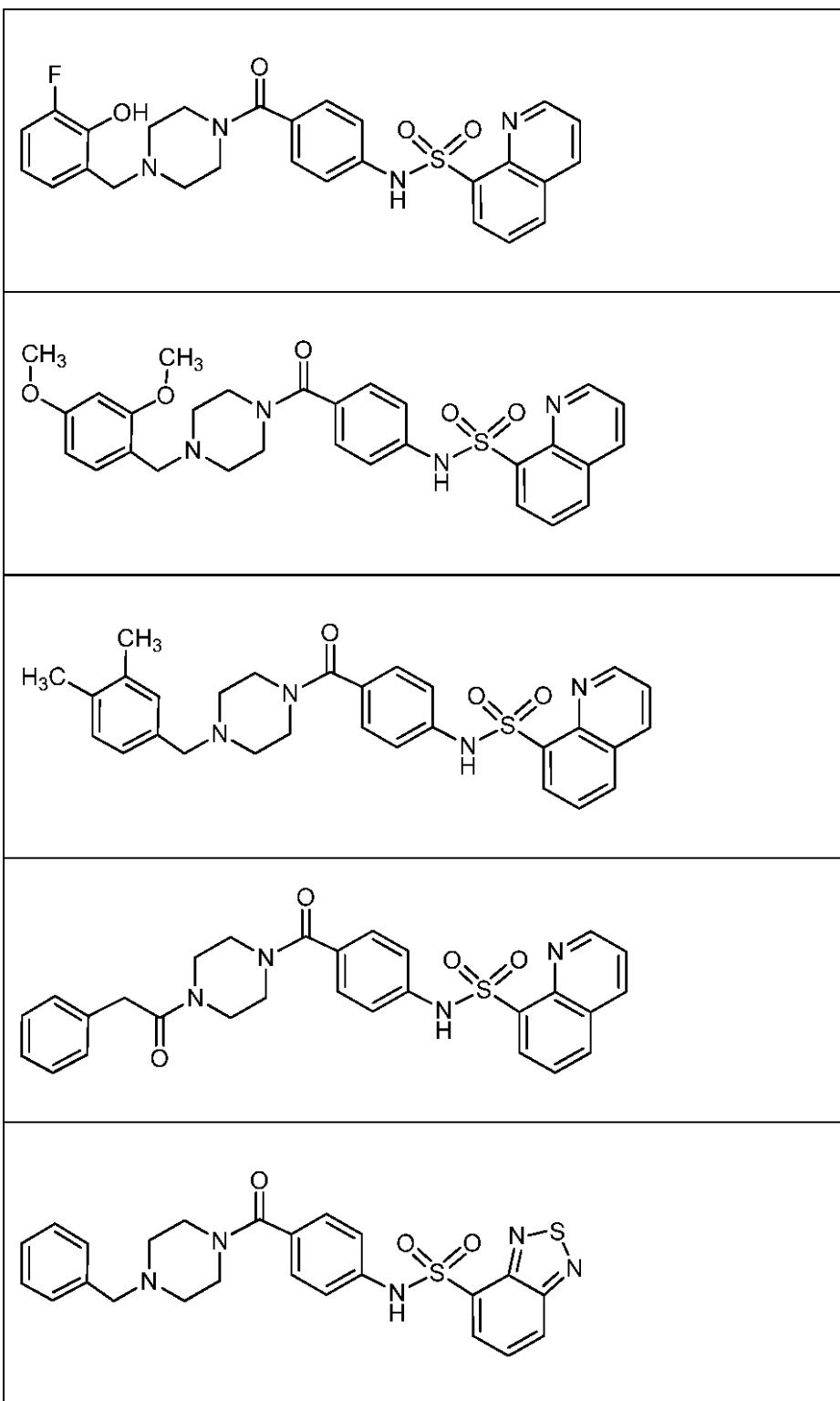
【表 5 5】



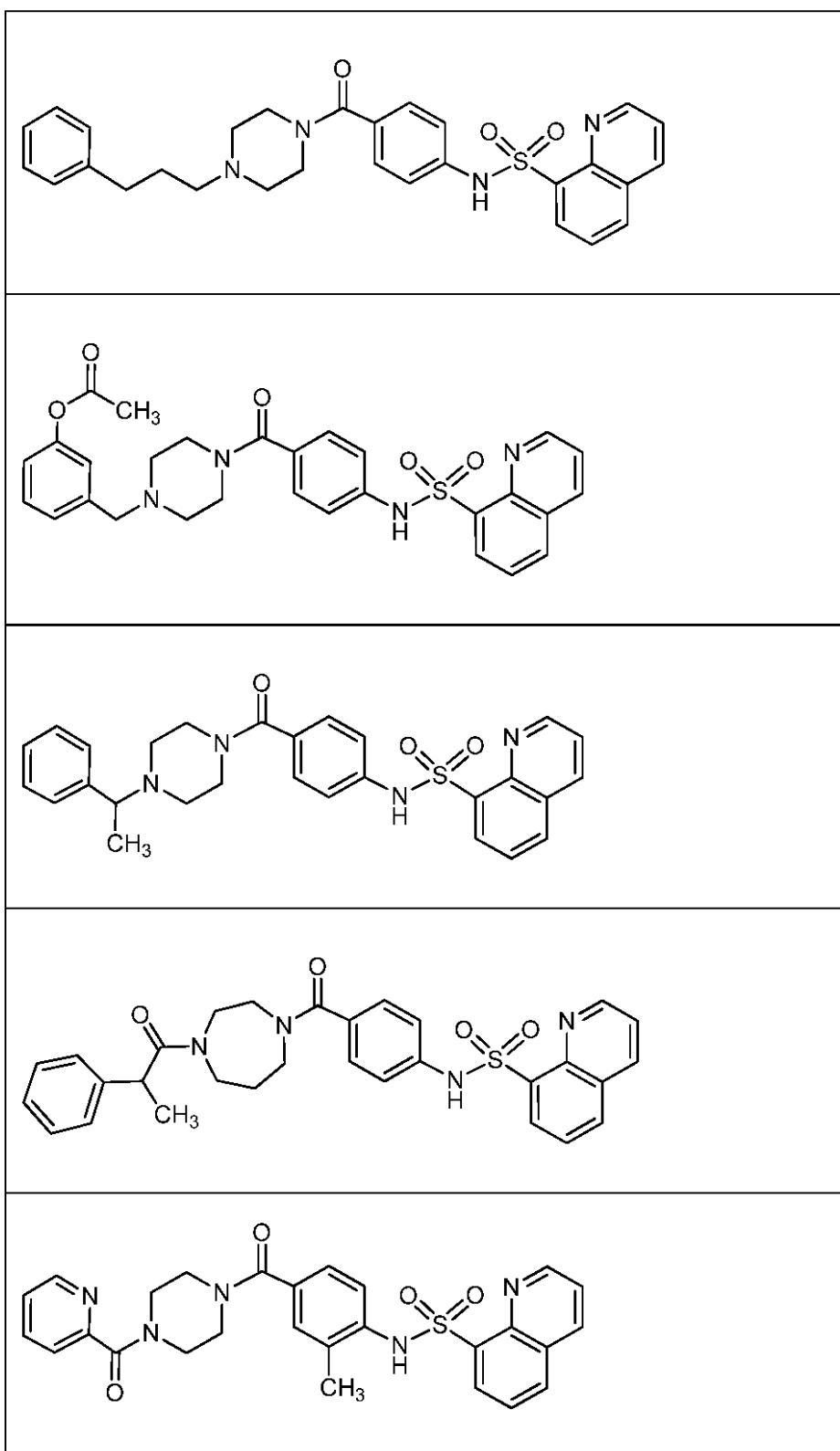
【表 5 6 】



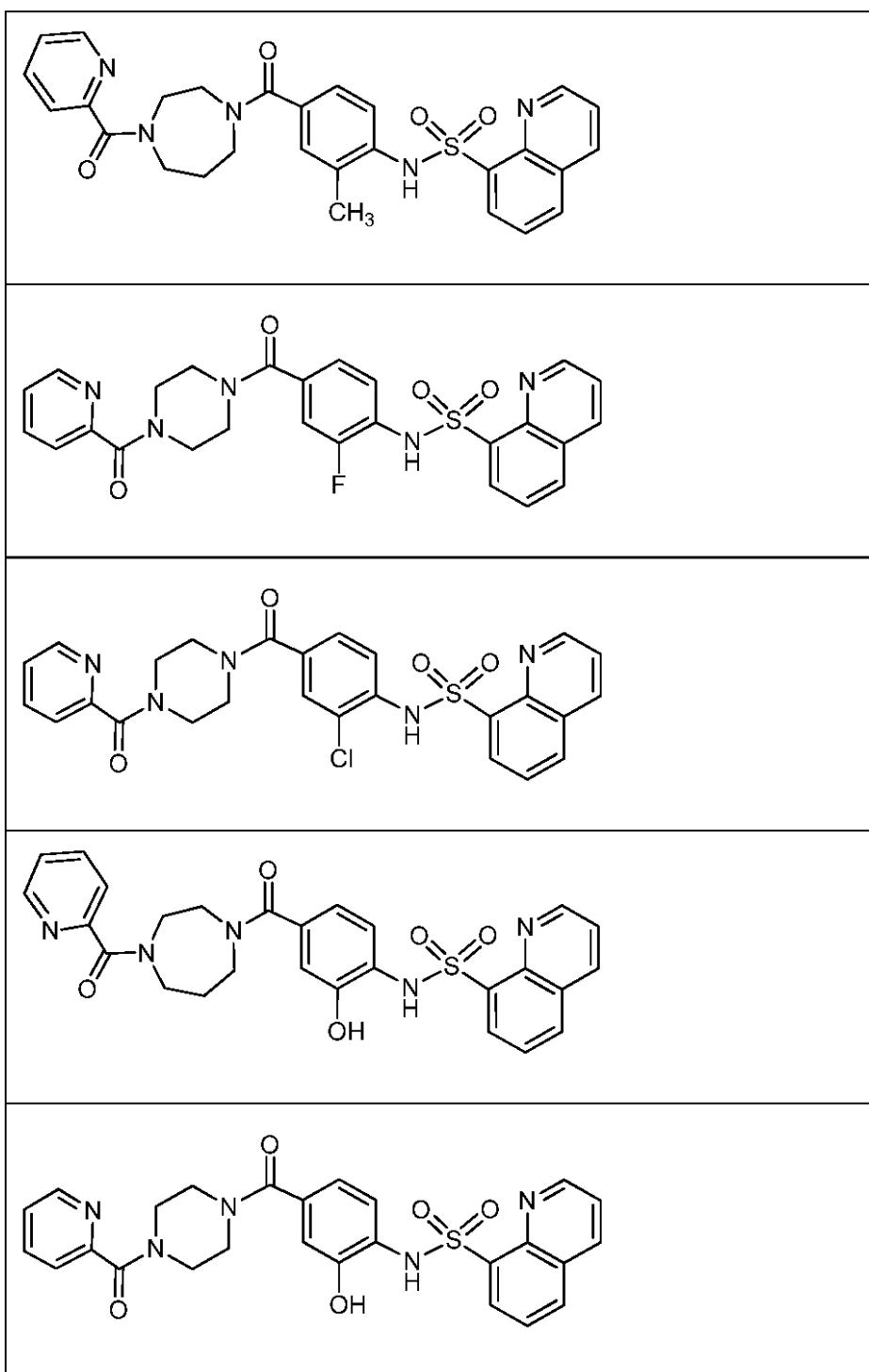
【表 5 7】



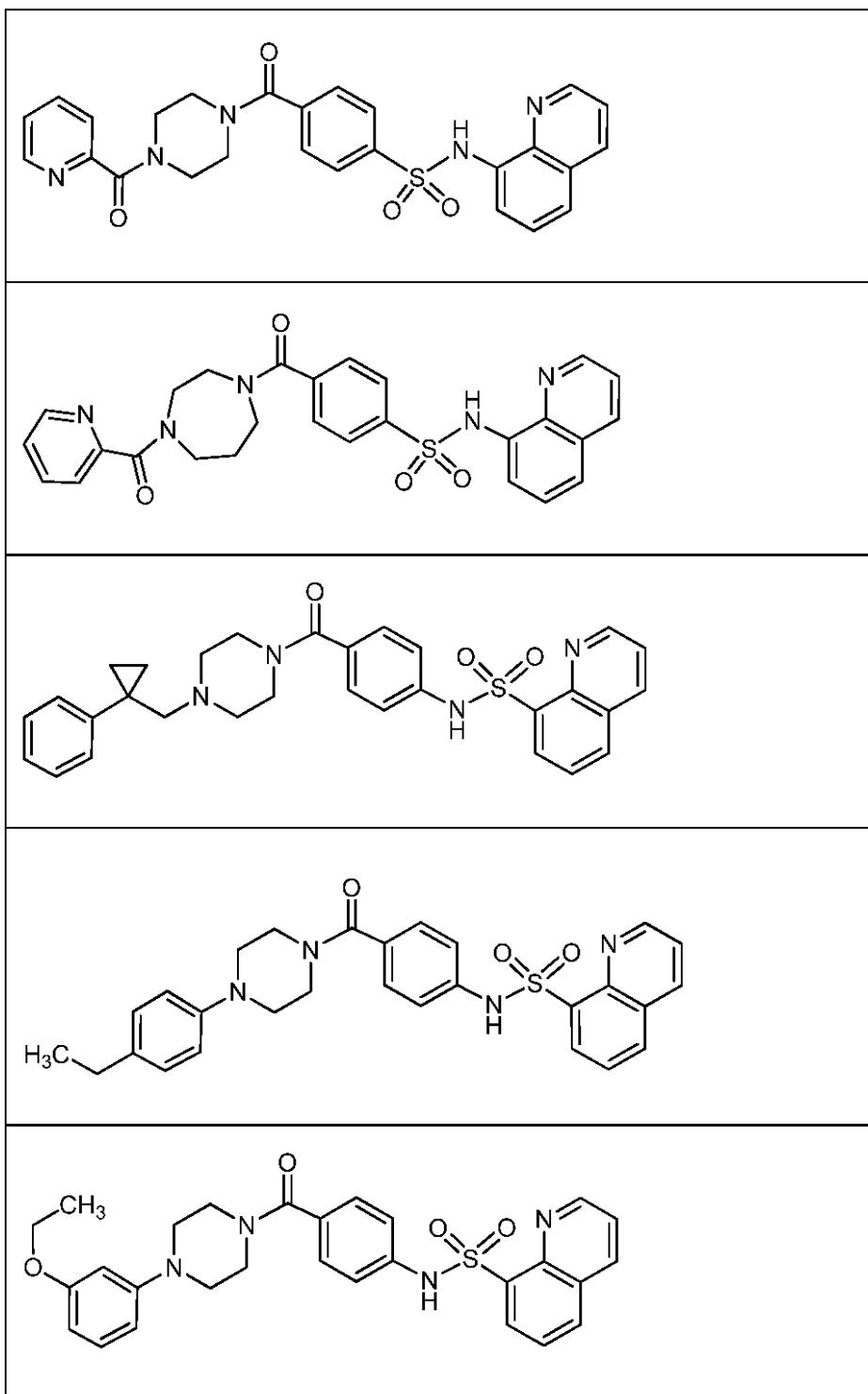
【表 5 8】



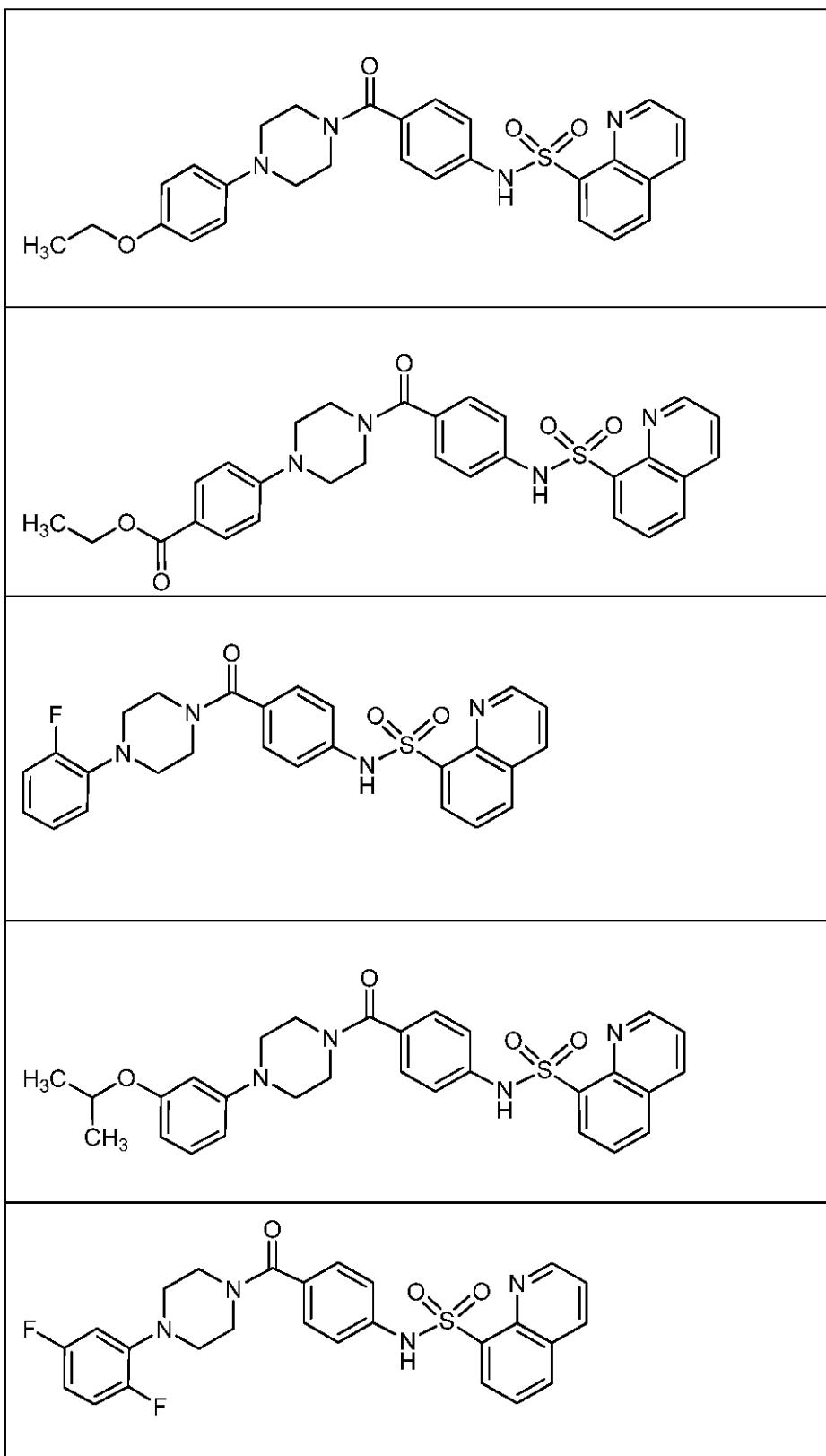
【表 5 9】



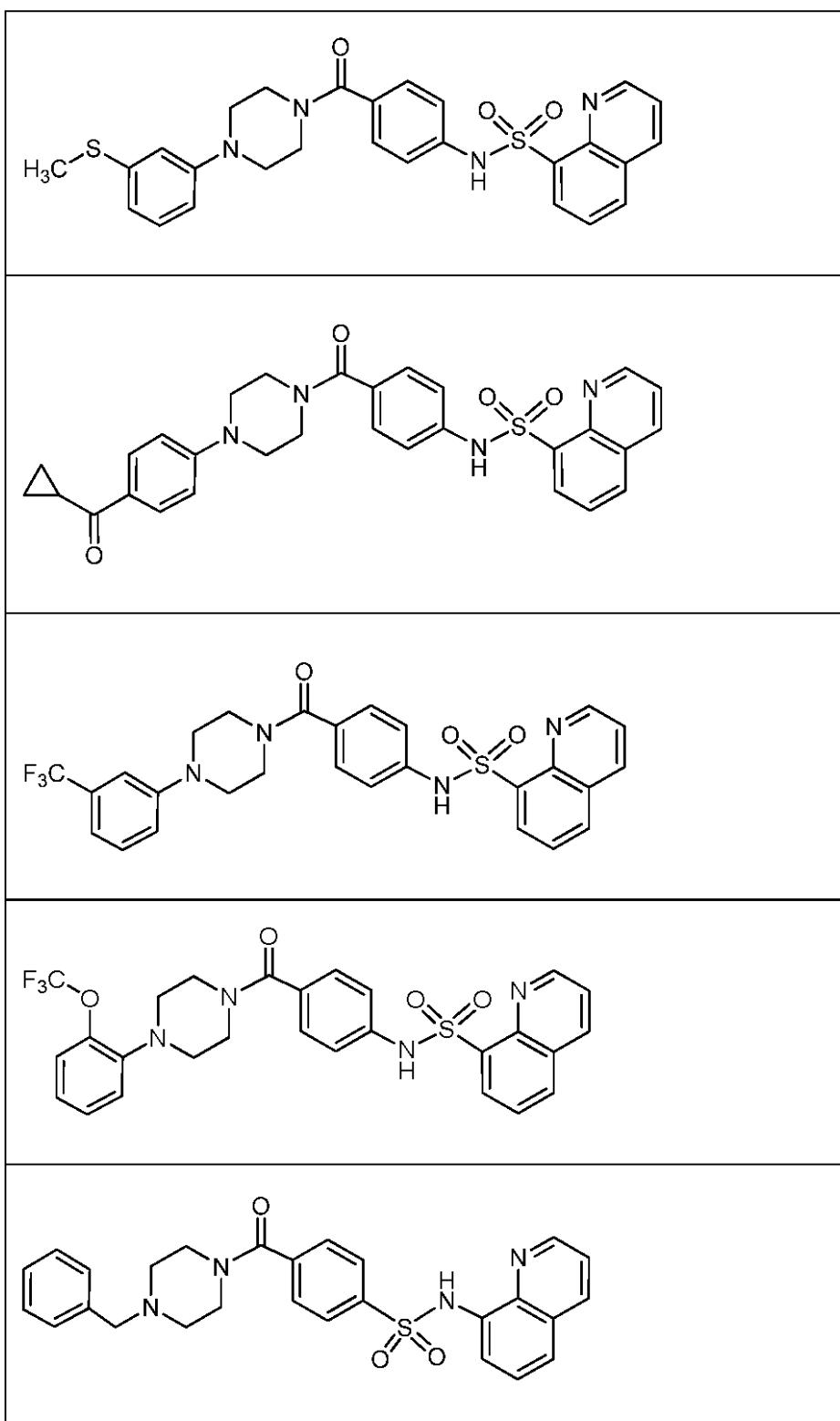
【表 6 0】



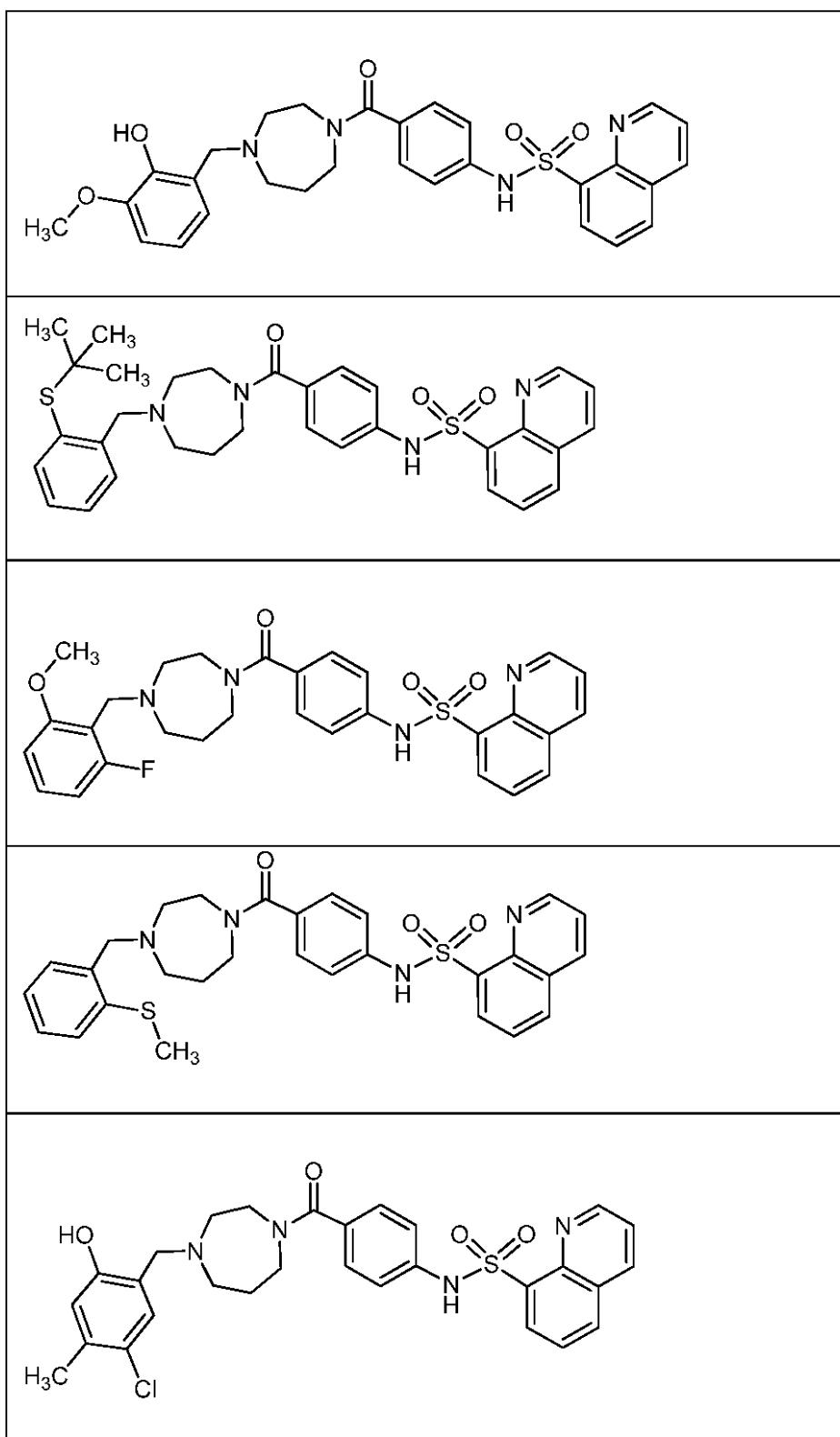
【表 6 1】



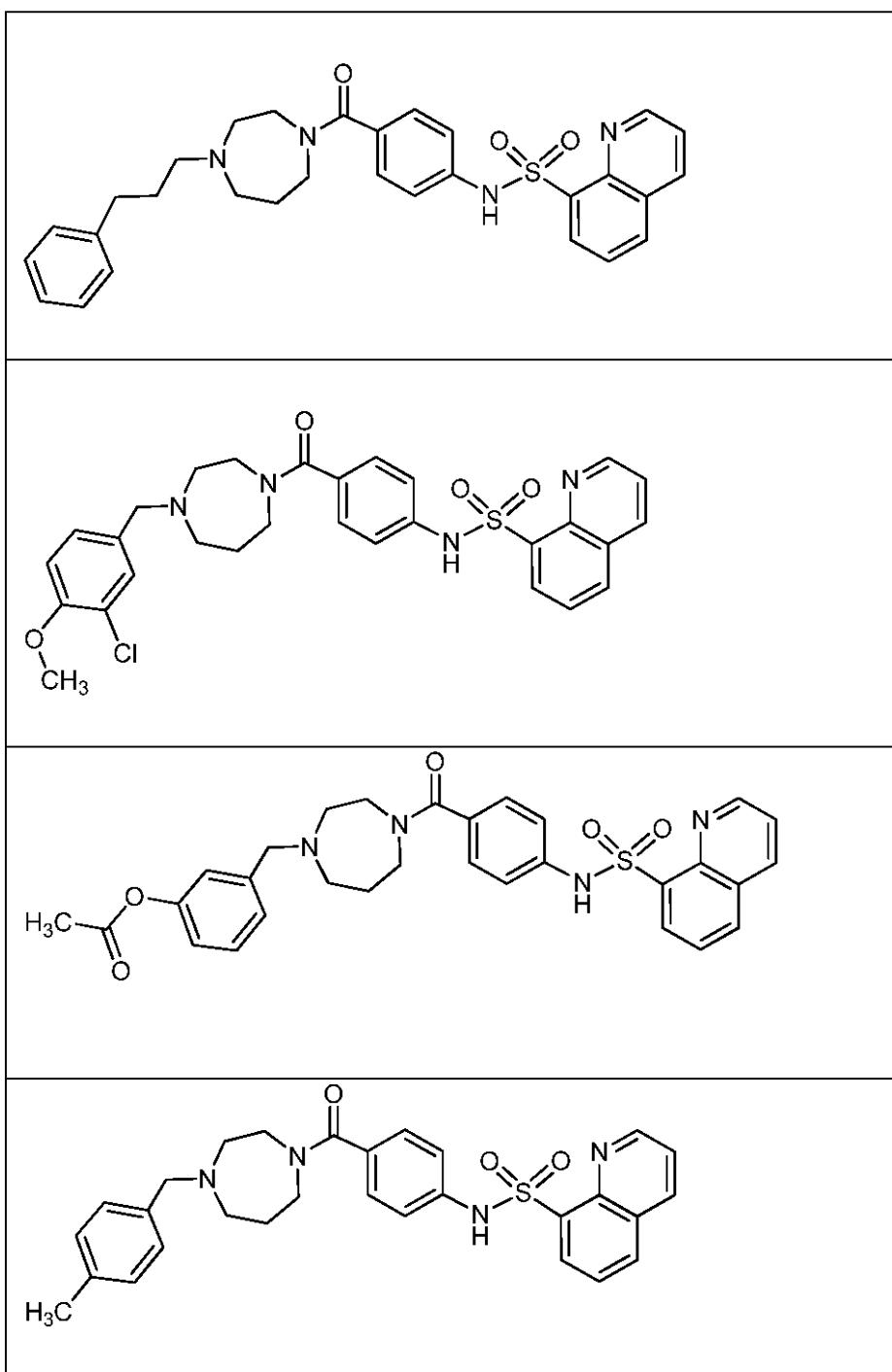
【表 6 2】



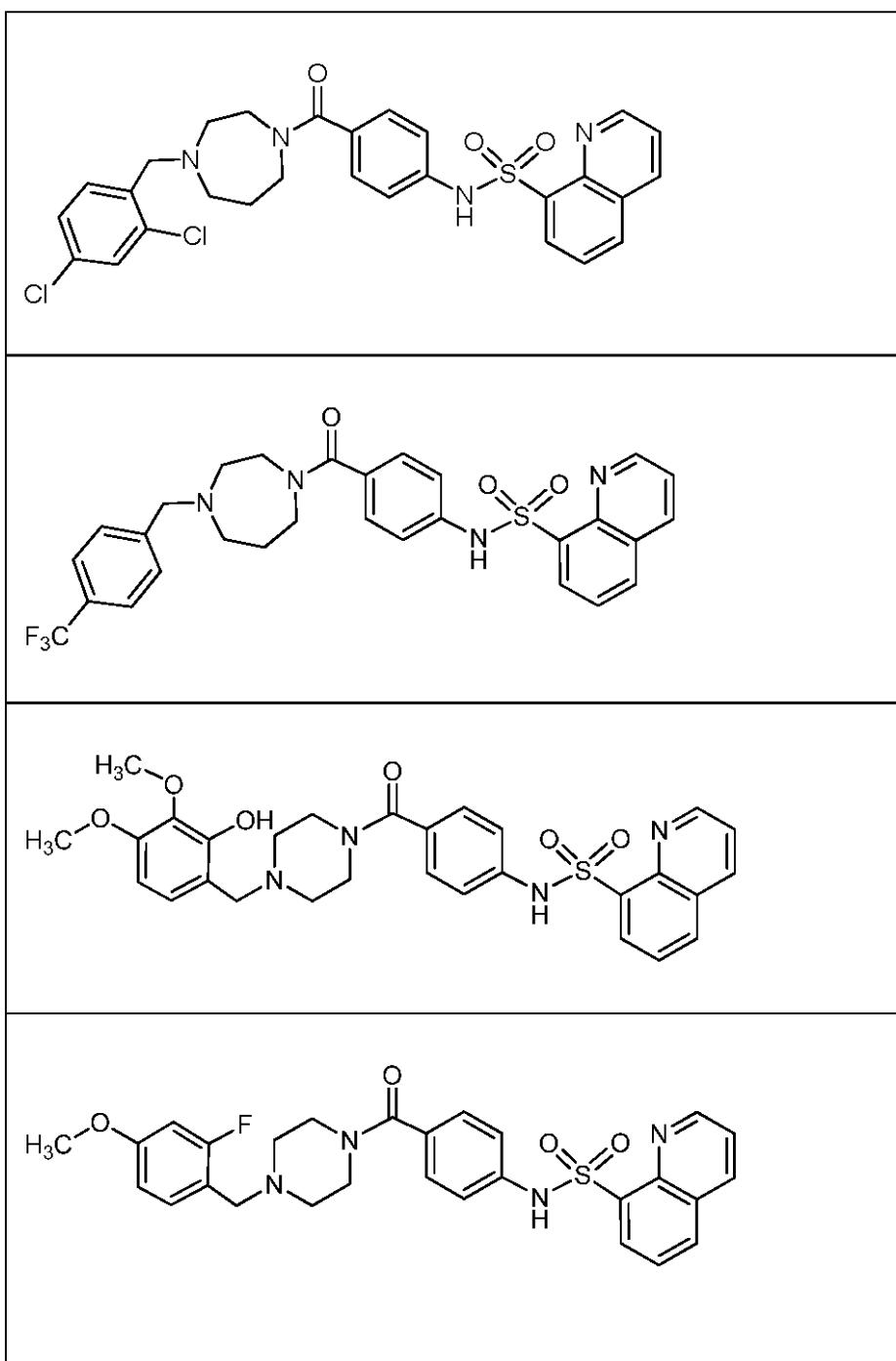
【表 6 3】



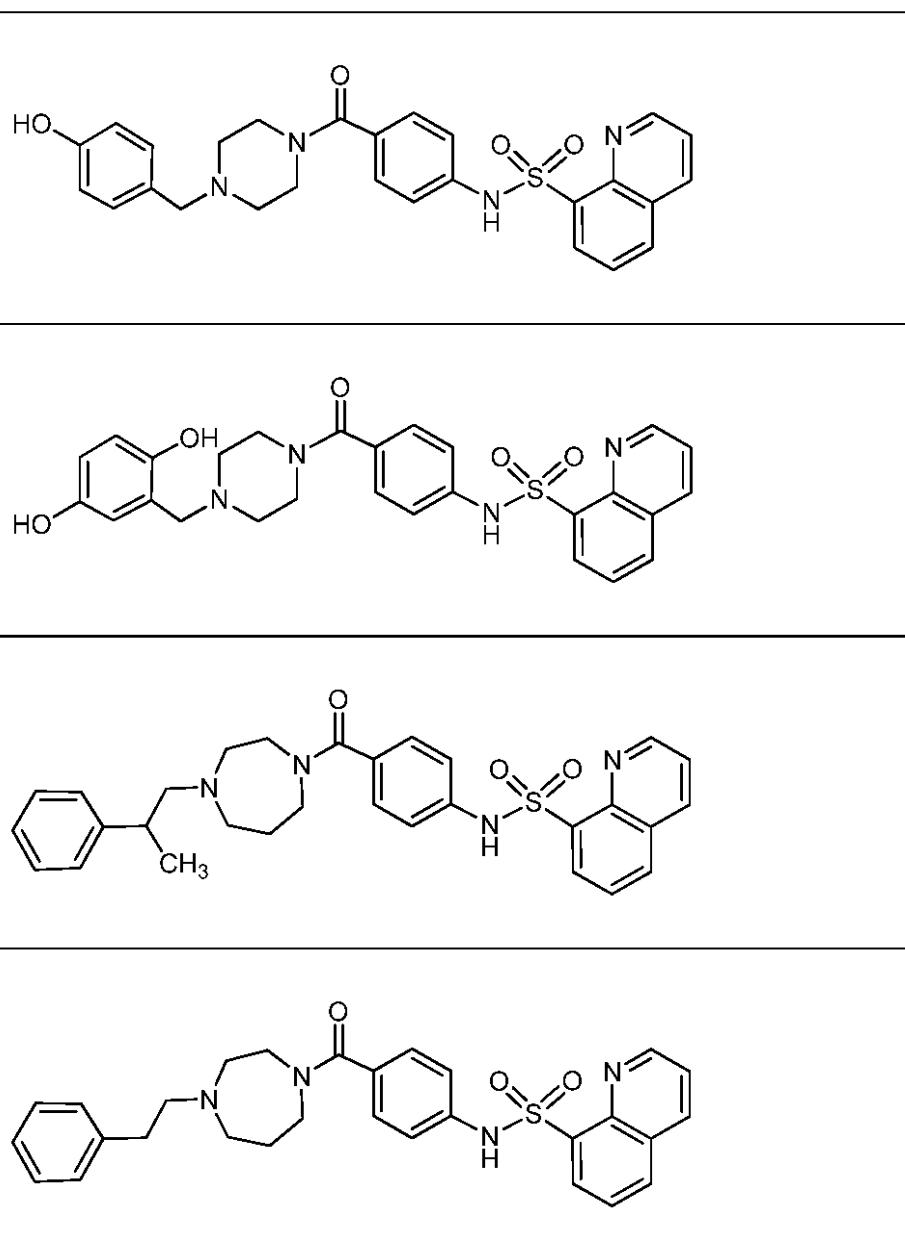
【表 6 4】



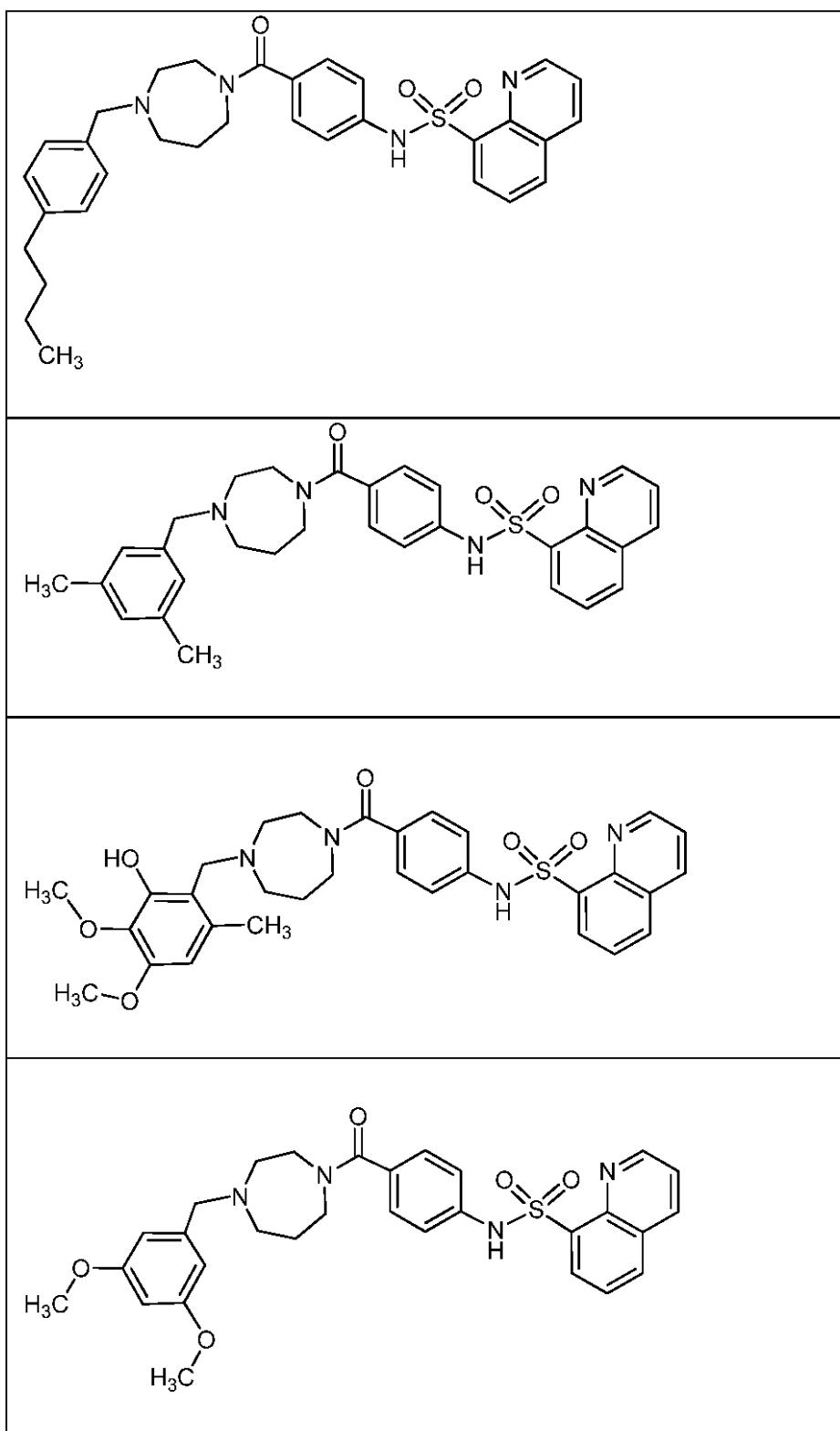
【表 6 5】



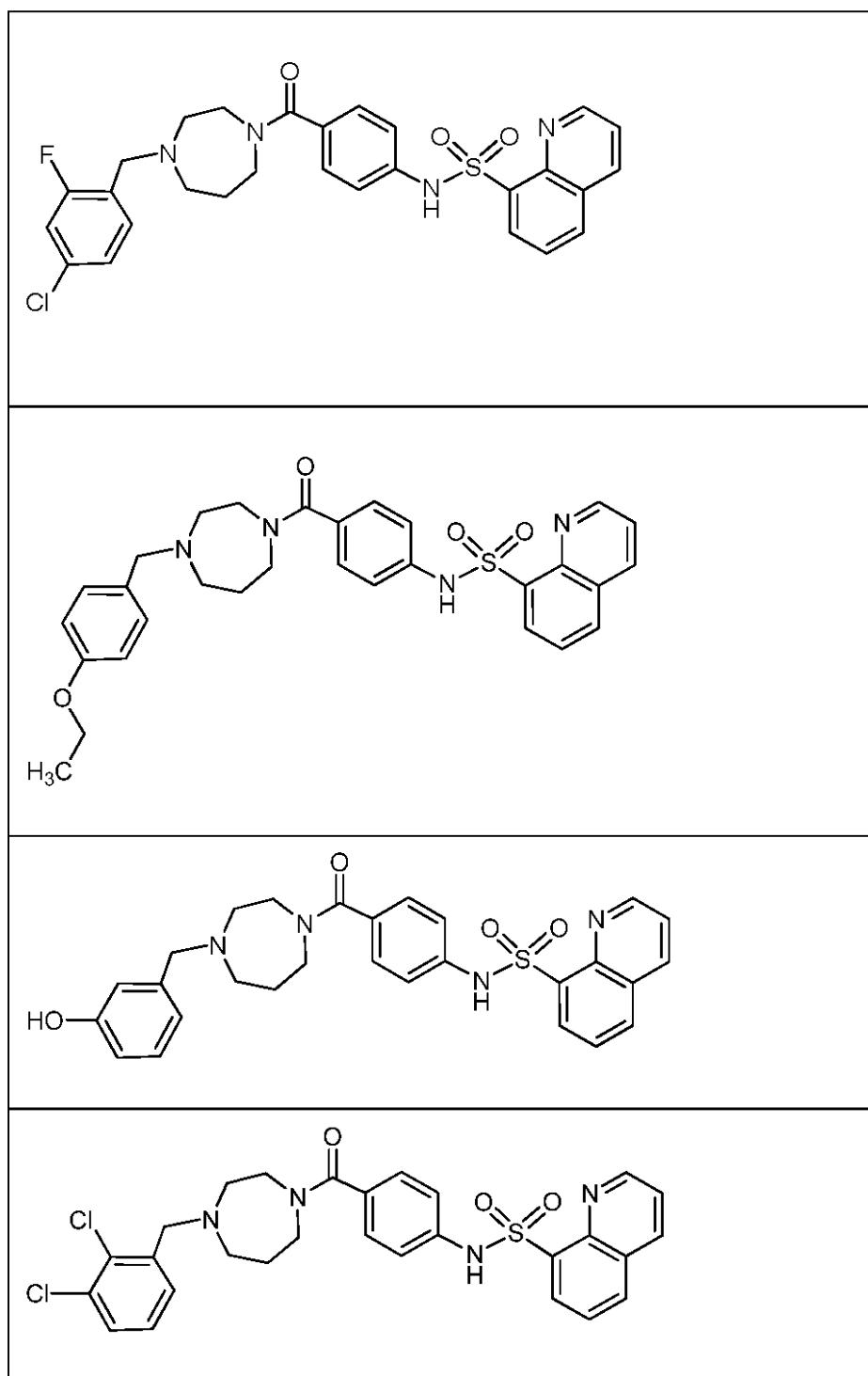
【表 6 6】



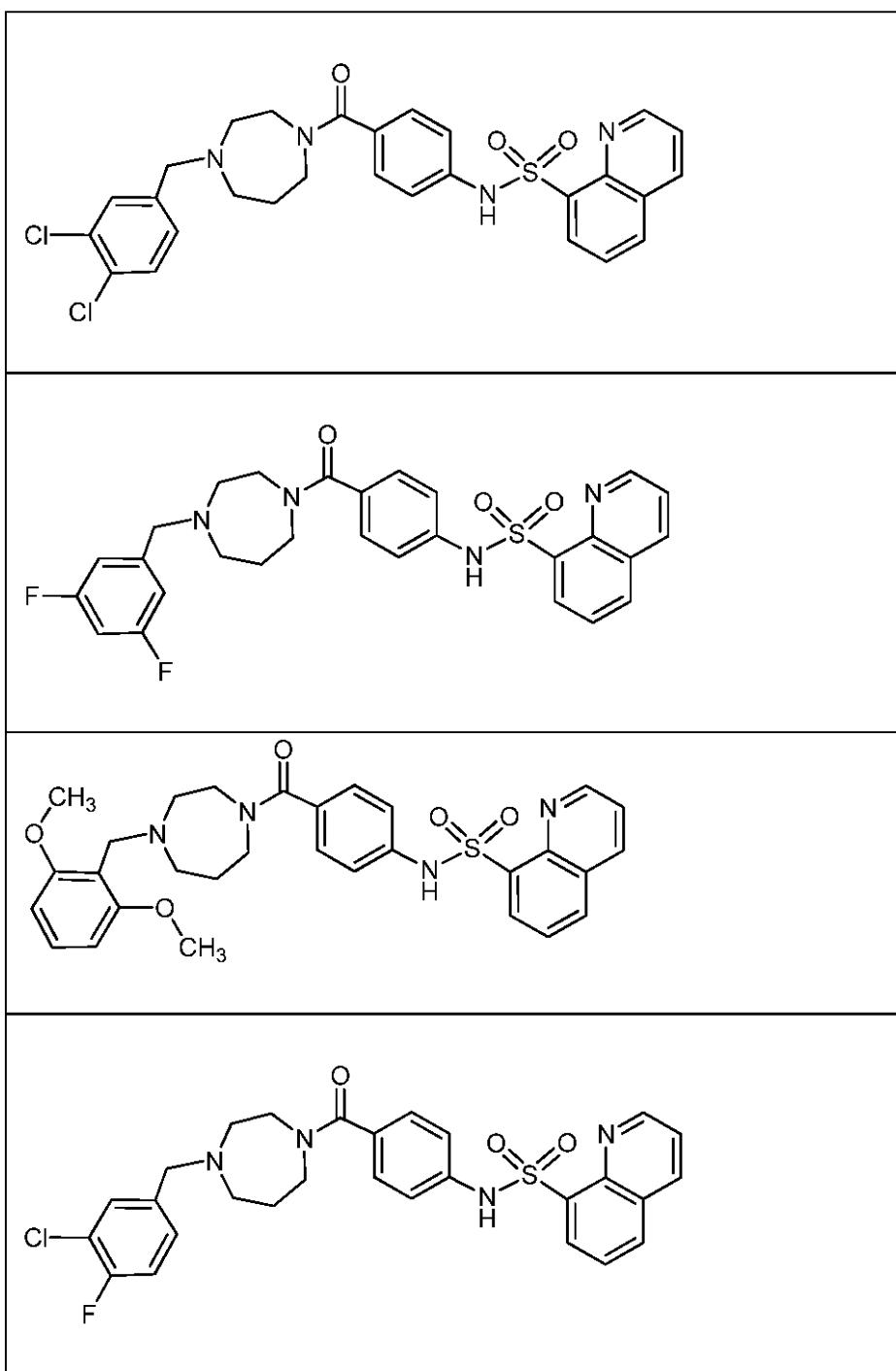
【表 6 7】



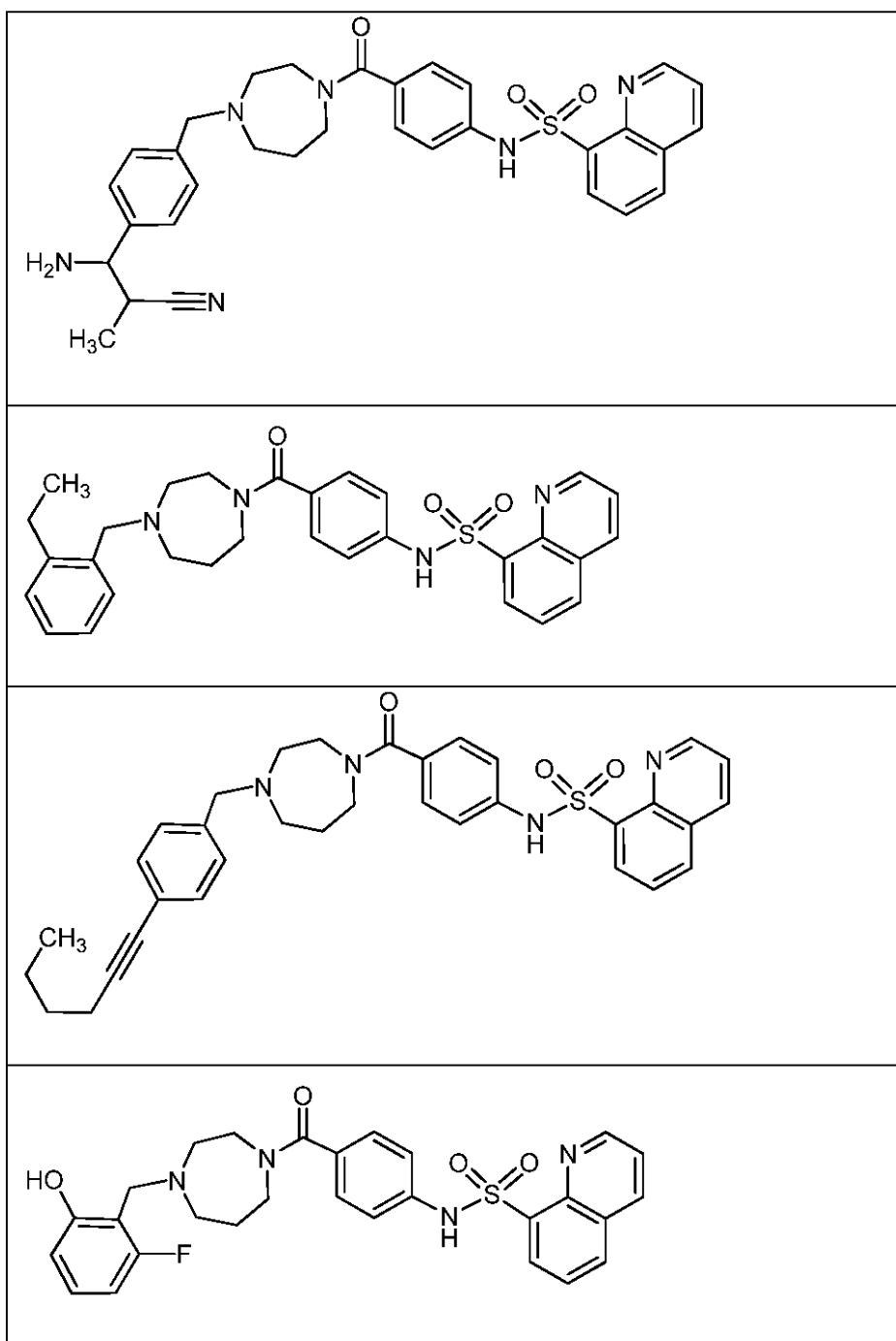
【表 6 8】



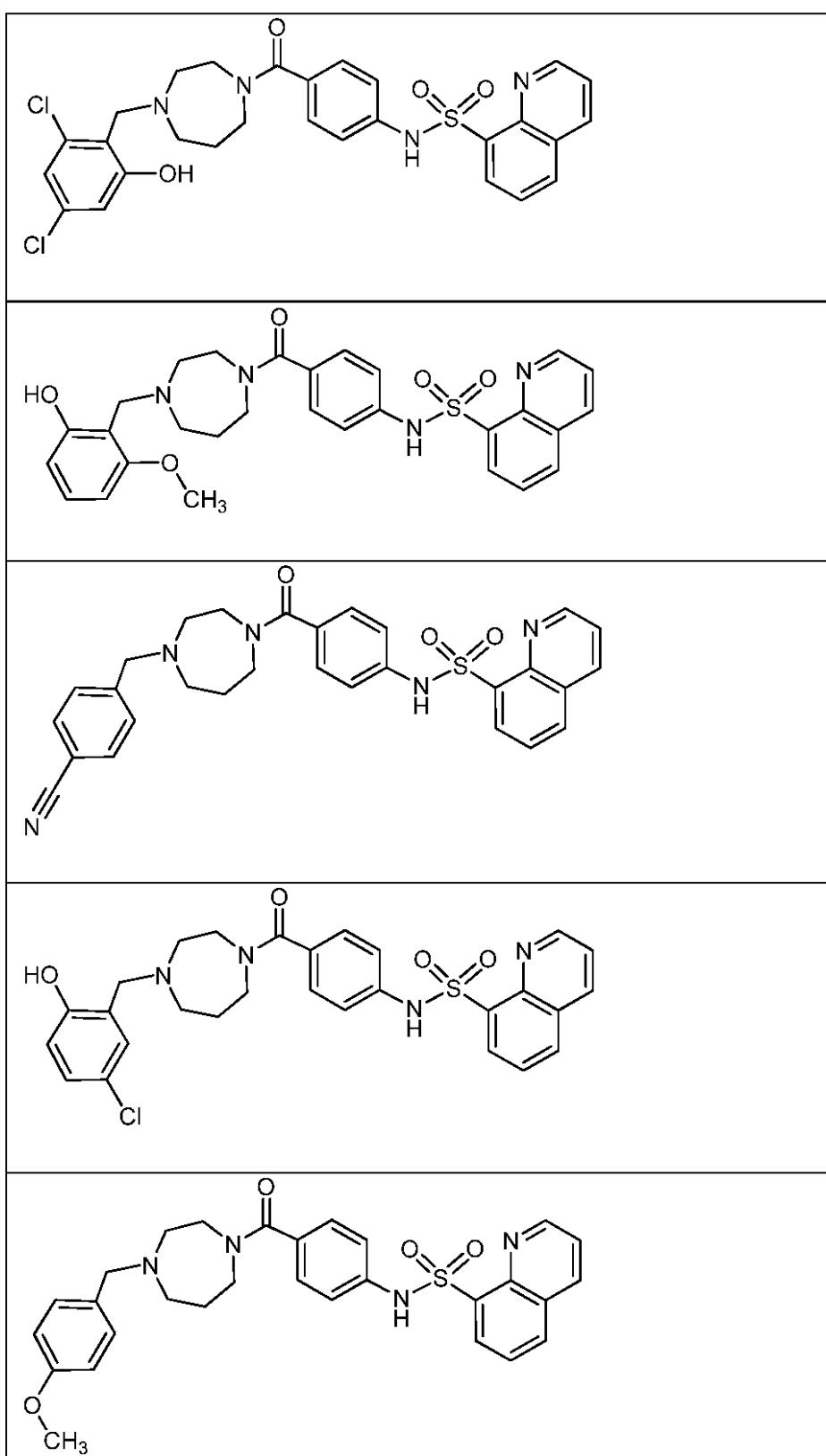
【表 6 9】



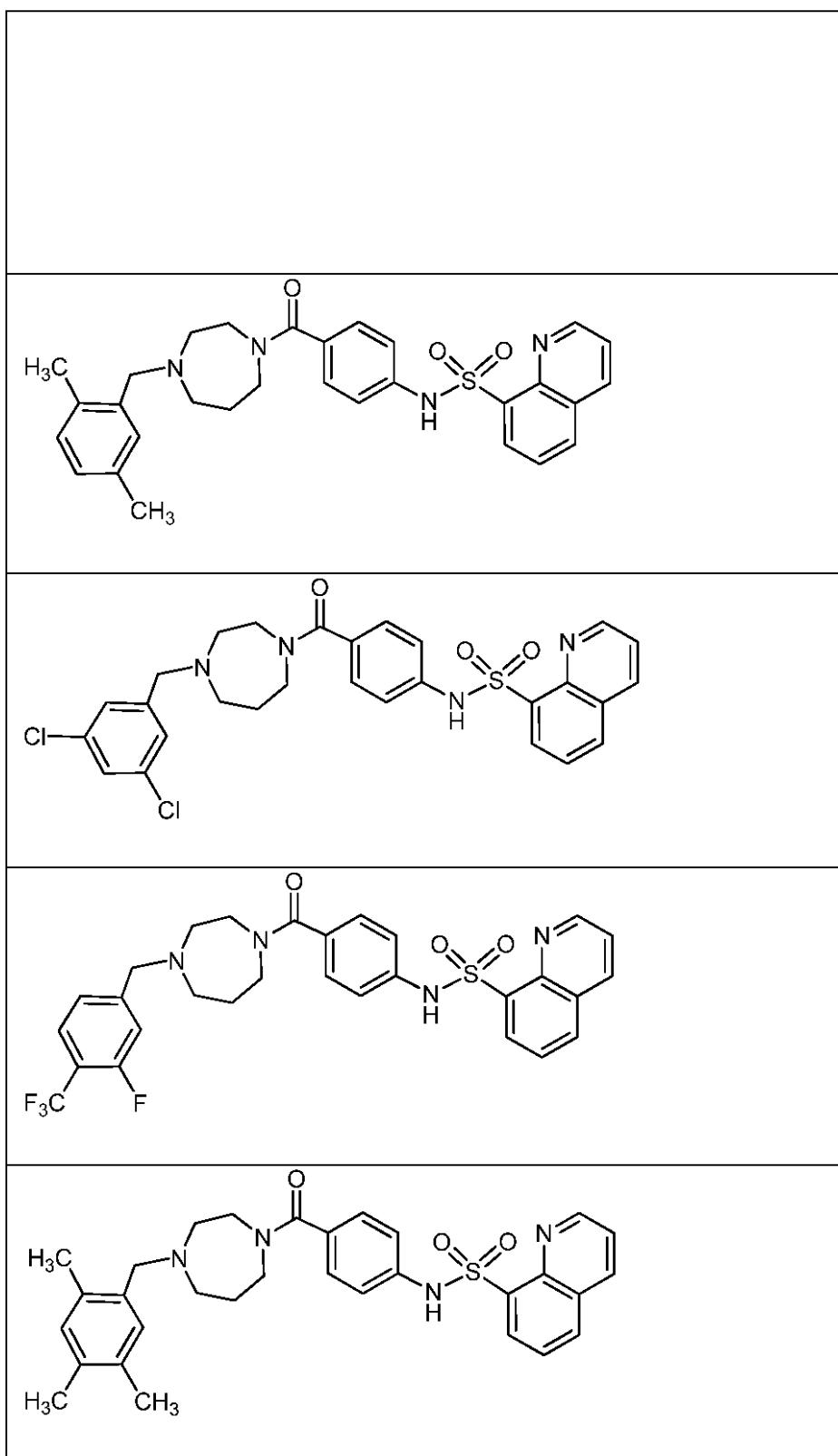
【表 7 0】



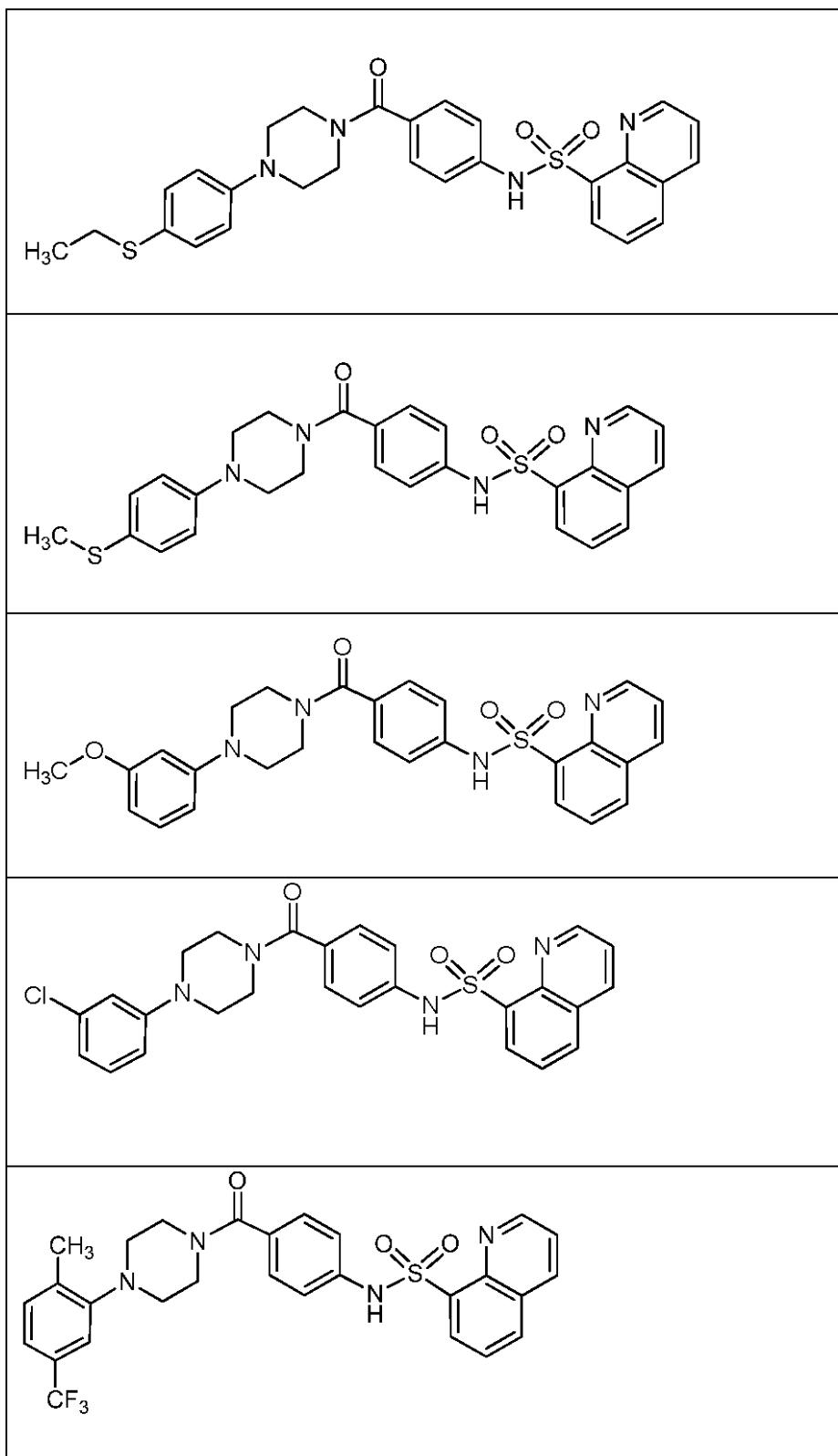
【表 7 1】



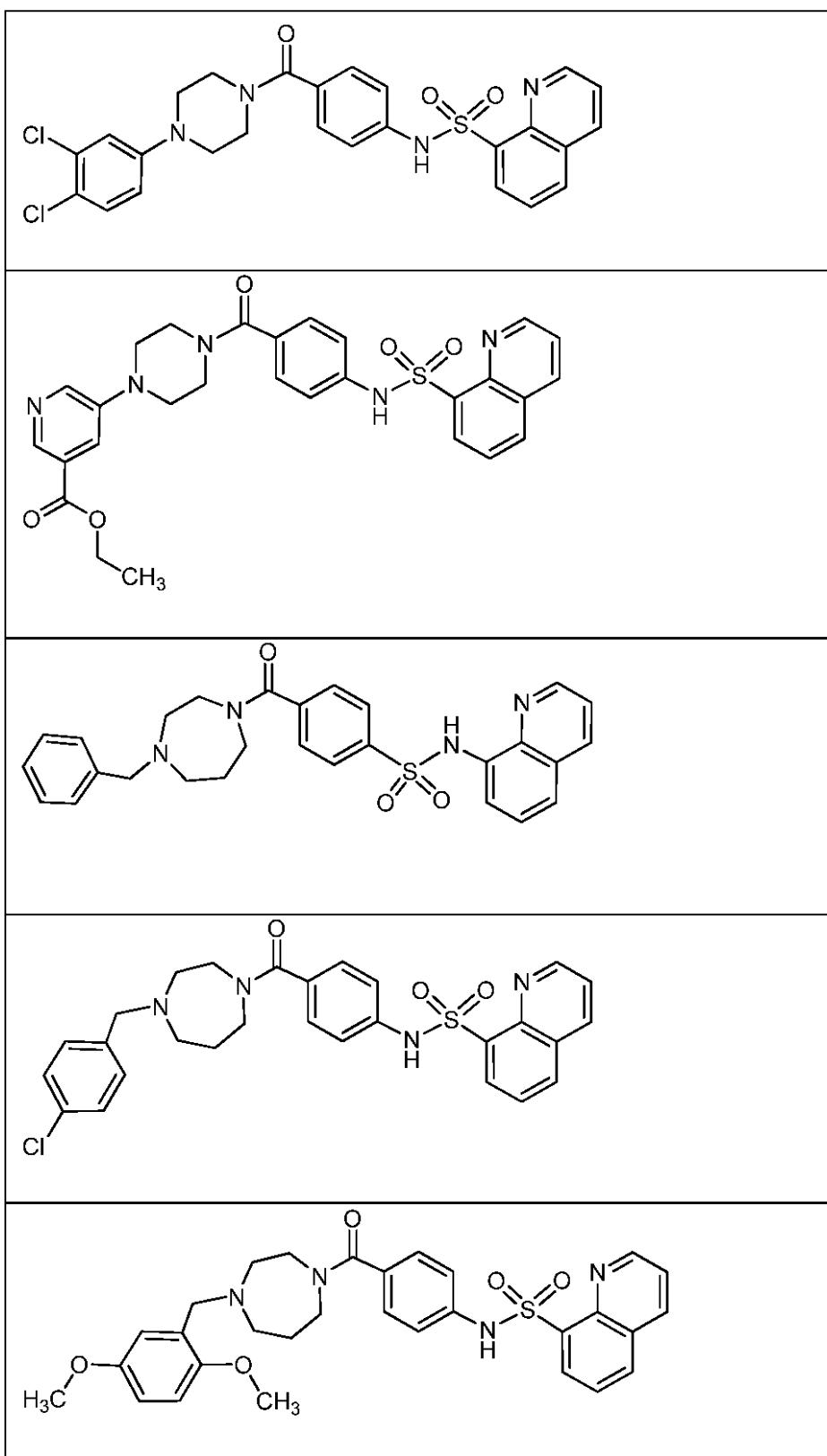
【表 7 2】



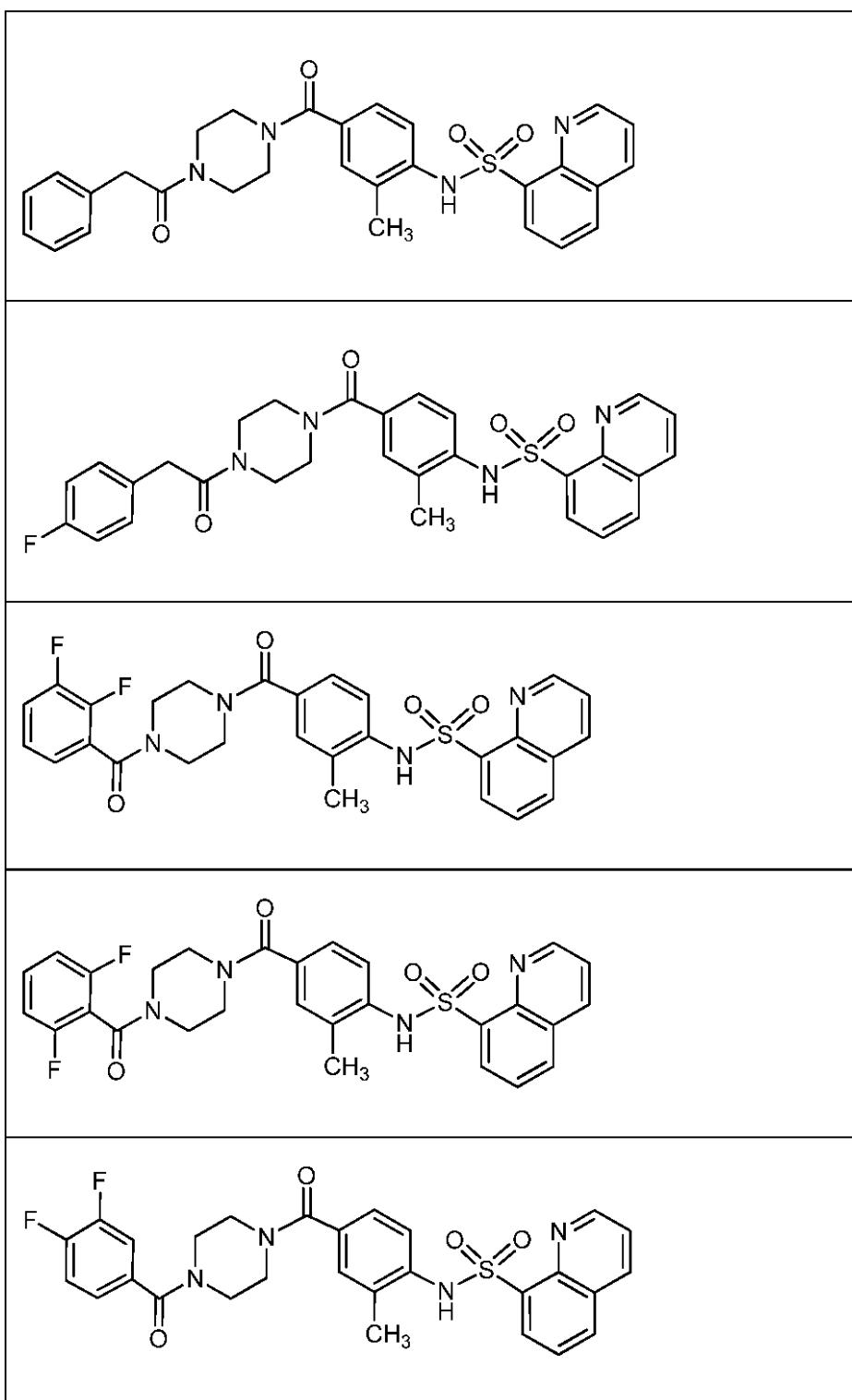
【表 7 3】



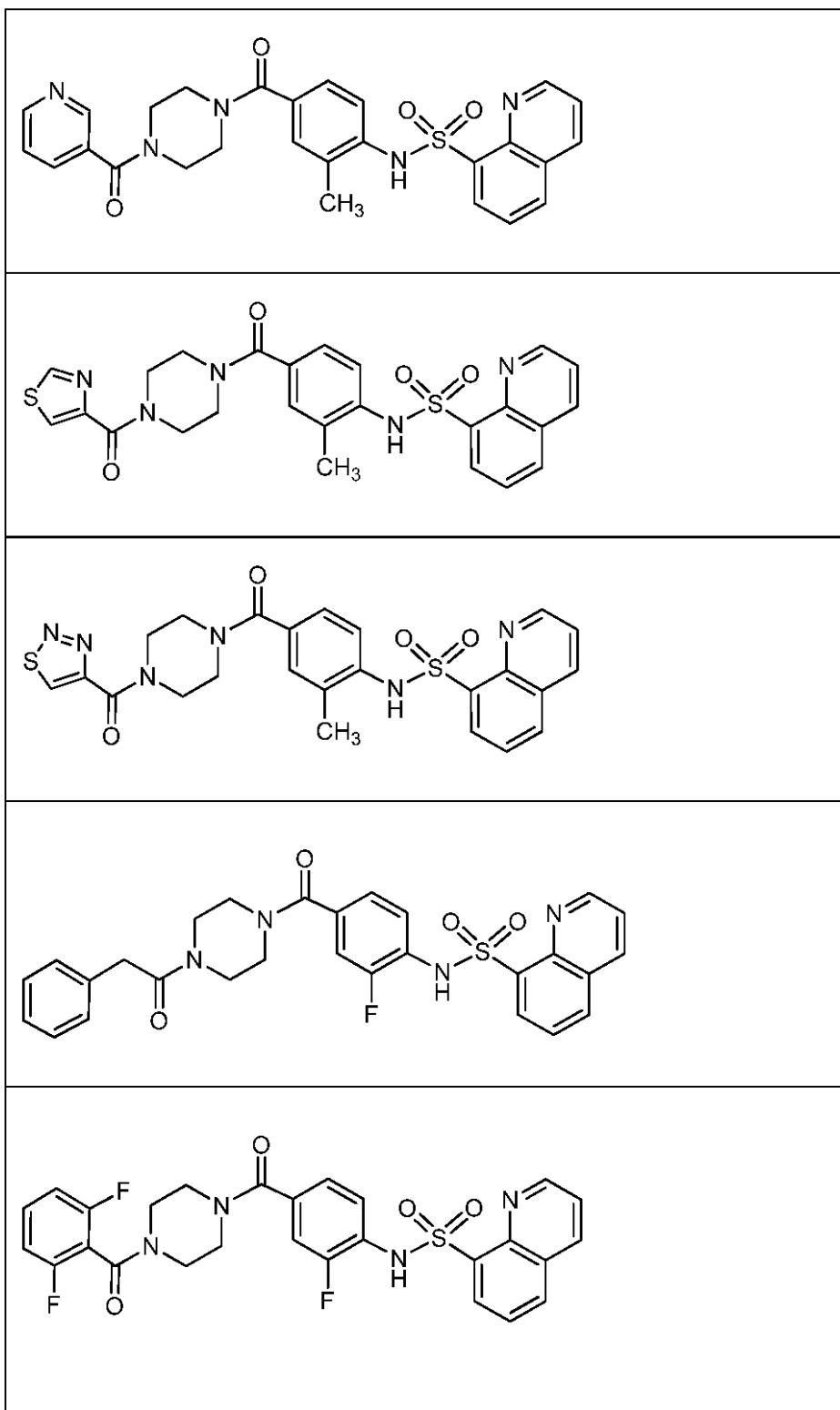
【表 7 4】



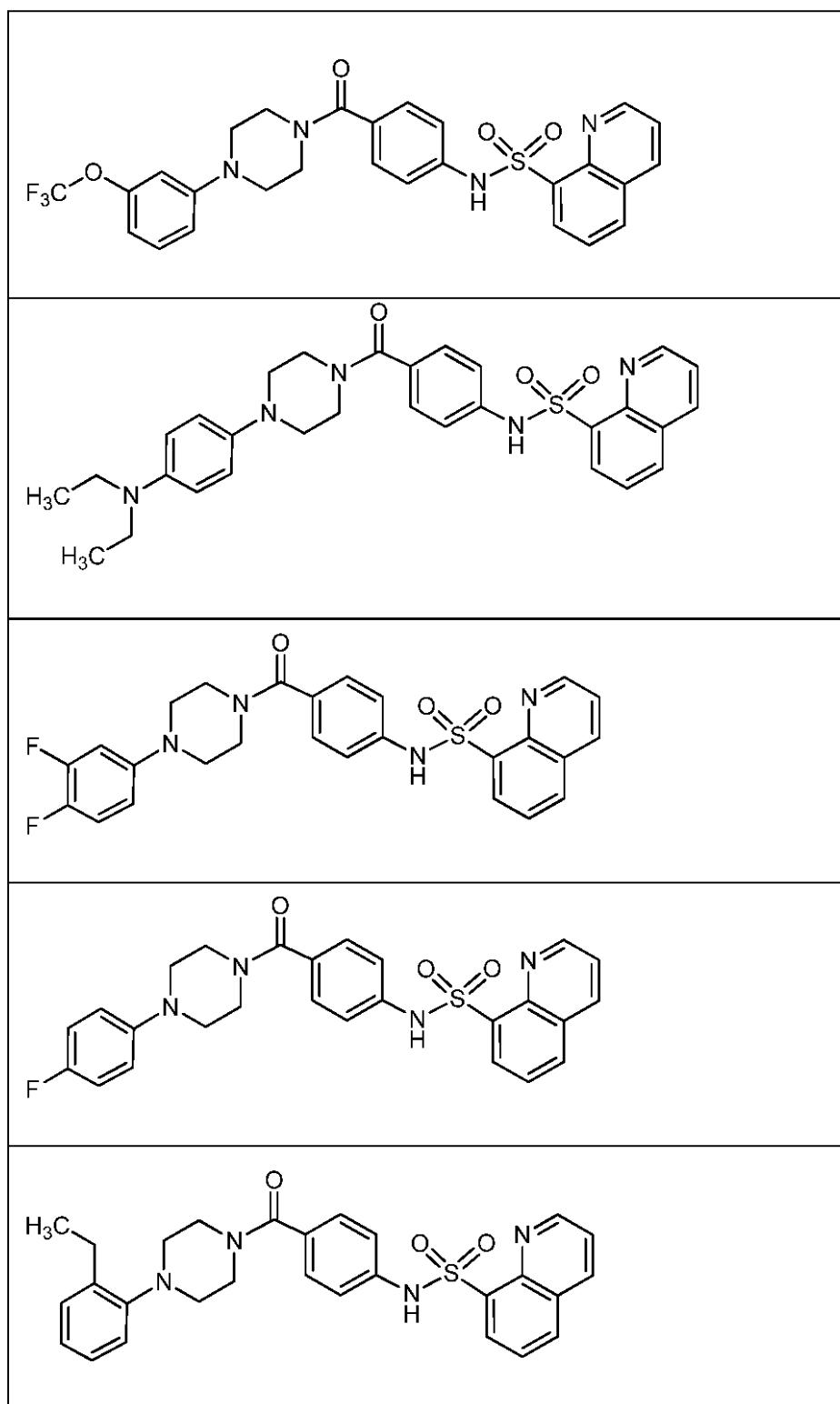
【表 7 5】



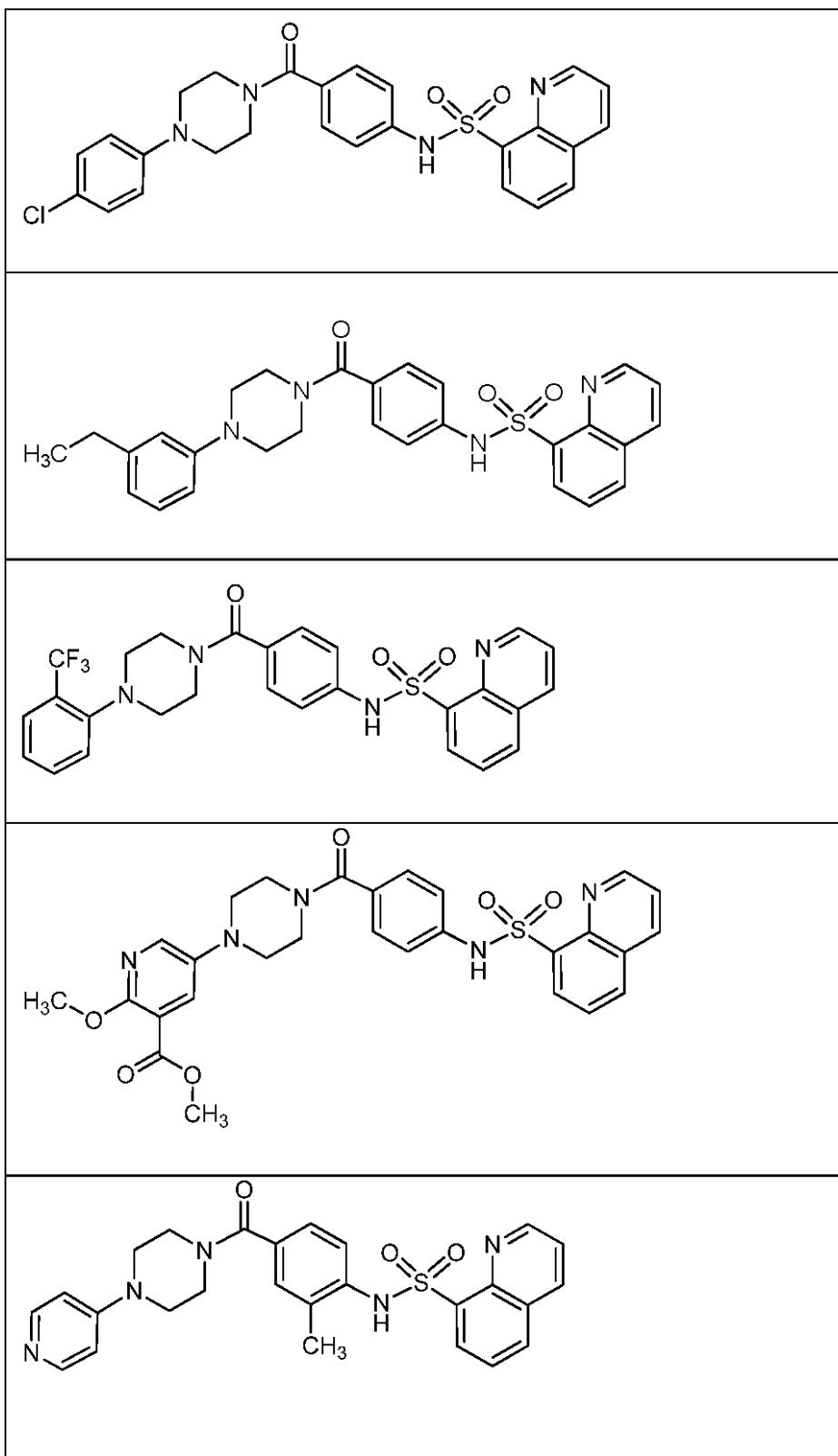
【表 7 6】



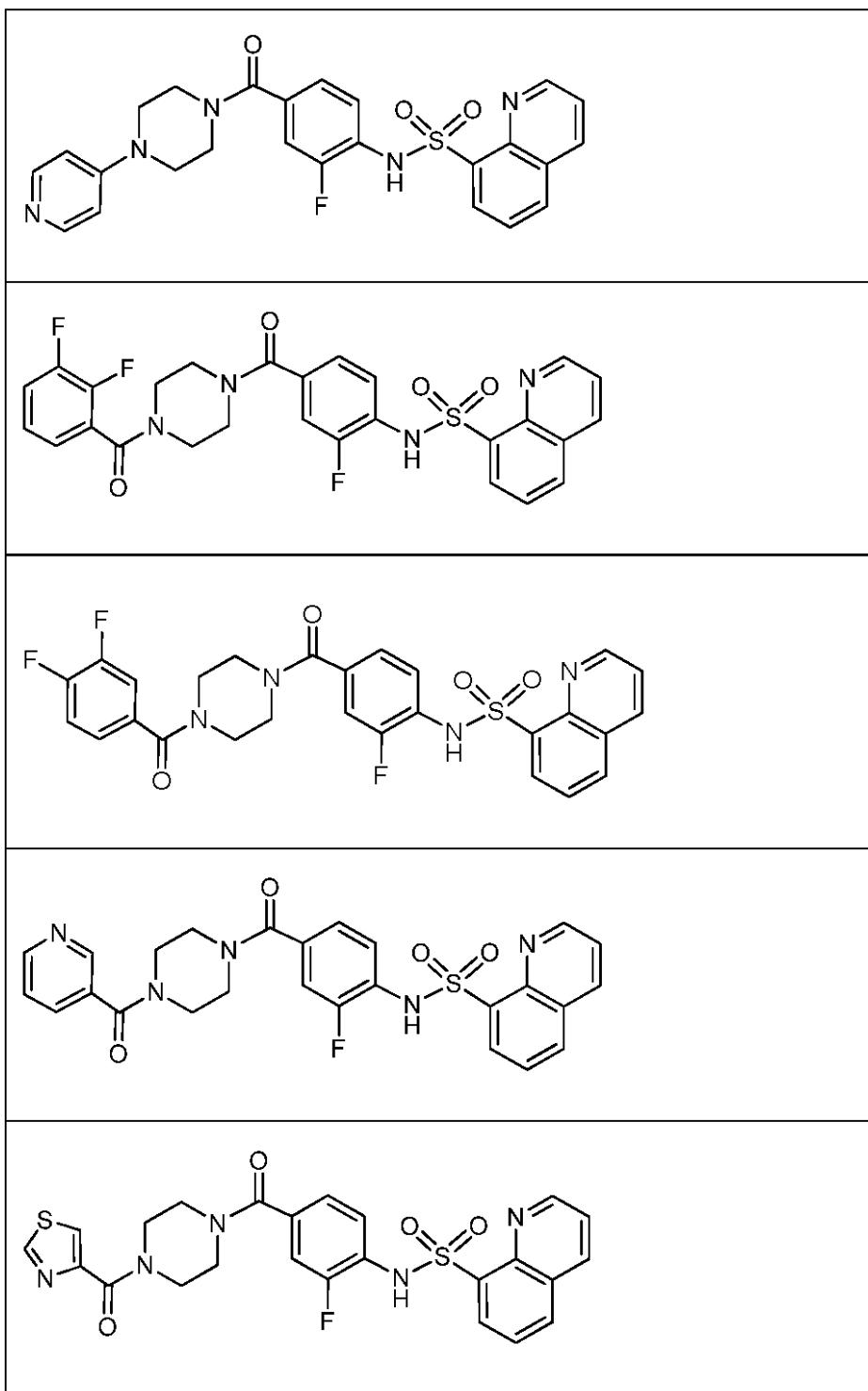
【表 7 7】



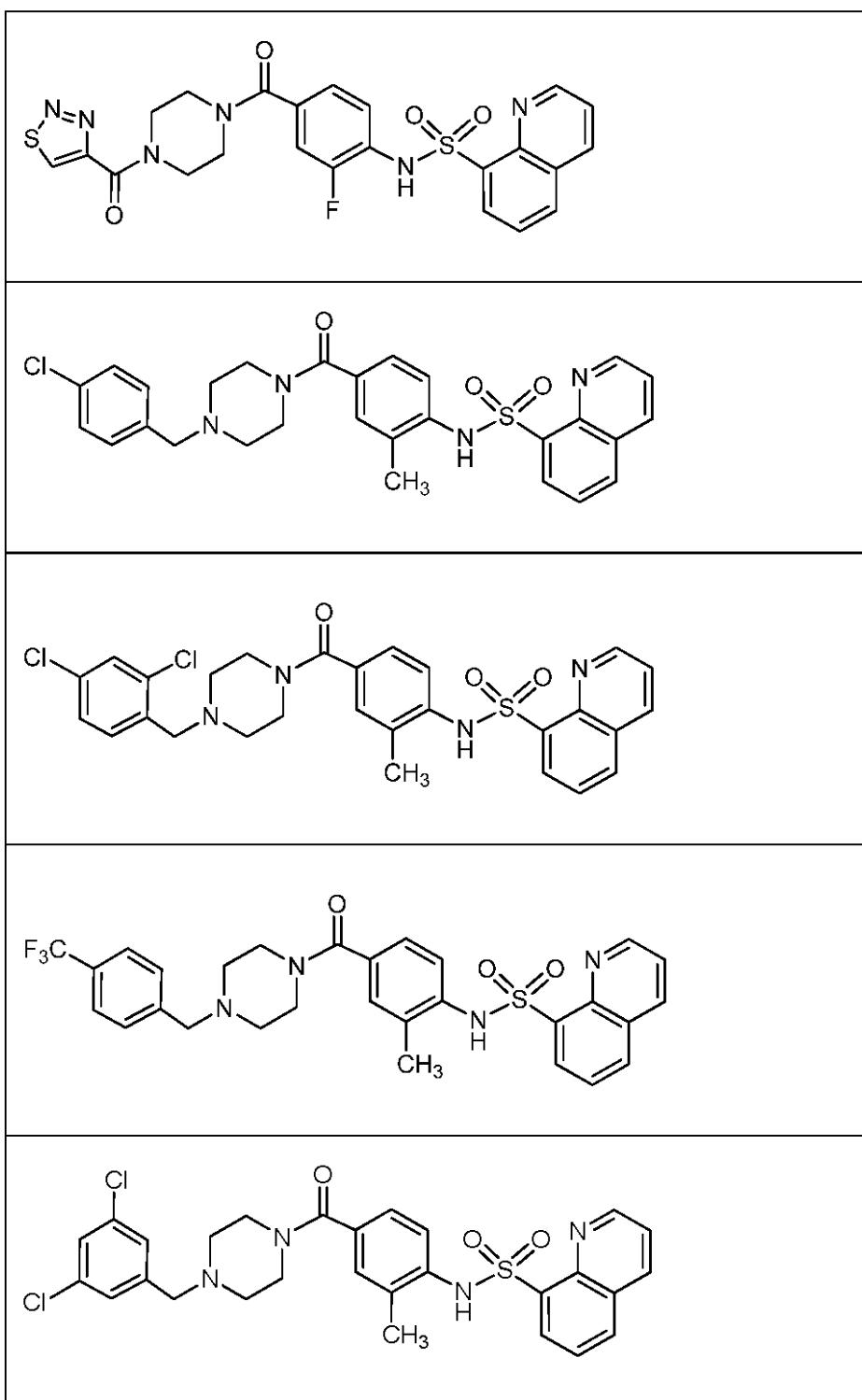
【表 7-8】



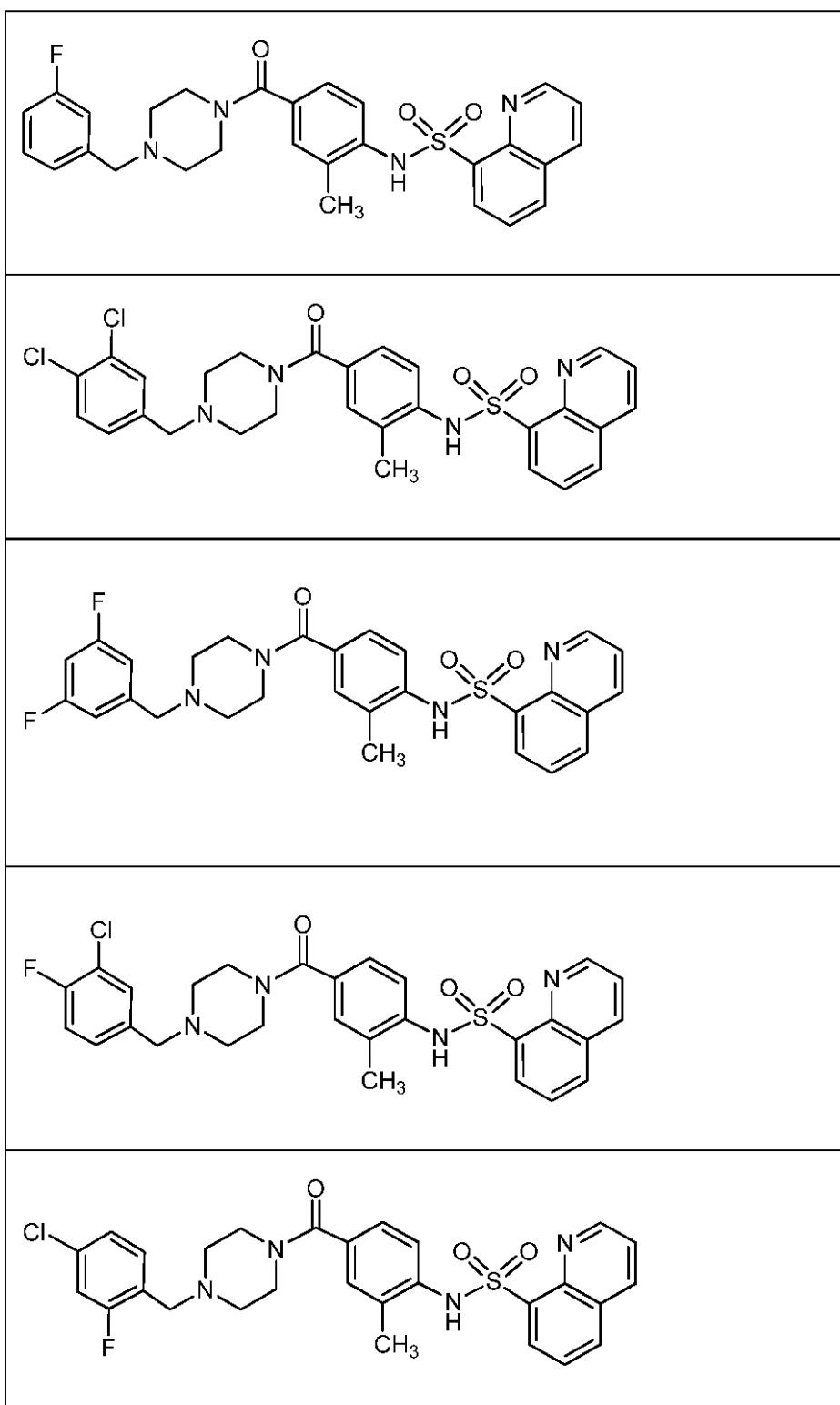
【表 7 9】



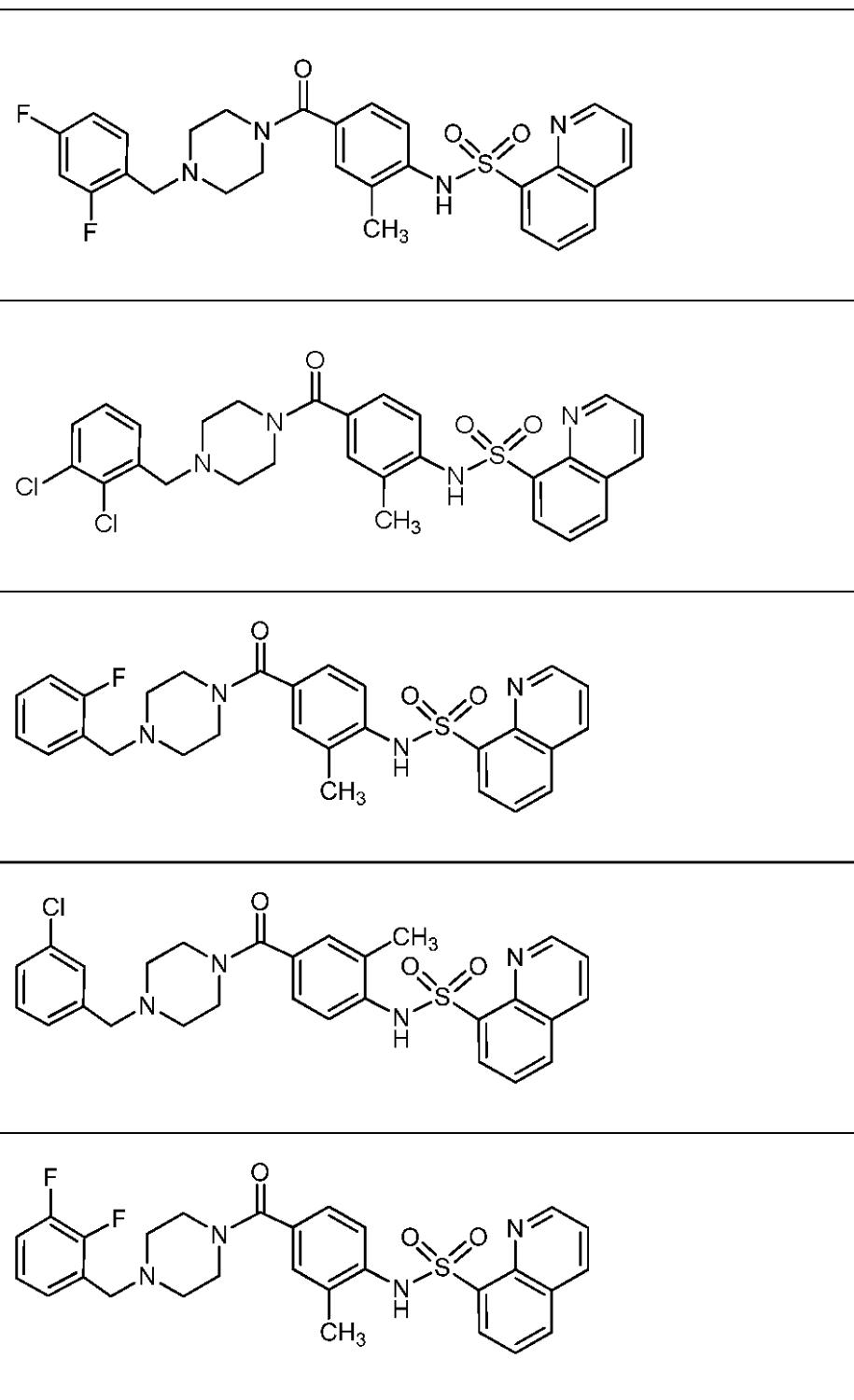
【表 8 0】



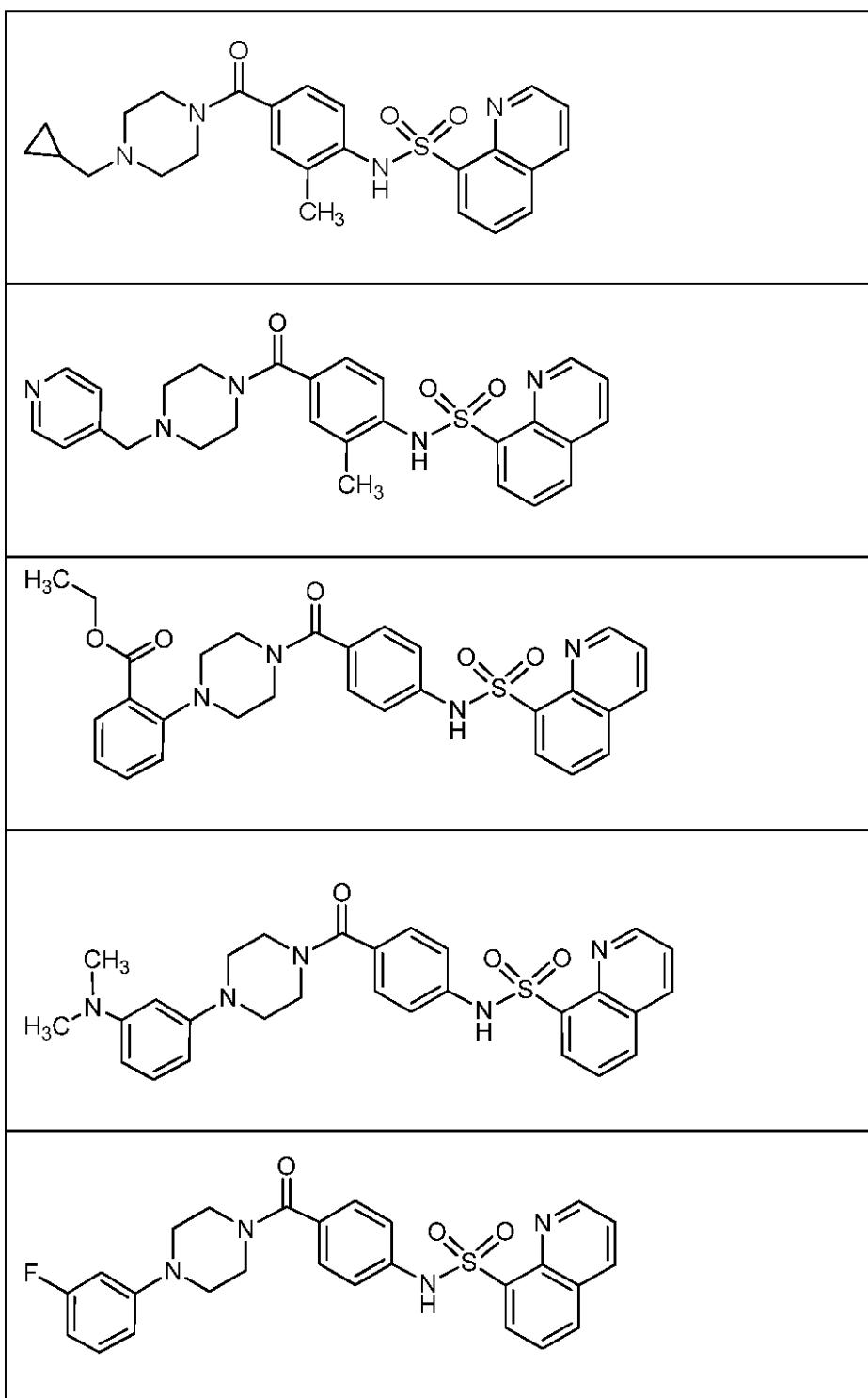
【表 8 1】



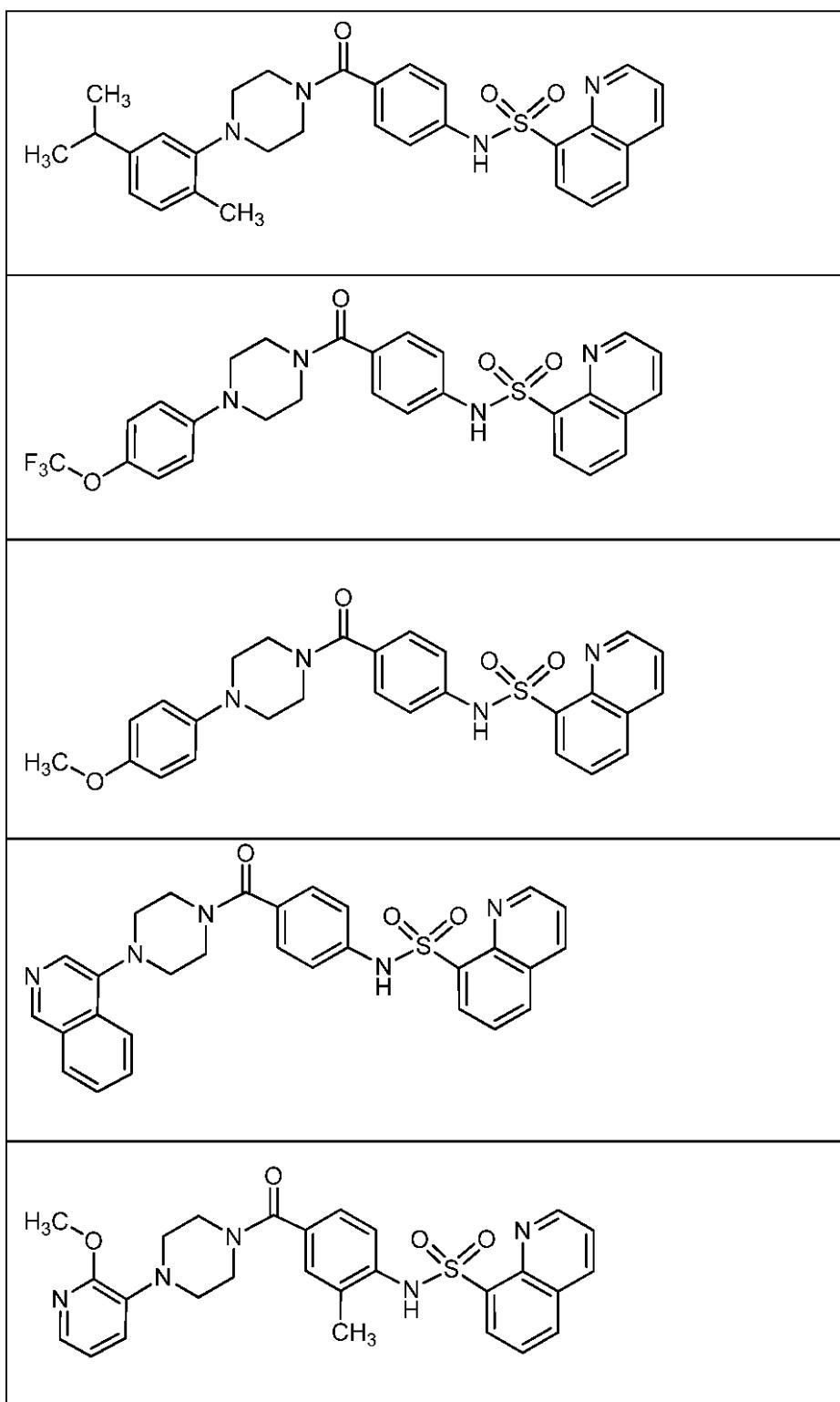
【表 8 2】



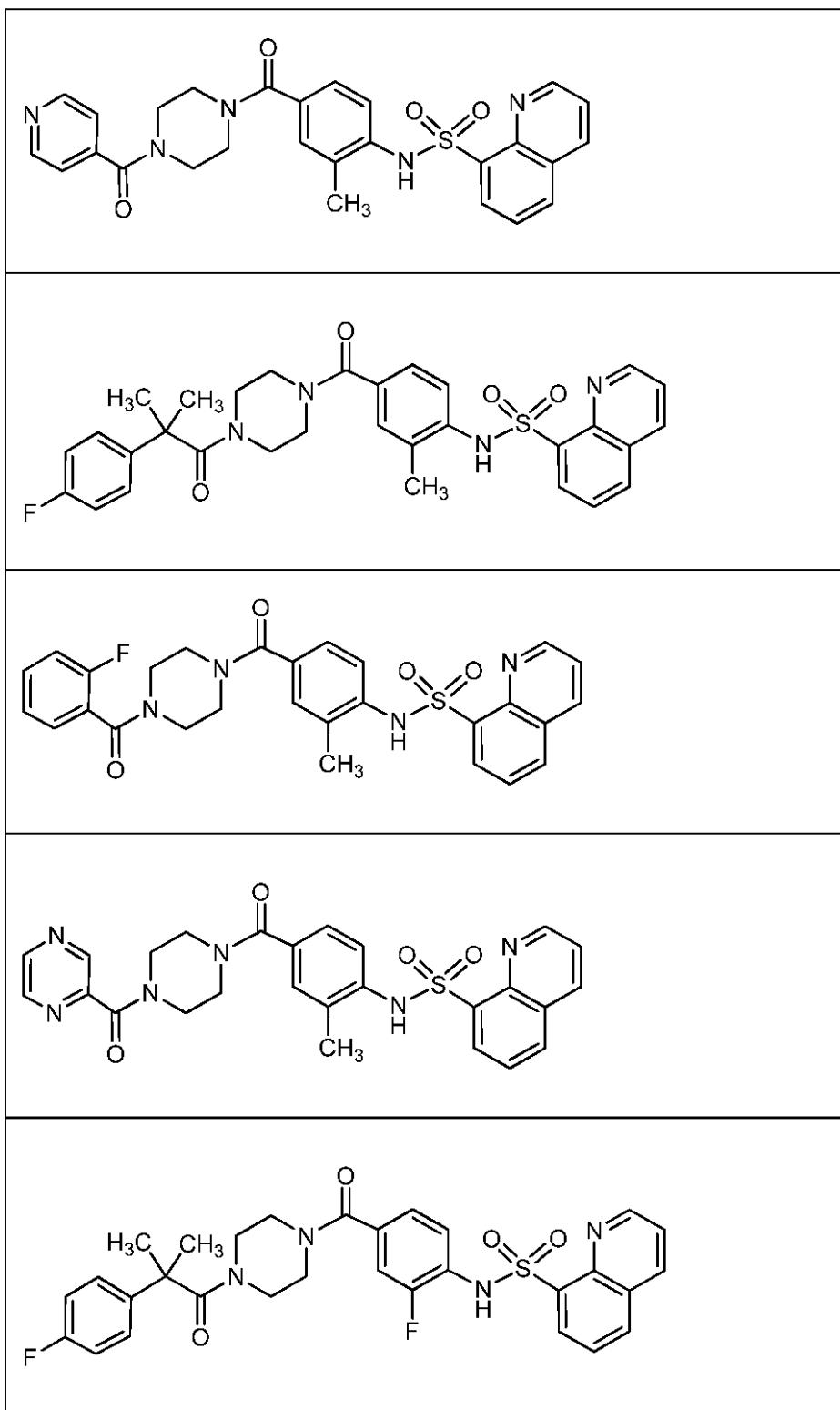
【表 8 3】



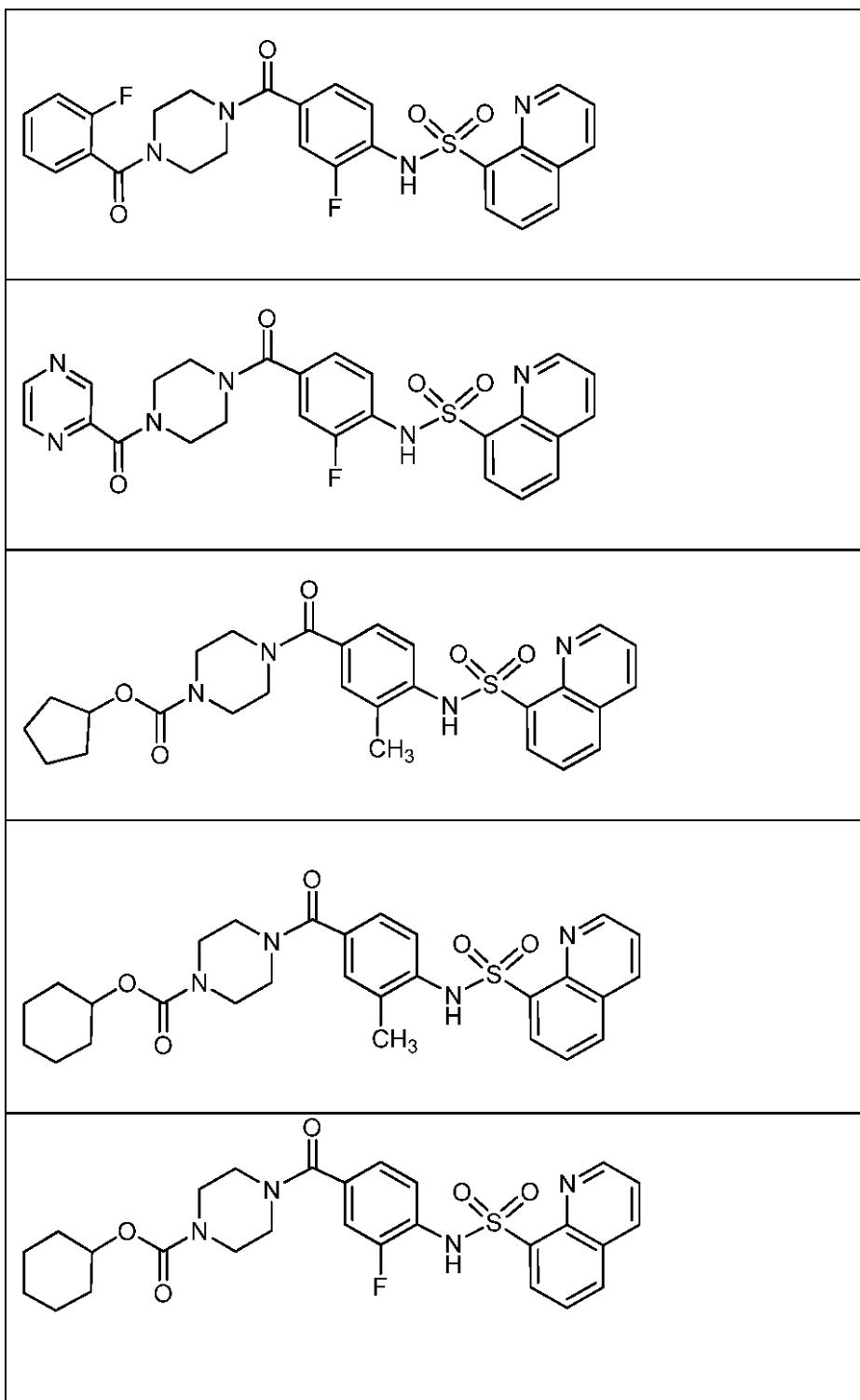
【表 8 4】



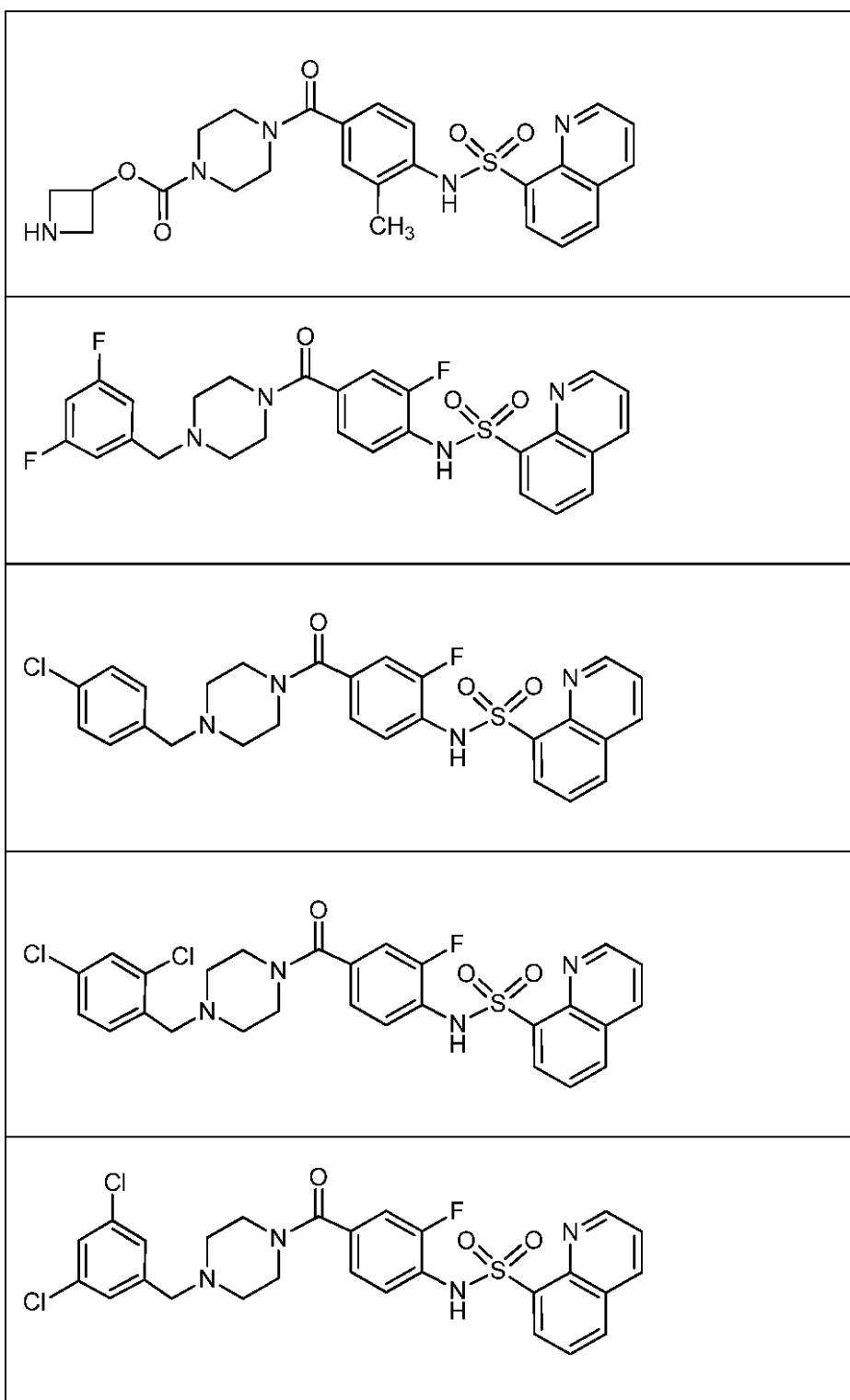
【表 8 5】



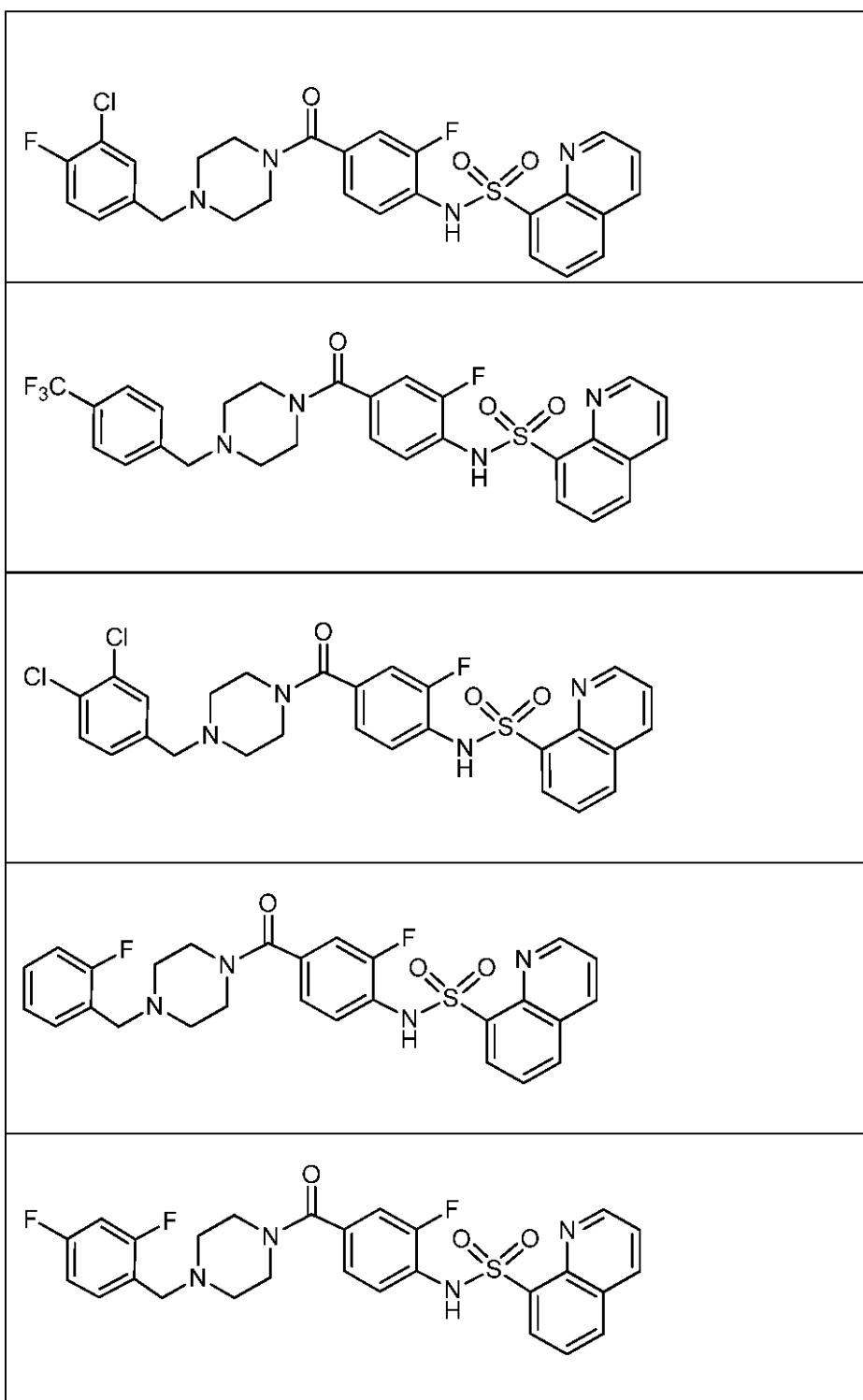
【表 8 6 】



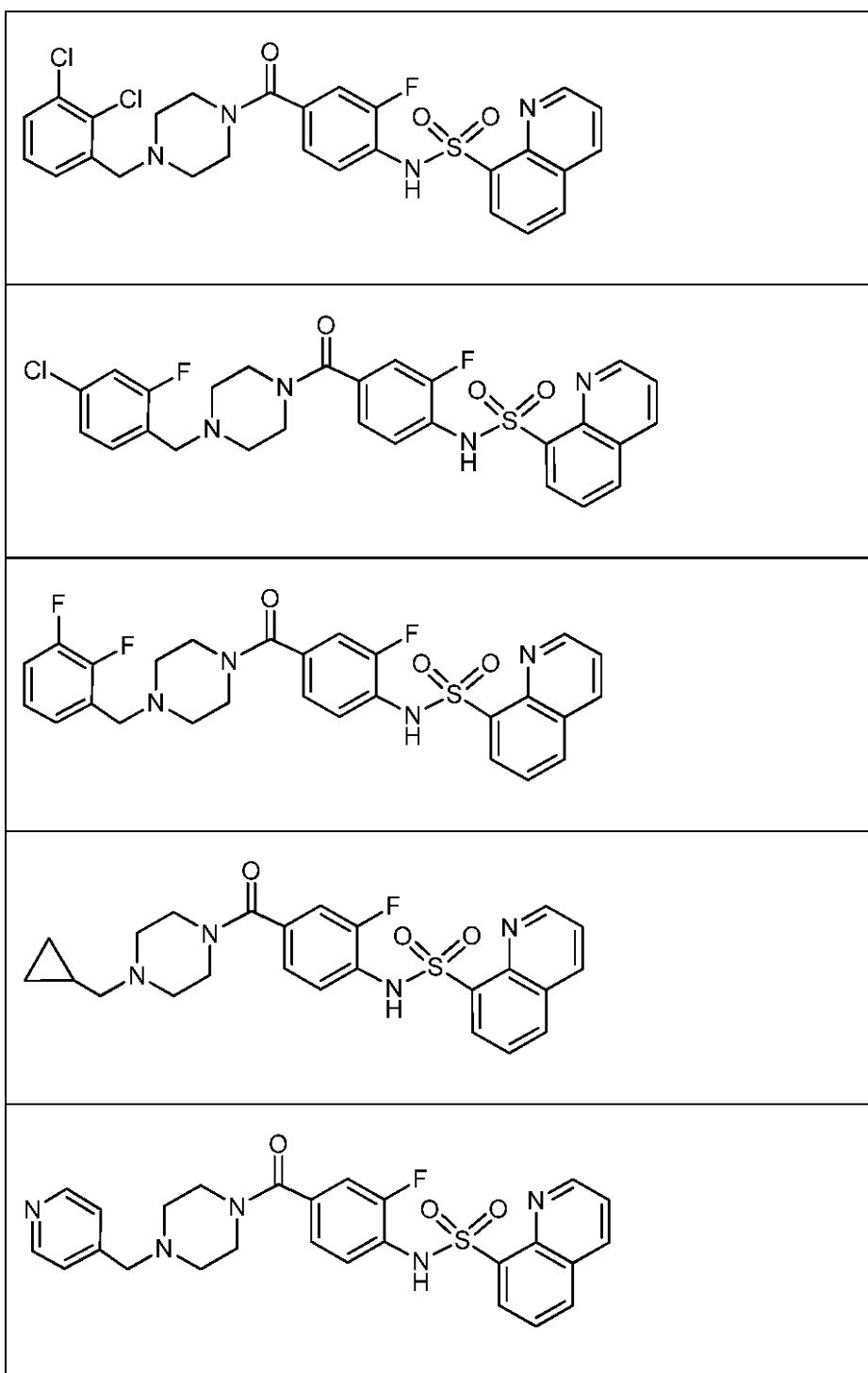
【表 8 7】



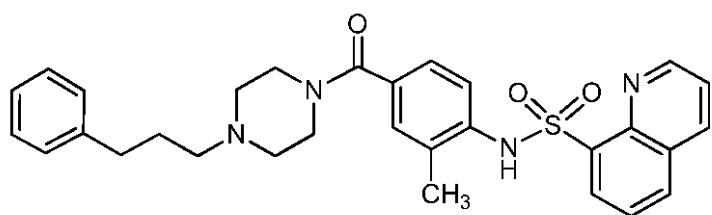
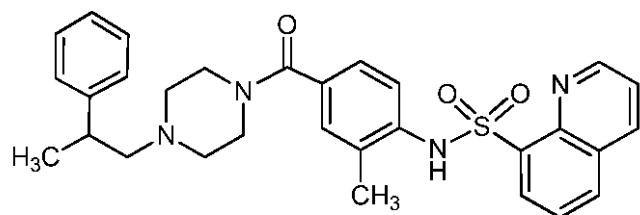
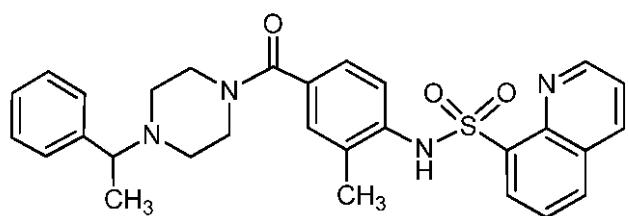
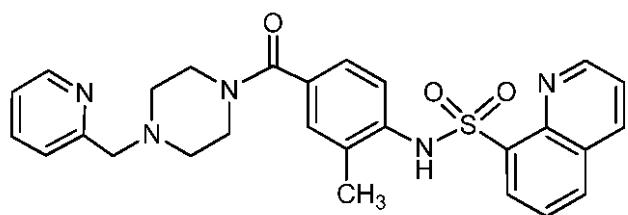
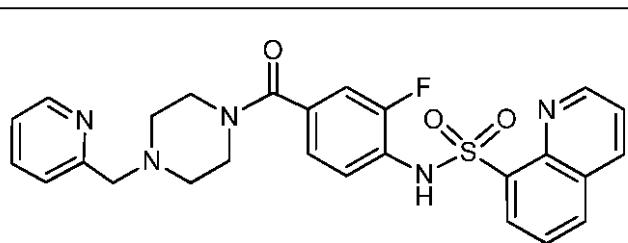
【表 8 8】



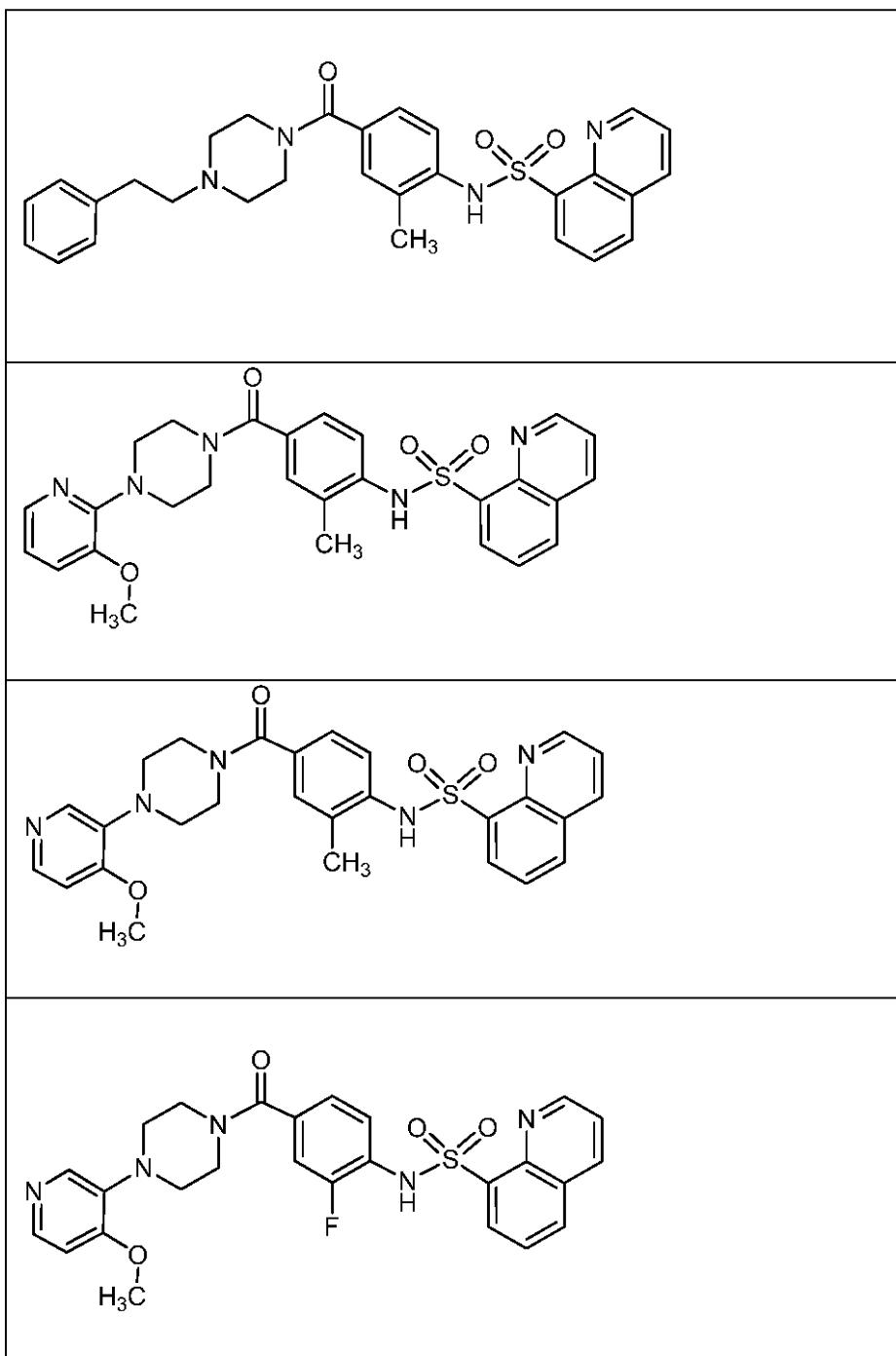
【表 8 9】



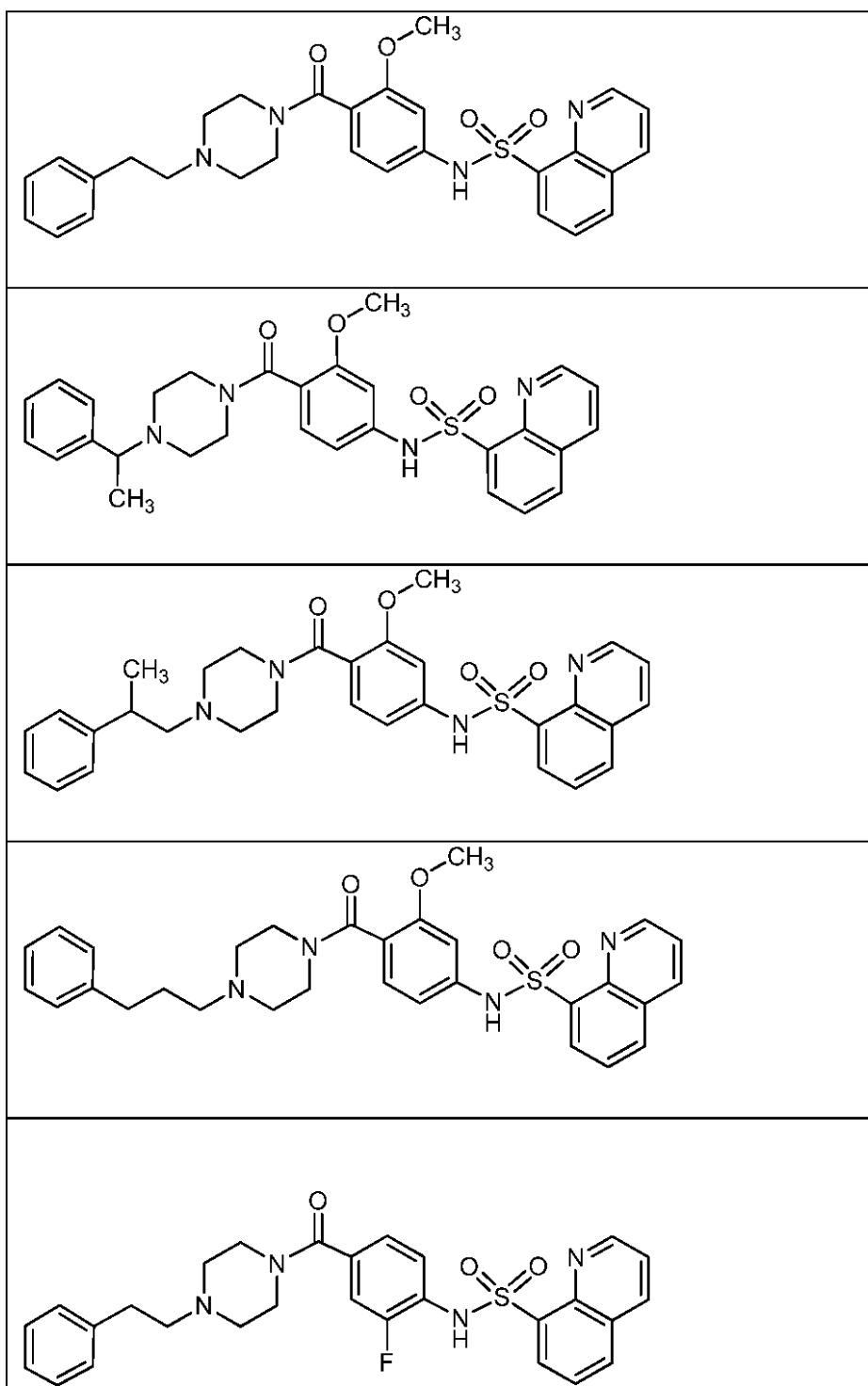
【表 90】



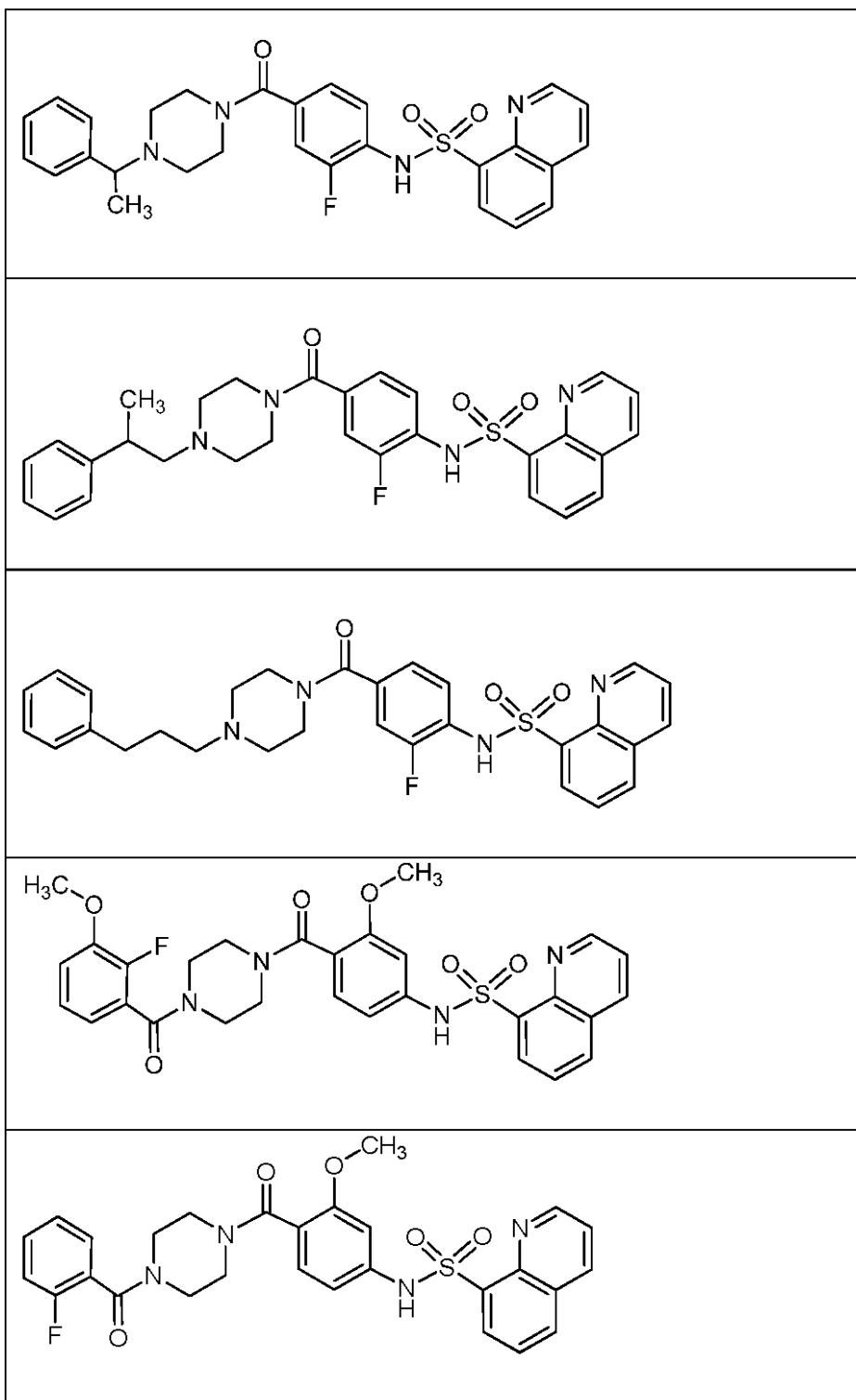
【表 9 1】



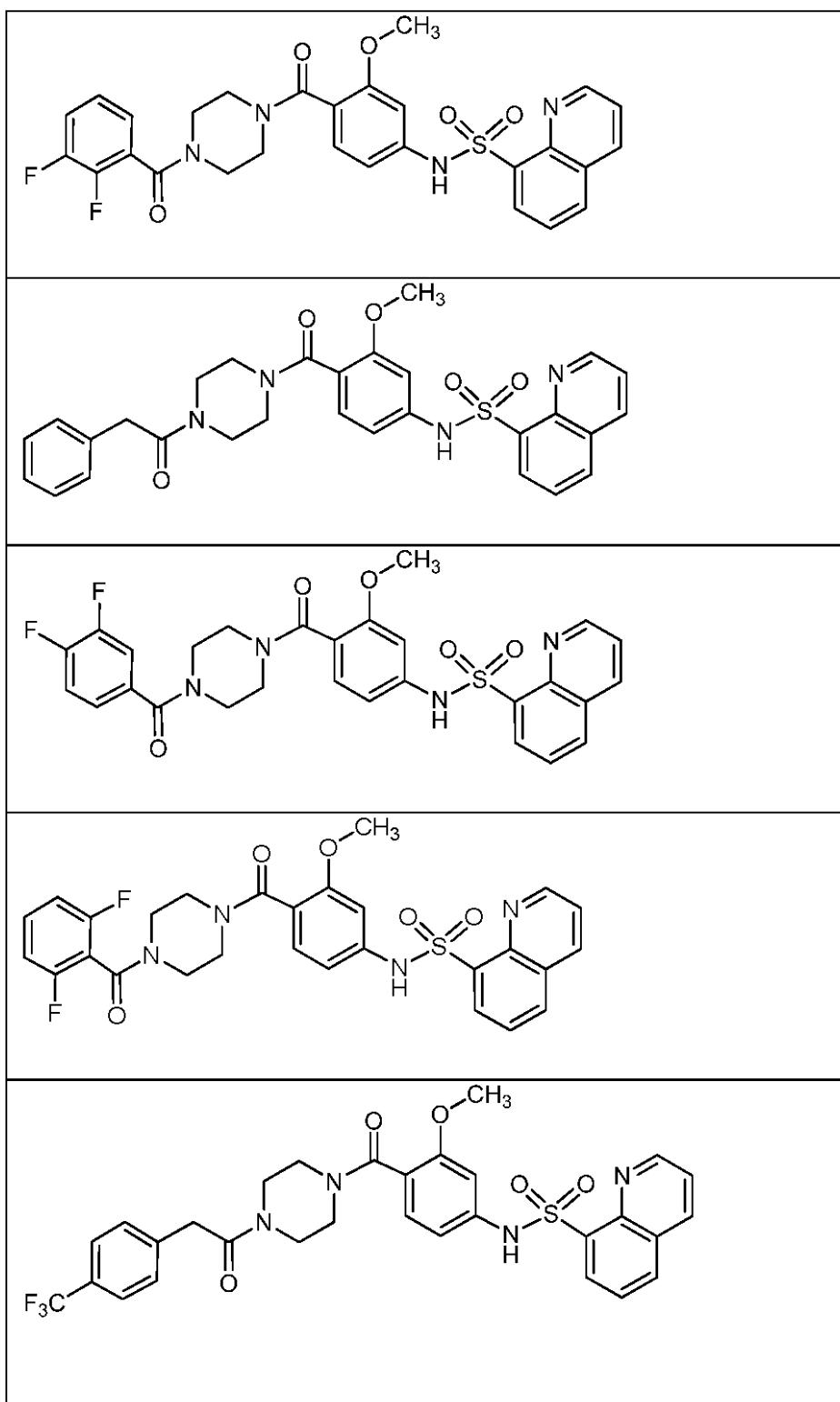
【表 9 2】



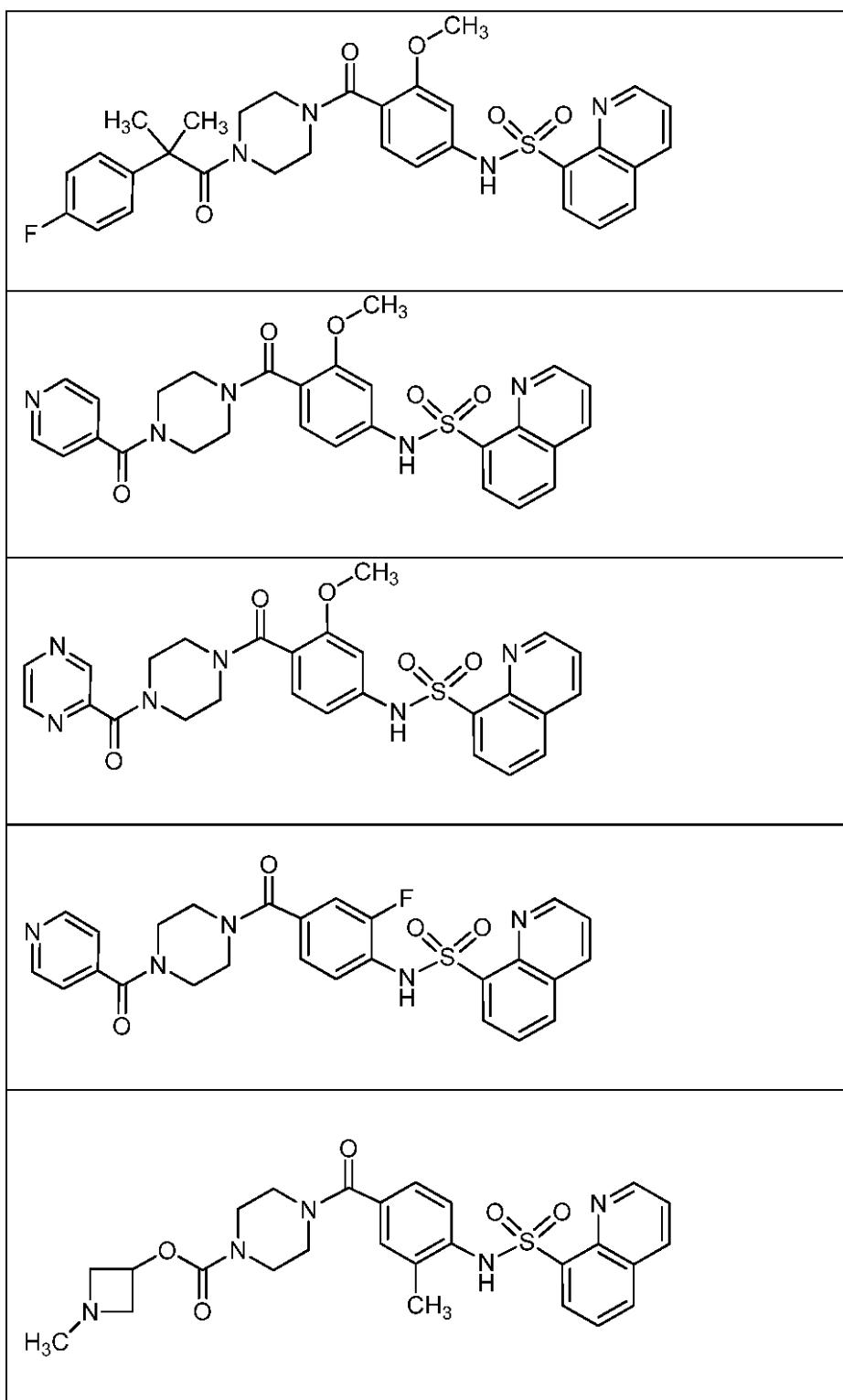
【表 9 3】



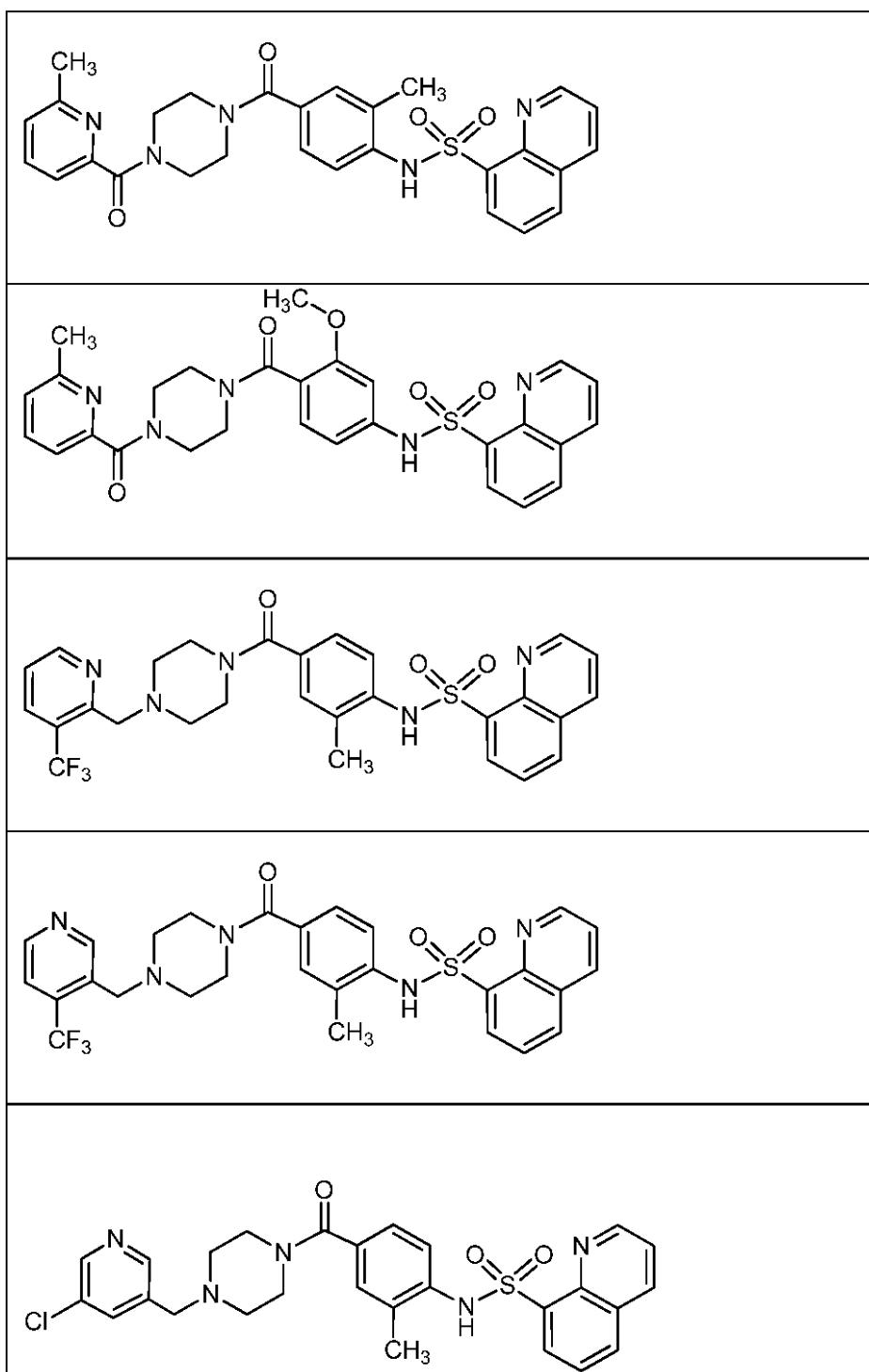
【表 9 4】



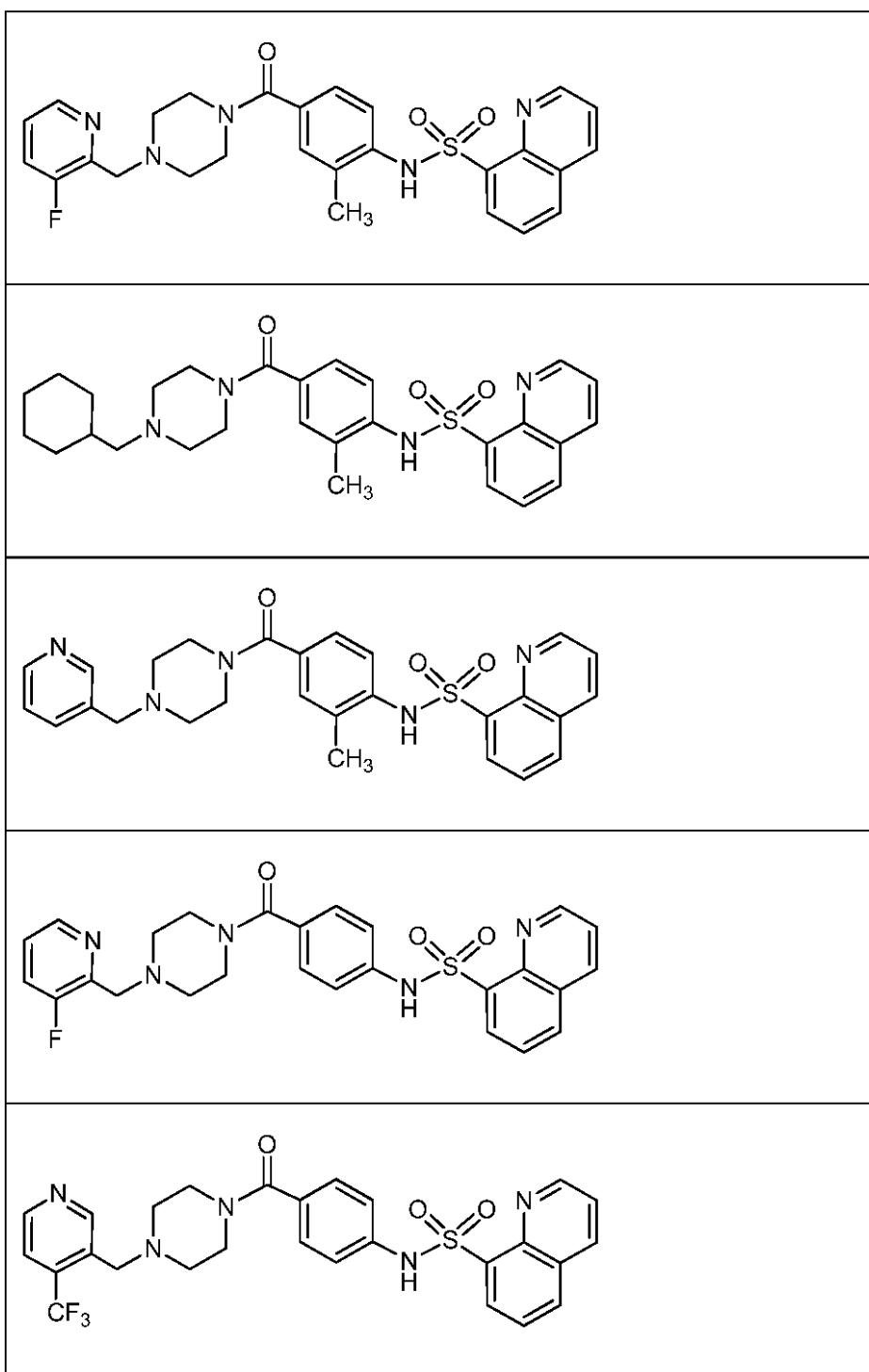
【表 9 5】



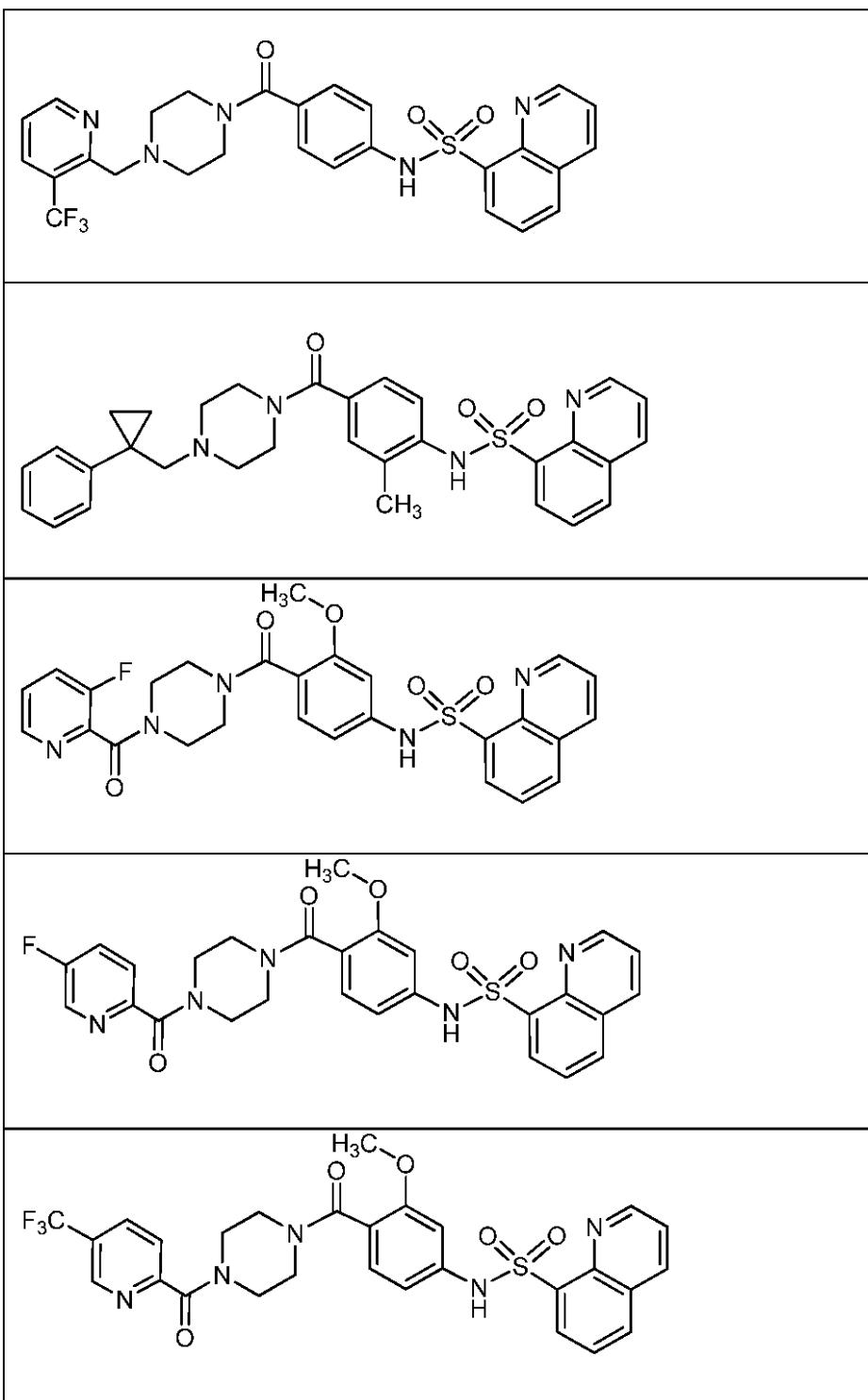
【表 9 6 】



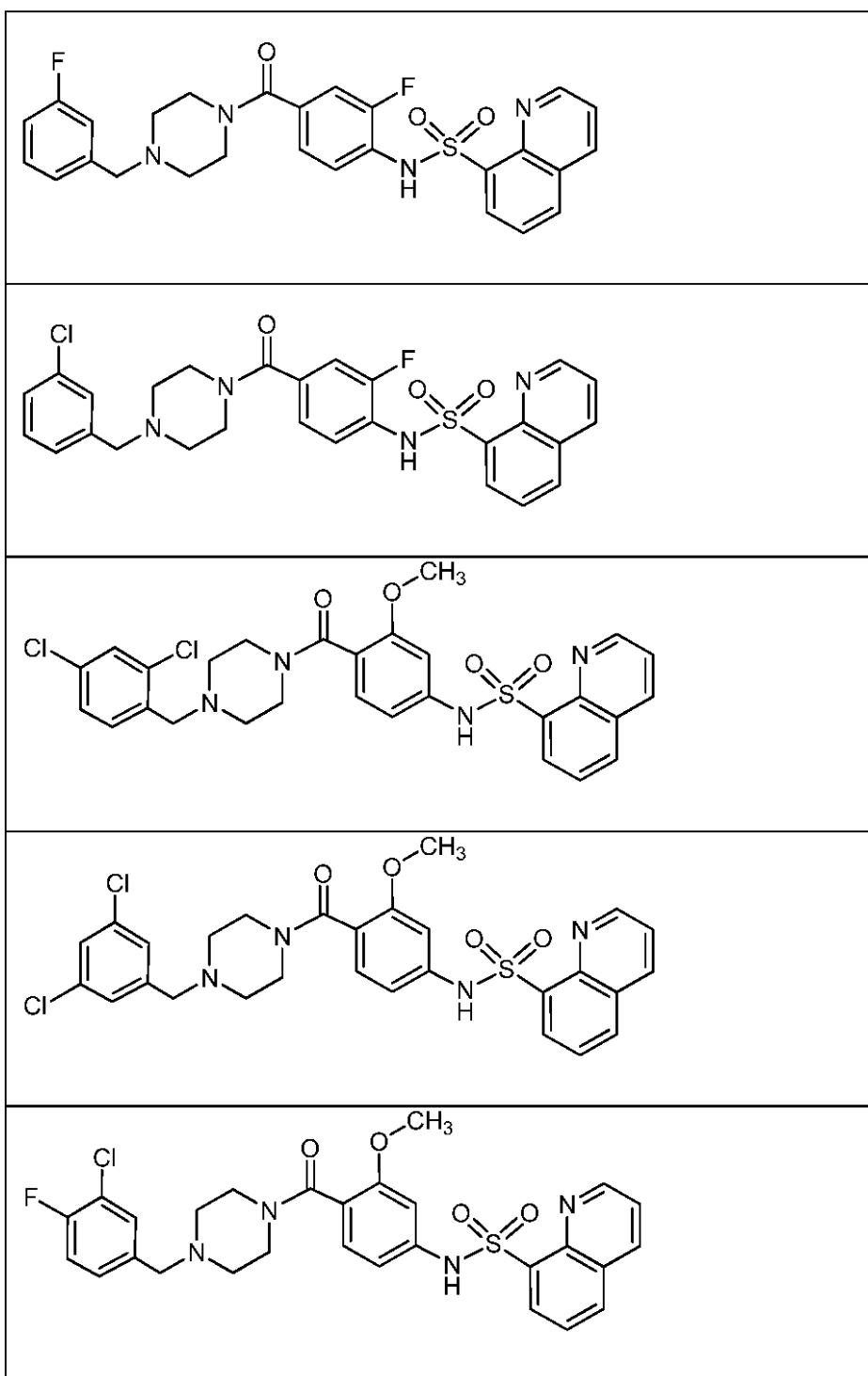
【表 9 7 】



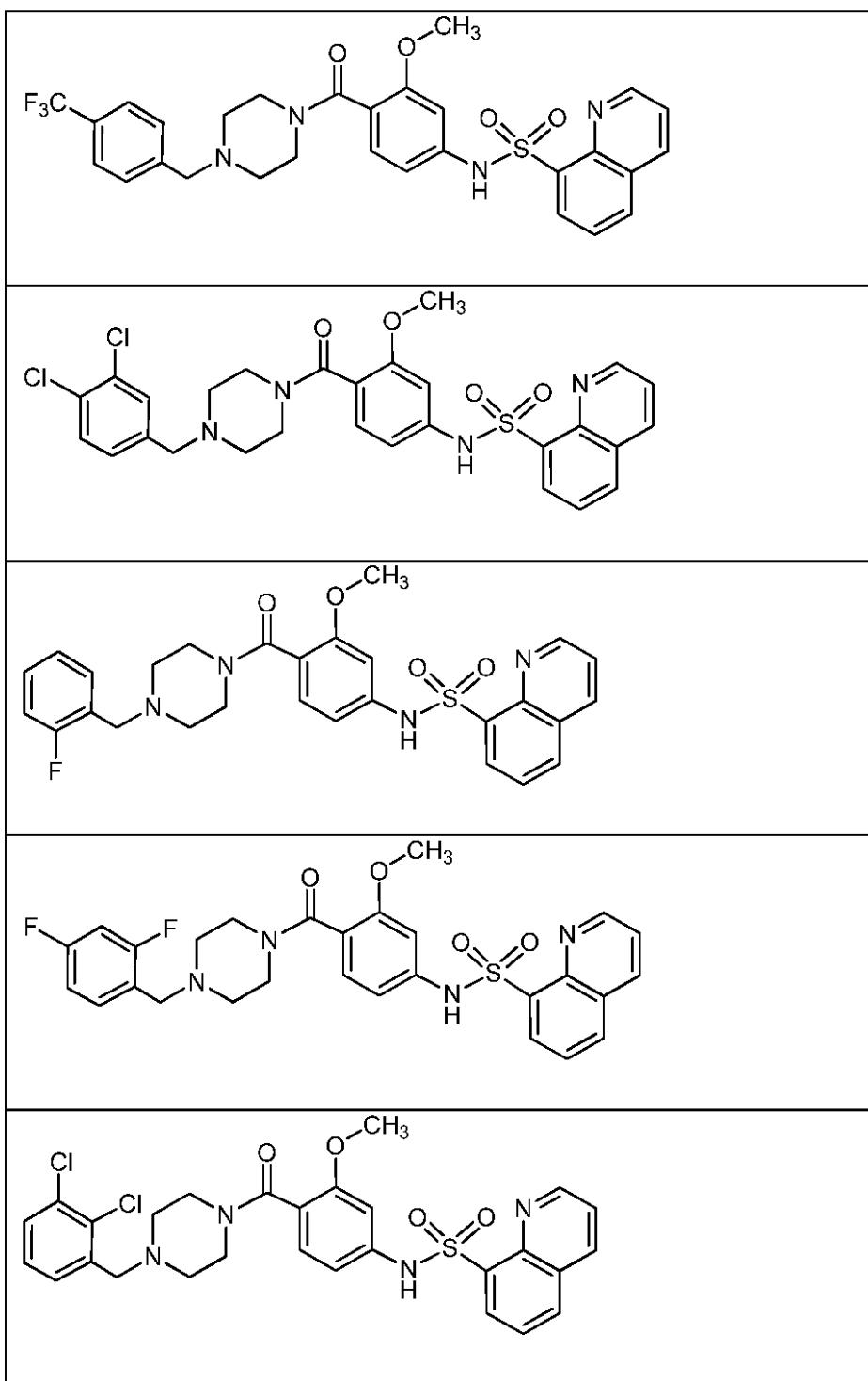
【表 9 8】



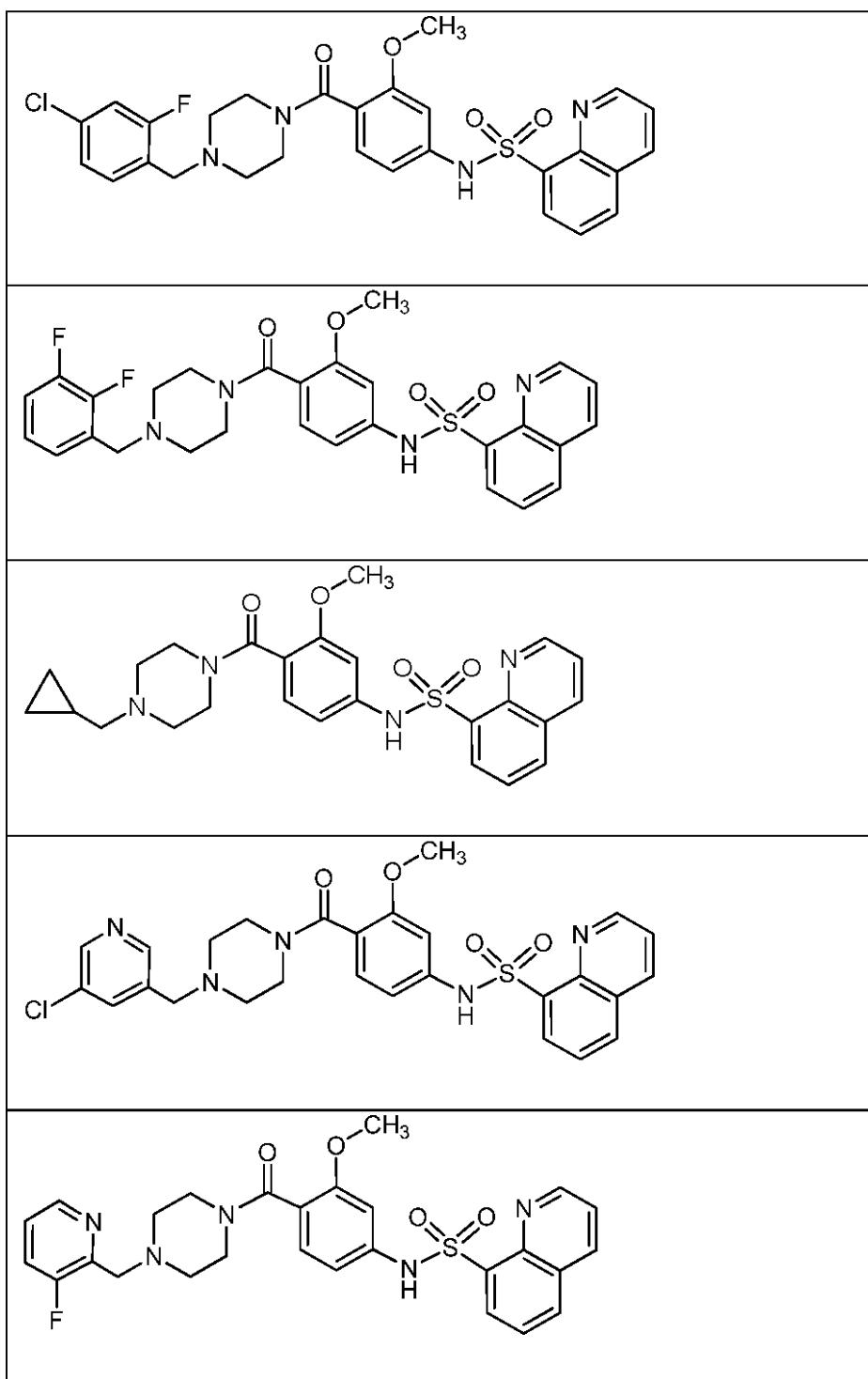
【表 9 9】



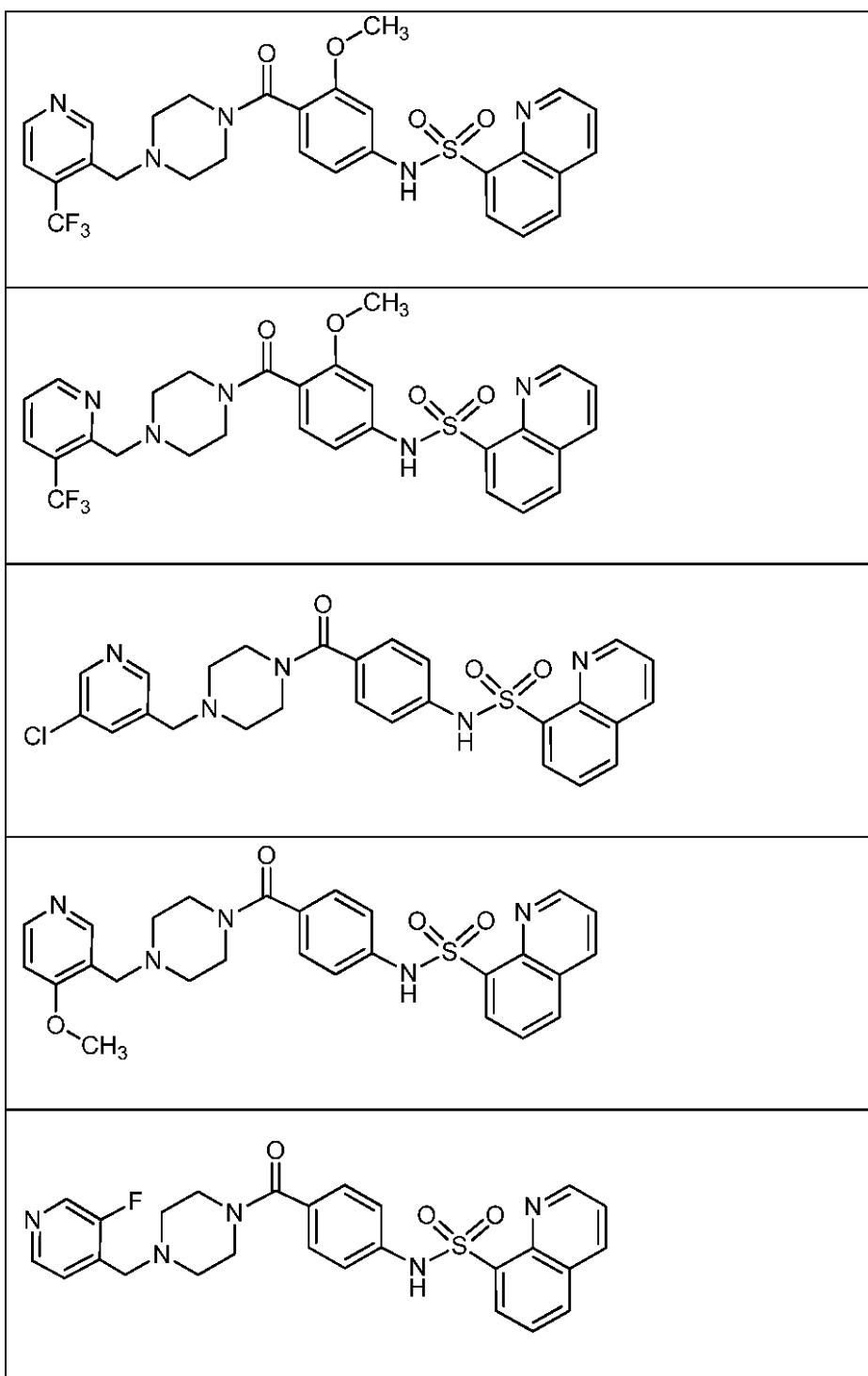
【表 1 0 0】



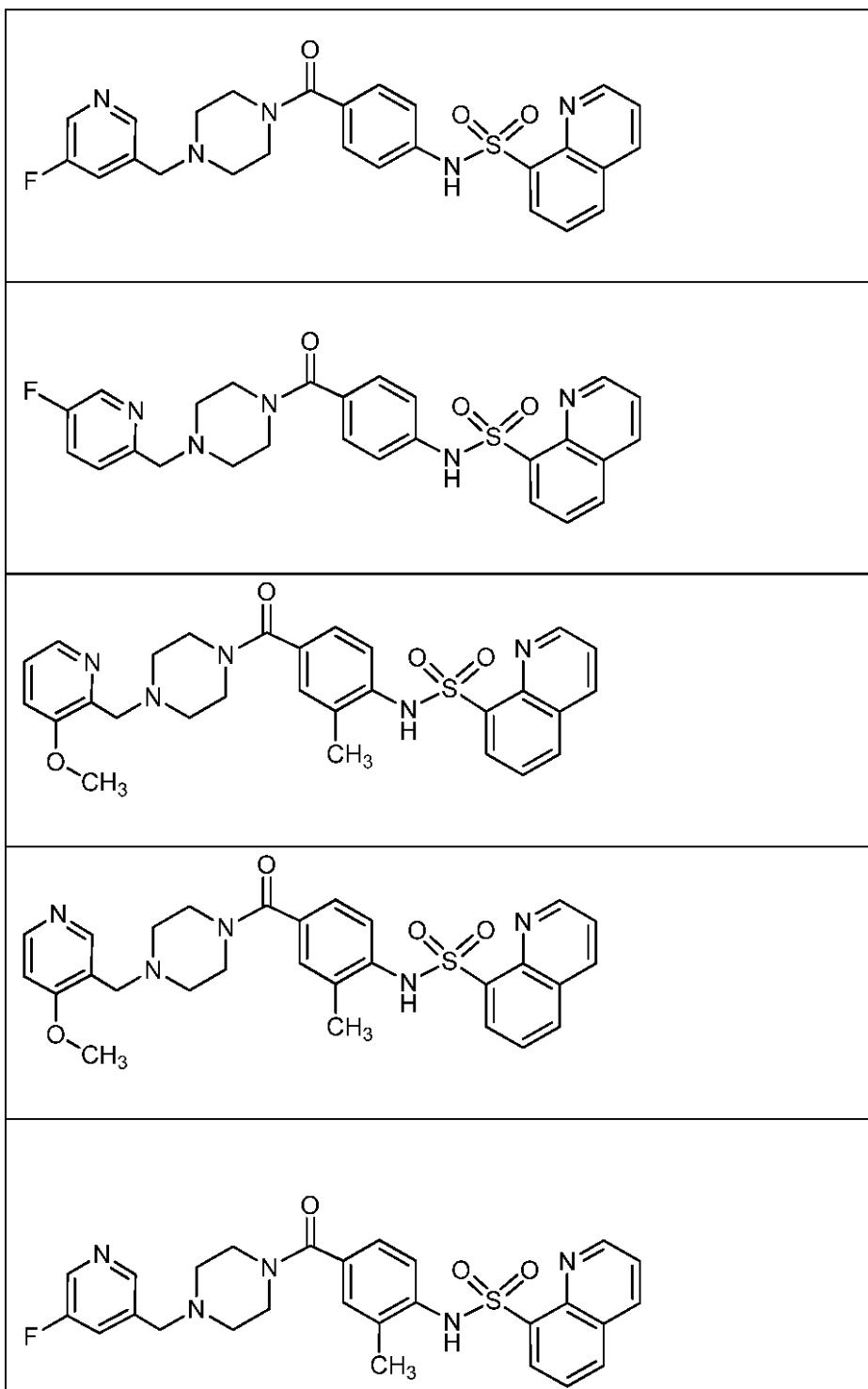
【表 101】



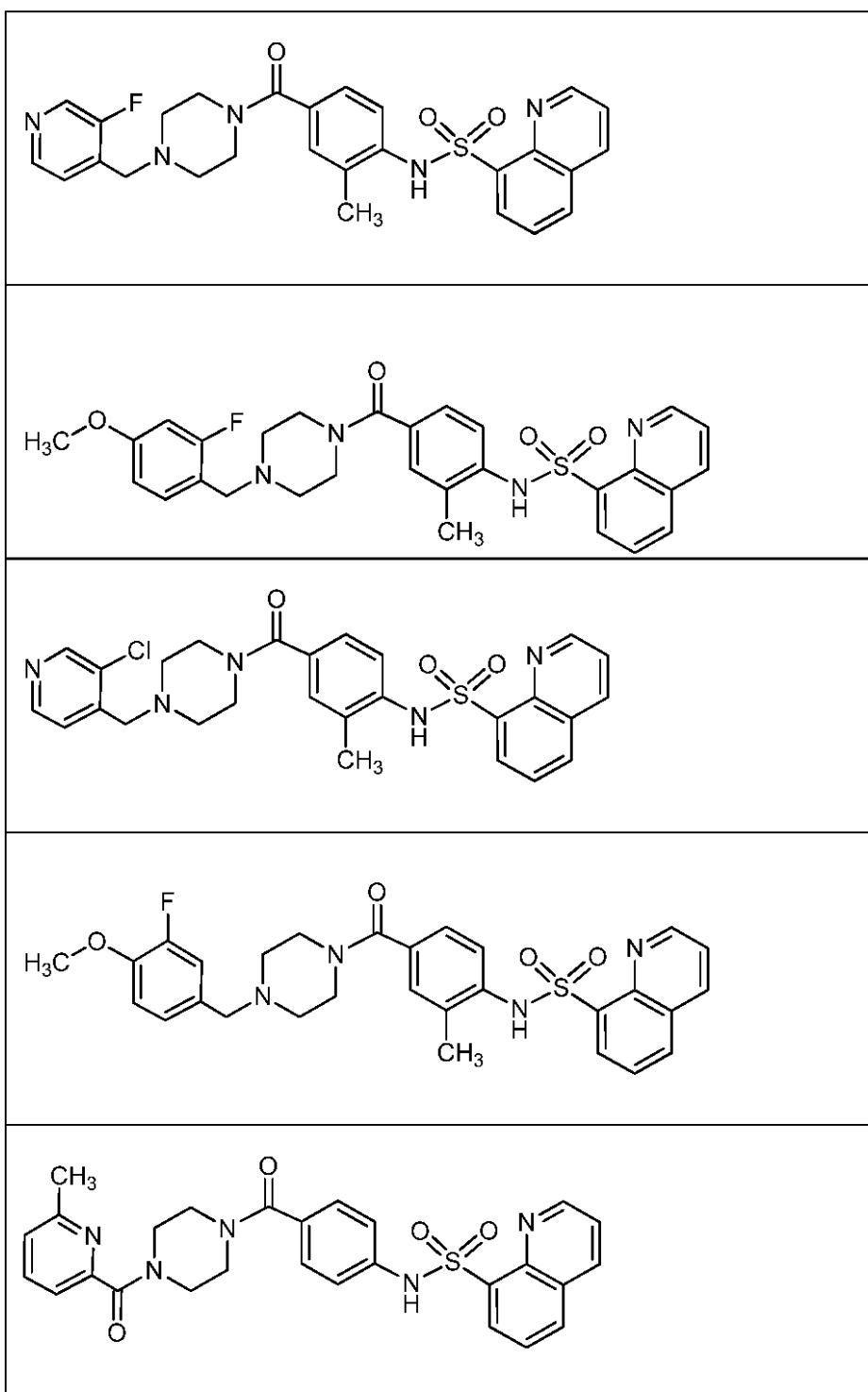
【表 1 0 2】



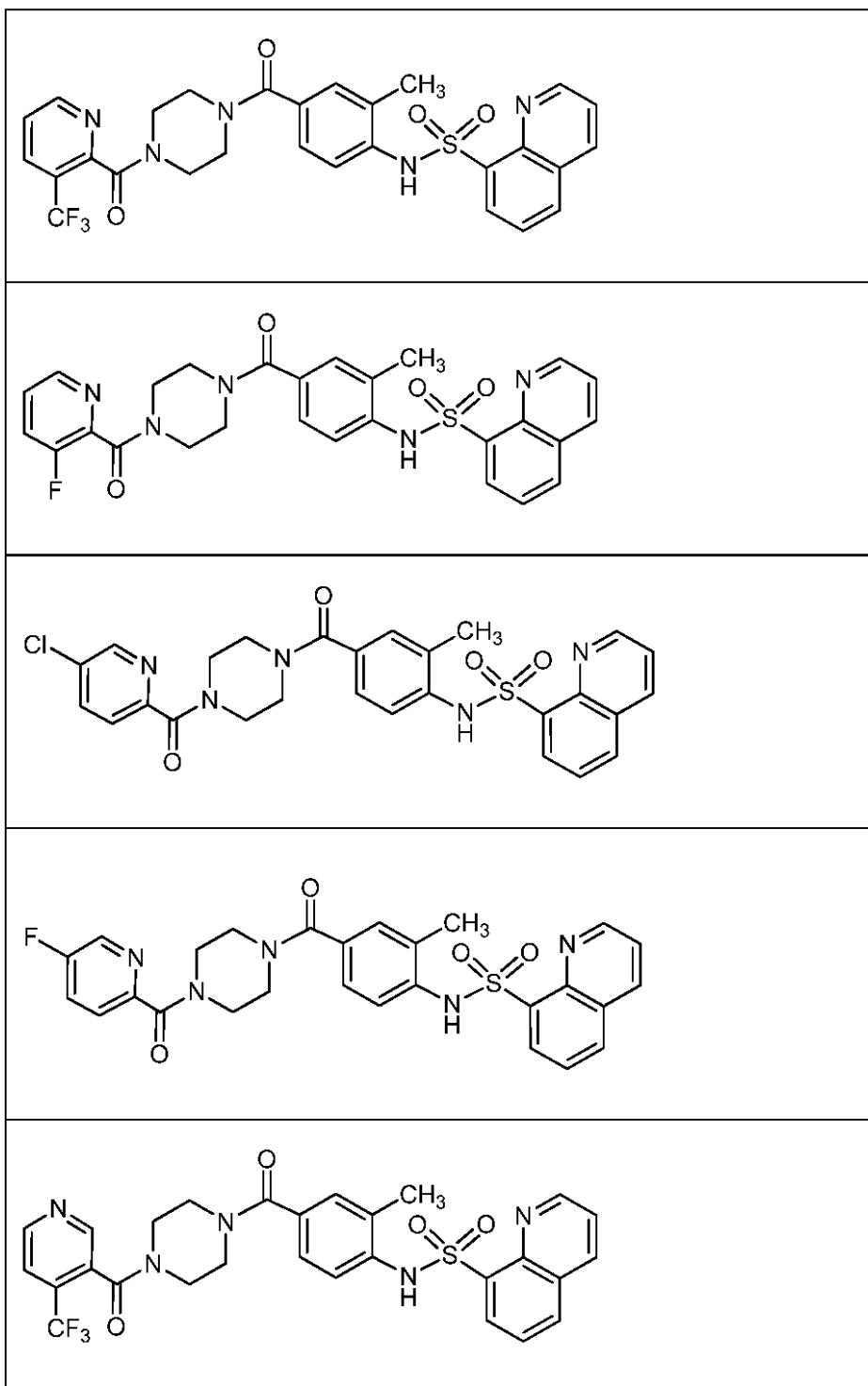
【表 1 0 3 】



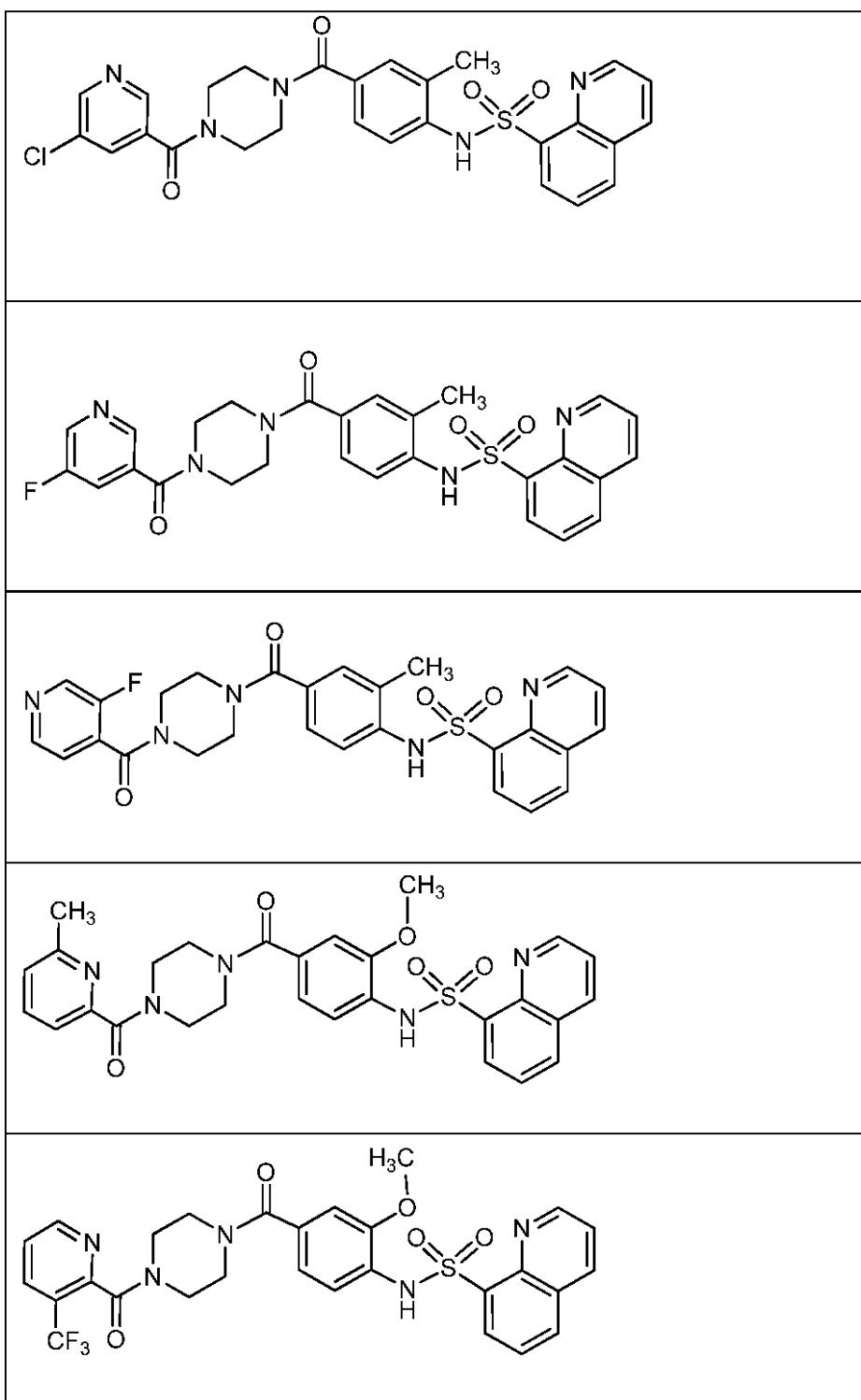
【表 104】



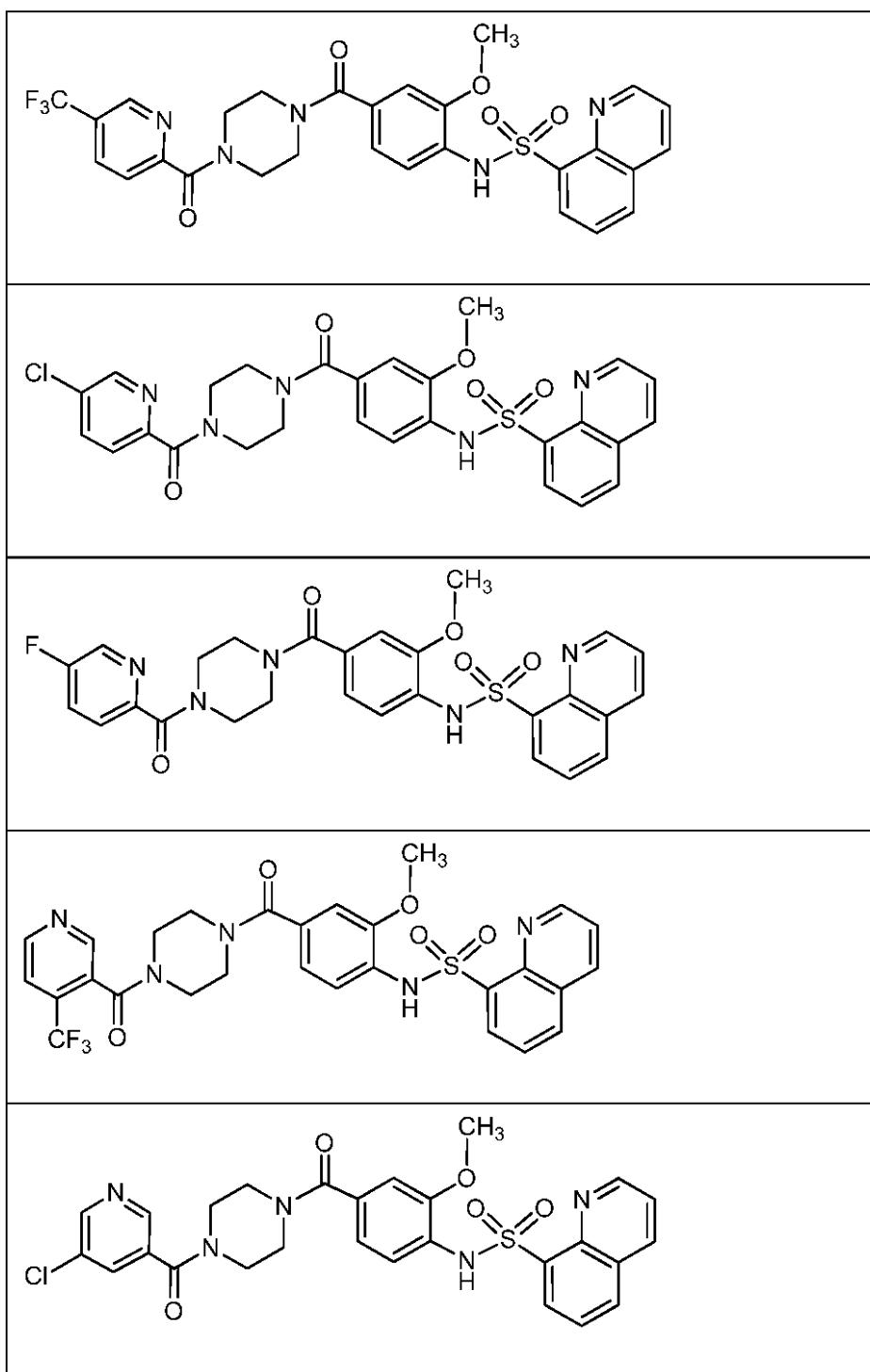
【表 105】



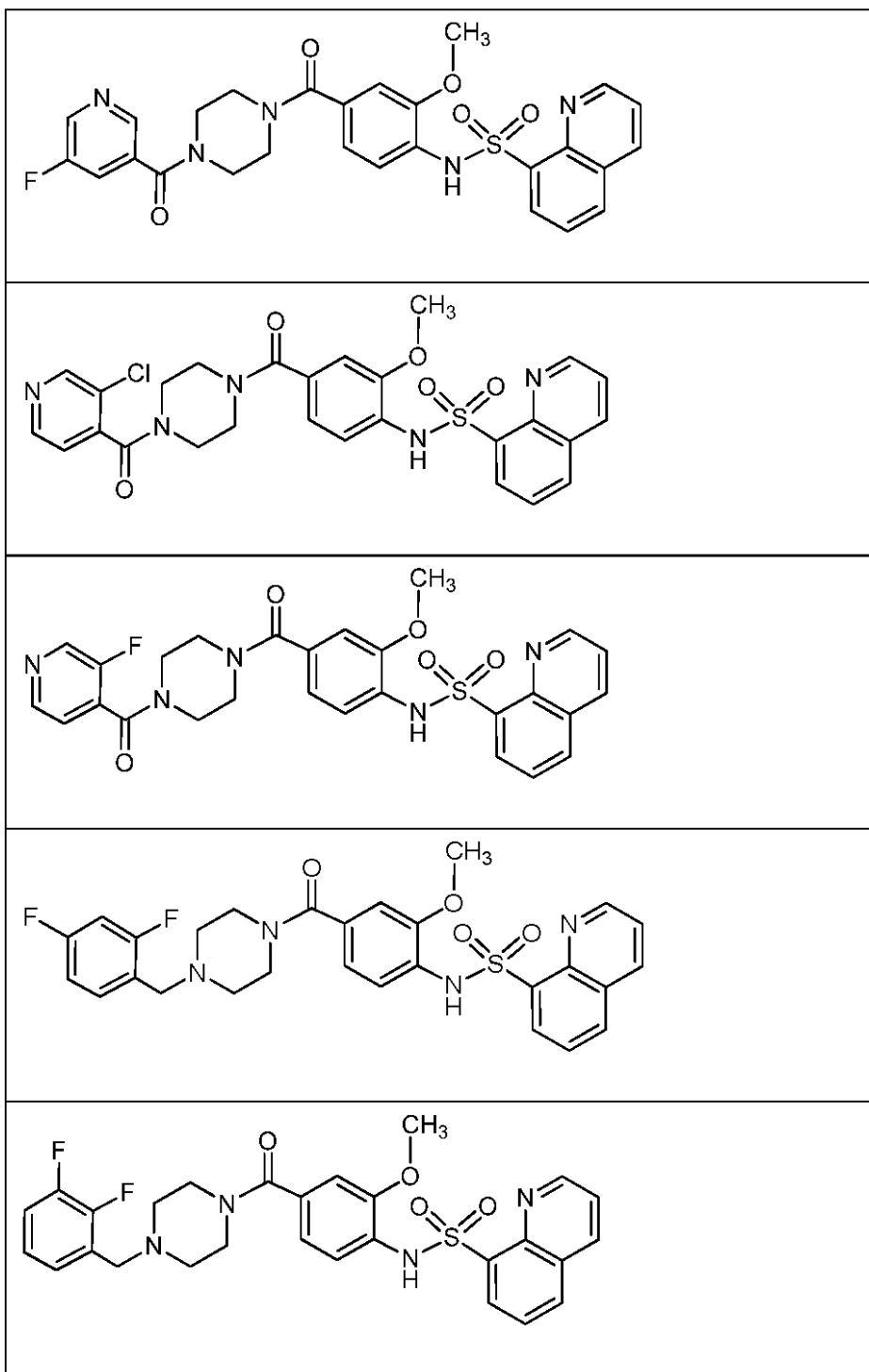
【表 106】



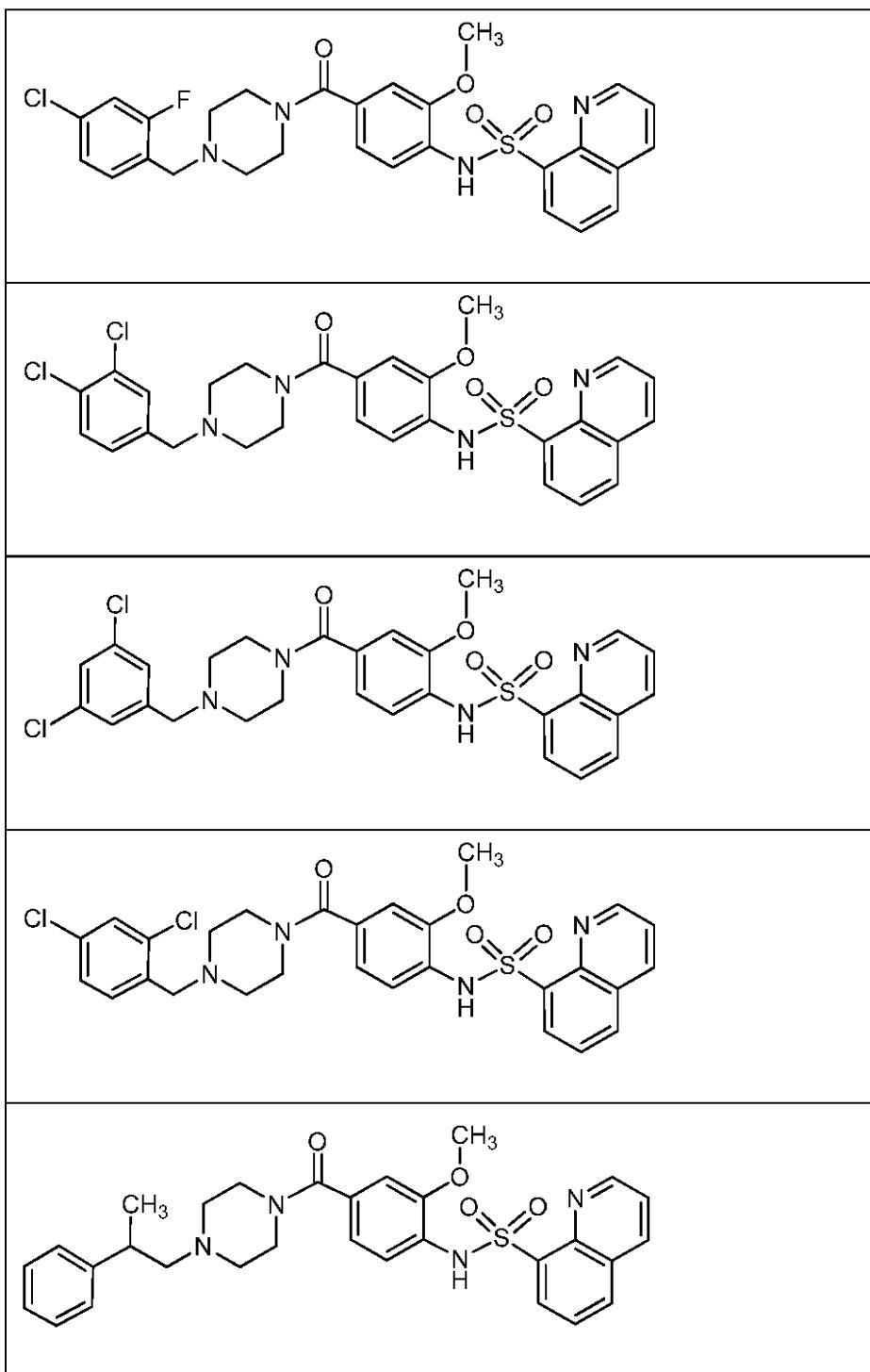
【表 107】



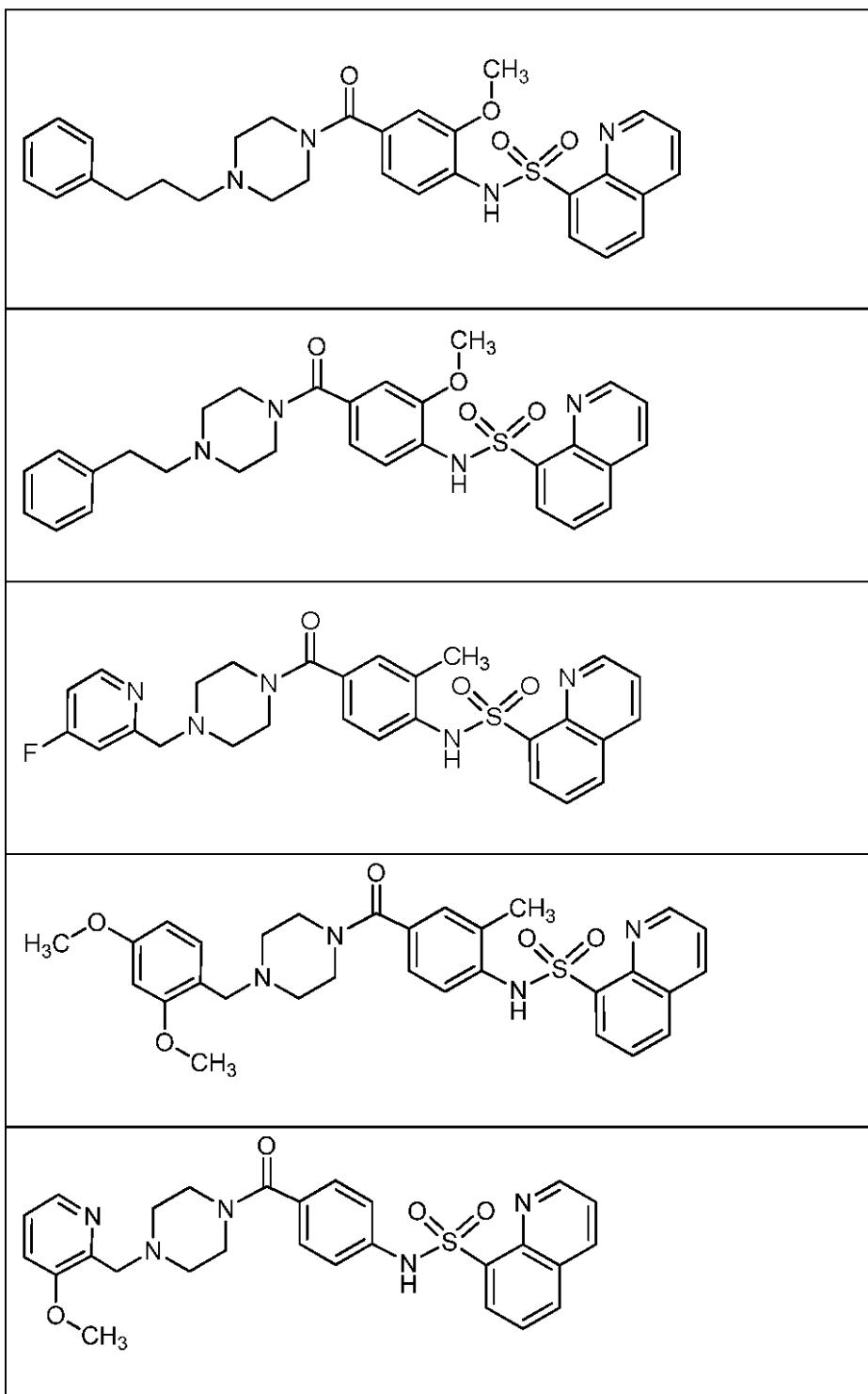
【表 108】



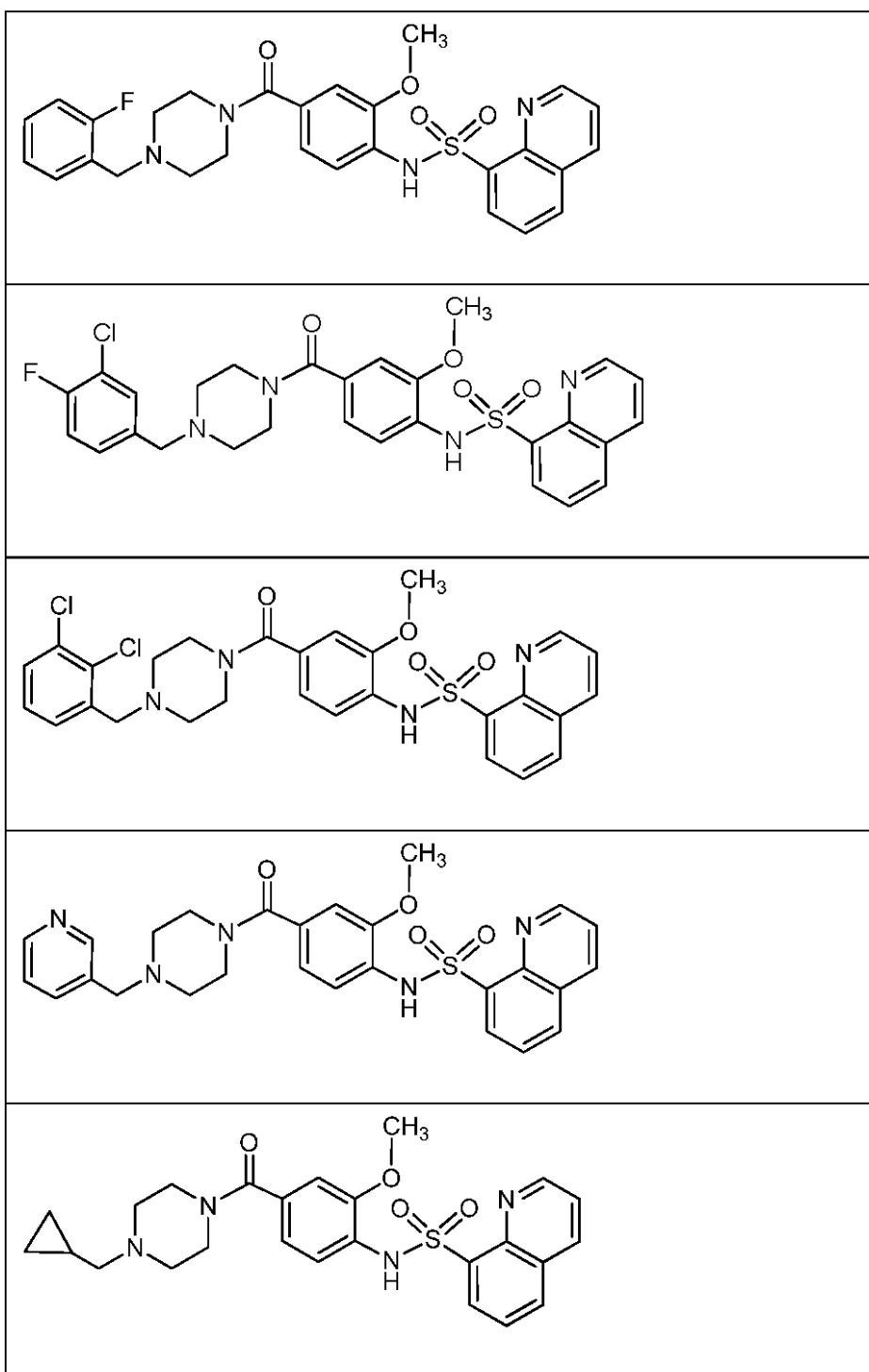
【表 109】



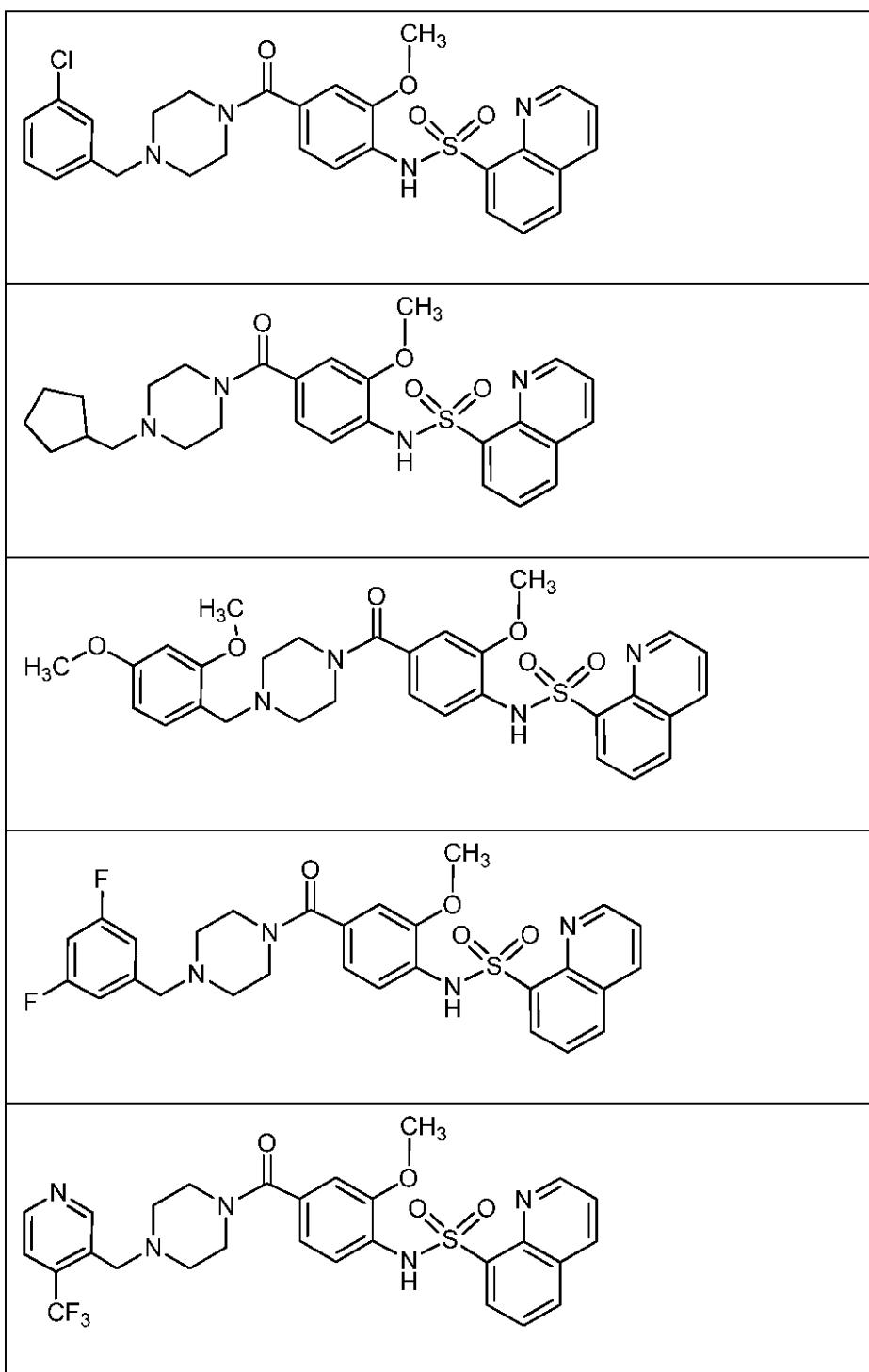
【表 110】



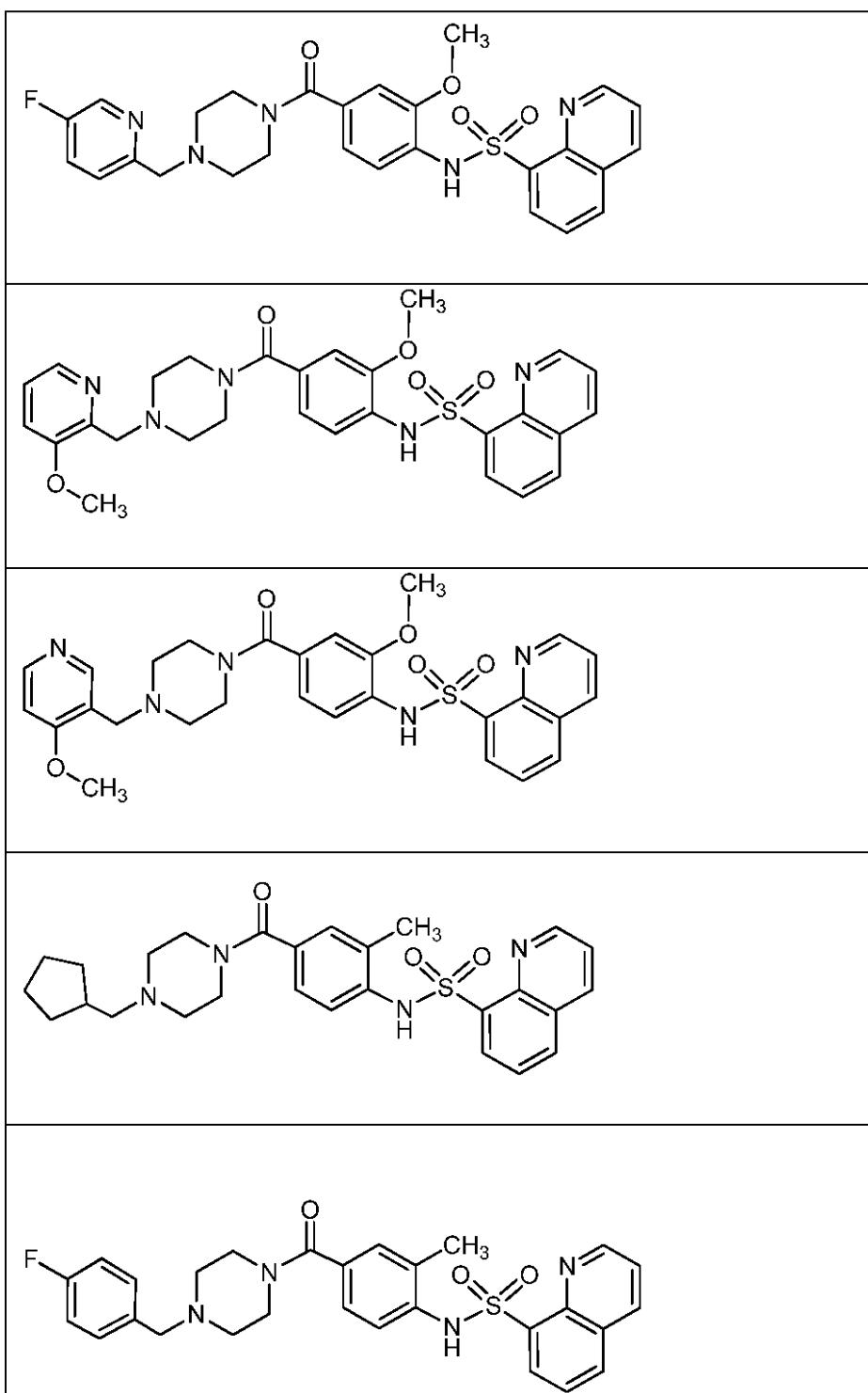
【表 1 1 1】



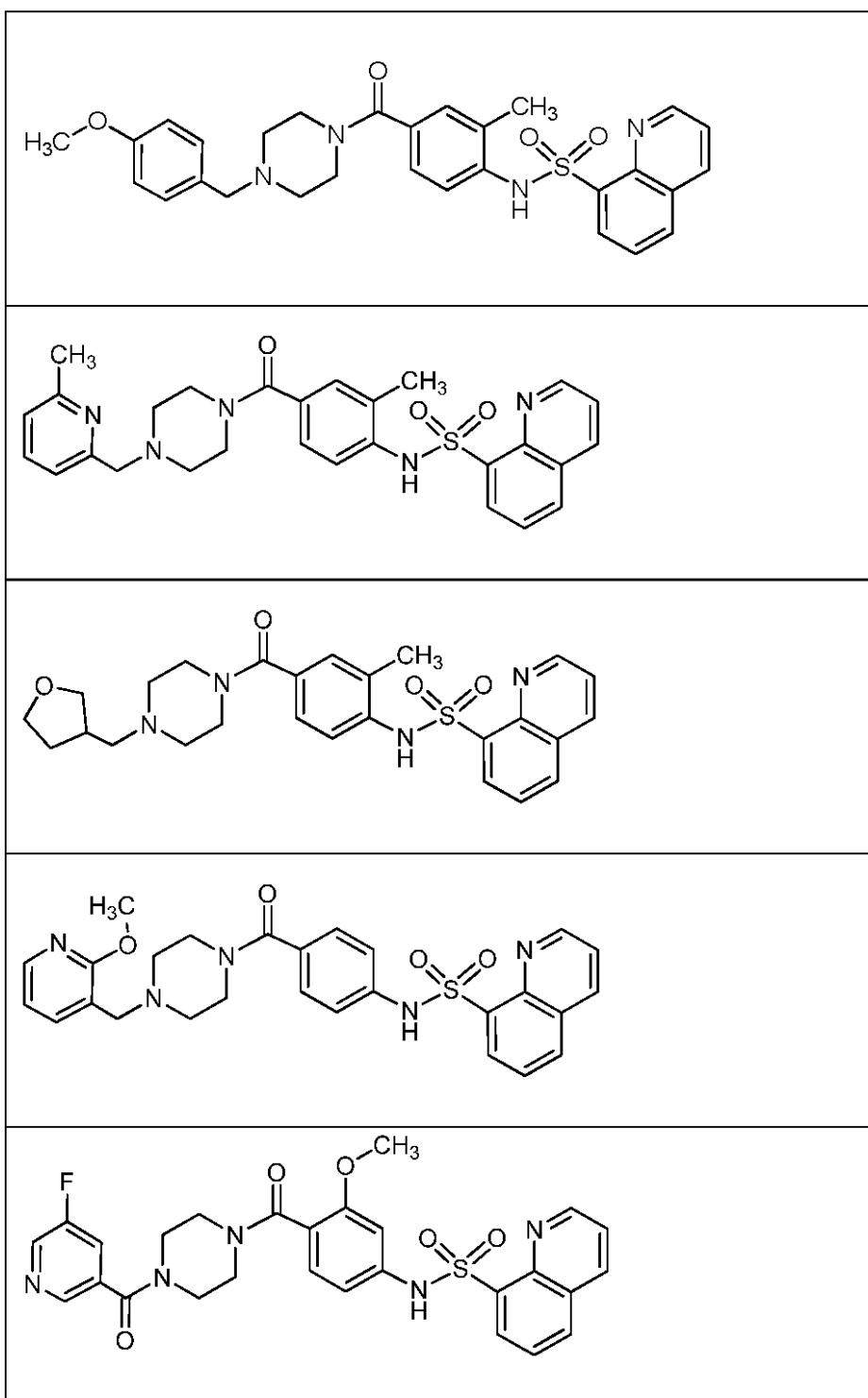
【表 1 1 2】



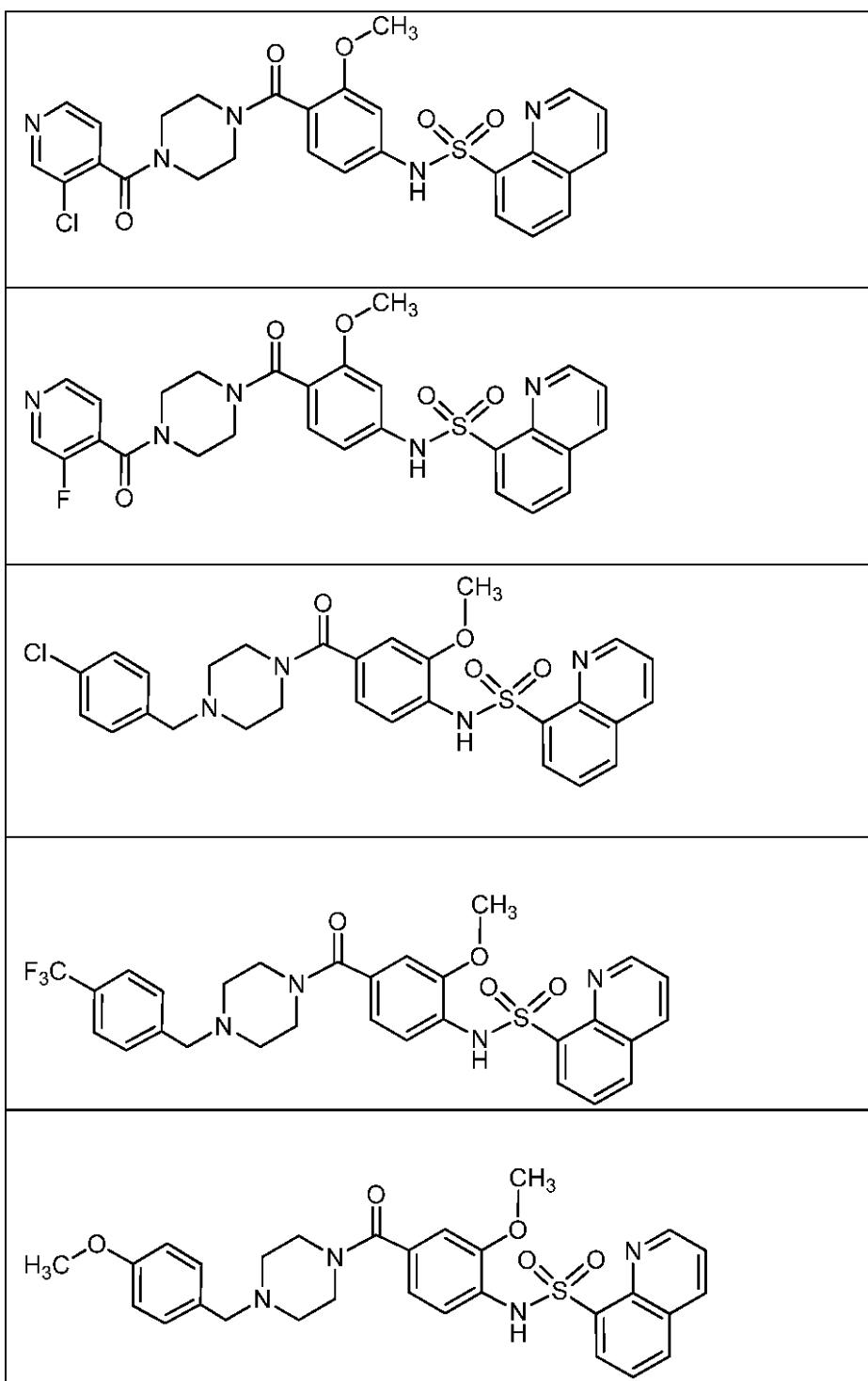
【表 1 1 3】



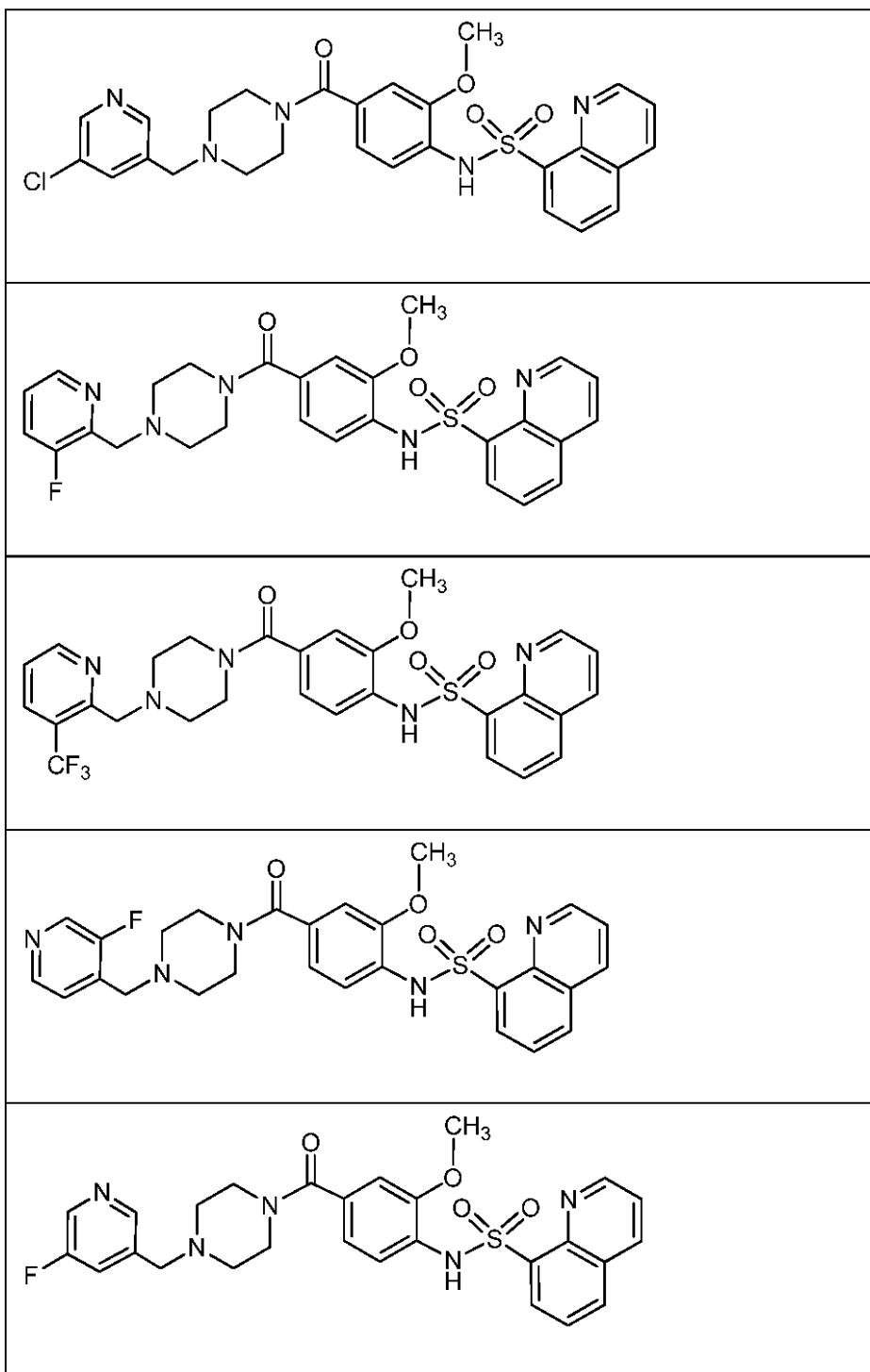
【表 1 1 4】



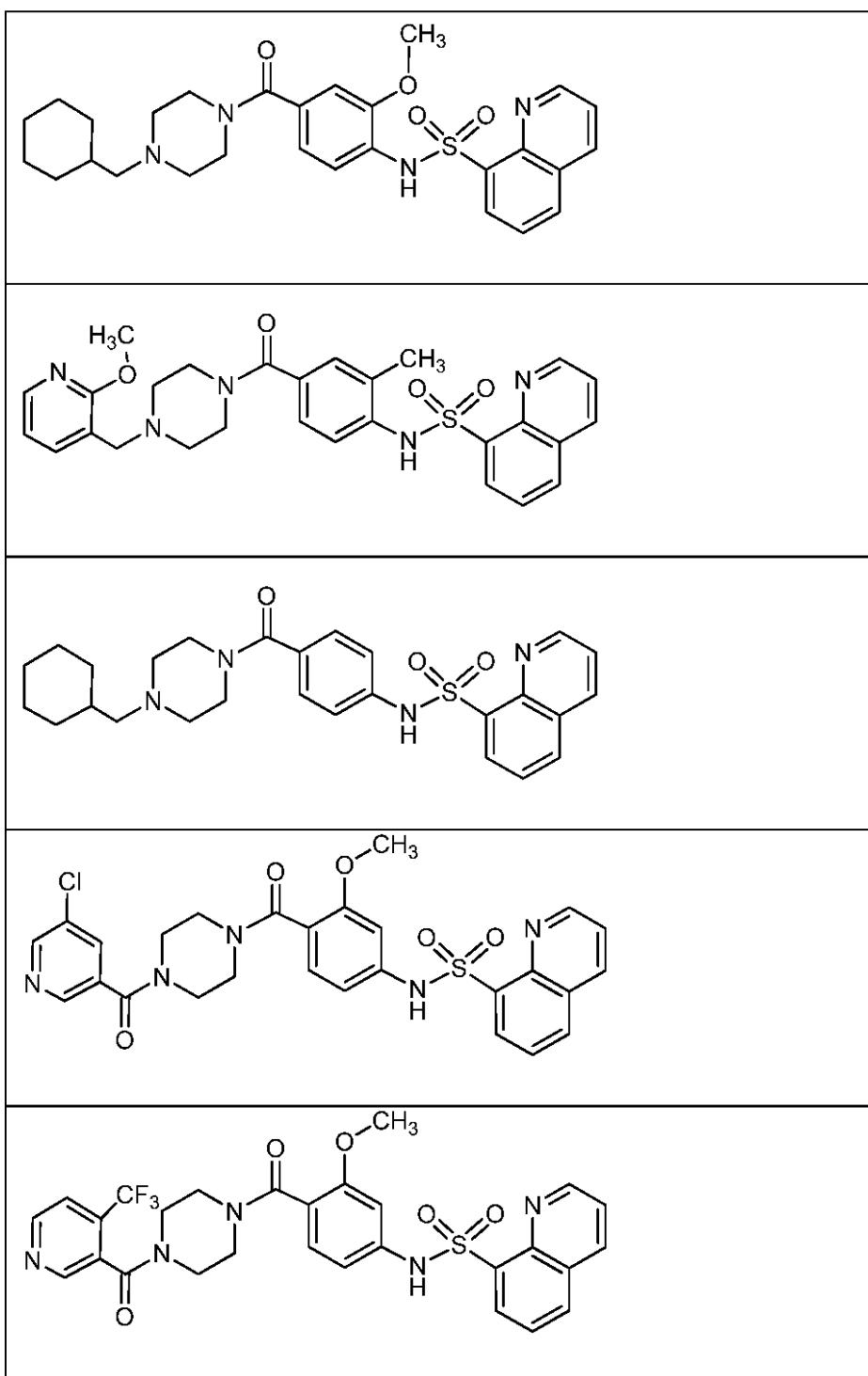
【表 1 1 5】



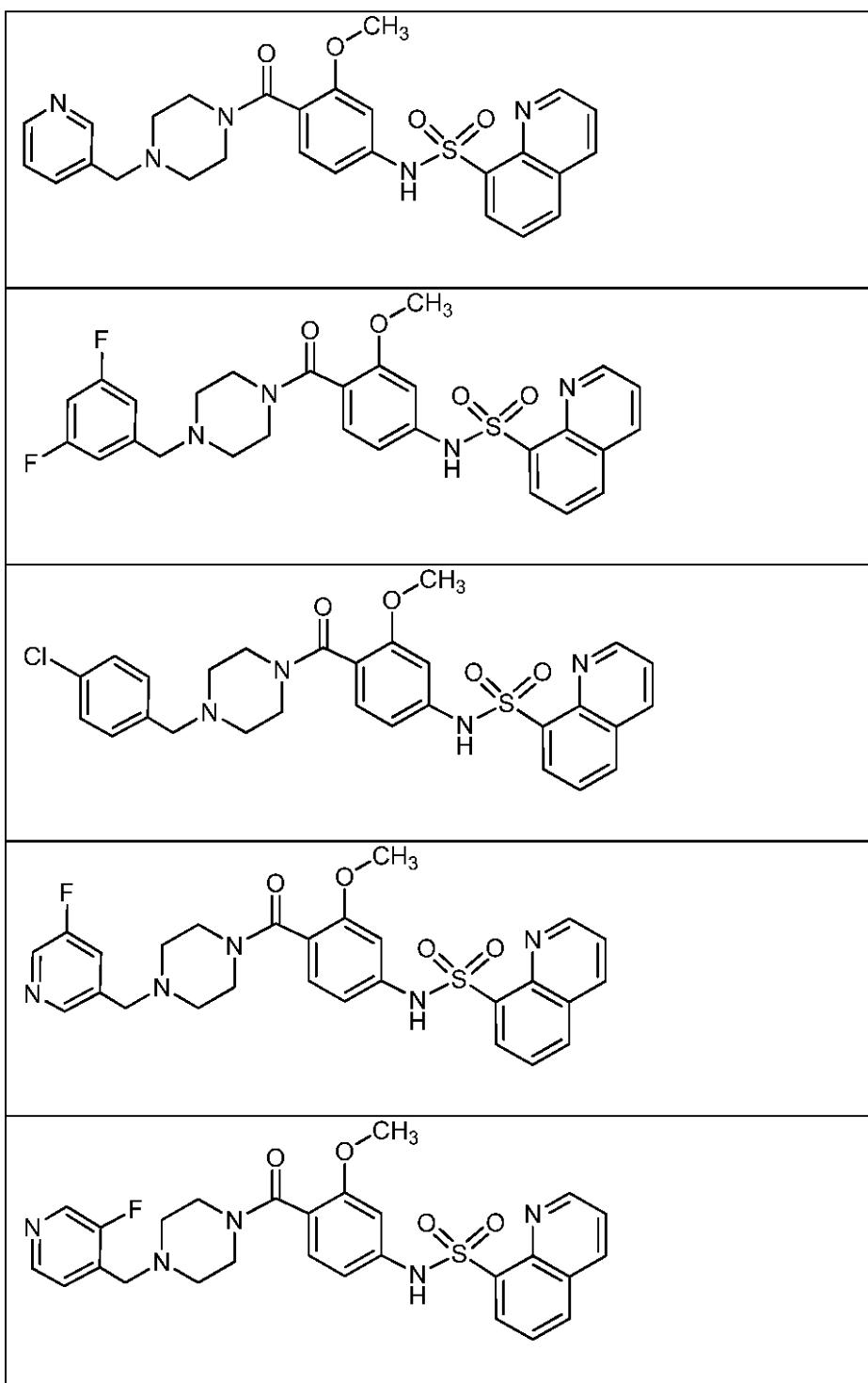
【表 1 1 6】



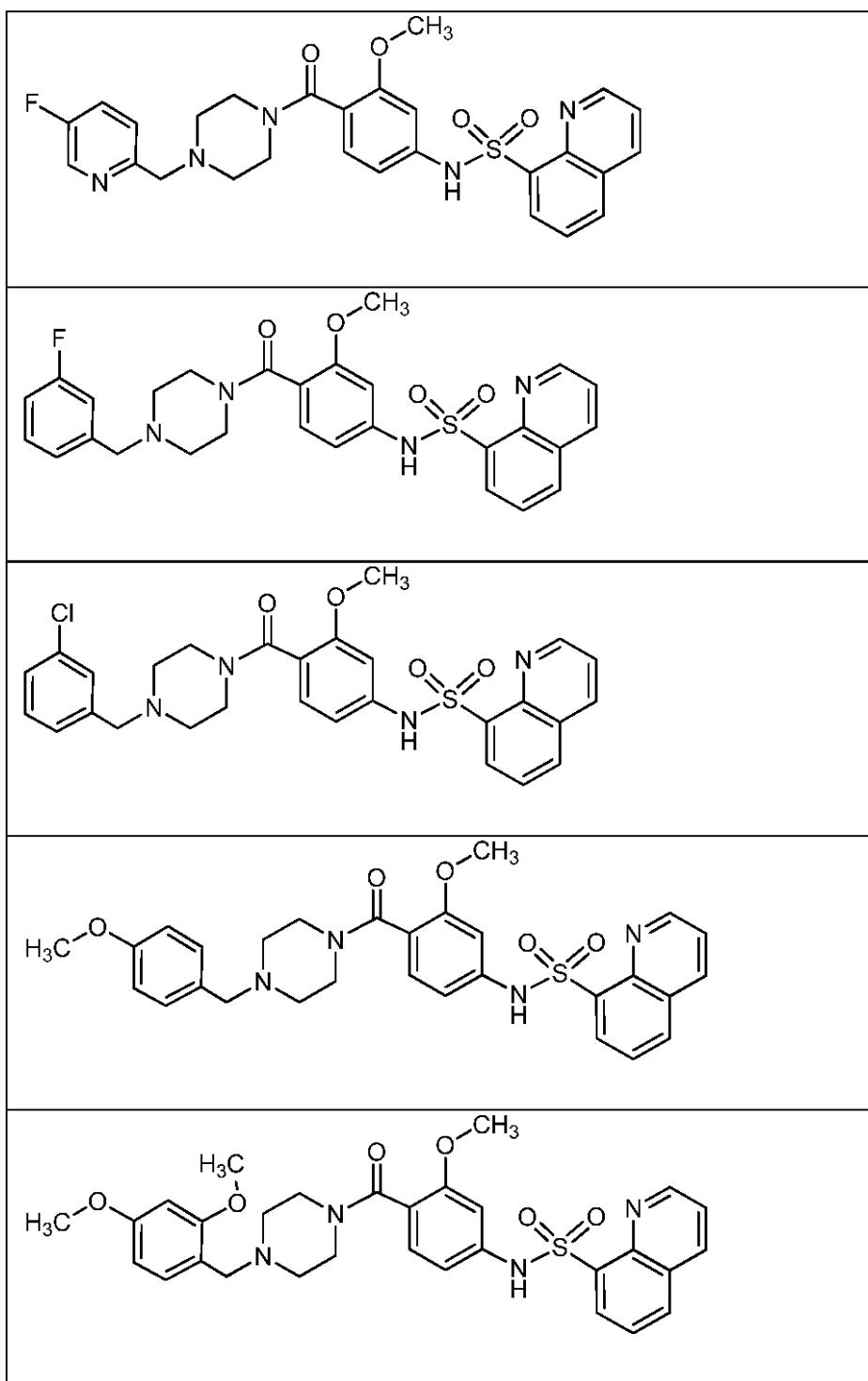
【表 1 1 7】



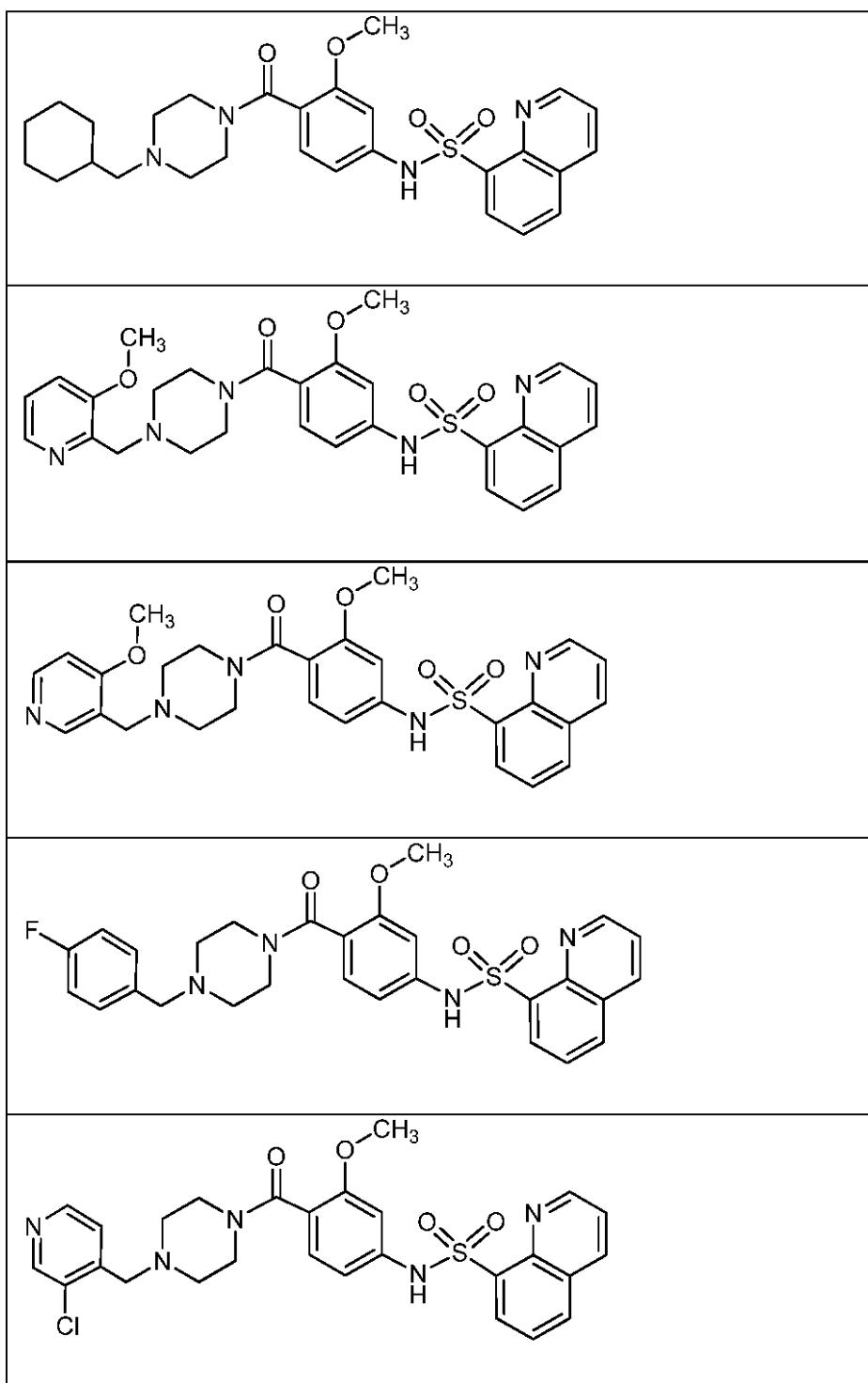
【表 1 1 8】



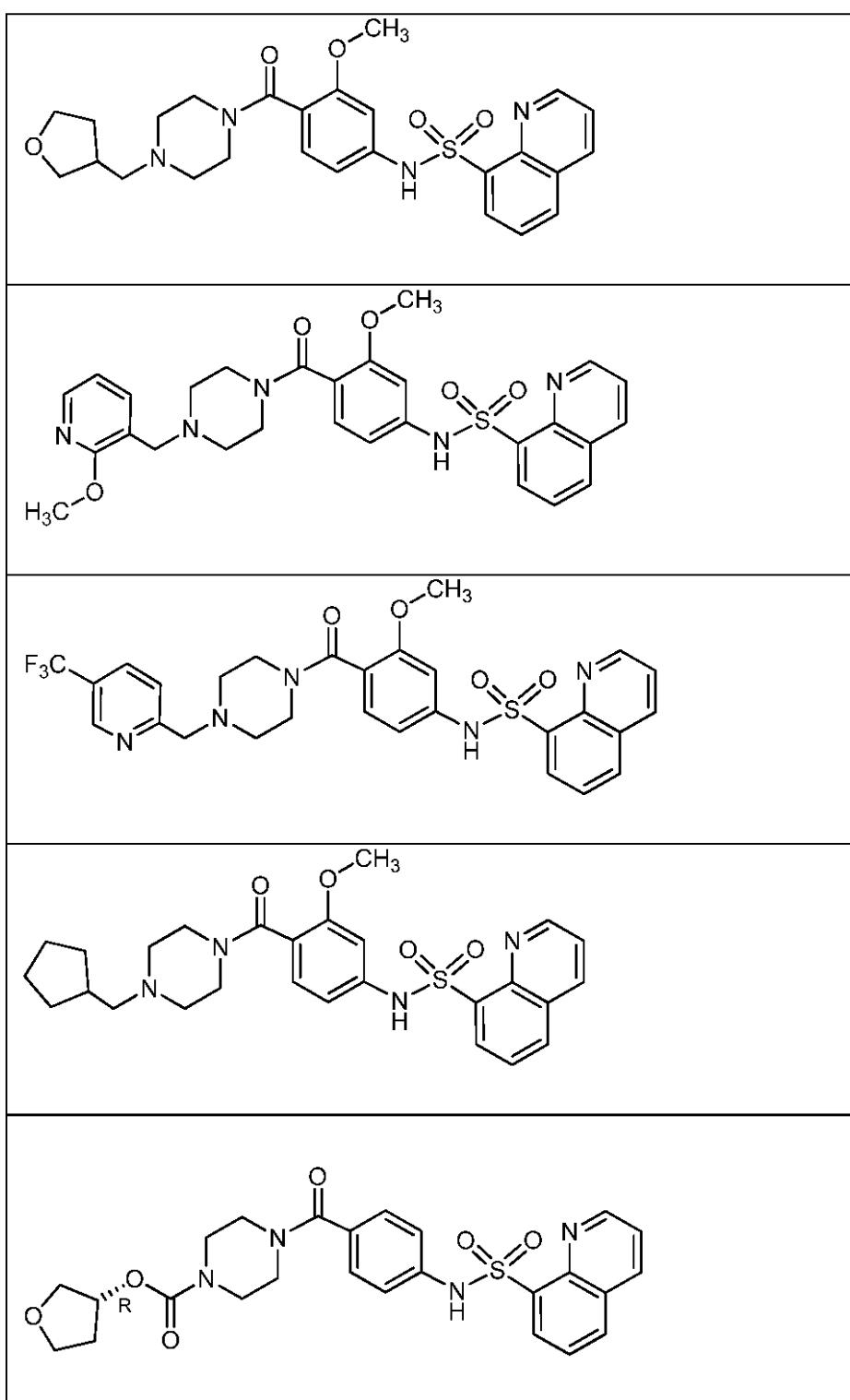
【表 1 1 9】



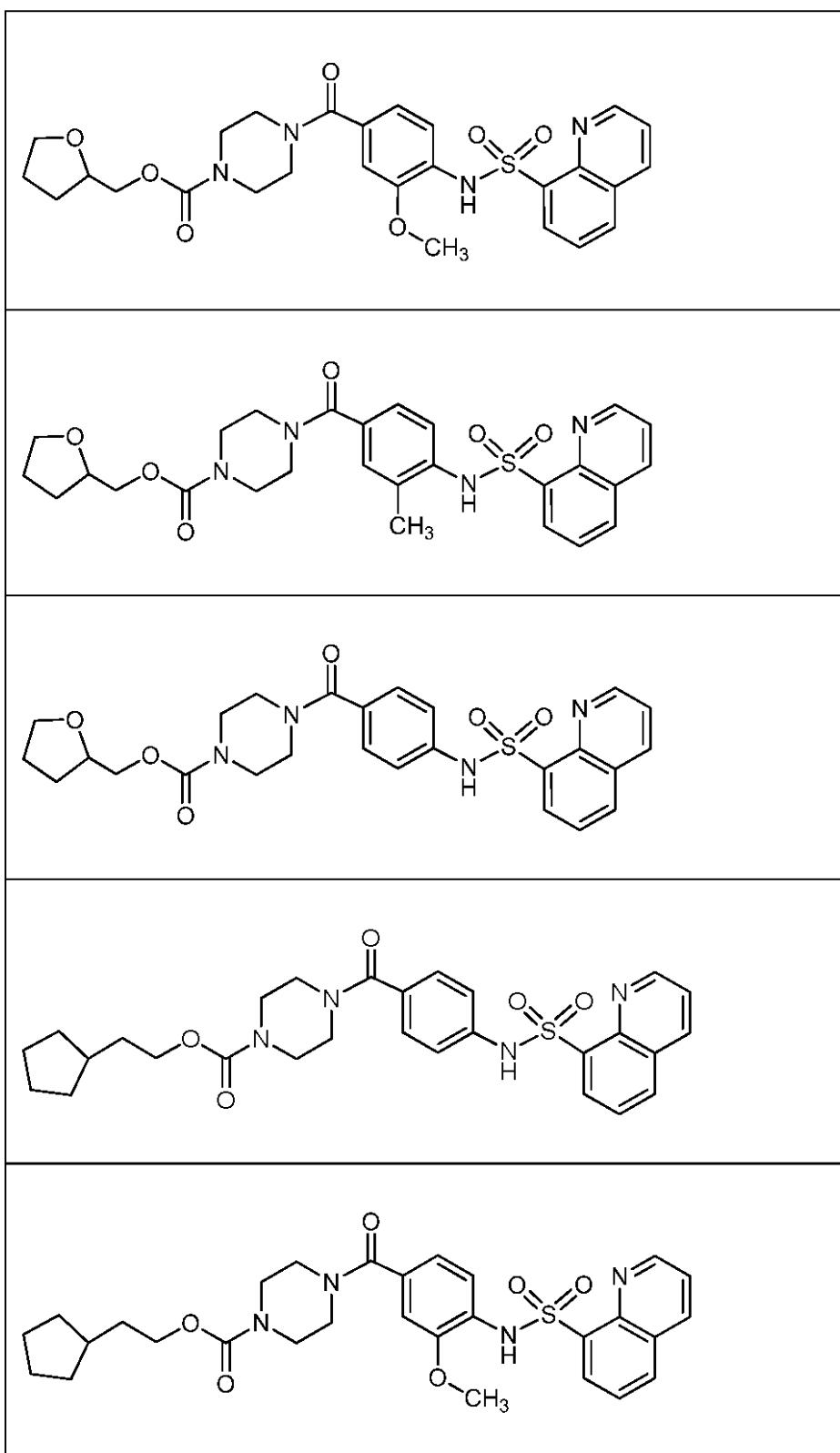
【表 1 2 0】



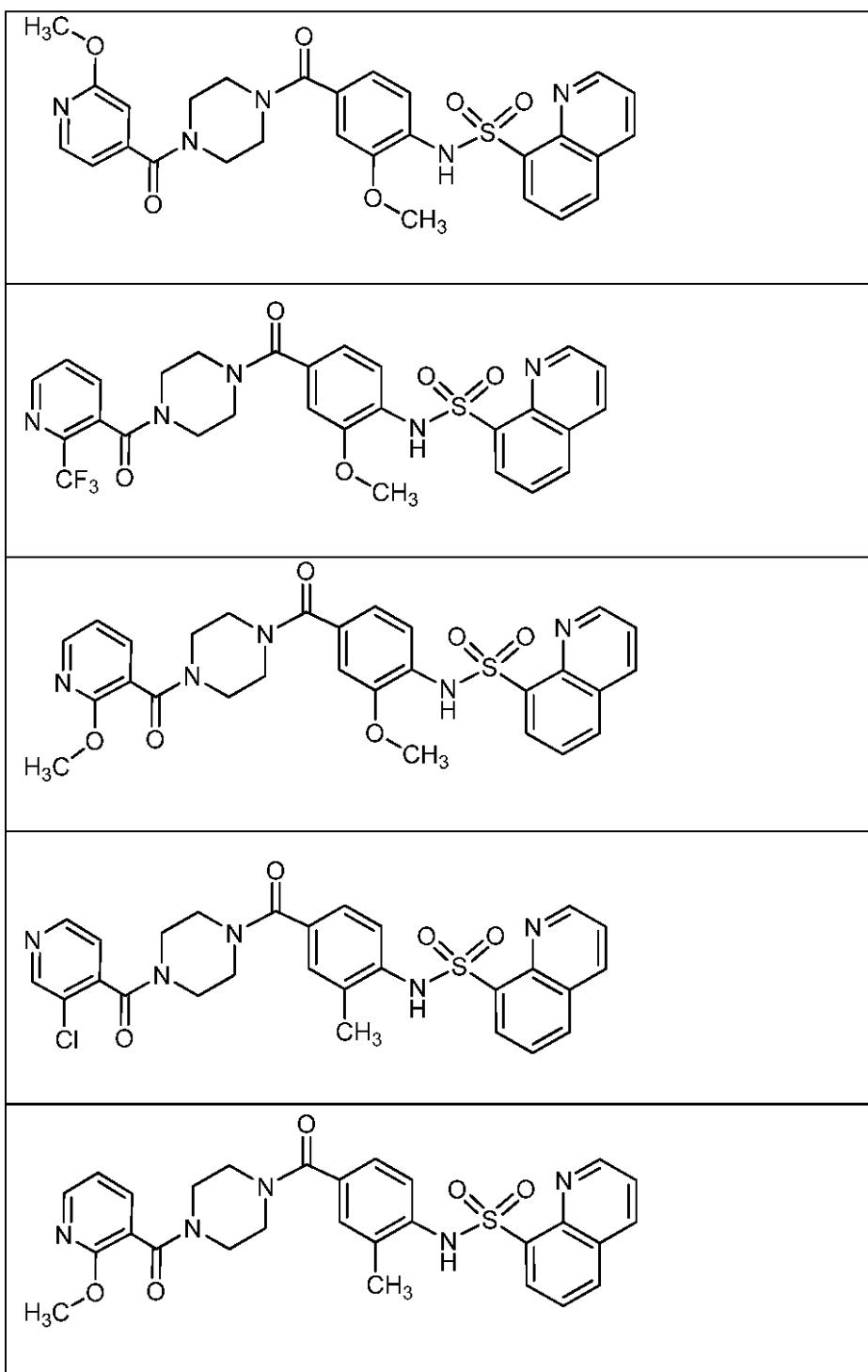
【表 1 2 1】



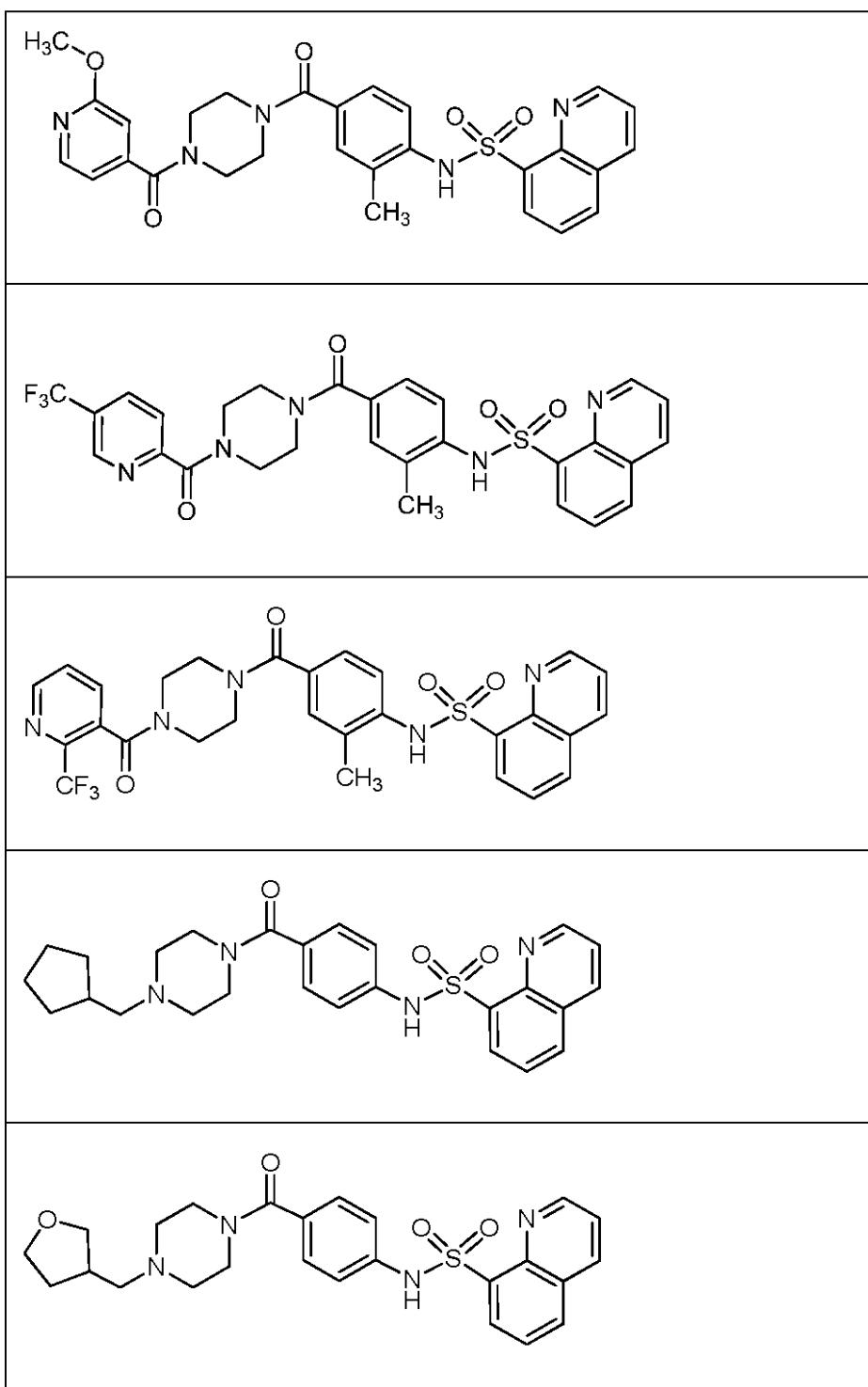
【表 1 2 2】



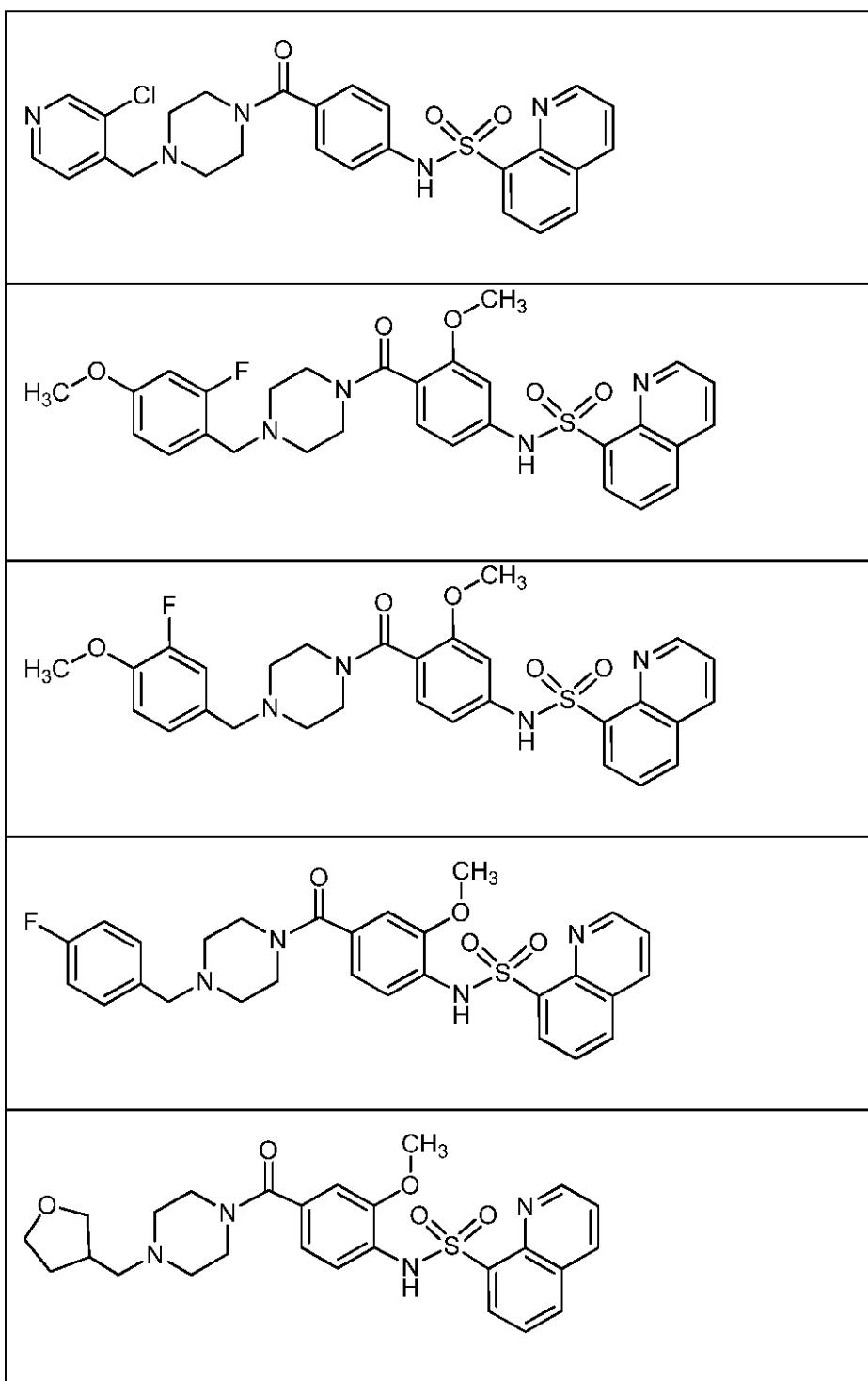
【表 1 2 3】



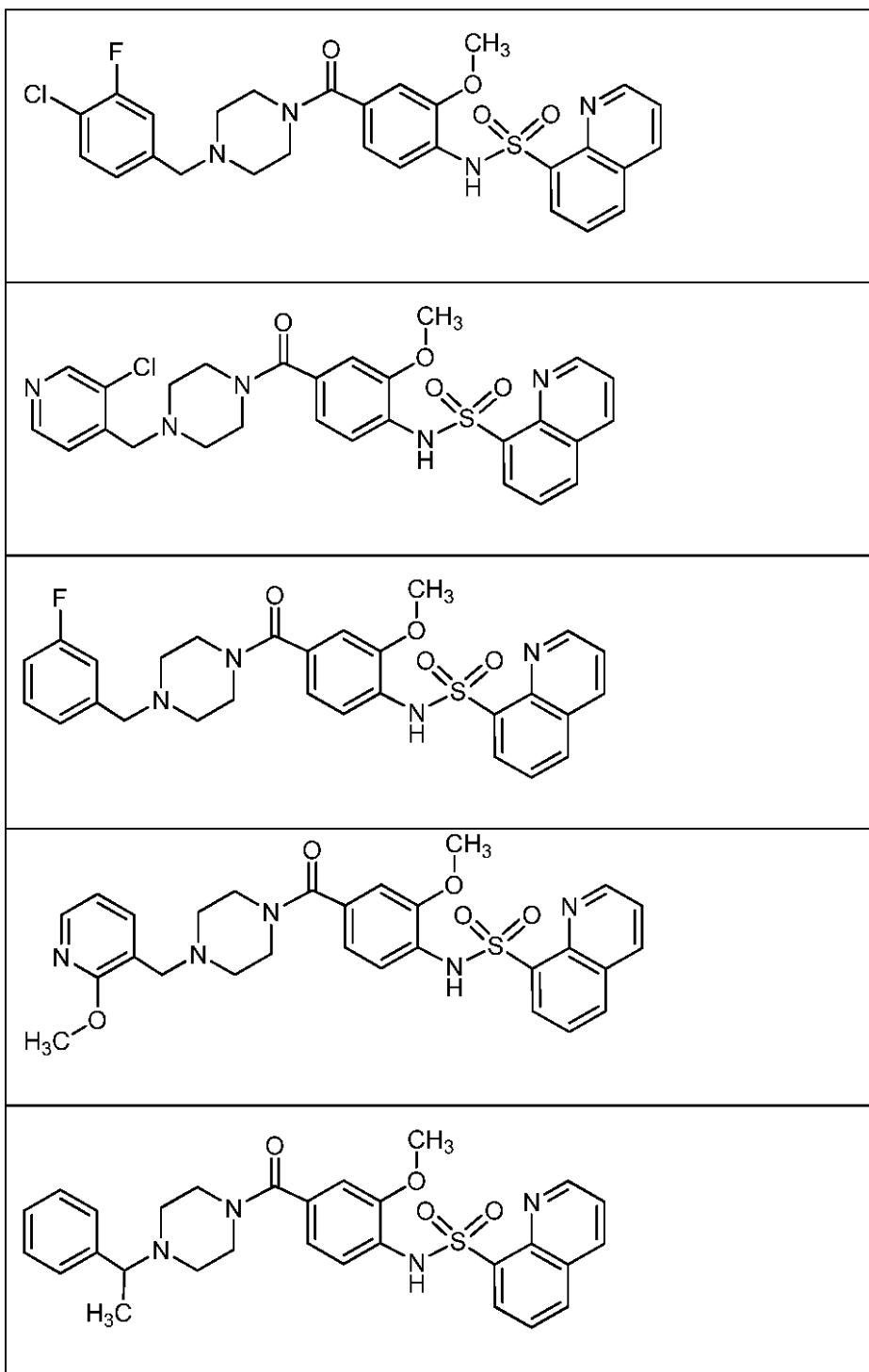
【表 1 2 4】



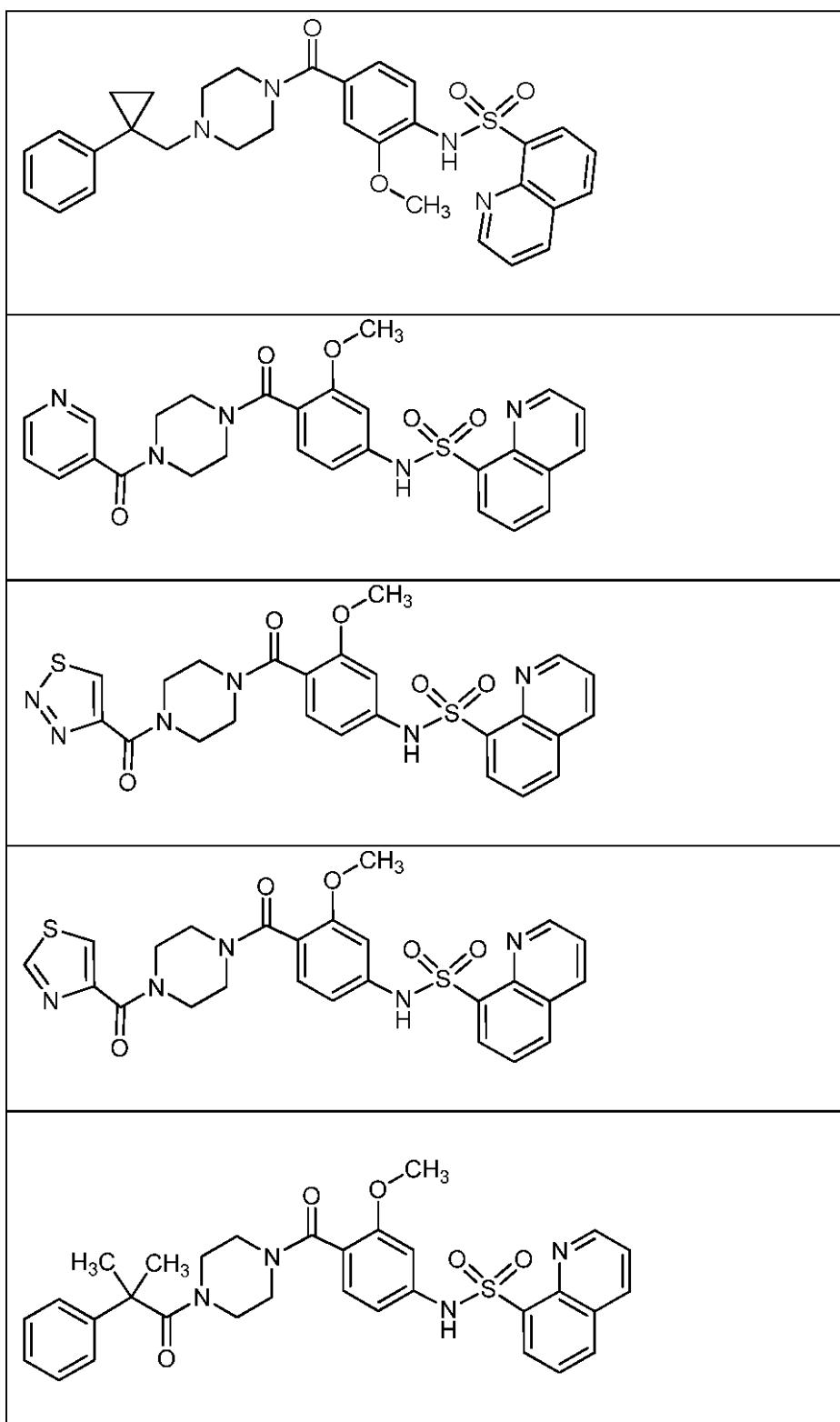
【表 1 2 5】



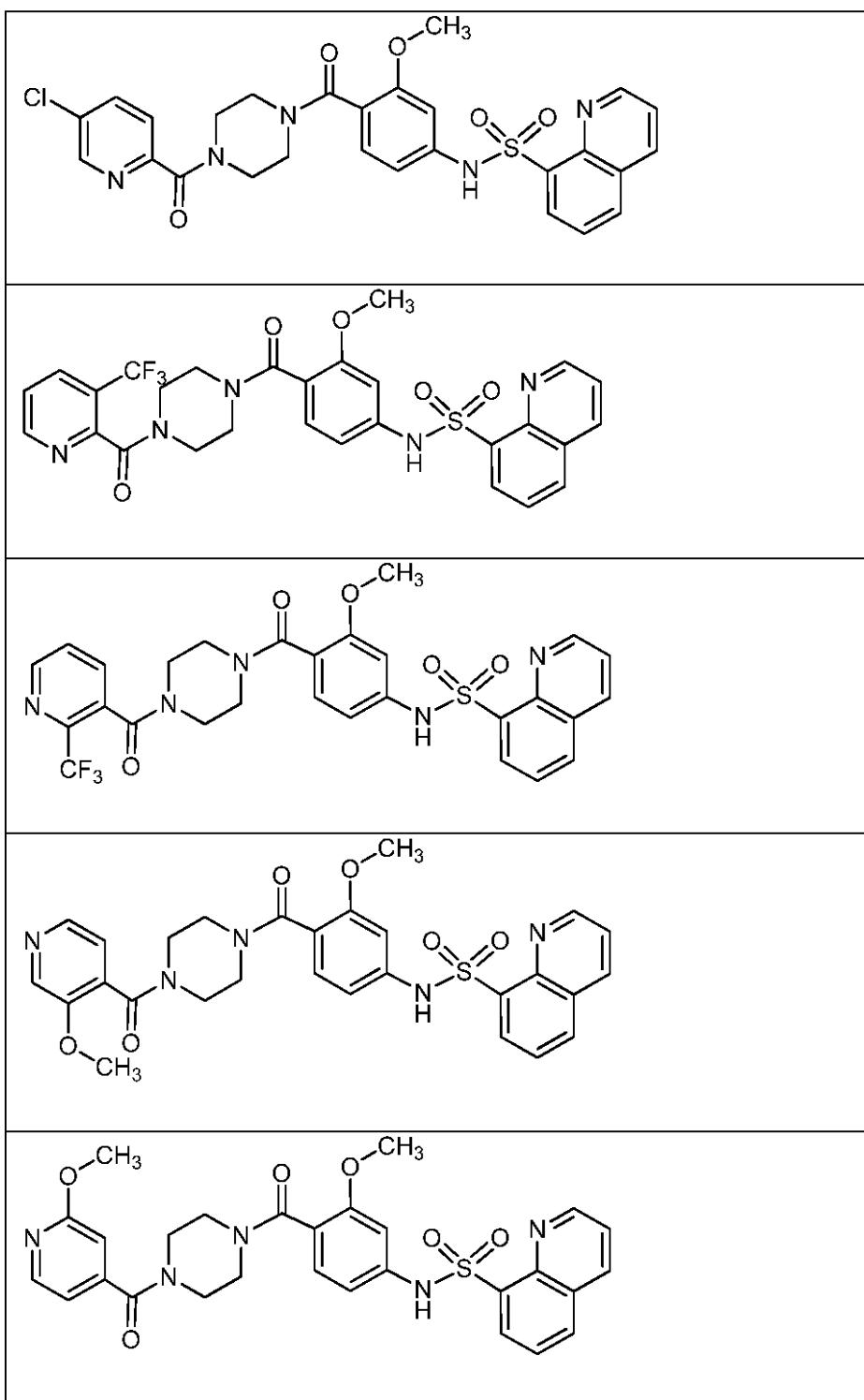
【表 1 2 6】



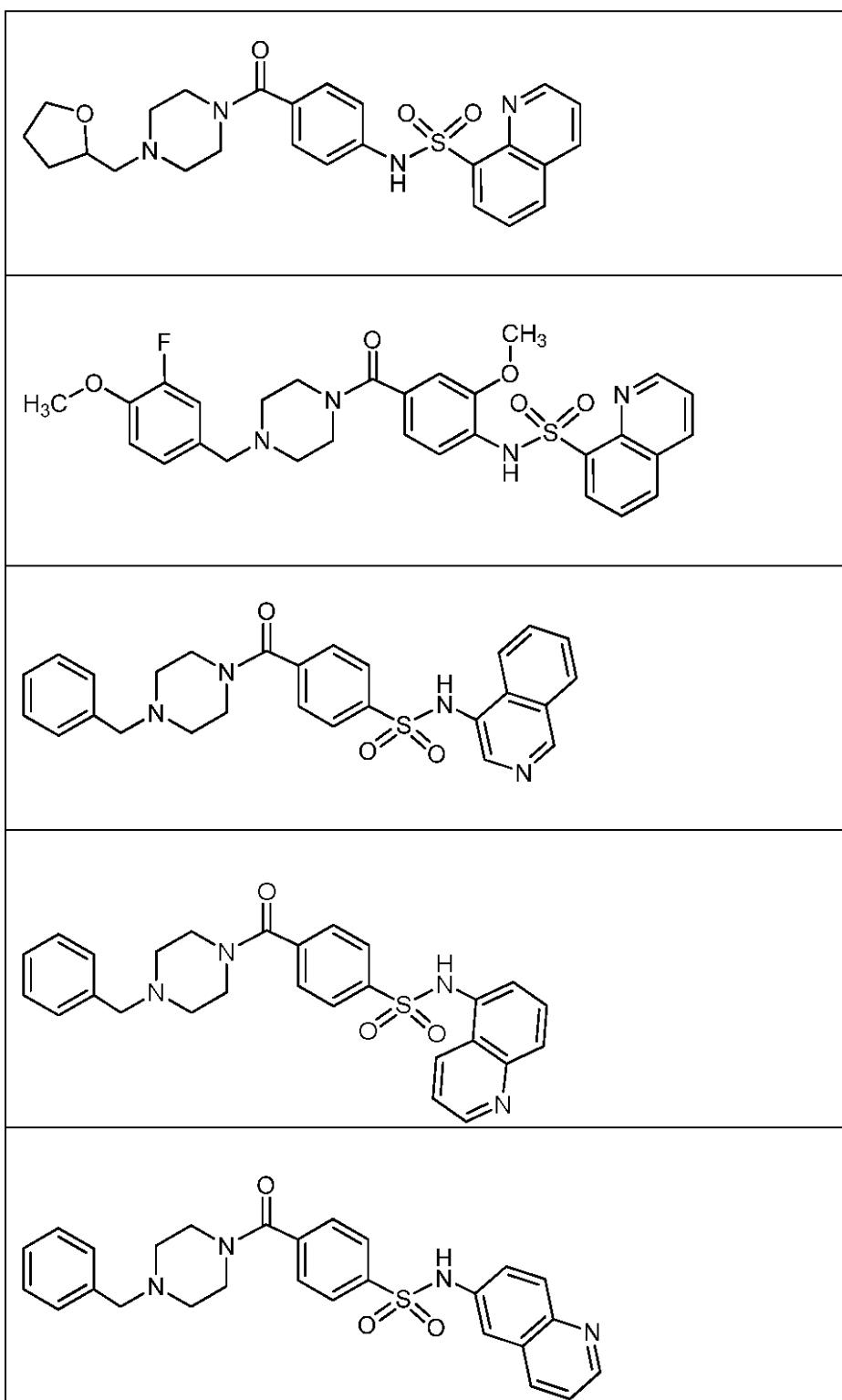
【表 1 2 7】



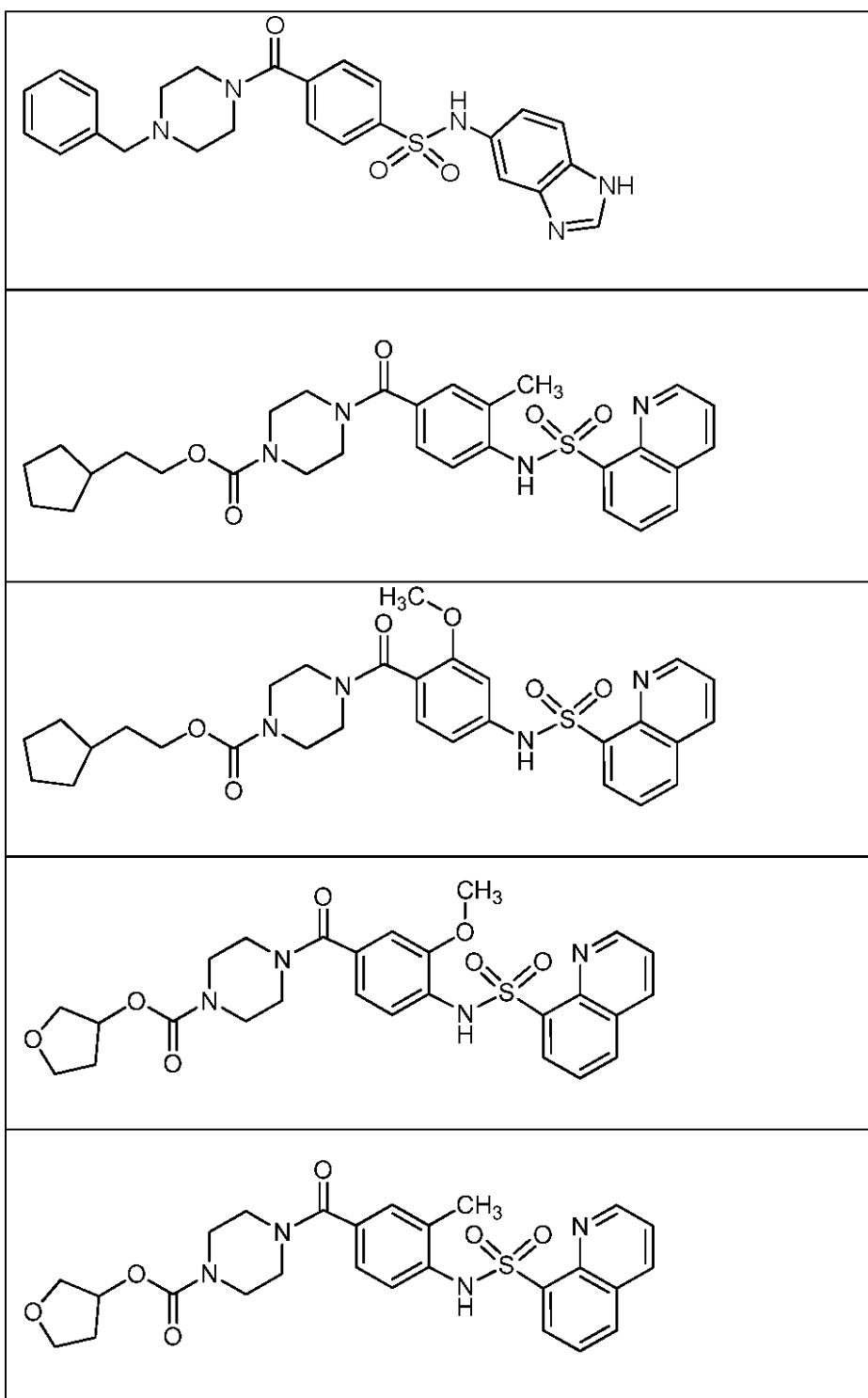
【表 1 2 8】



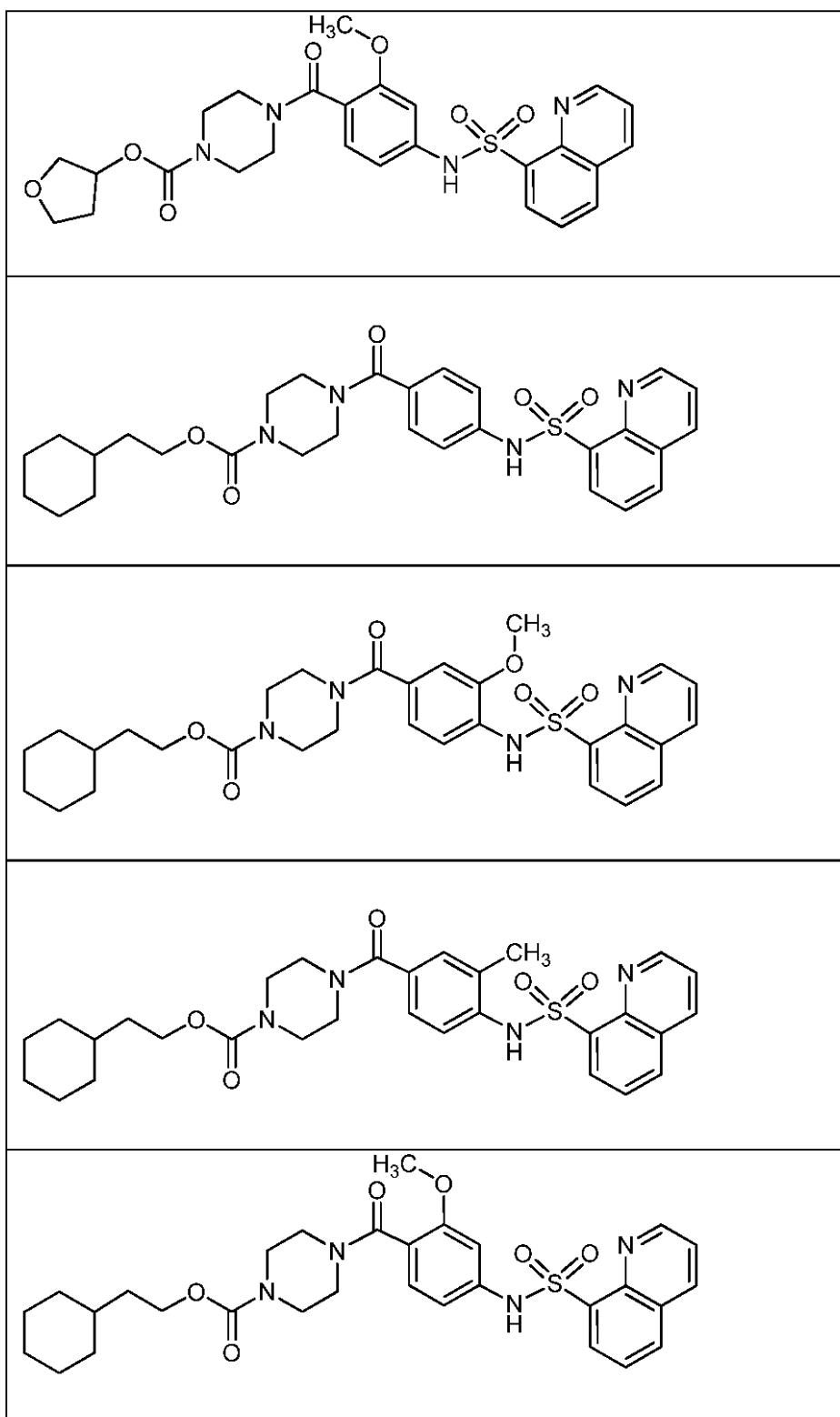
【表 1 2 9】



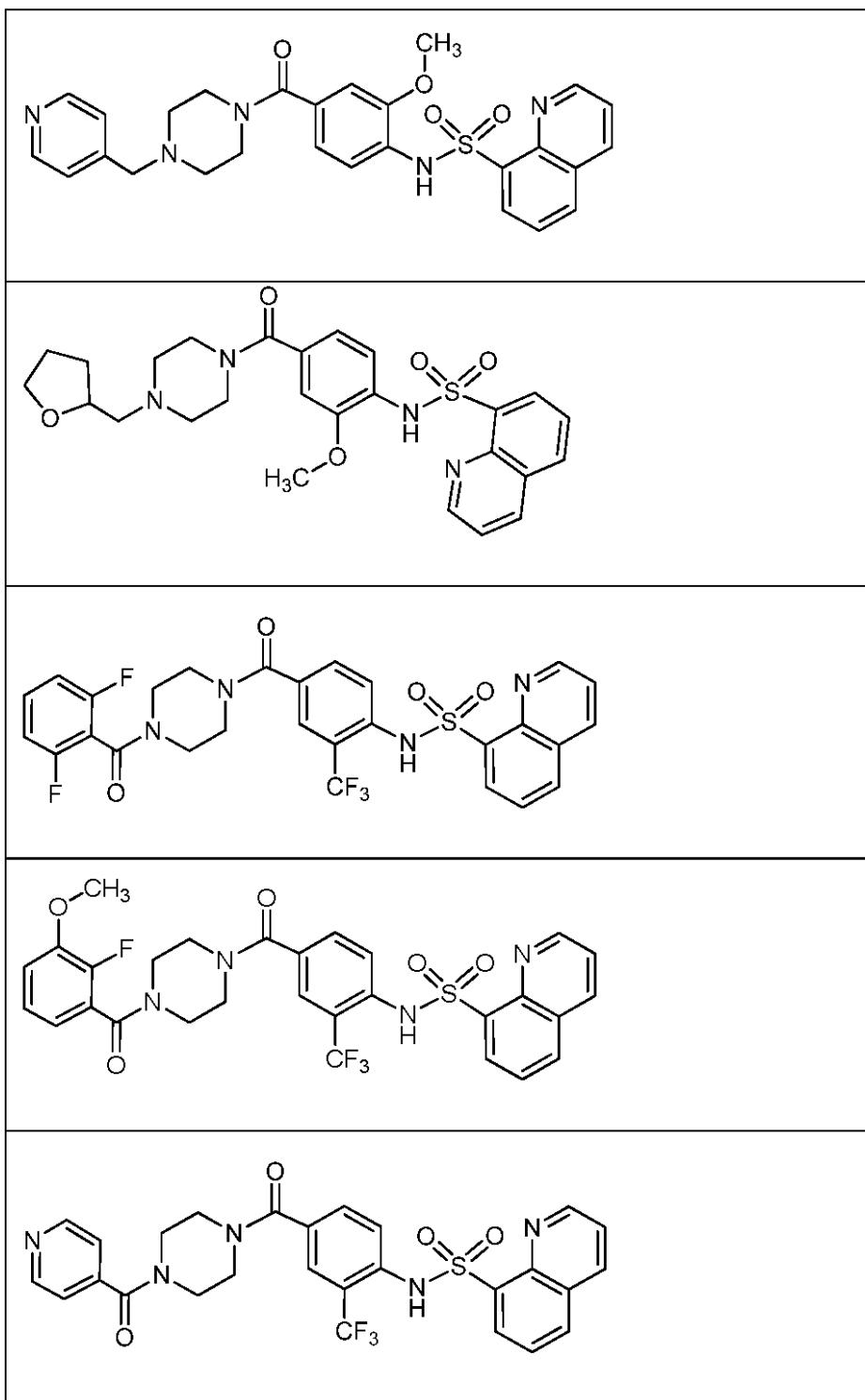
【表 1 3 0】



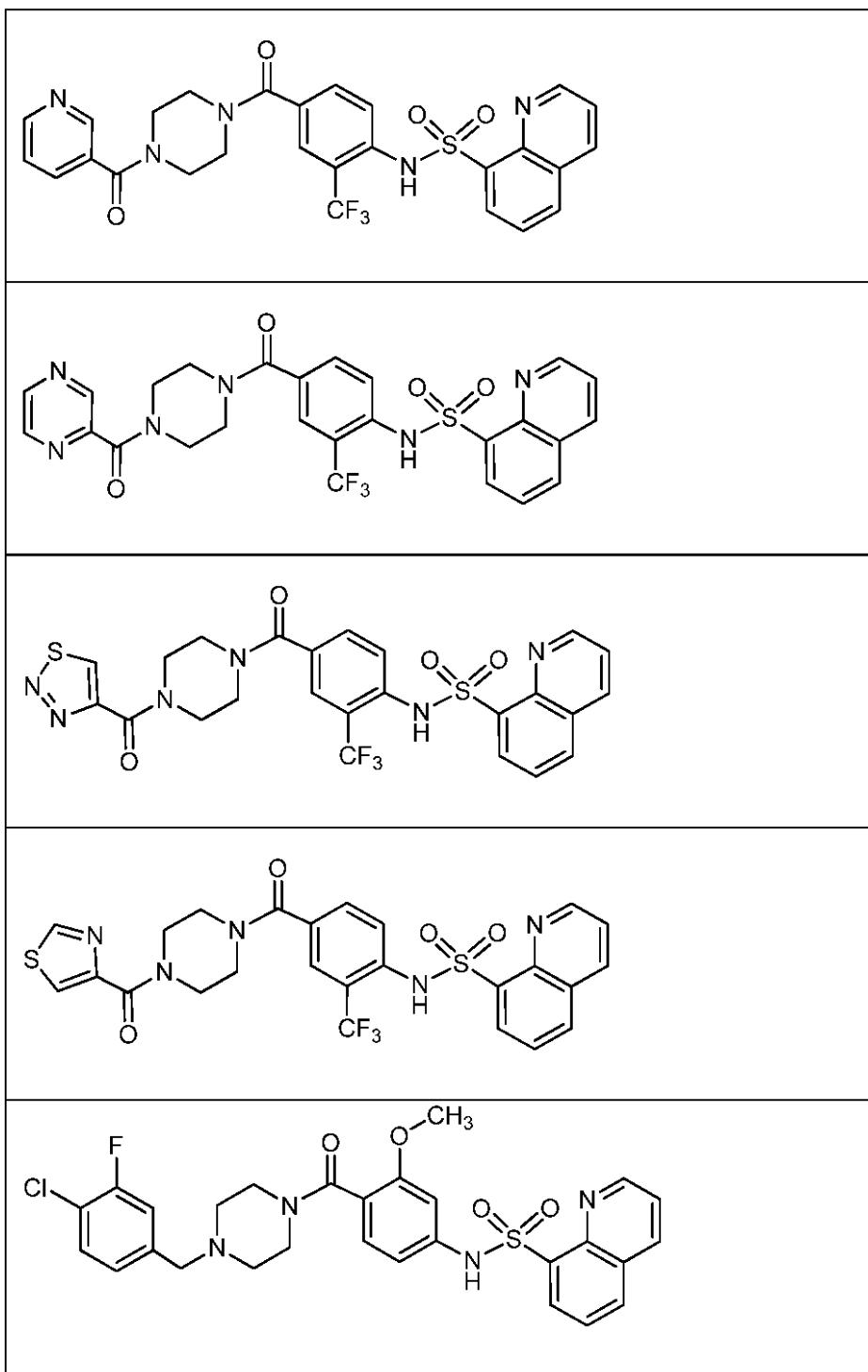
【表 1 3 1】



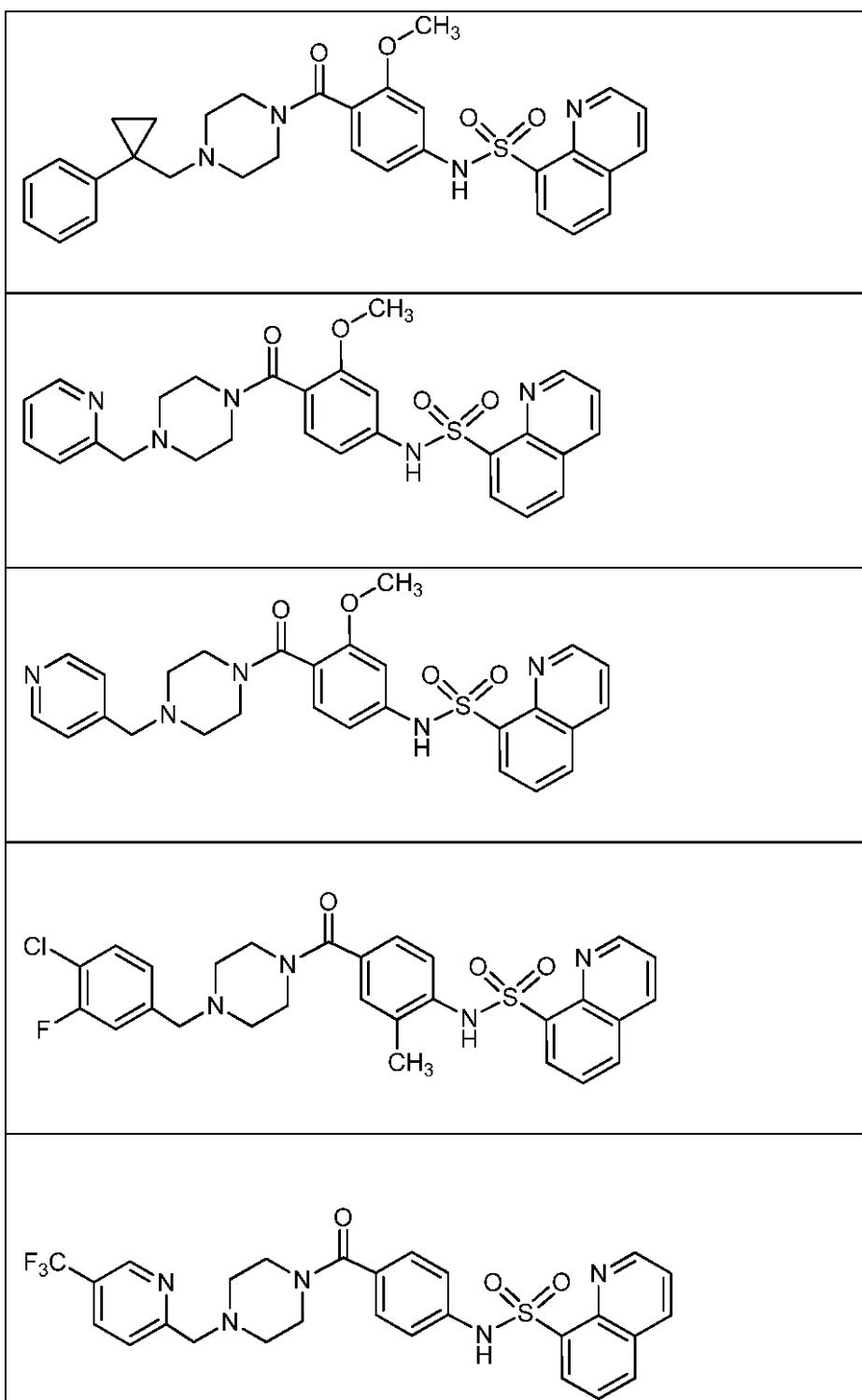
【表 1 3 2】



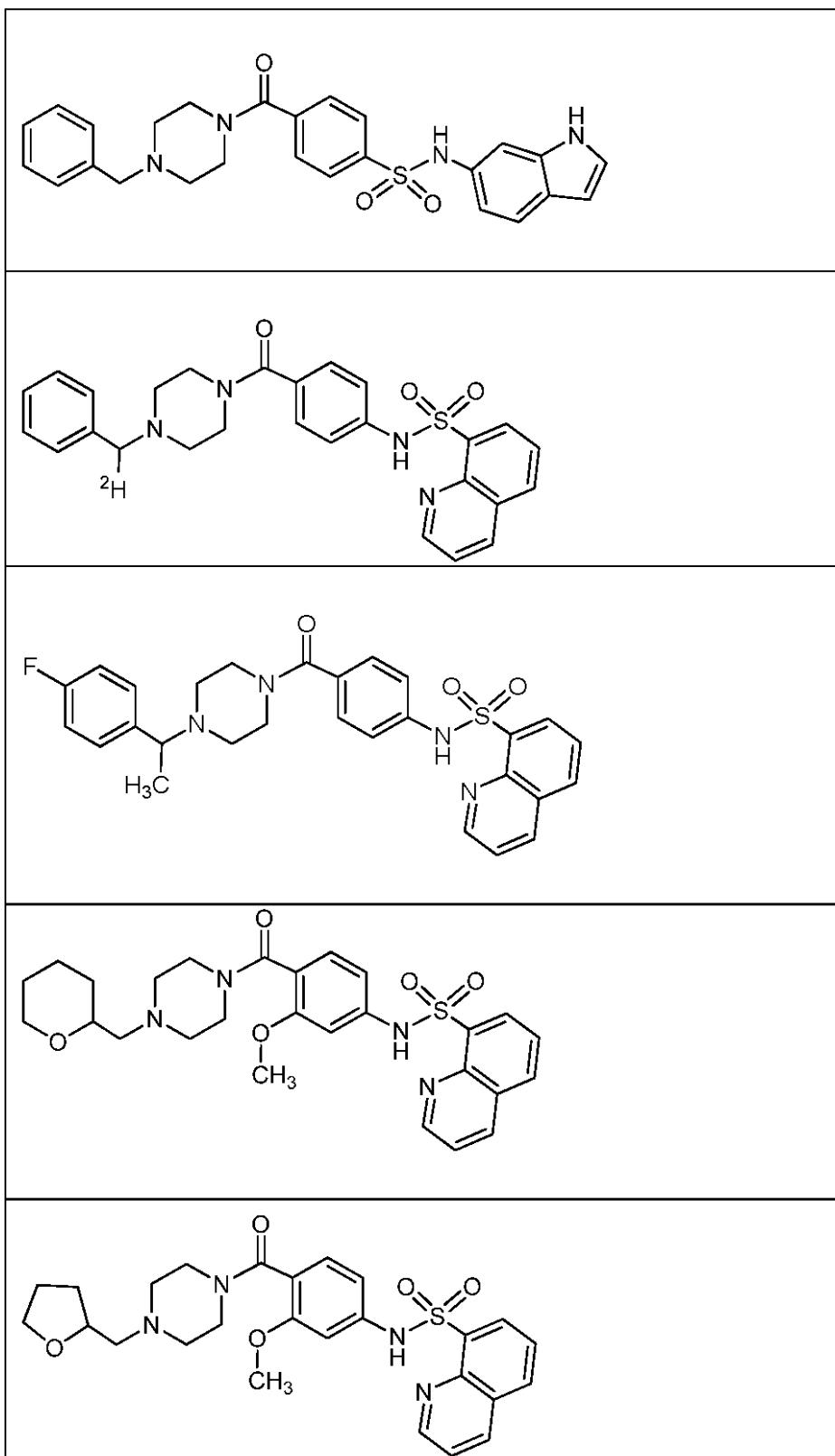
【表 1 3 3】



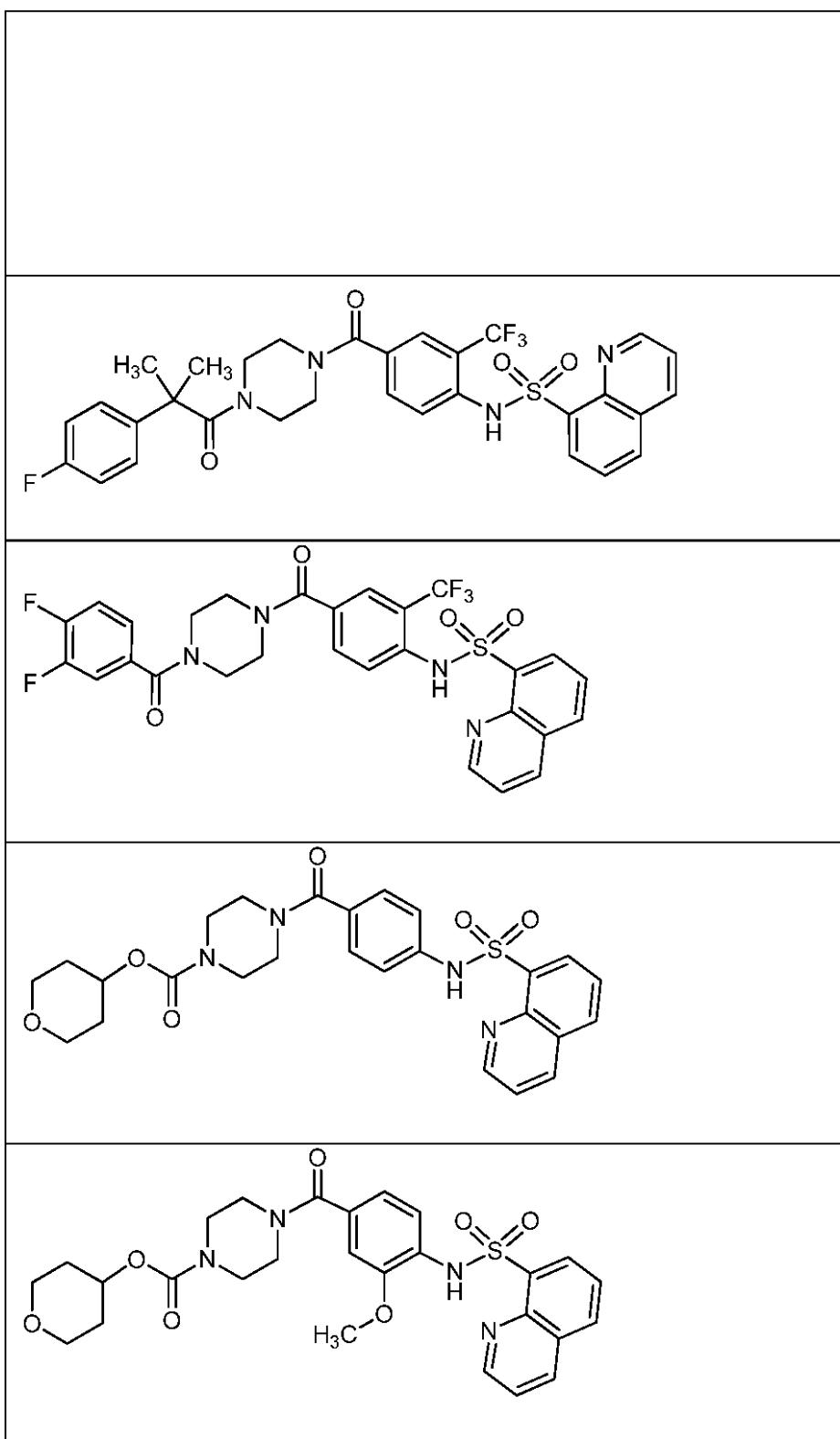
【表 1 3 4】



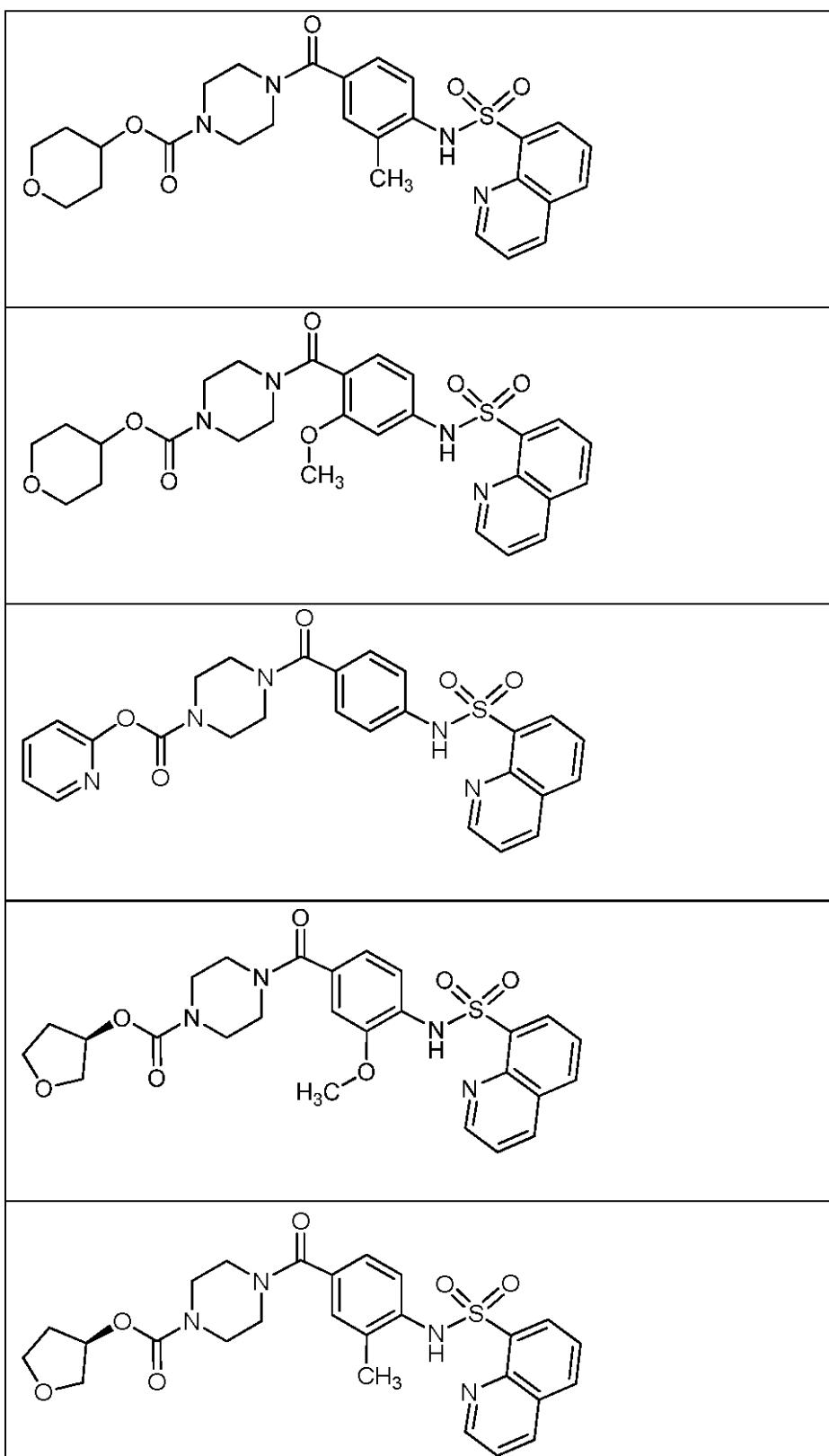
【表 1 3 5】



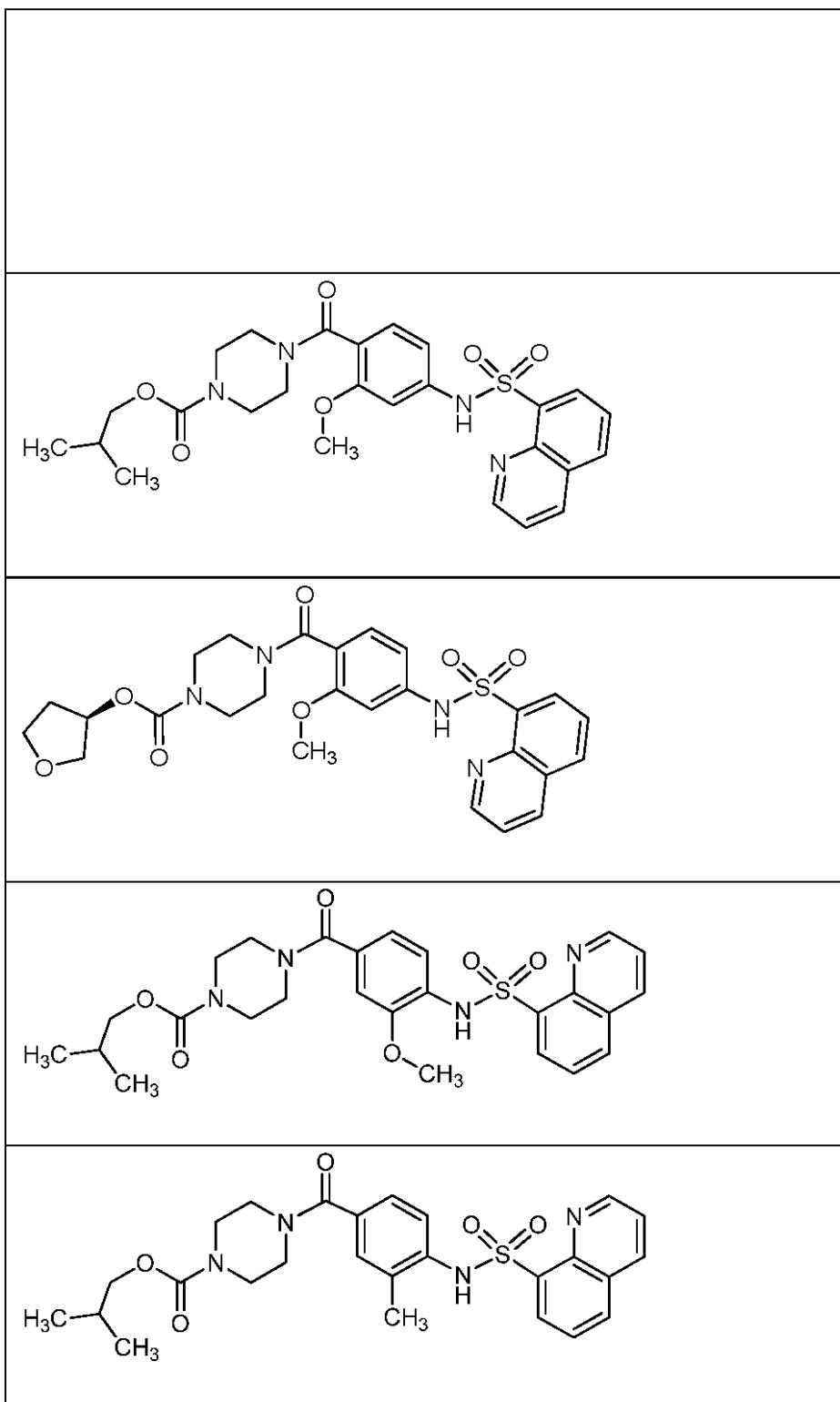
【表 1 3 6】



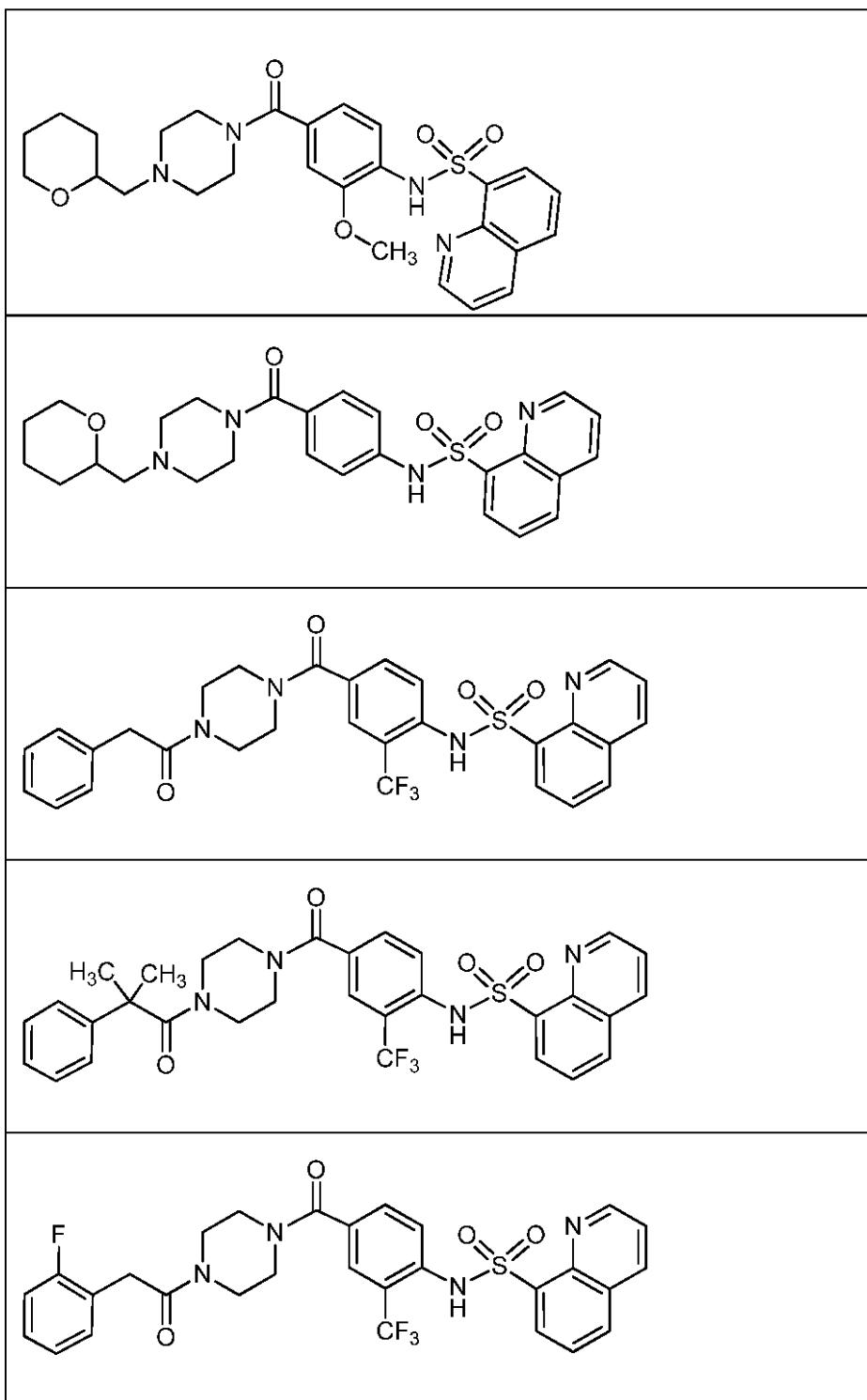
【表 1 3 7】



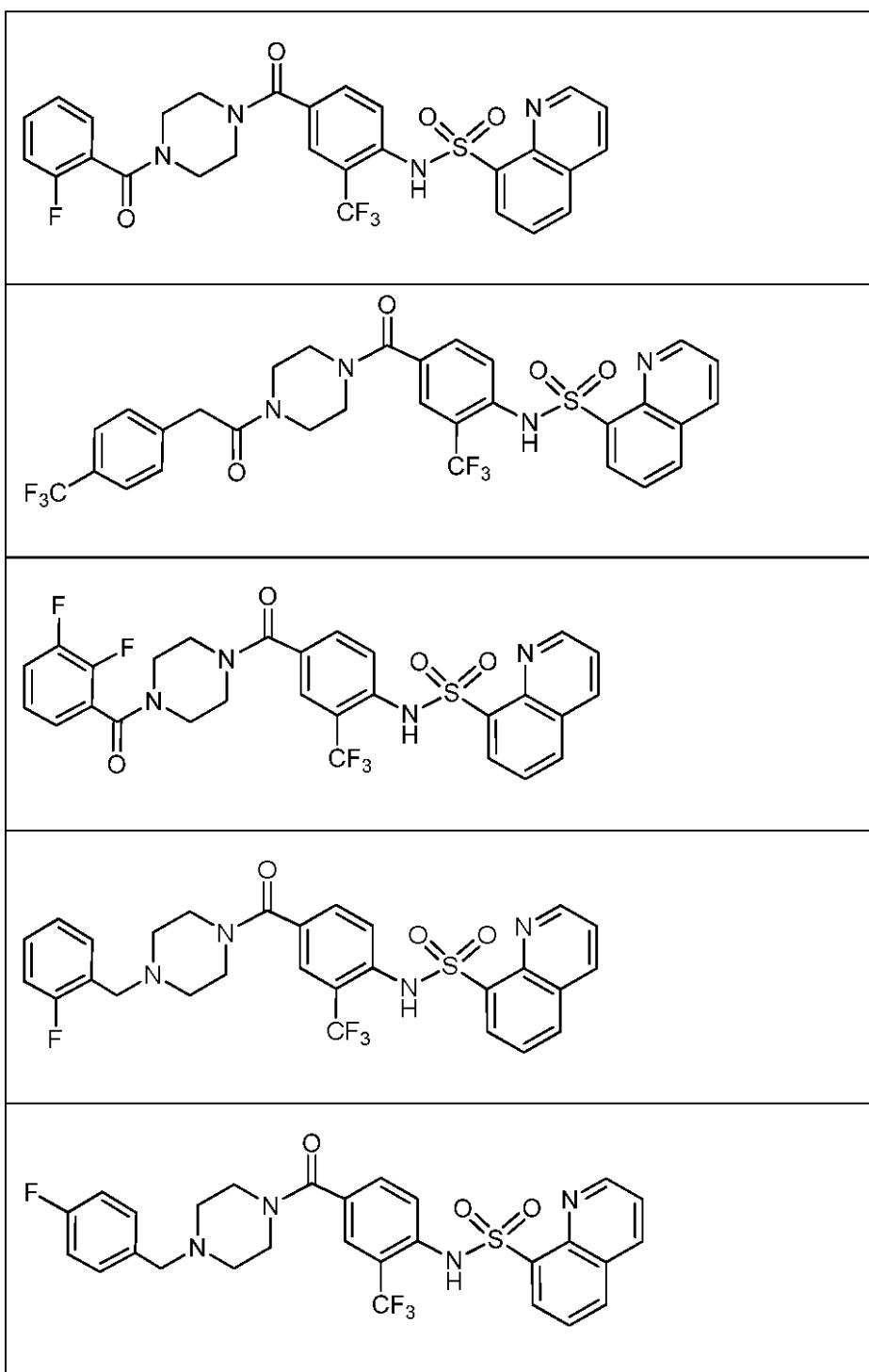
【表 1 3 8】



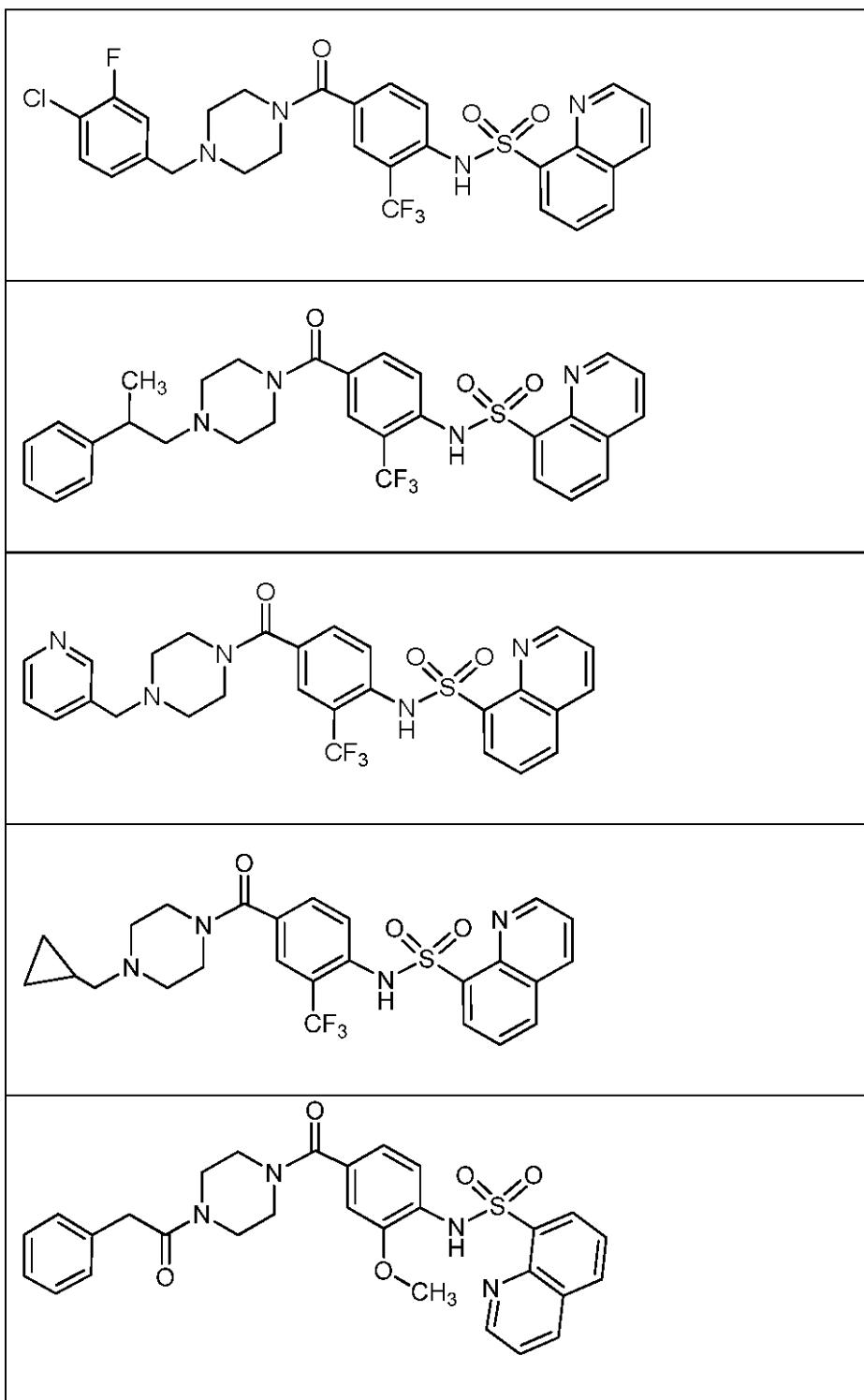
【表 1 3 9】



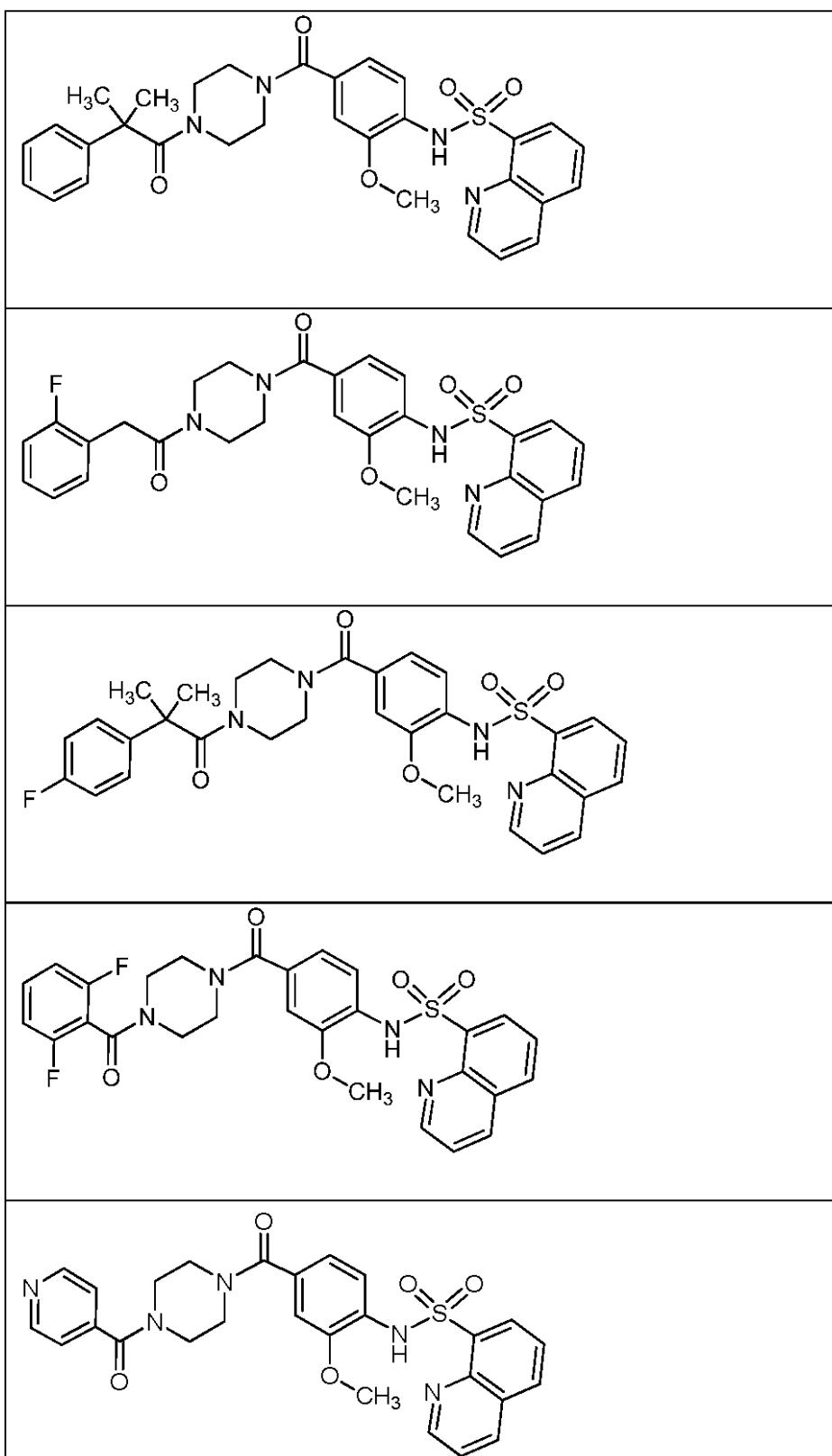
【表 1 4 0】



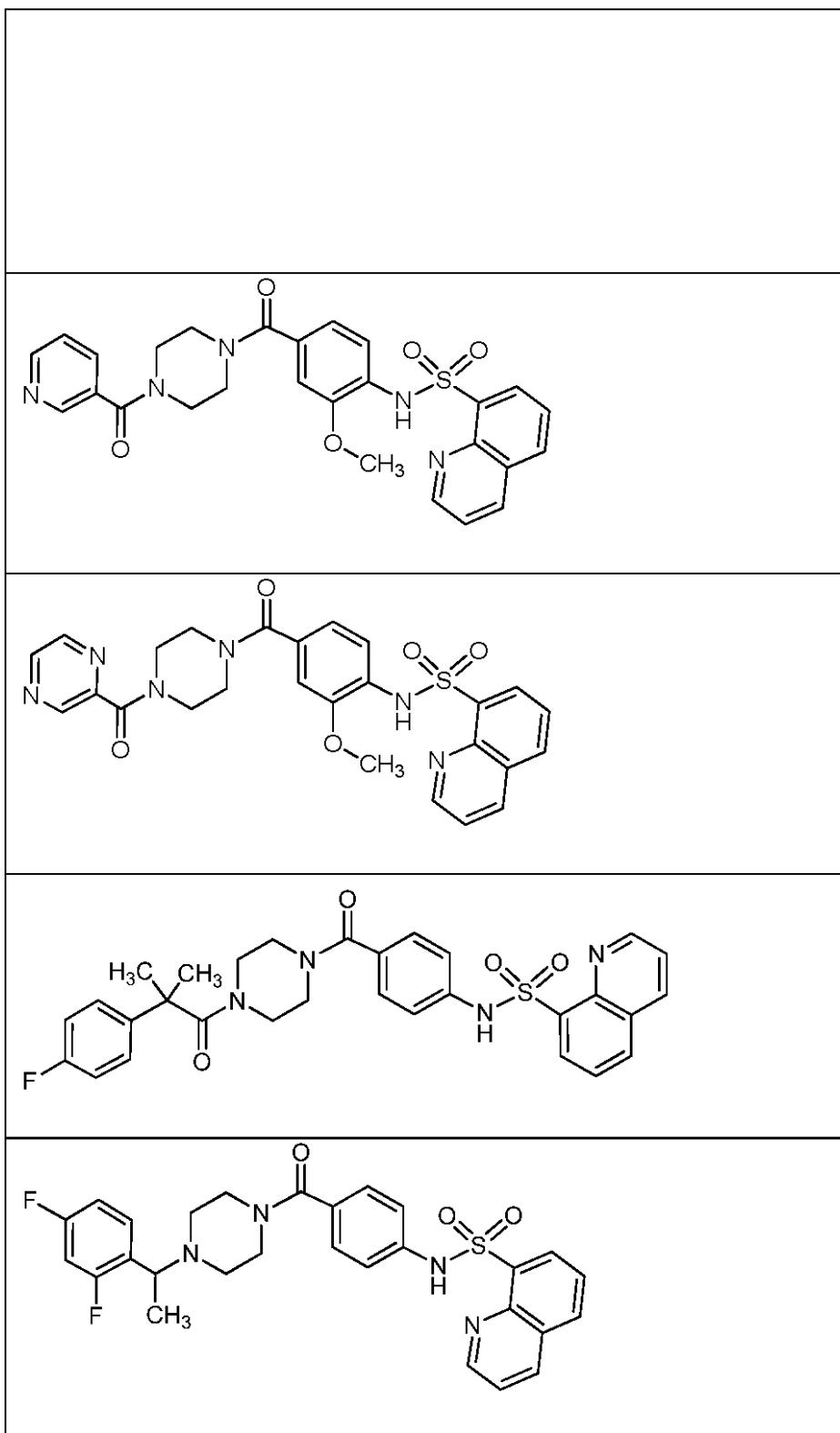
【表 1 4 1】



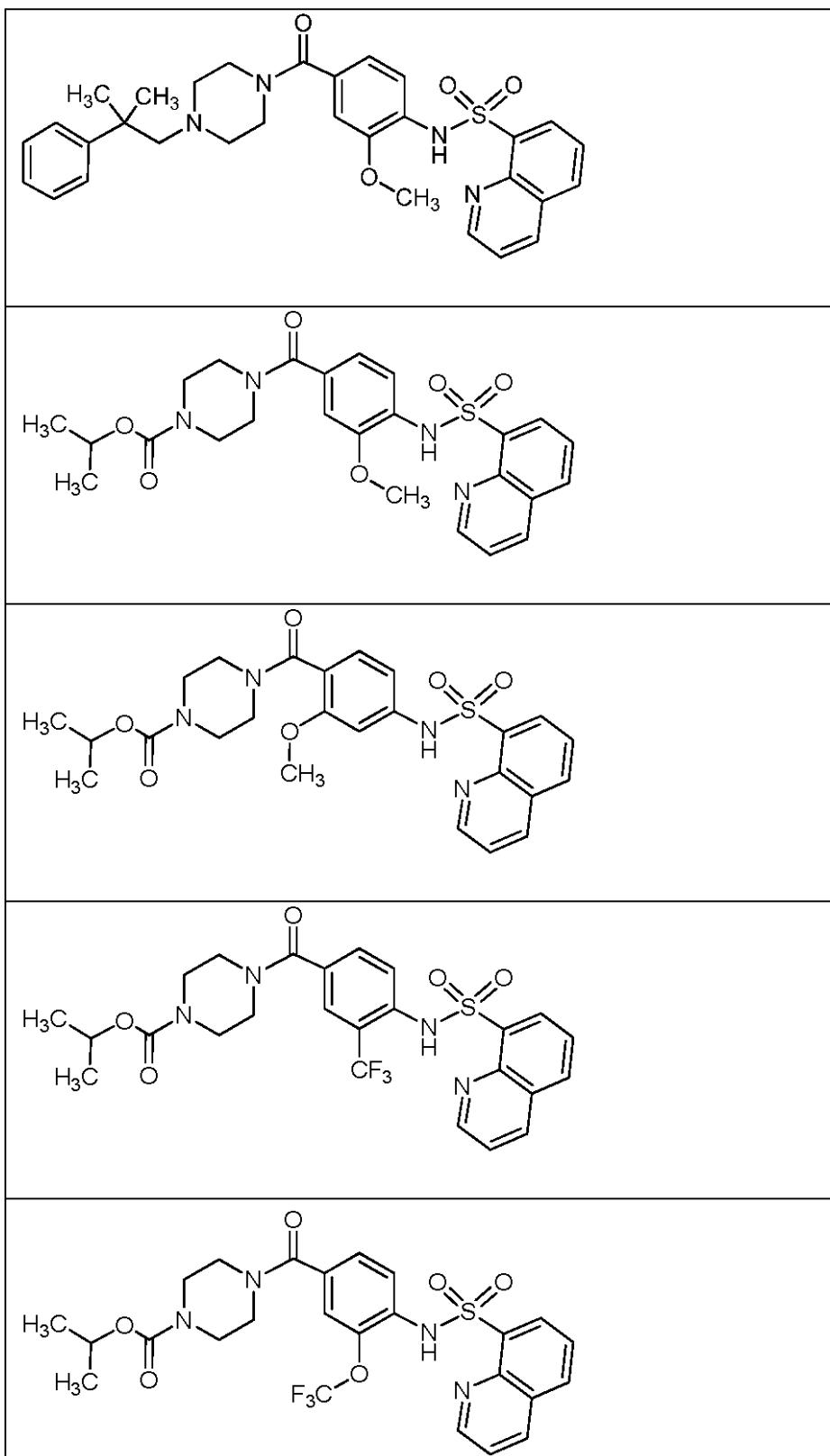
【表 1 4 2】



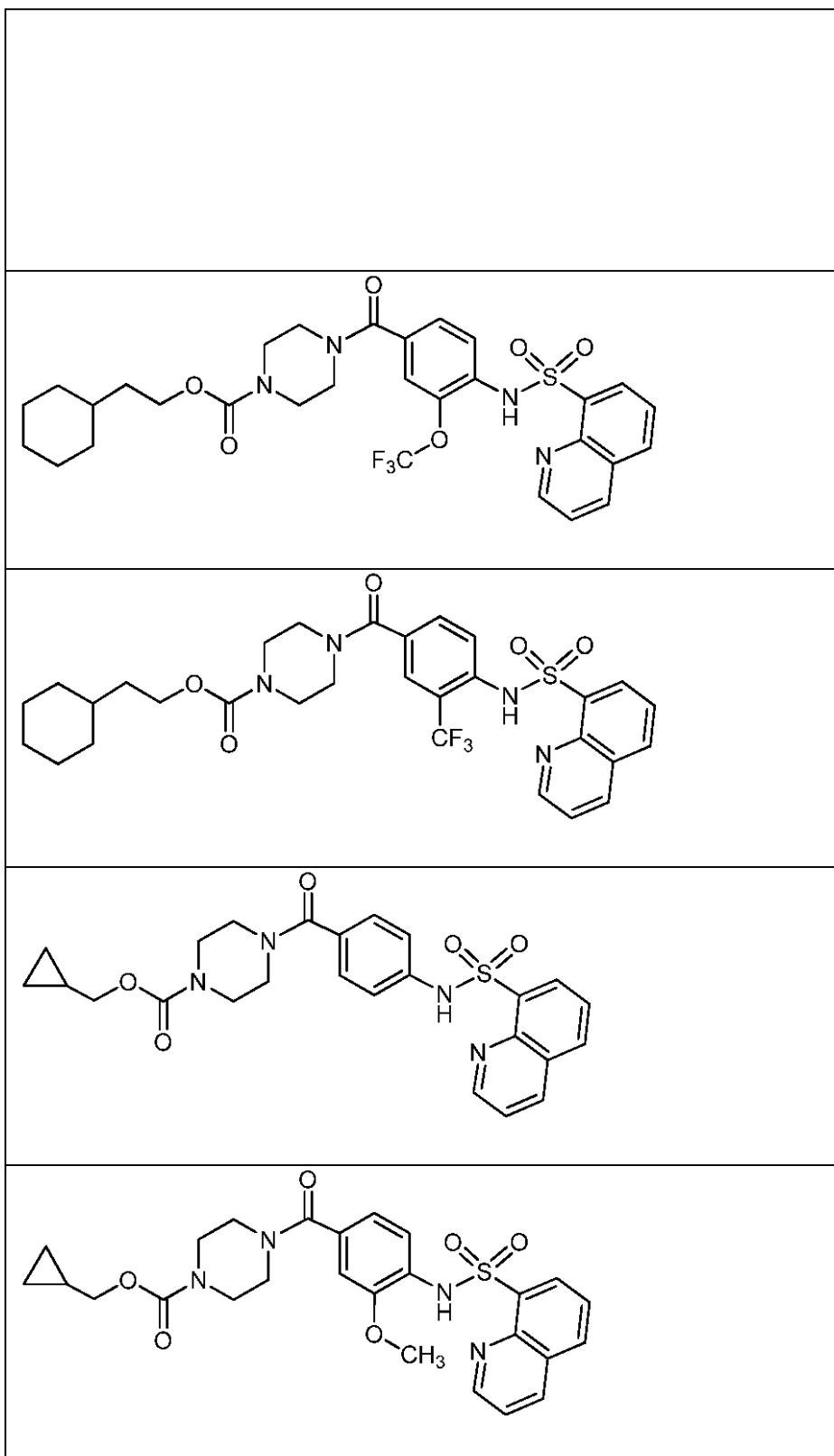
【表 1 4 3 】



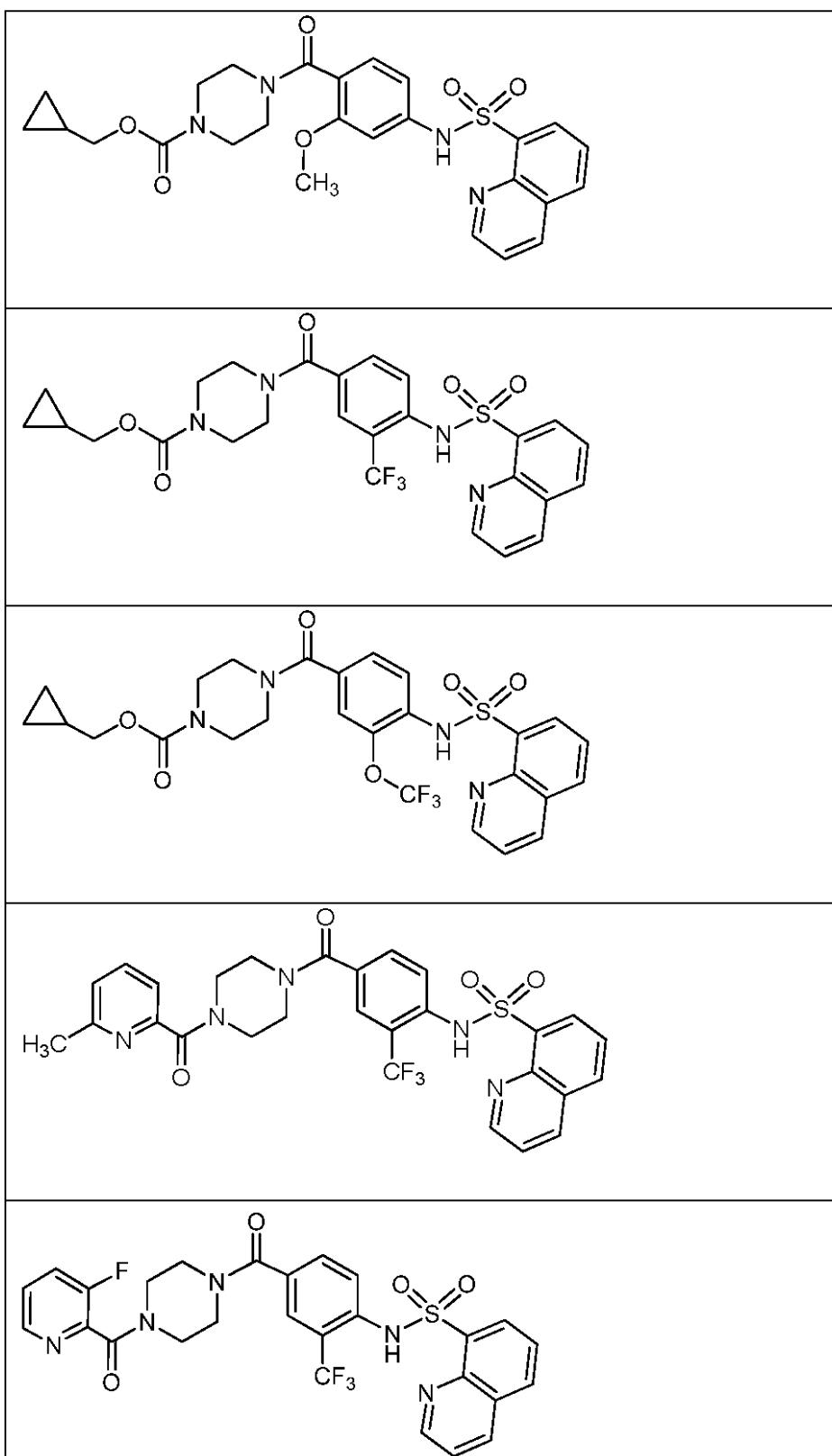
【表 1 4 4】



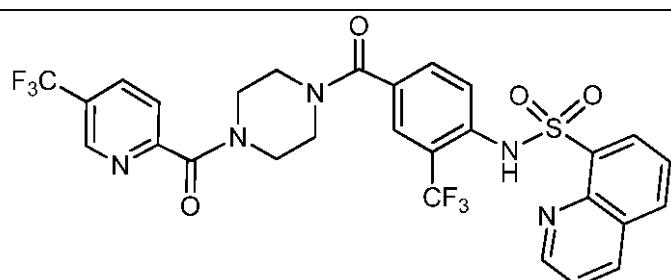
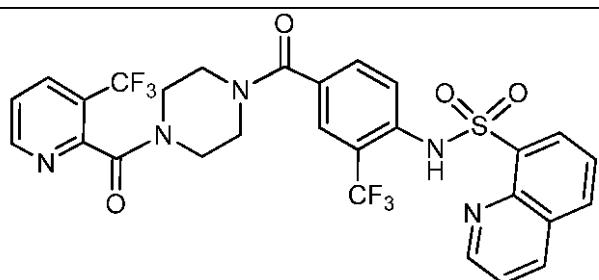
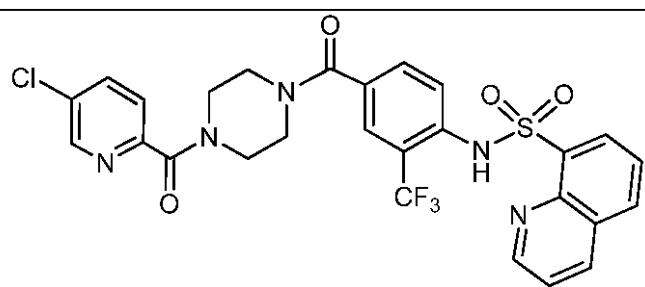
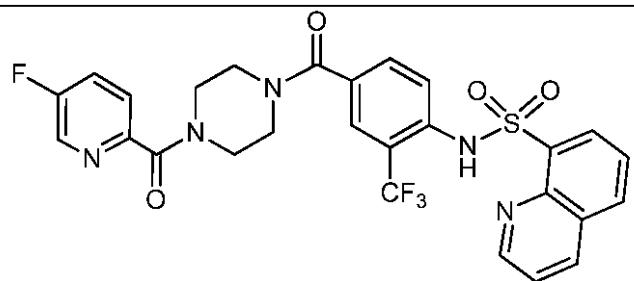
【表 1 4 5】



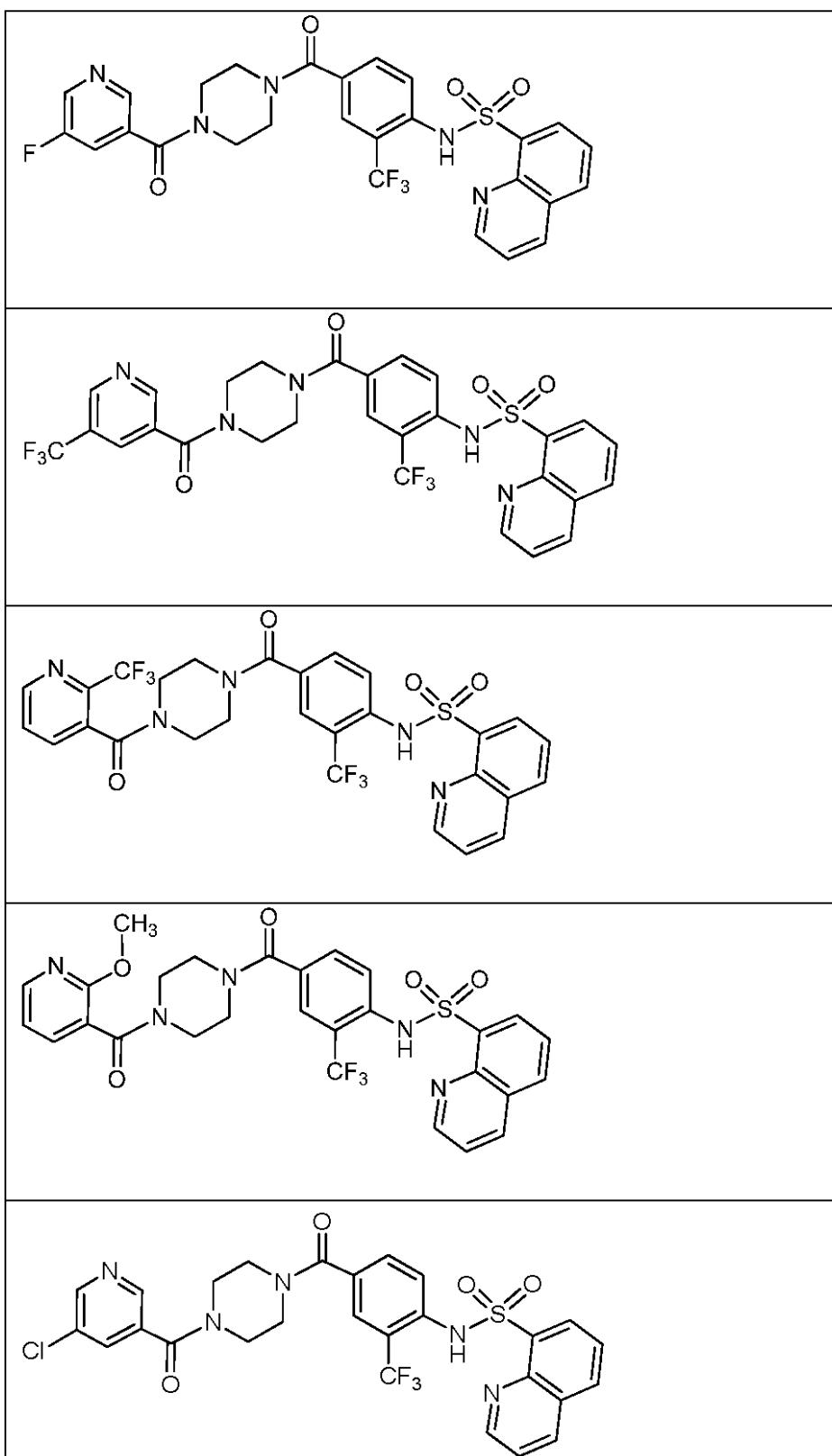
【表 1 4 6】



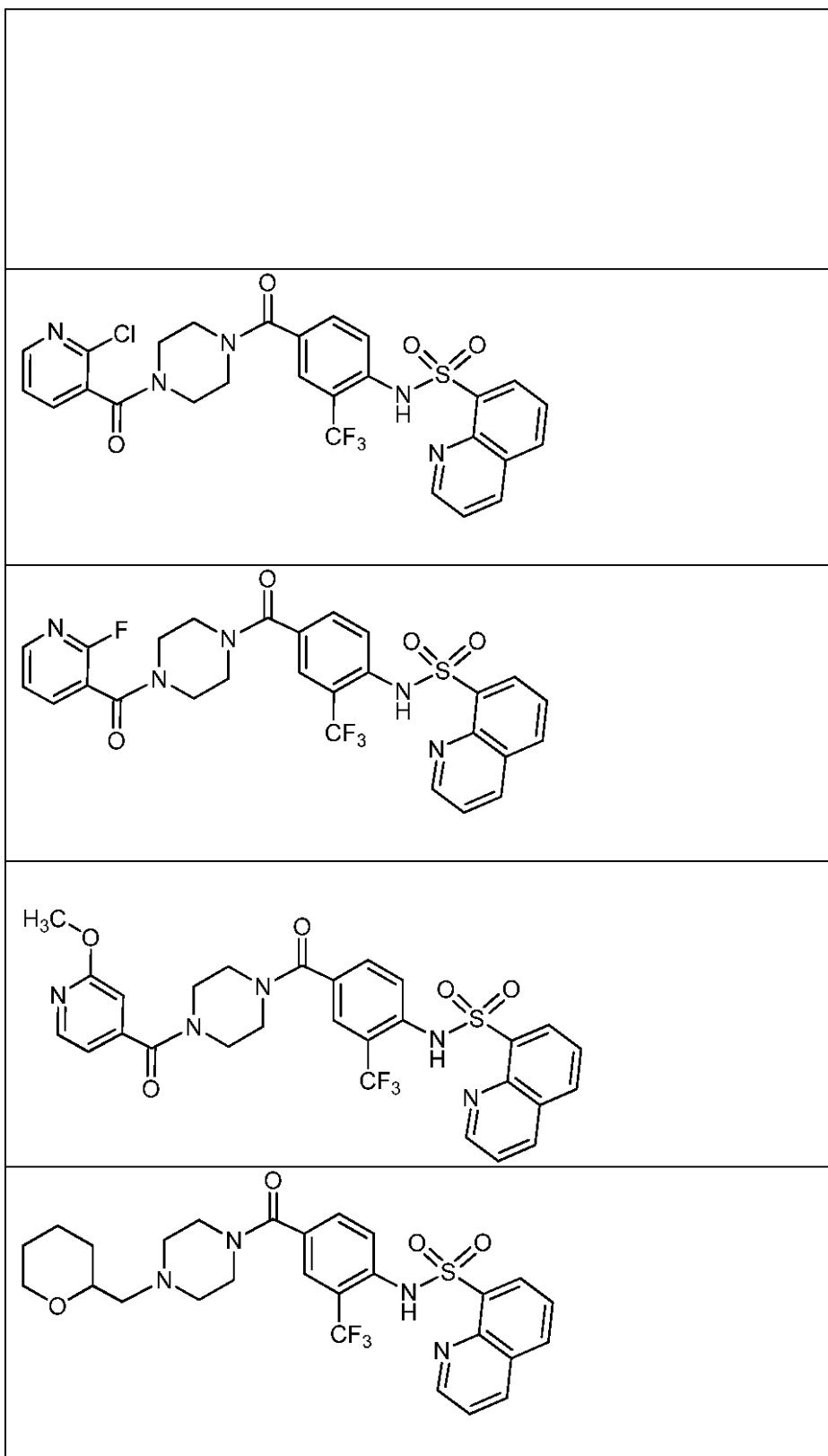
【表 1 4 7】



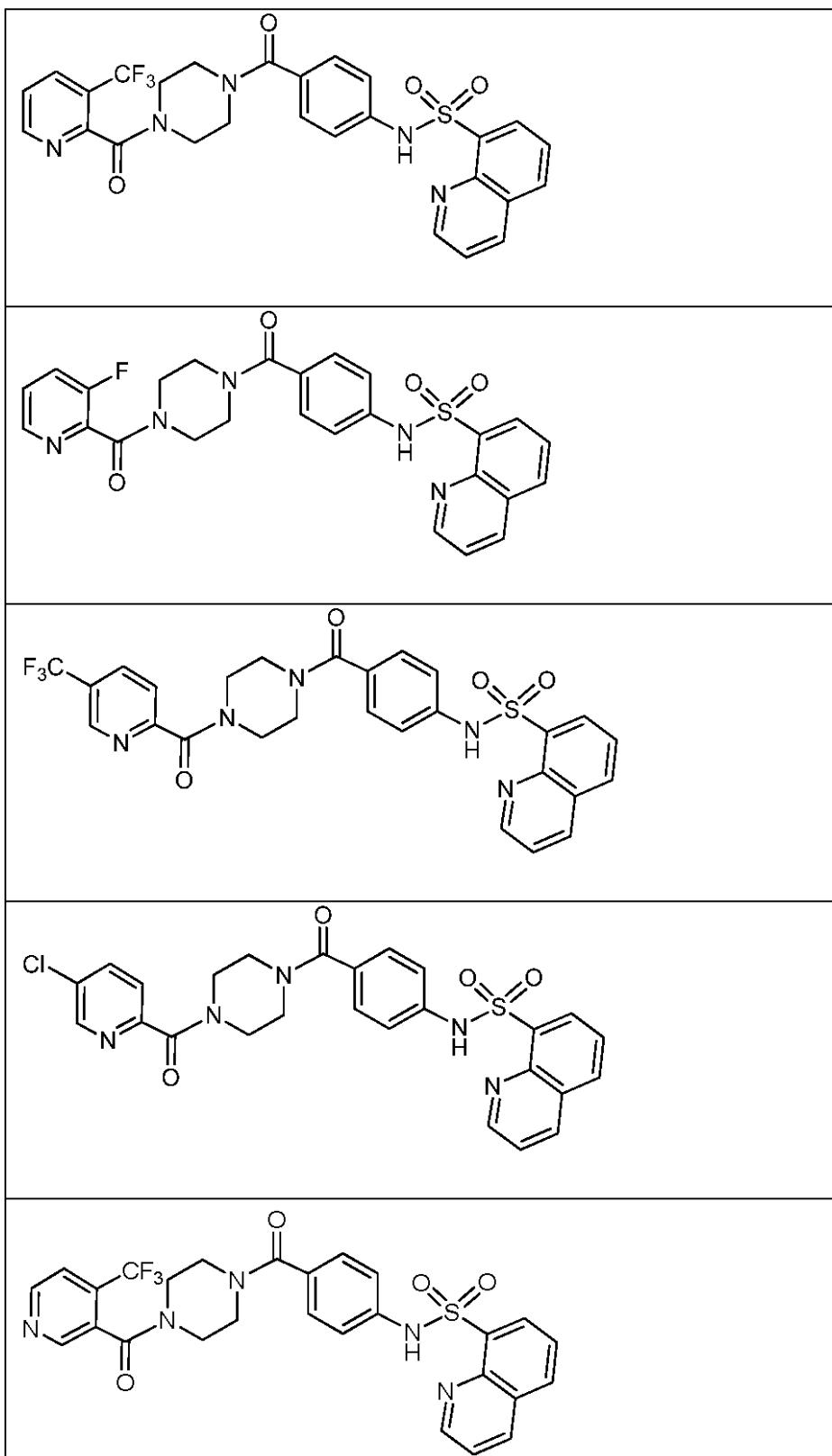
【表 1 4 8】



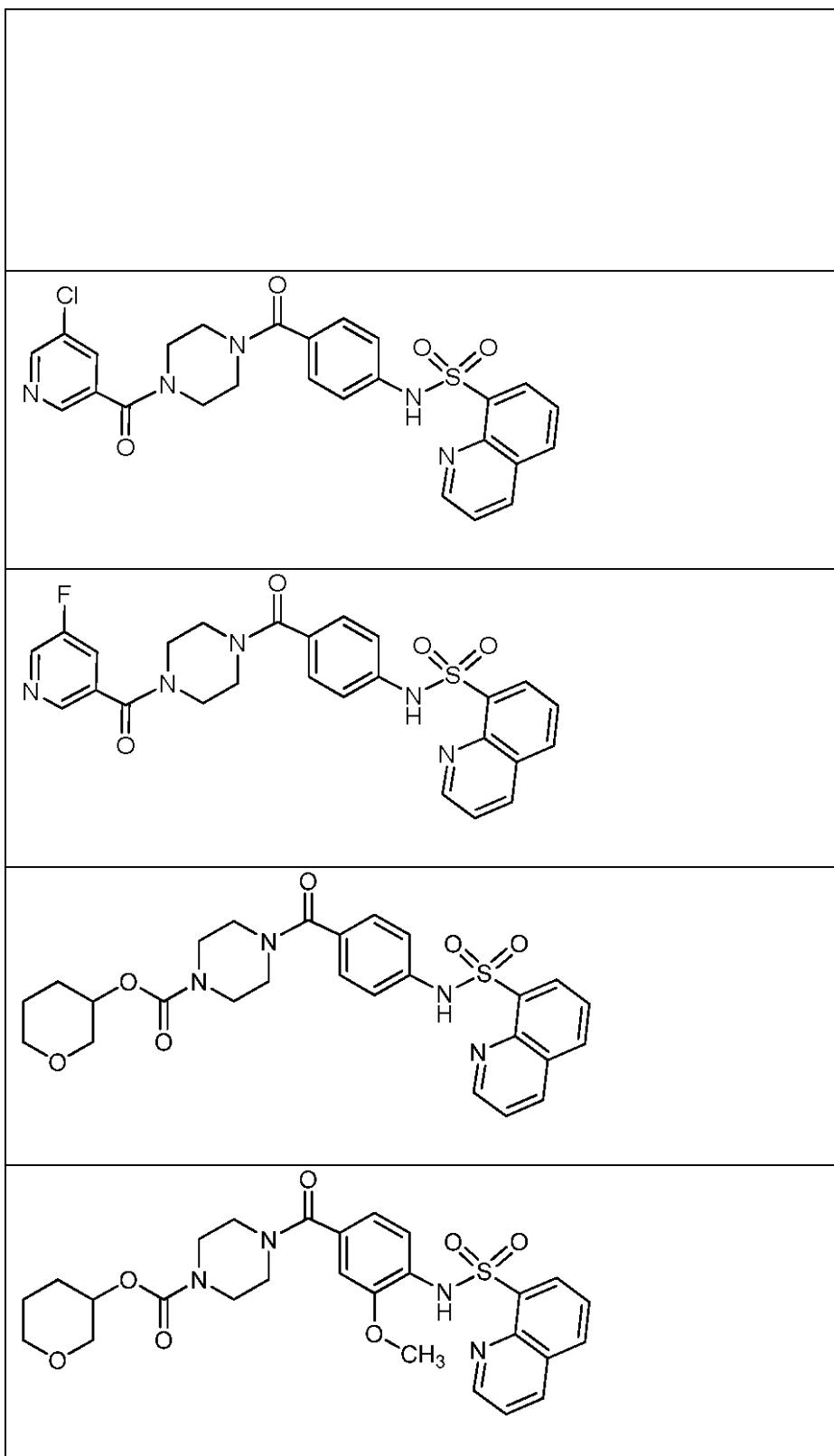
【表 1 4 9】



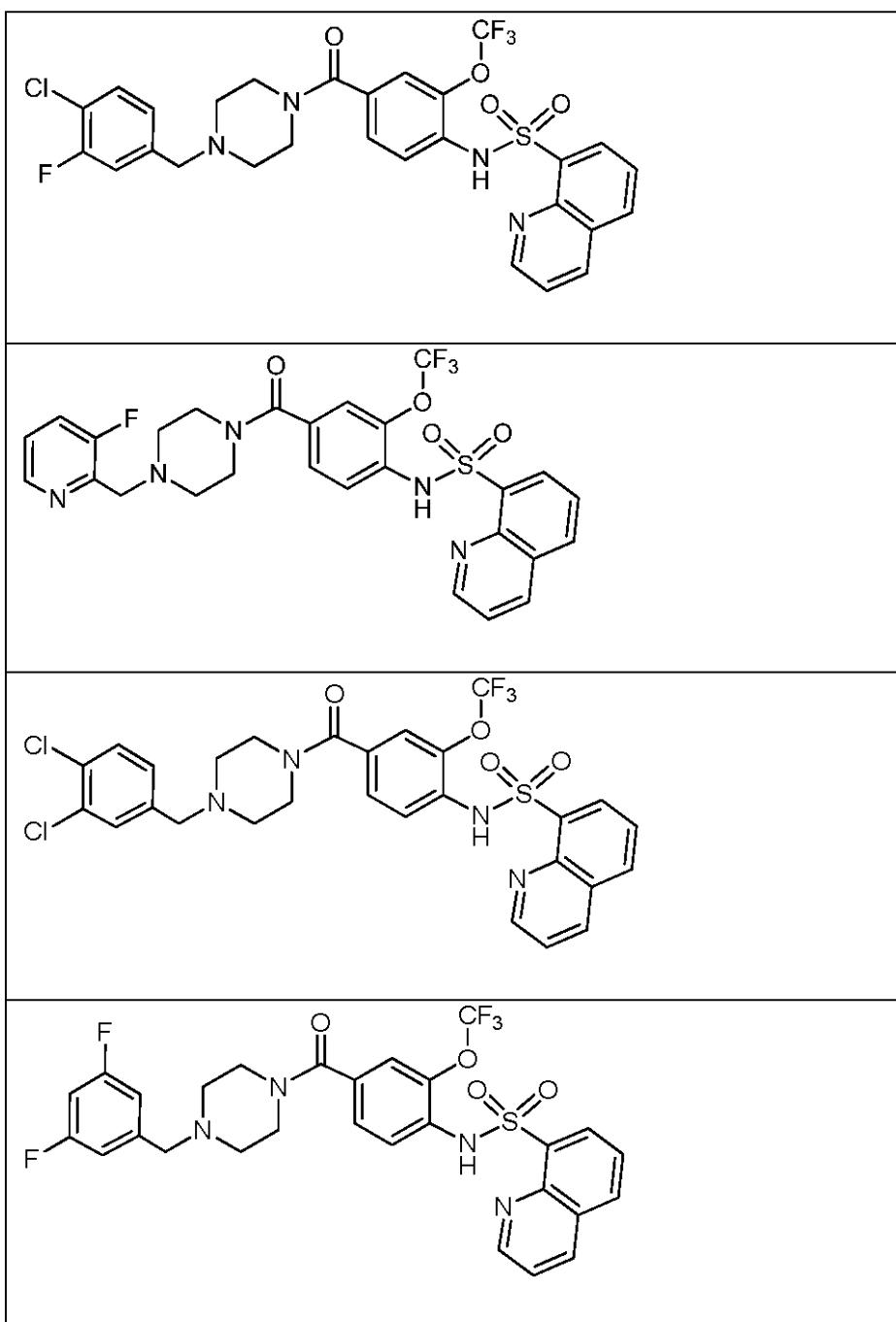
【表 150】



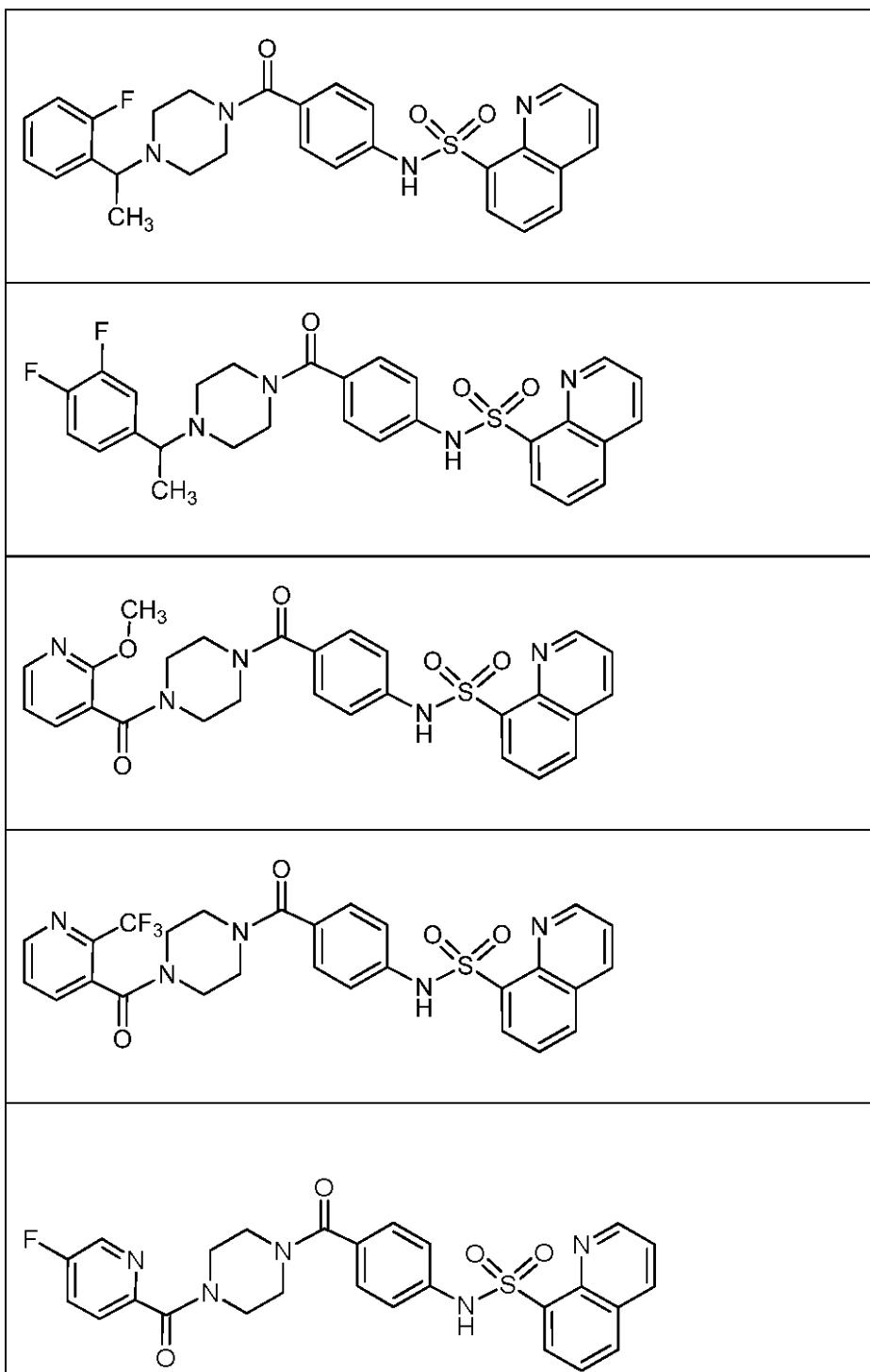
【表 151】



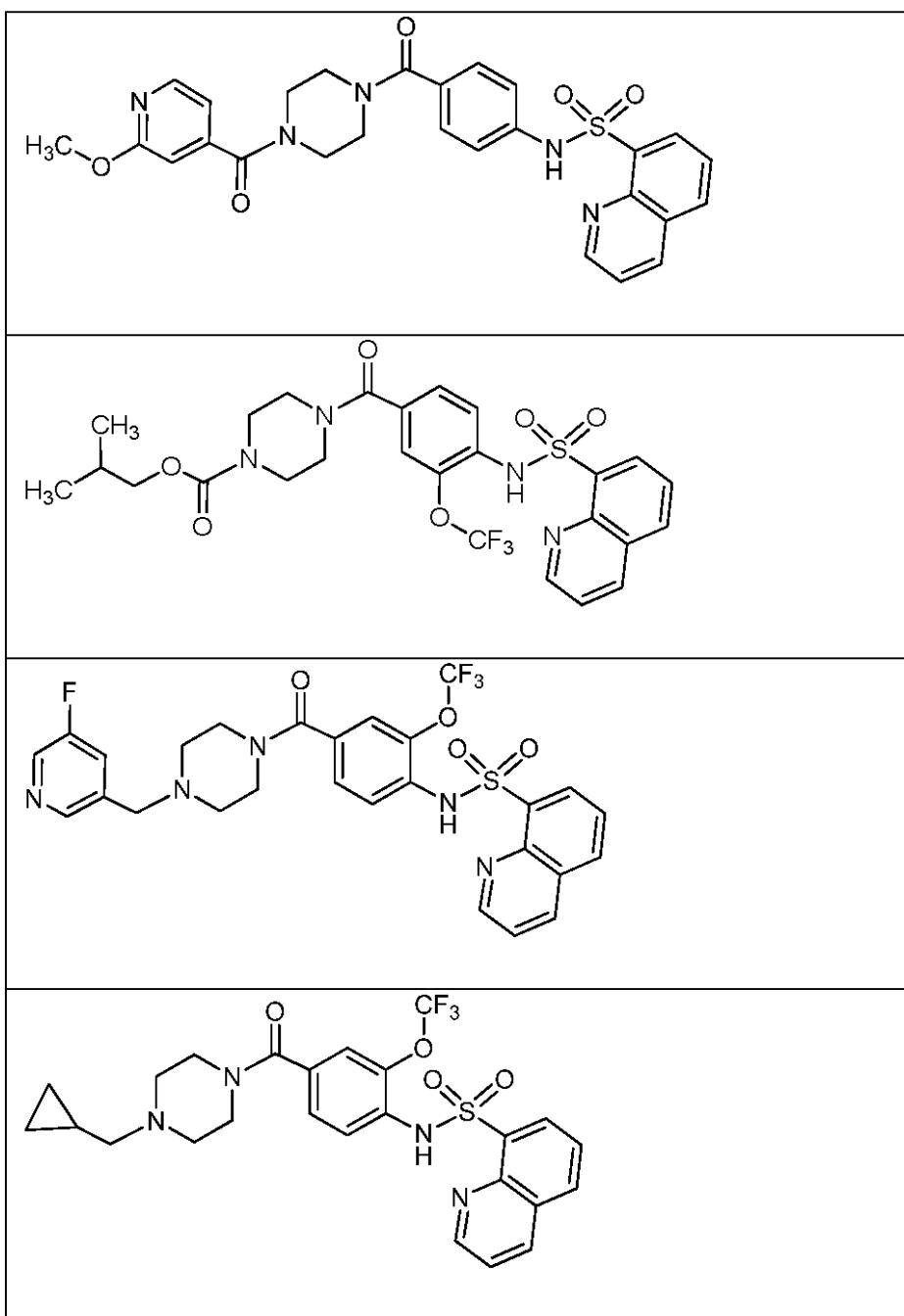
【表 1 5 2】



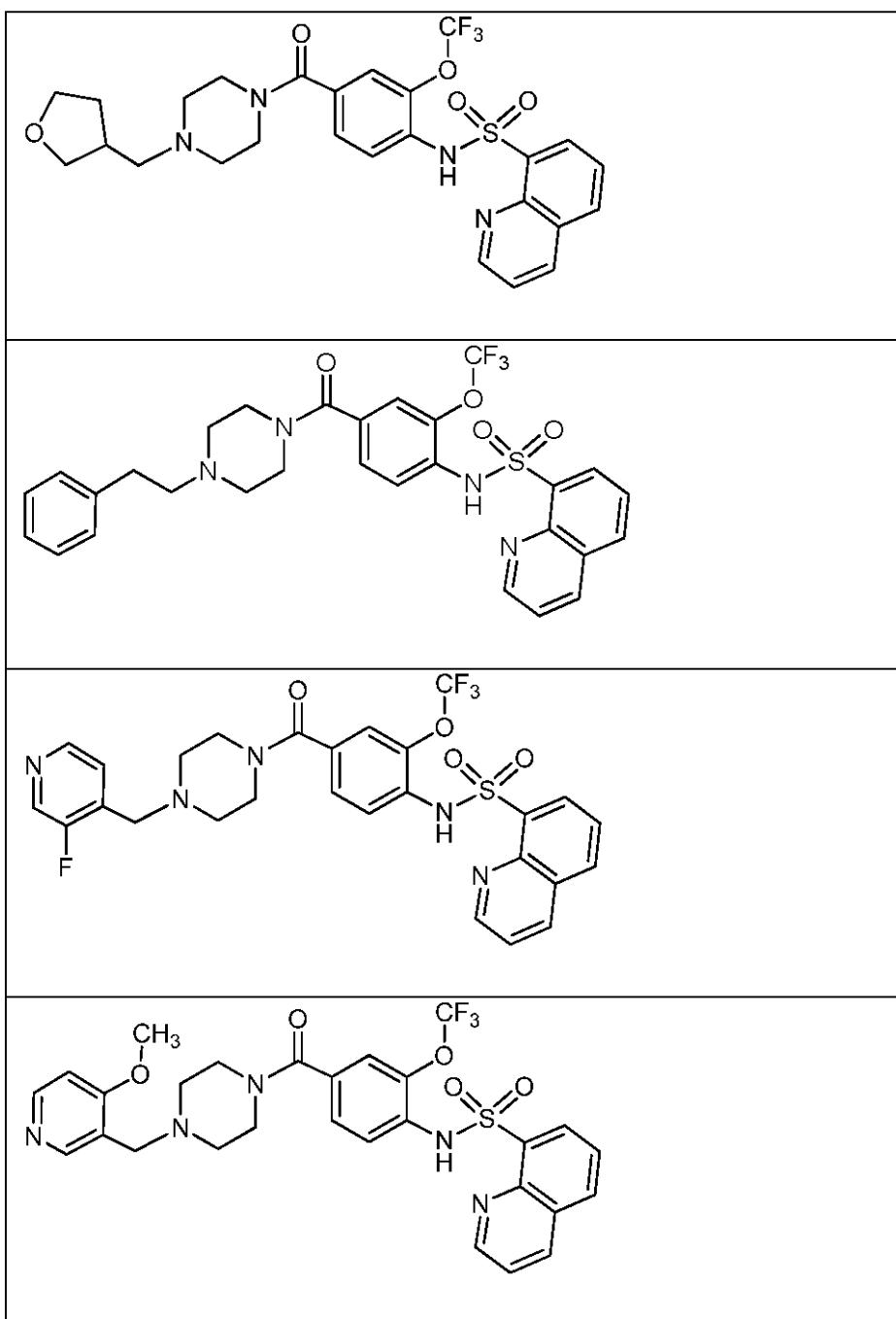
【表 1 5 3 】



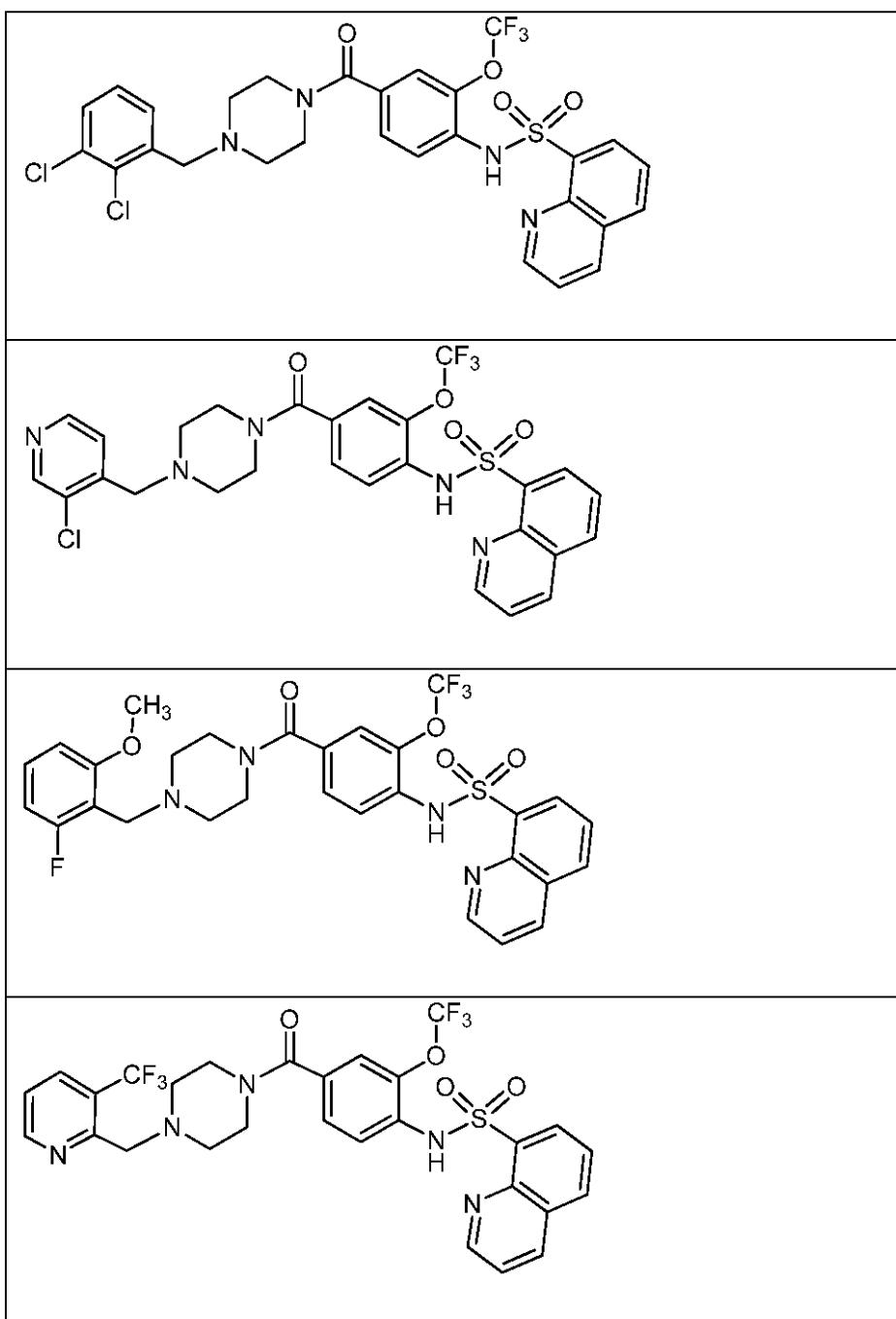
【表 1 5 4】



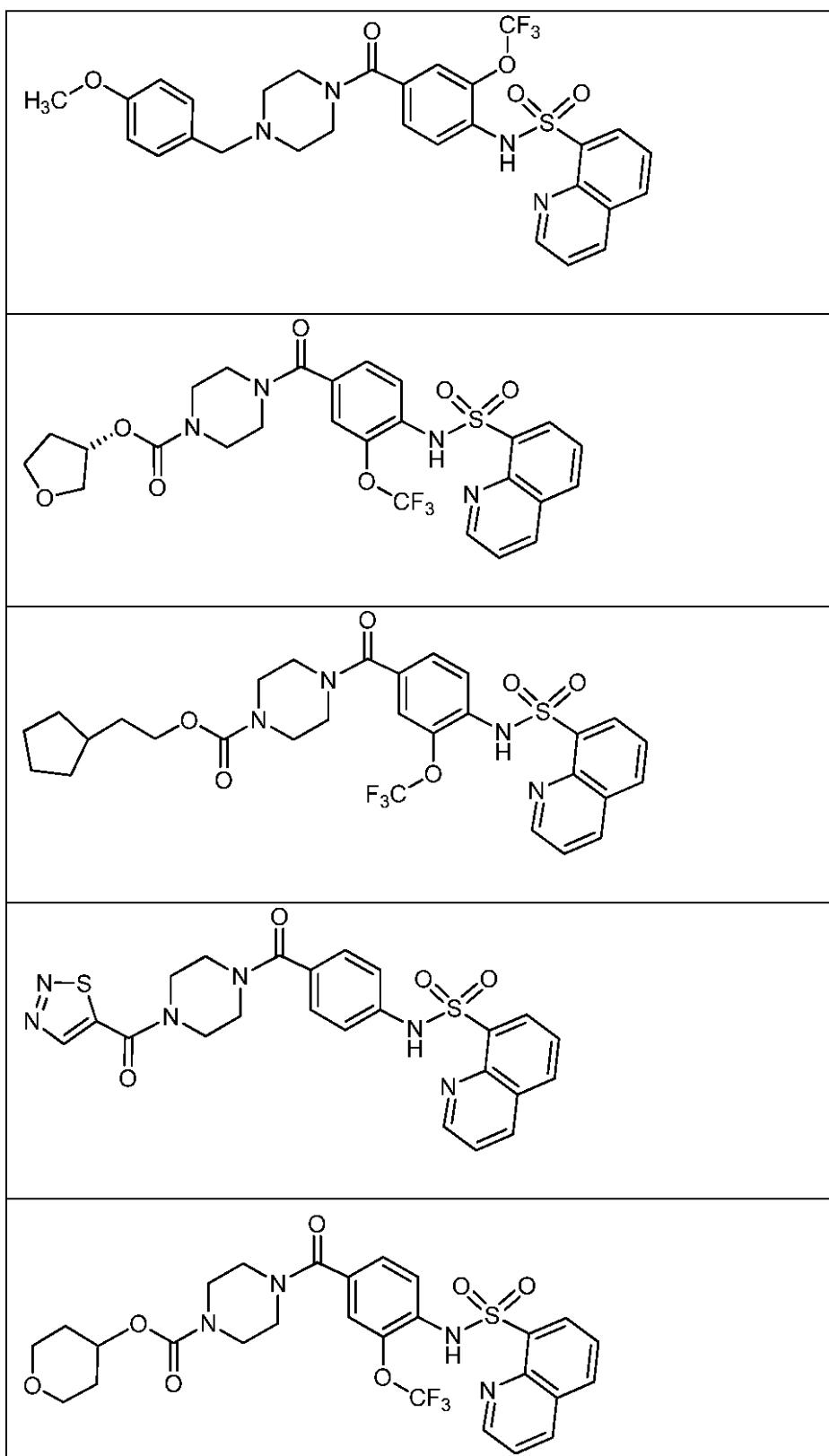
【表 1 5 5】



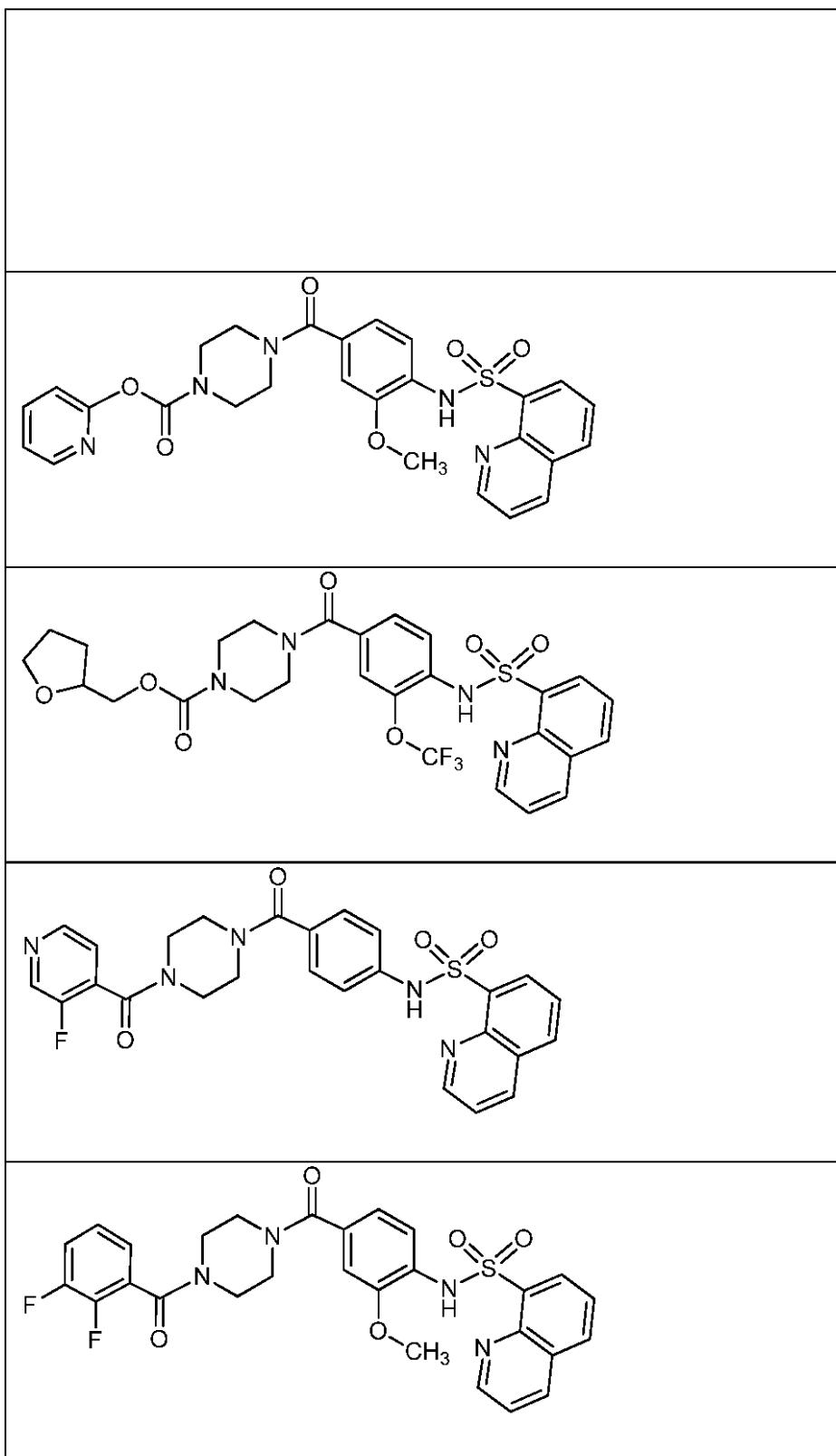
【表 1 5 6】



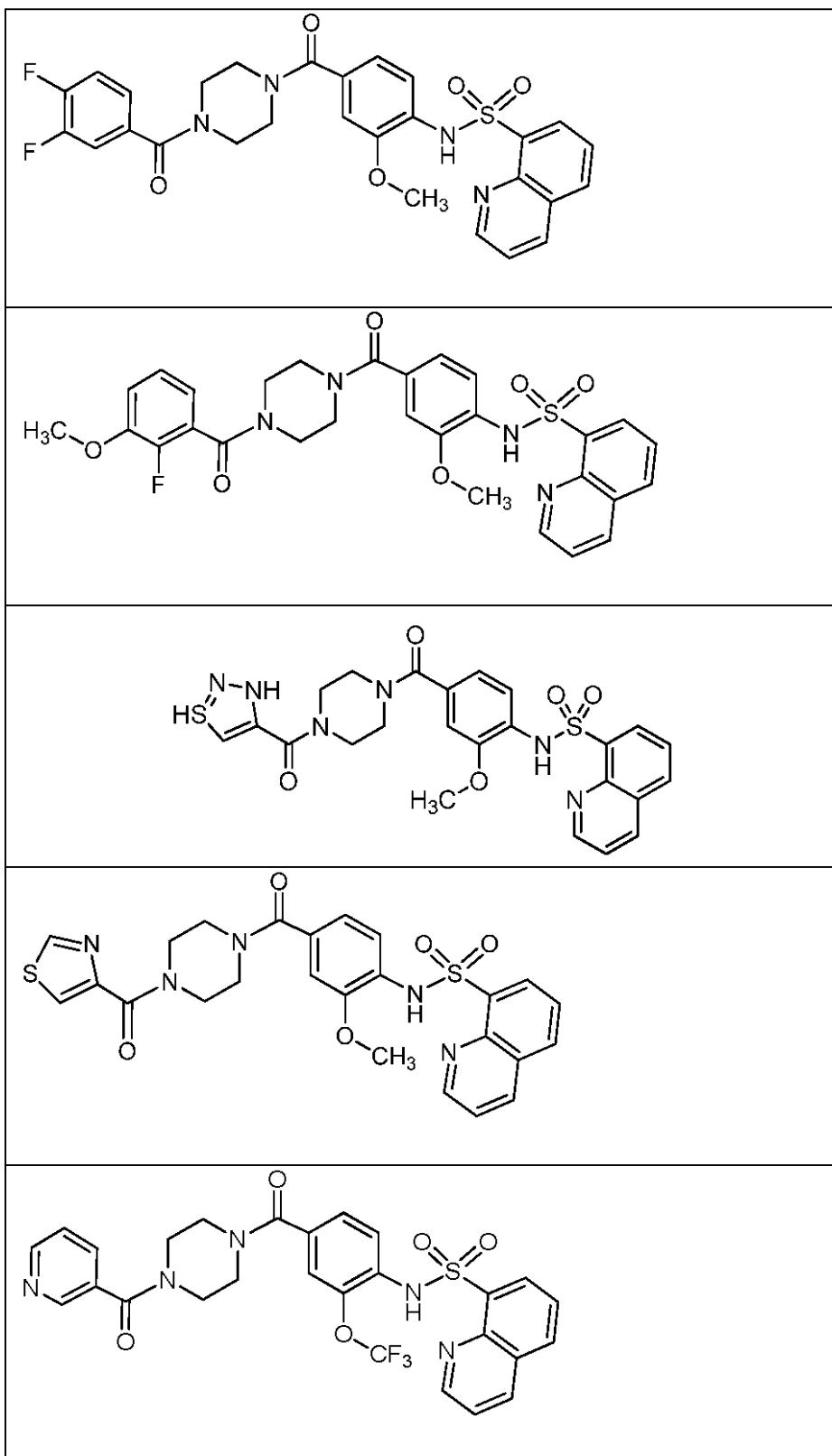
【表 157】



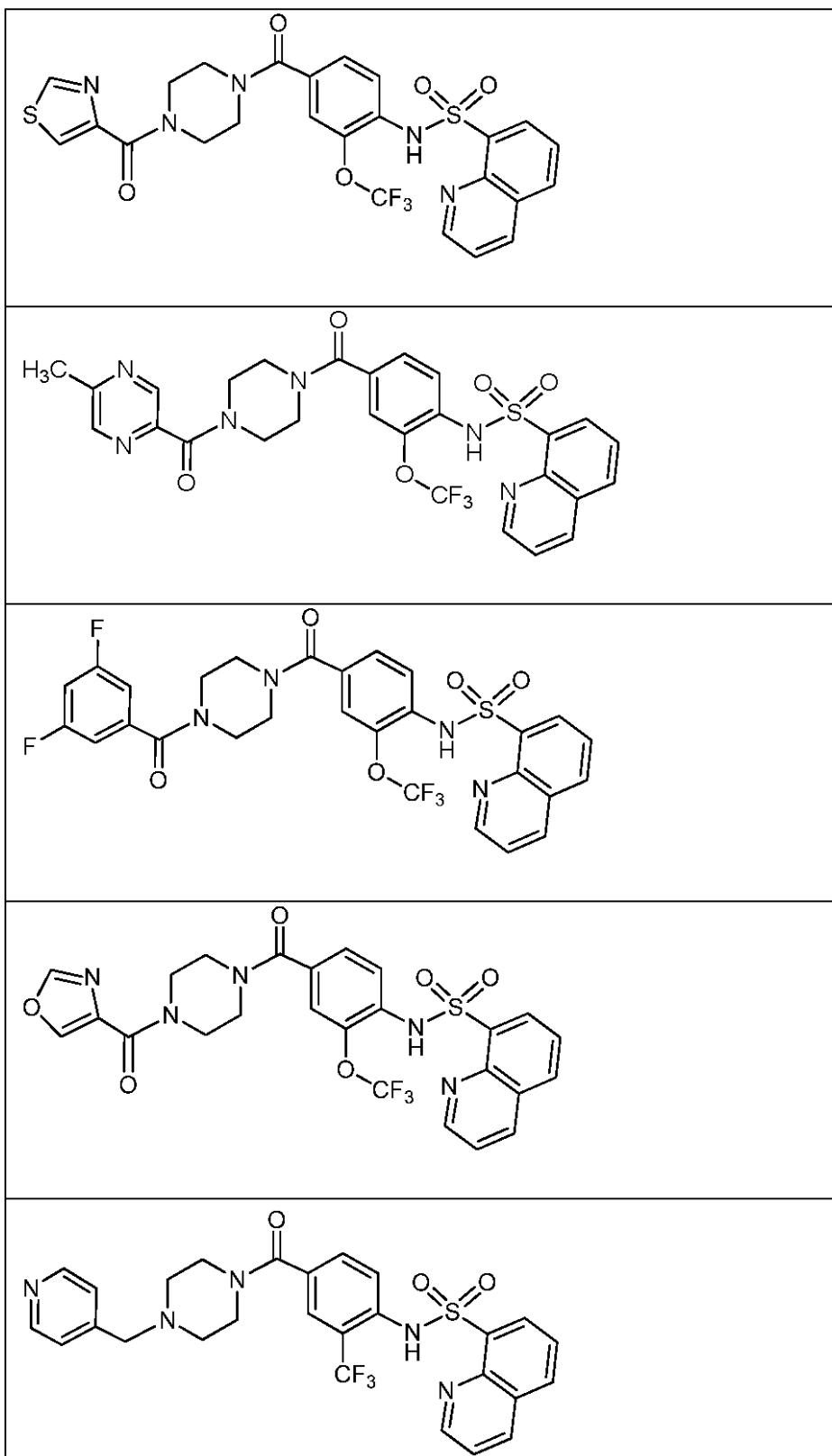
【表 1 5 8】



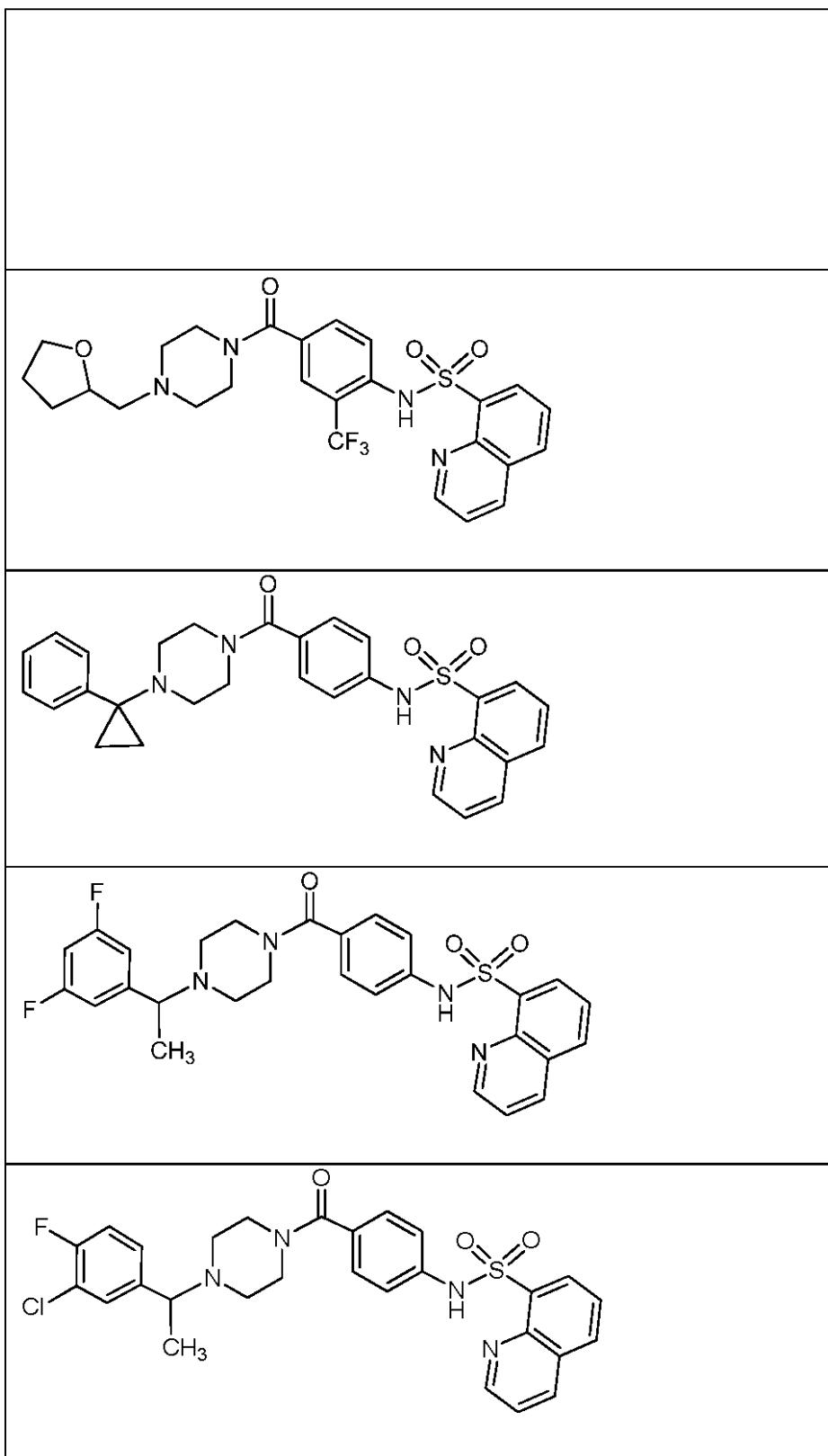
【表 159】



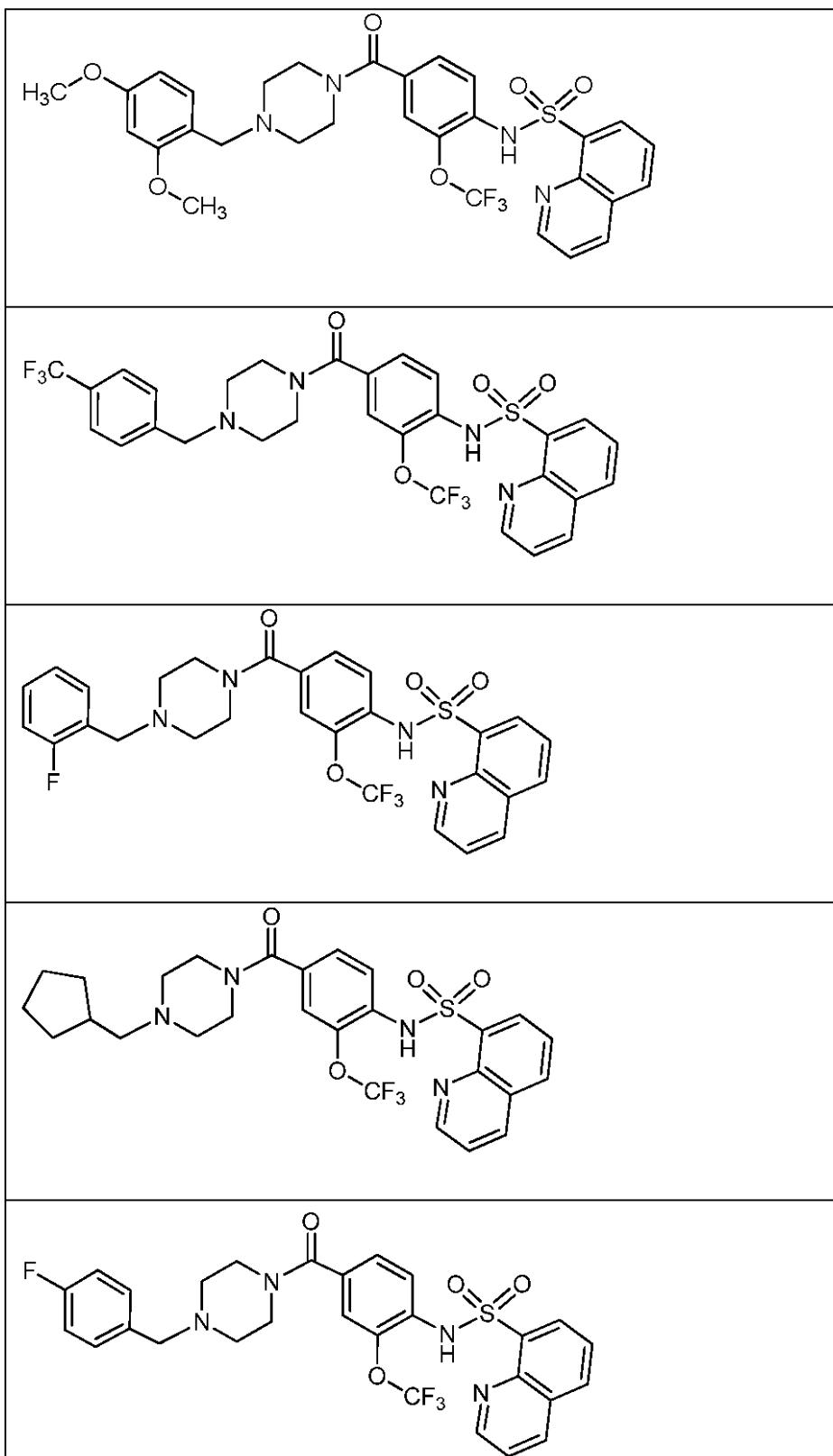
【表 160】



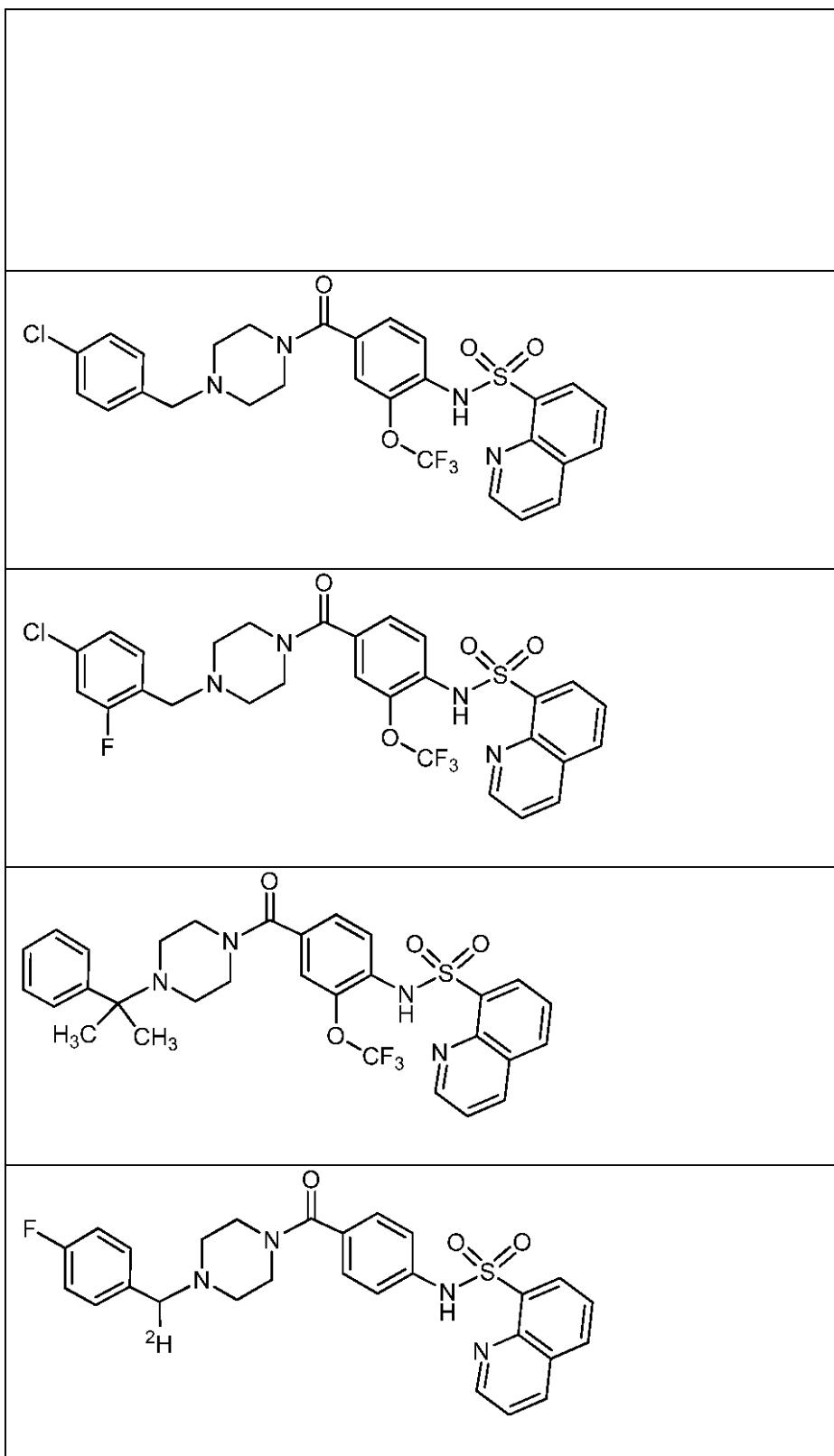
【表 1 6 1】



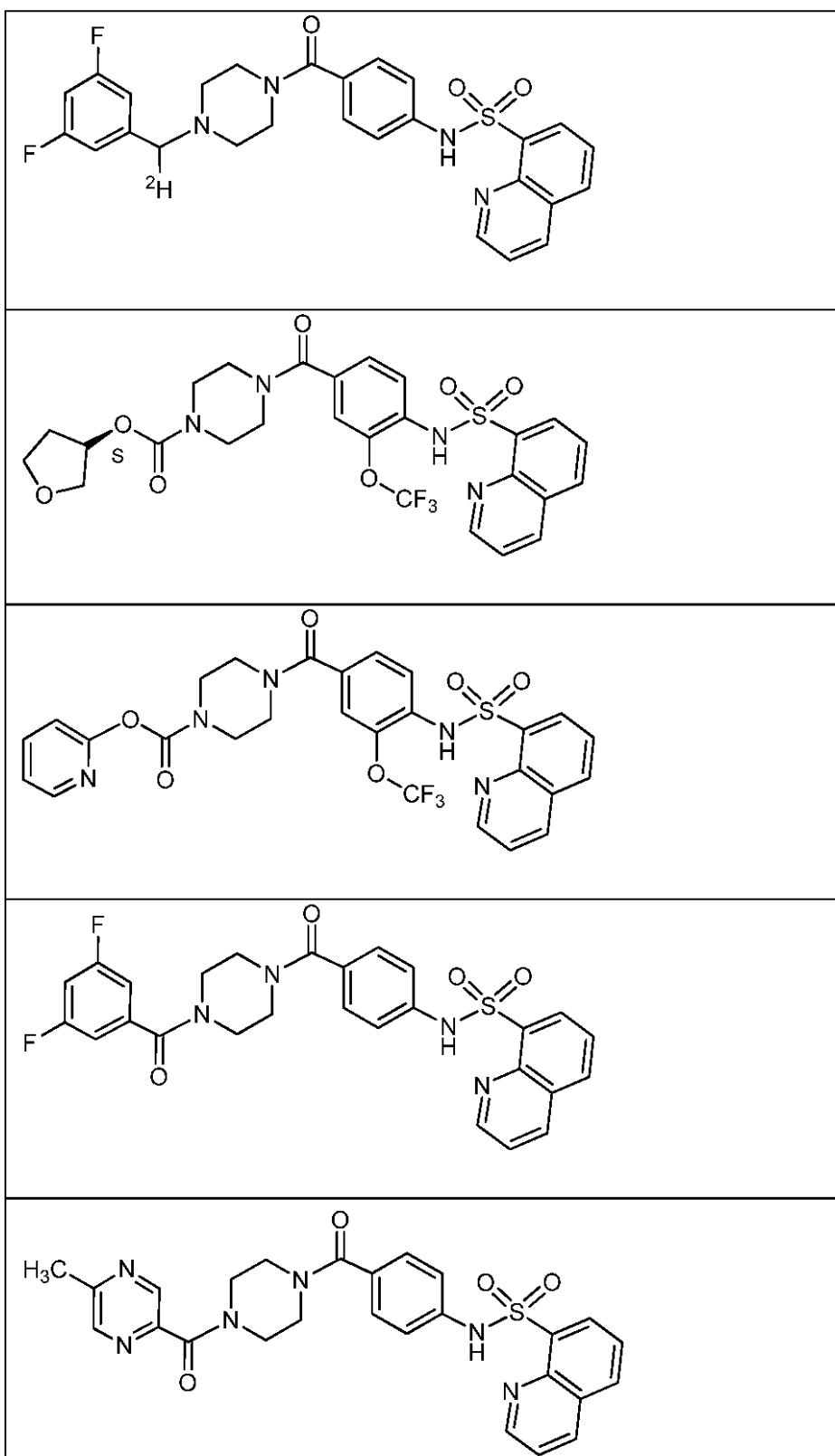
【表 1 6 2】



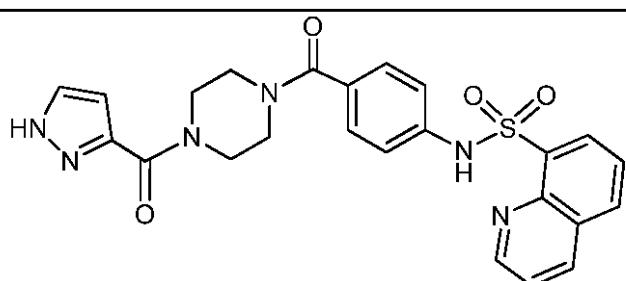
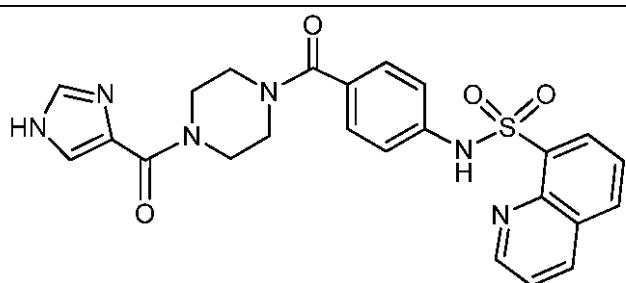
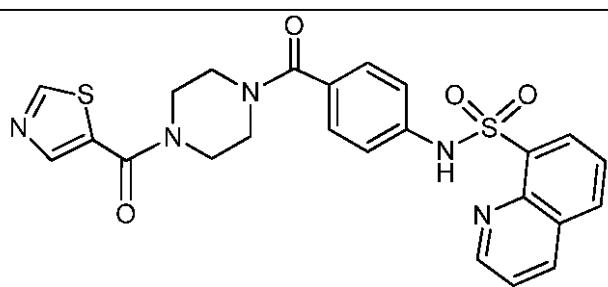
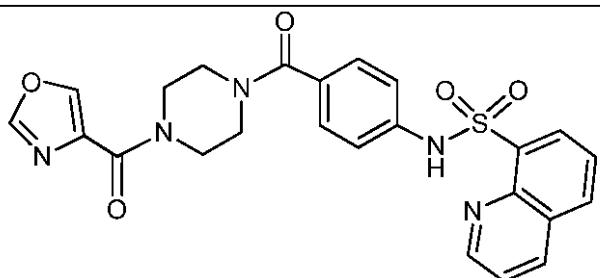
【表 1 6 3 】



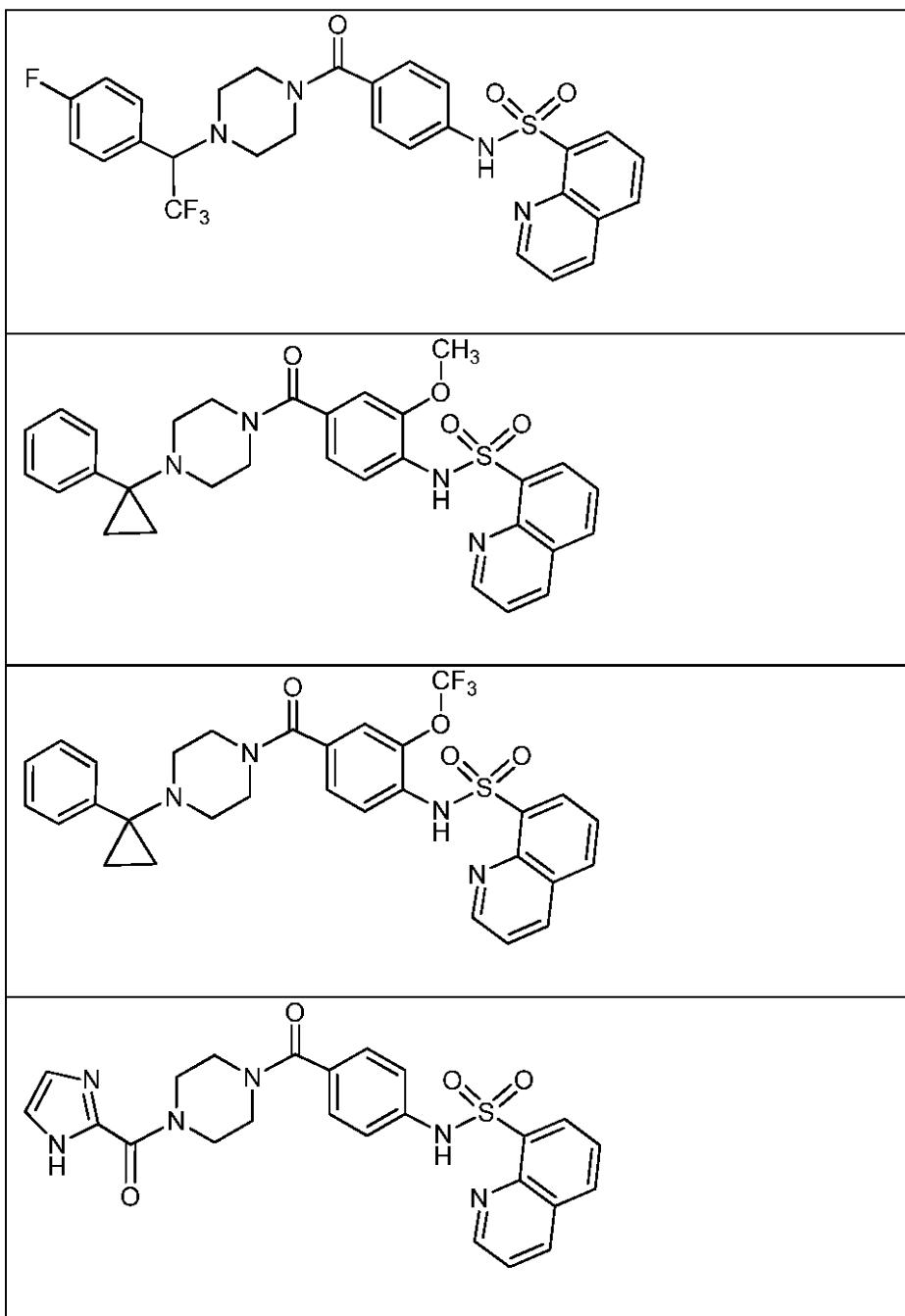
【表 1 6 4】



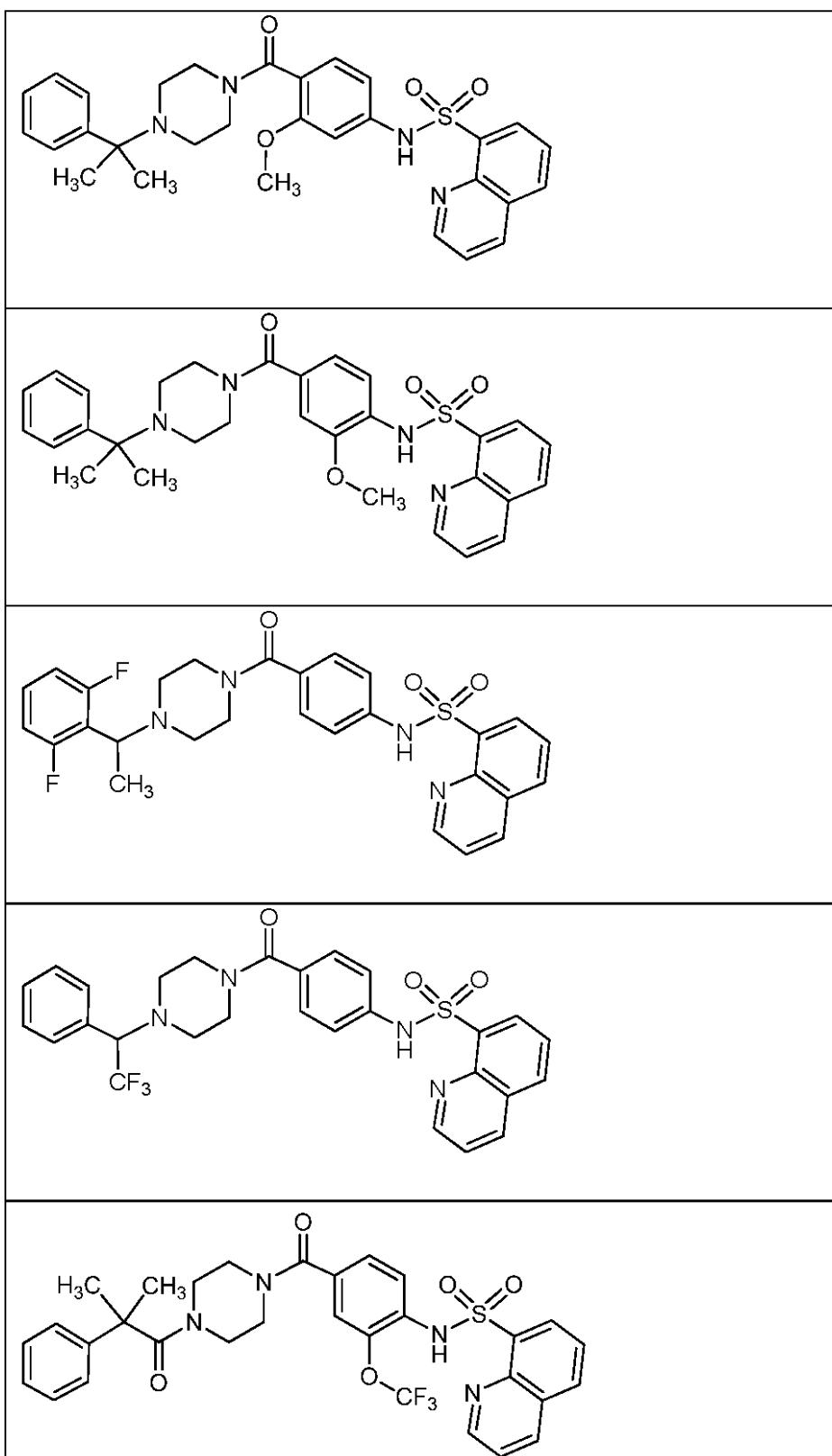
【表 1 6 5】



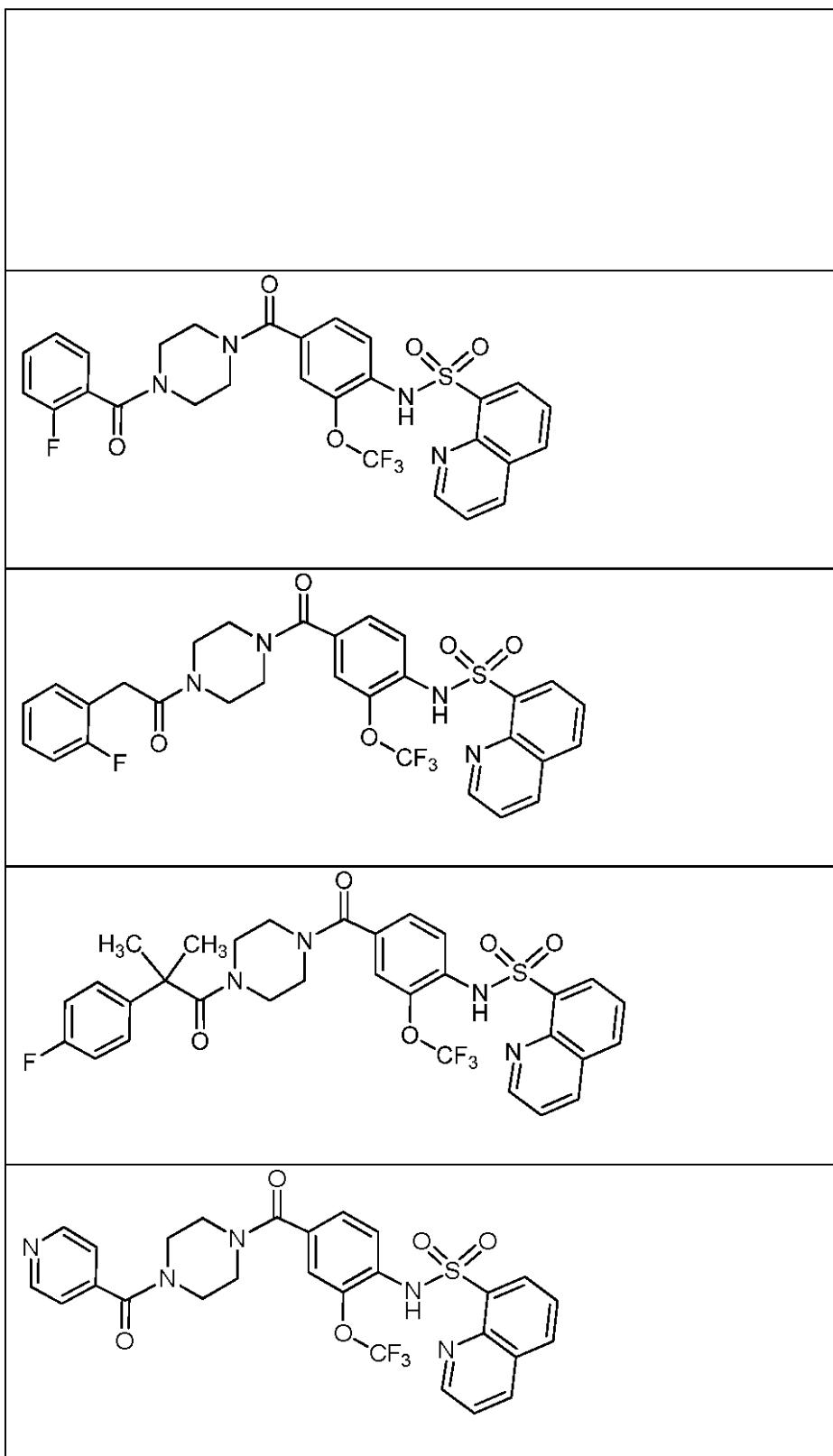
【表 1 6 6】



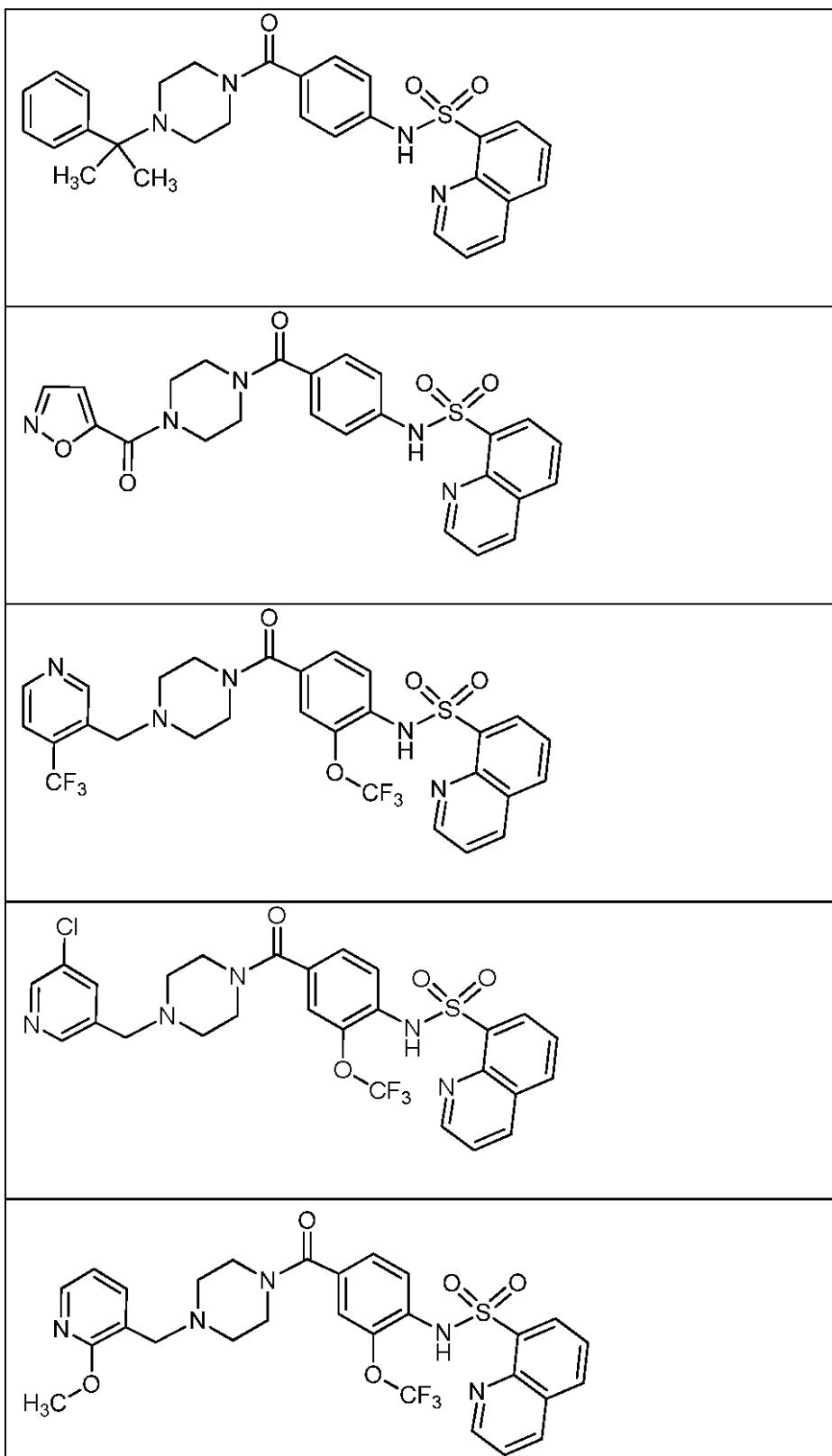
【表 167】



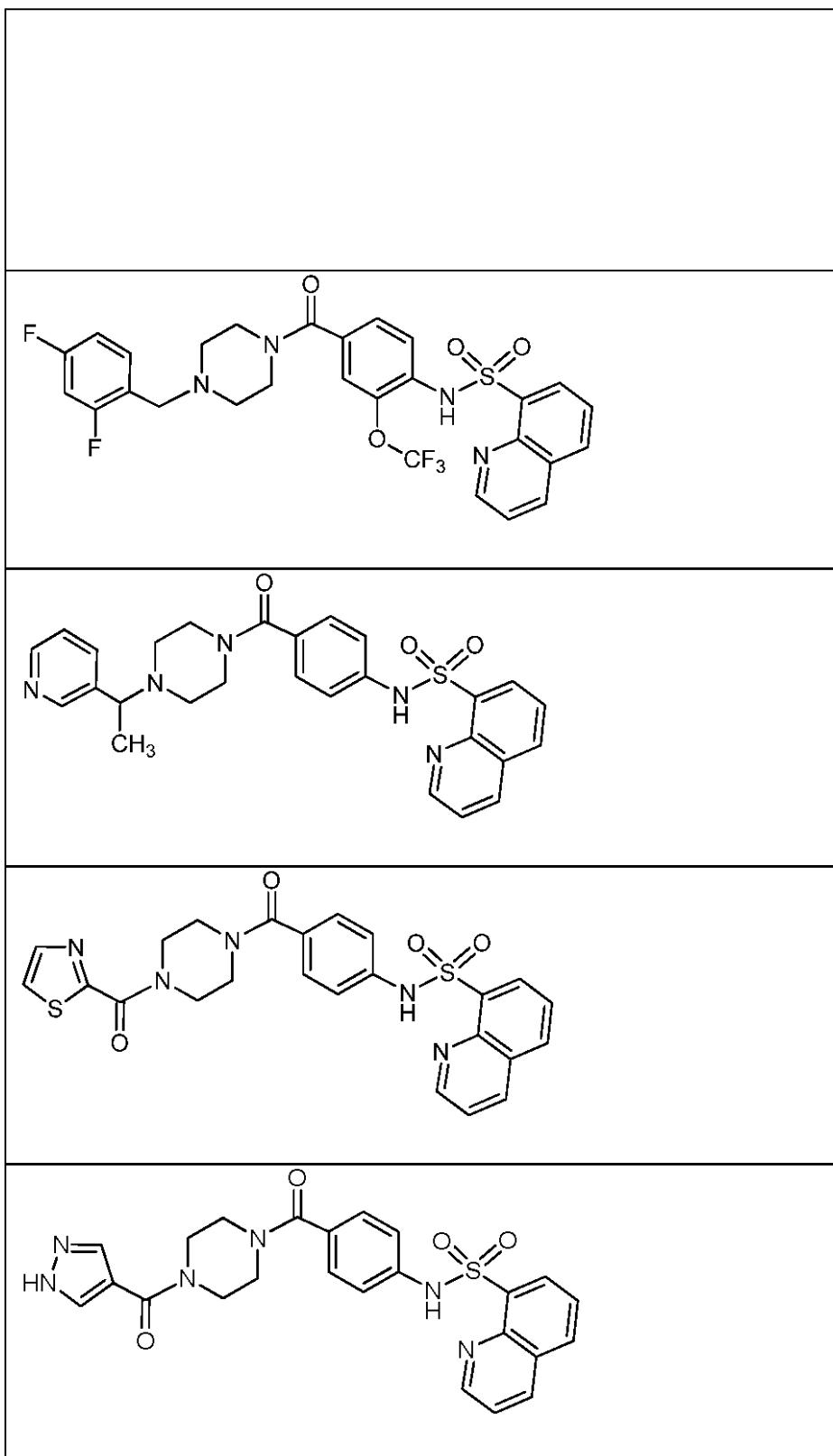
【表 168】



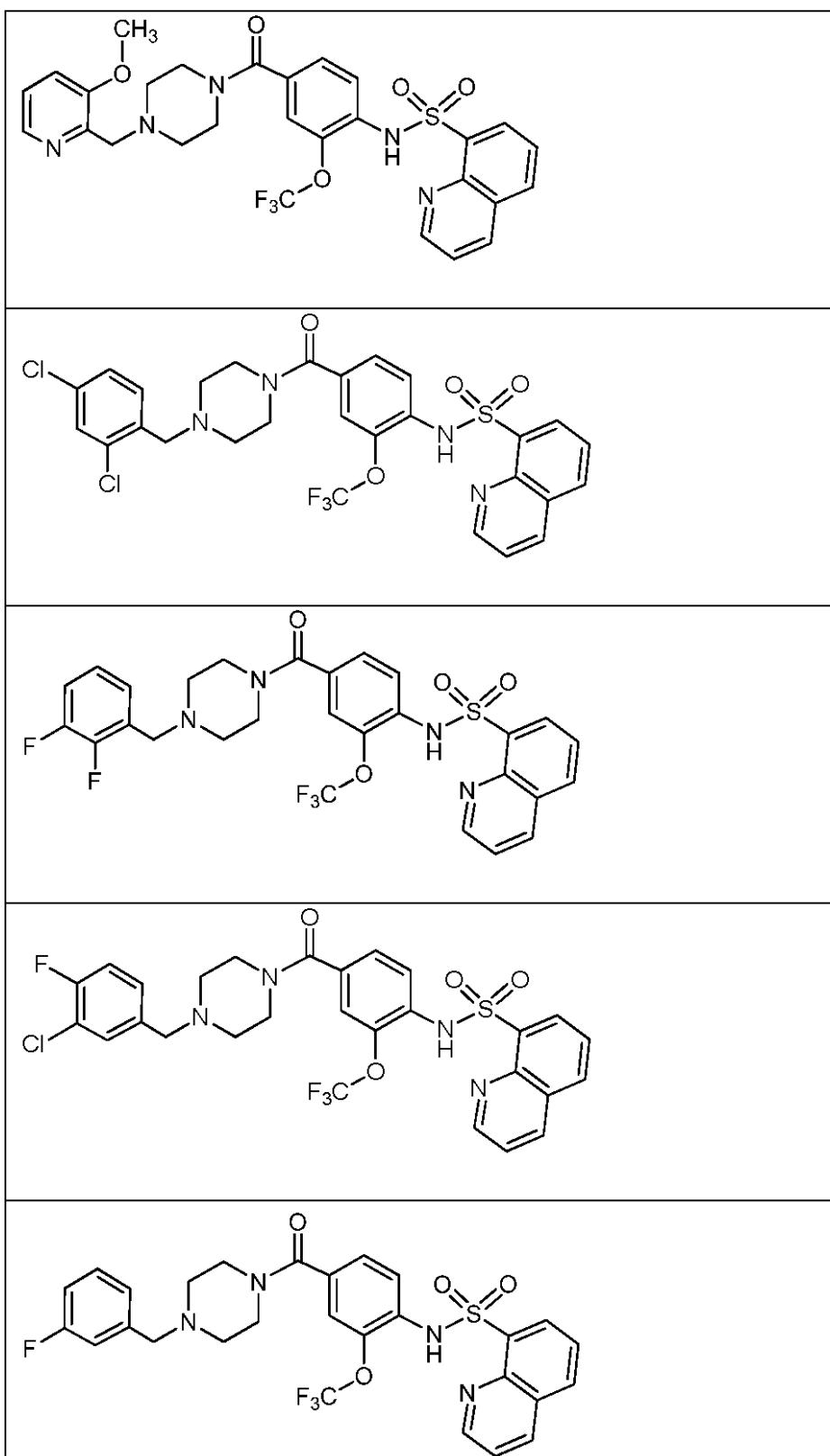
【表 1 6 9】



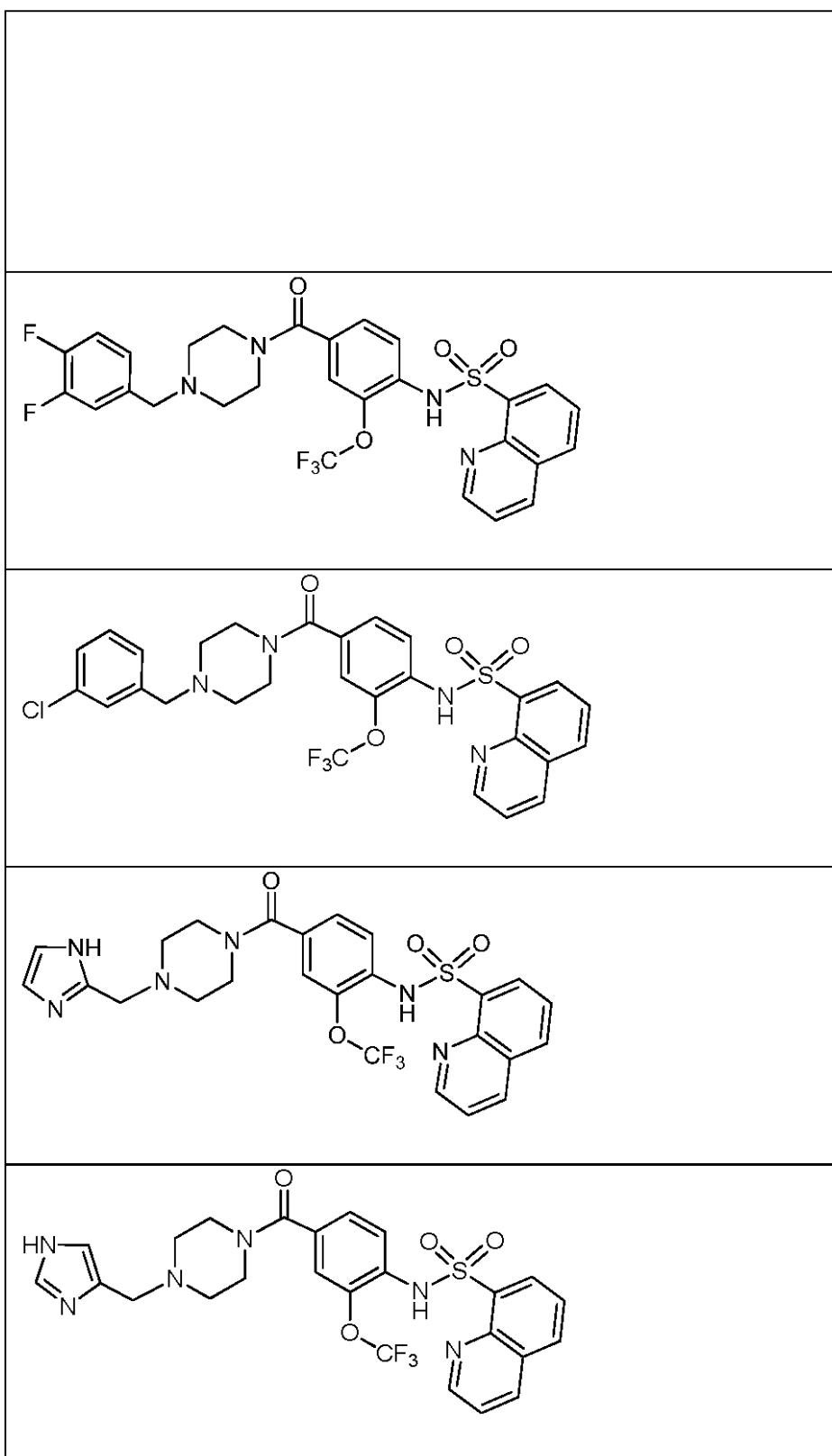
【表 170】



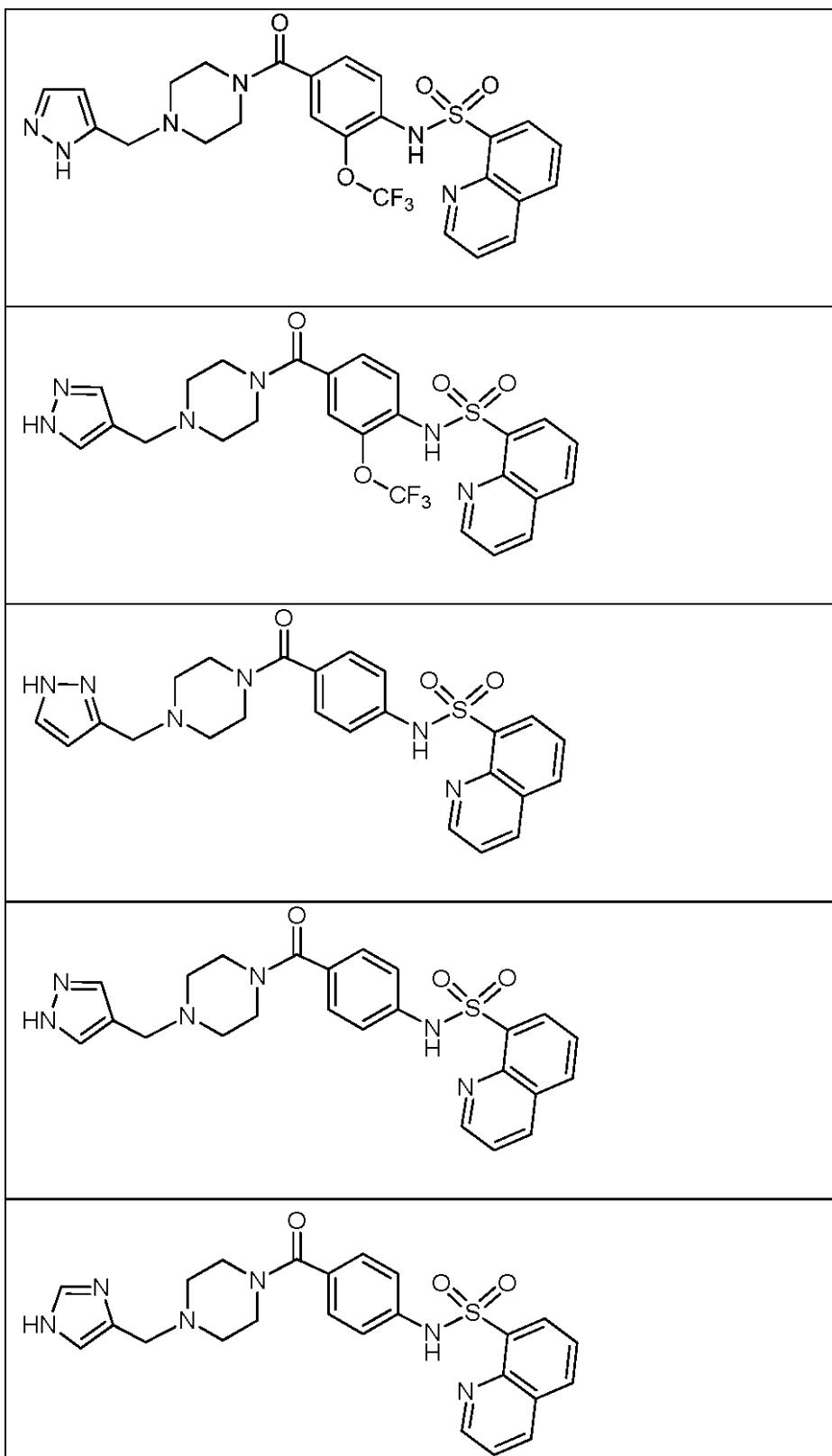
【表 171】



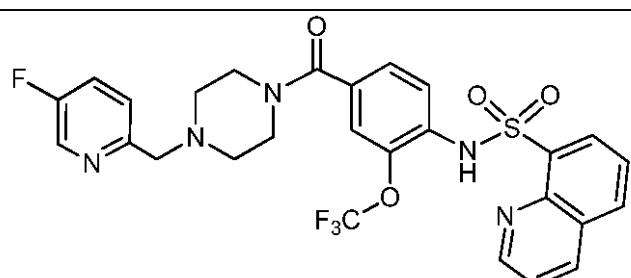
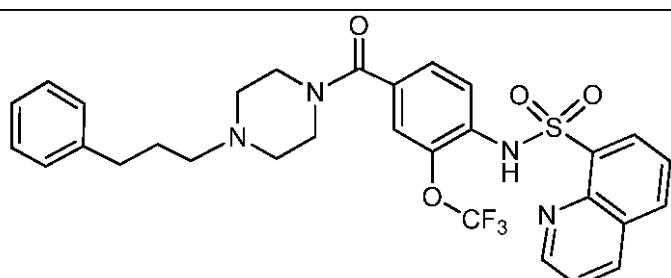
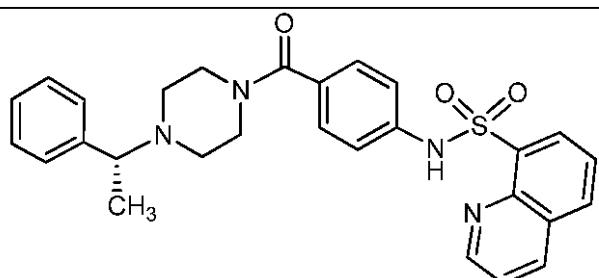
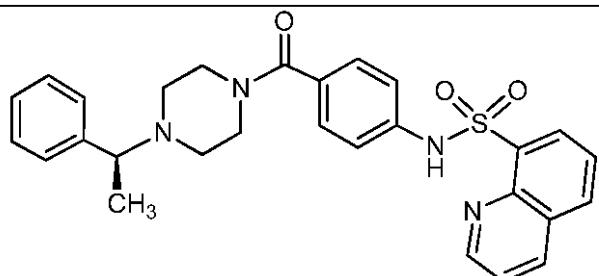
【表 1 7 2】



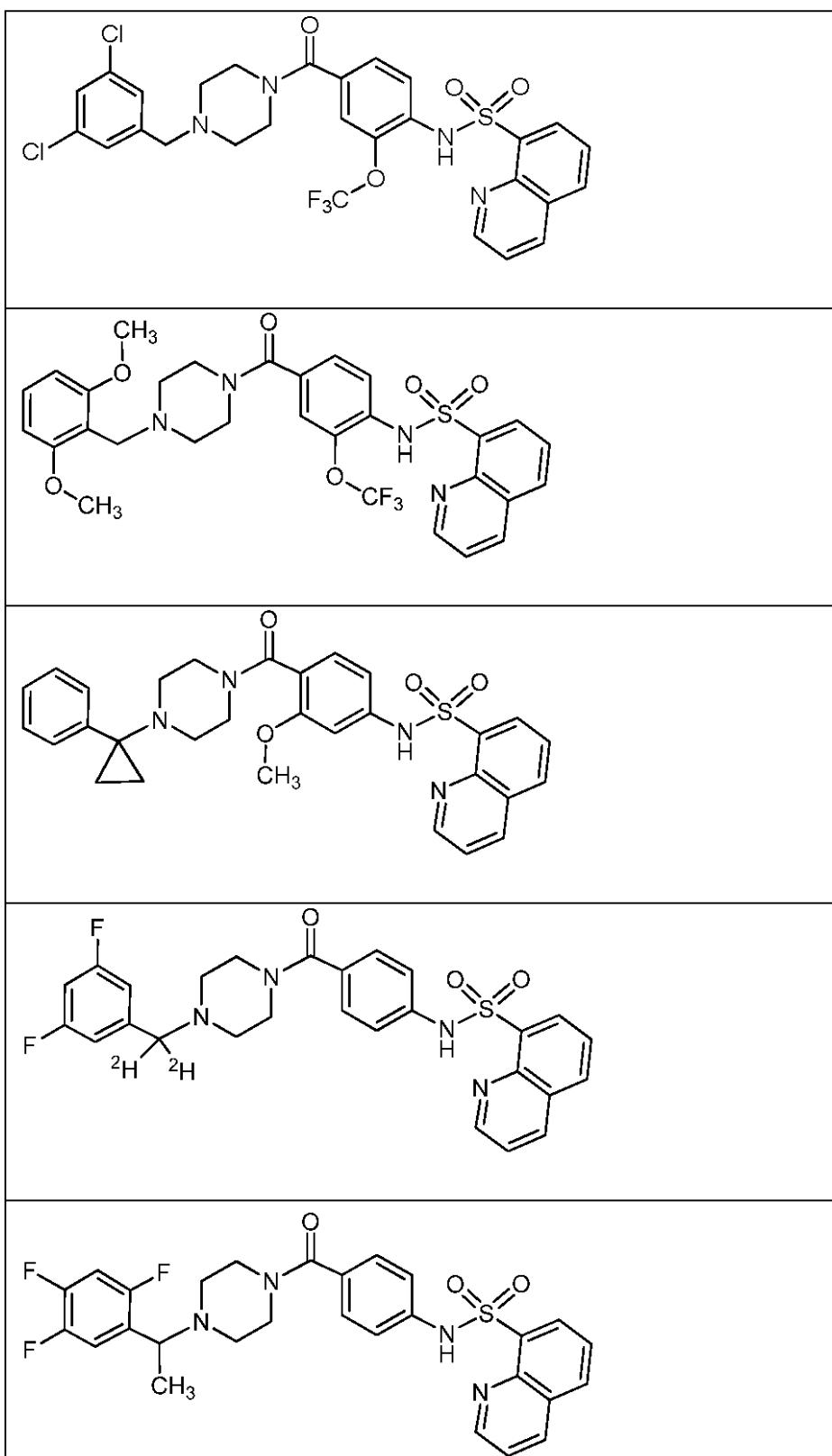
【表 1 7 3 】



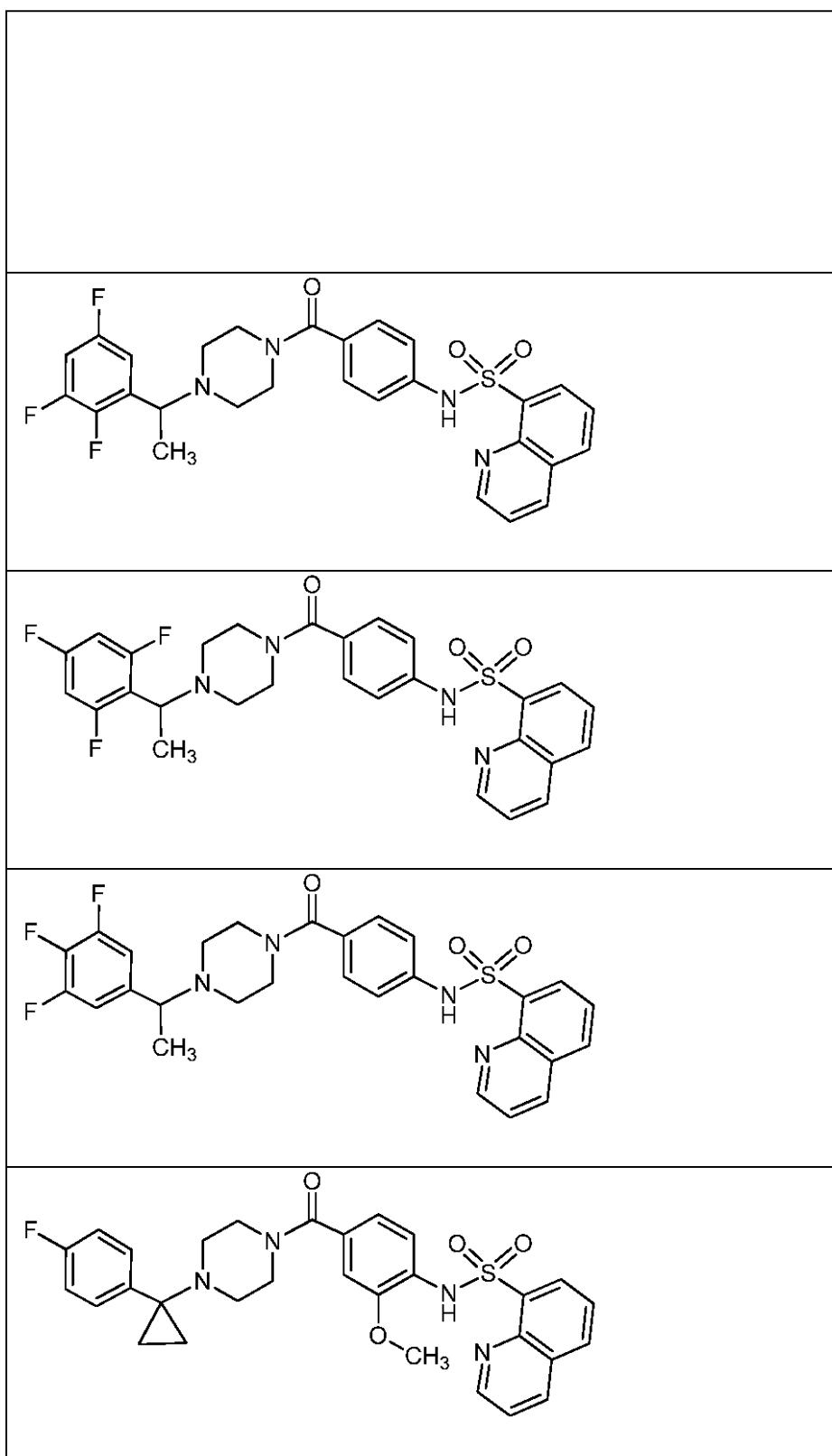
【表 174】



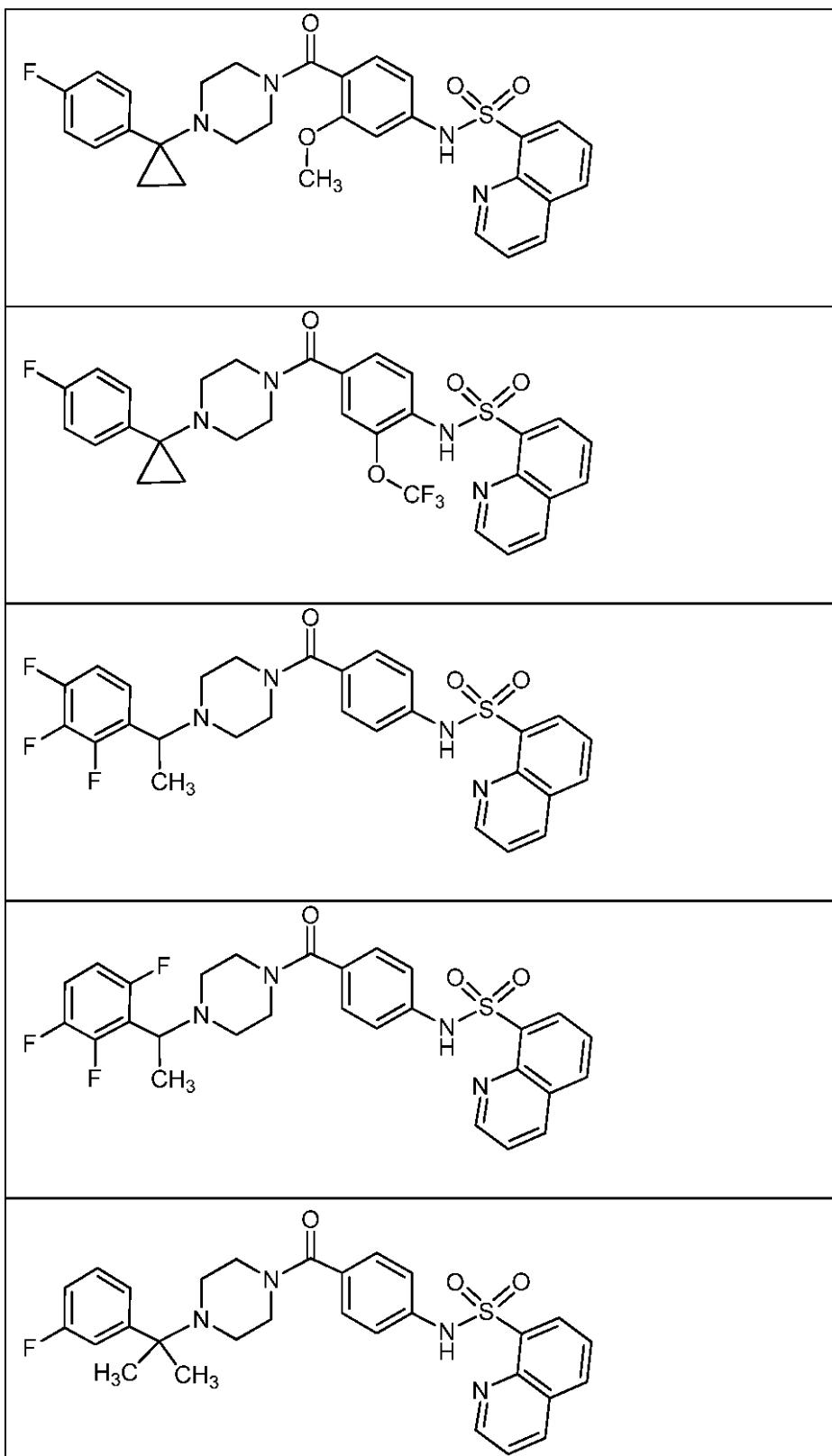
【表 1 7 5 】



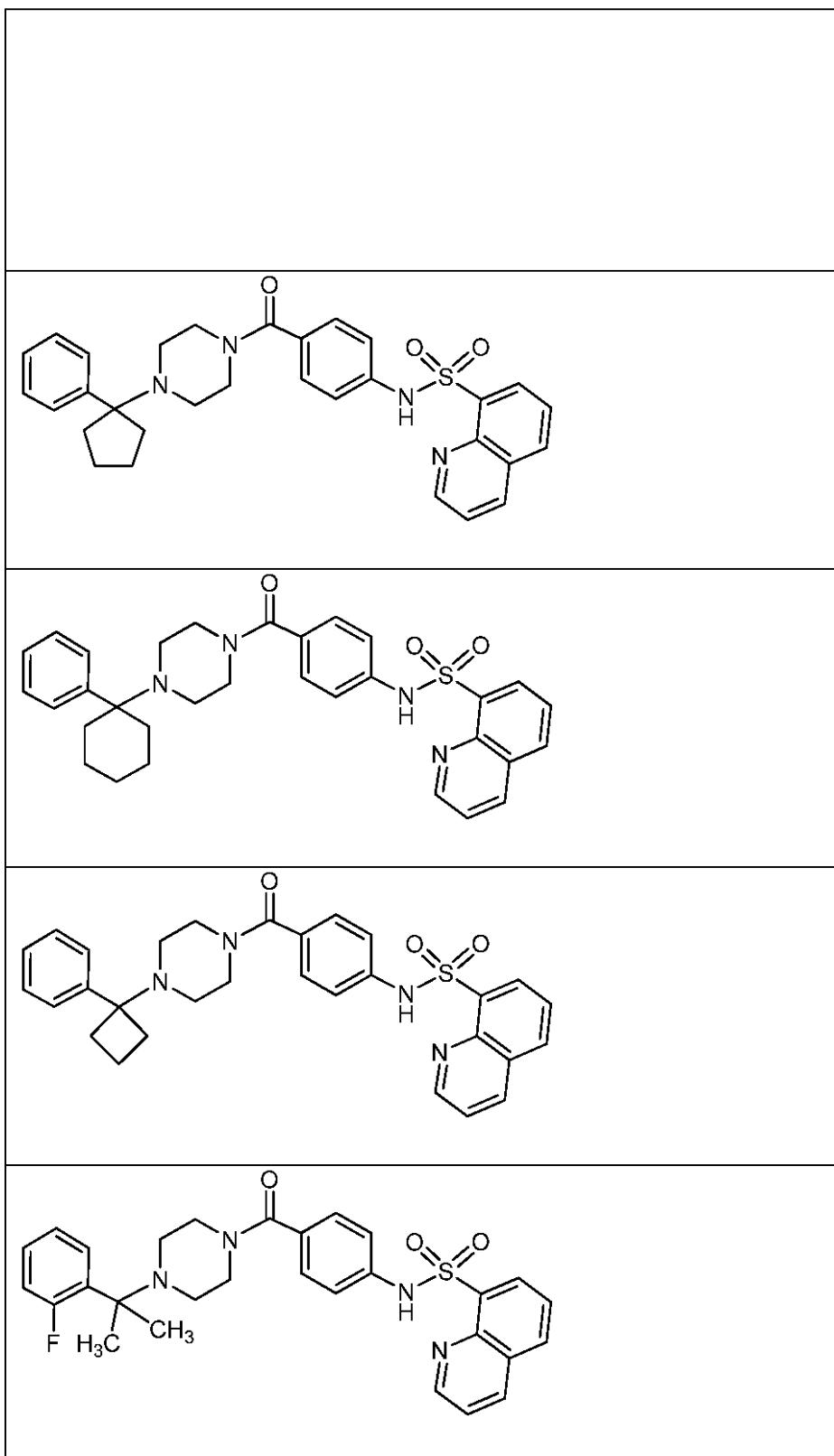
【表 176】



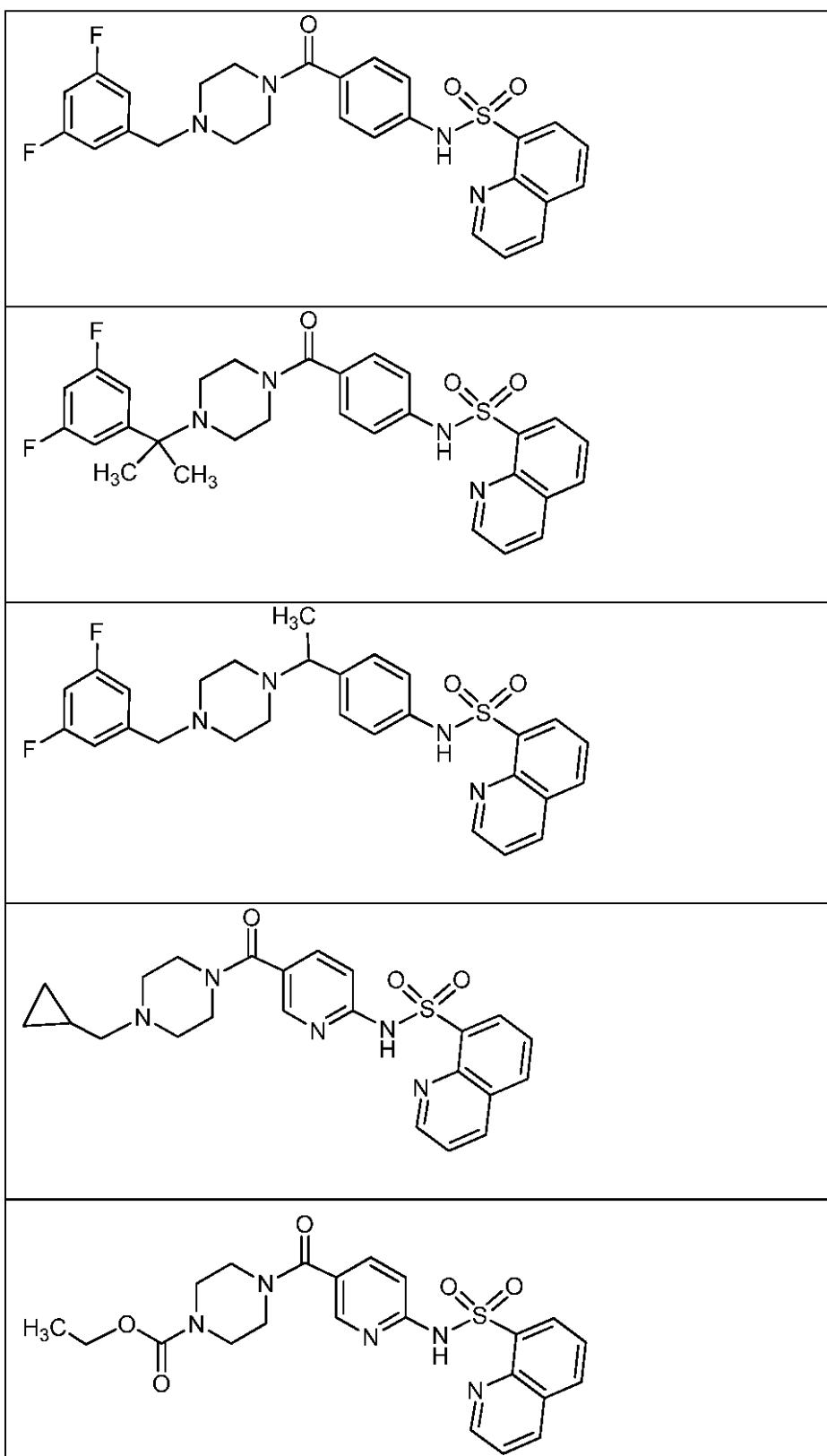
【表 177】



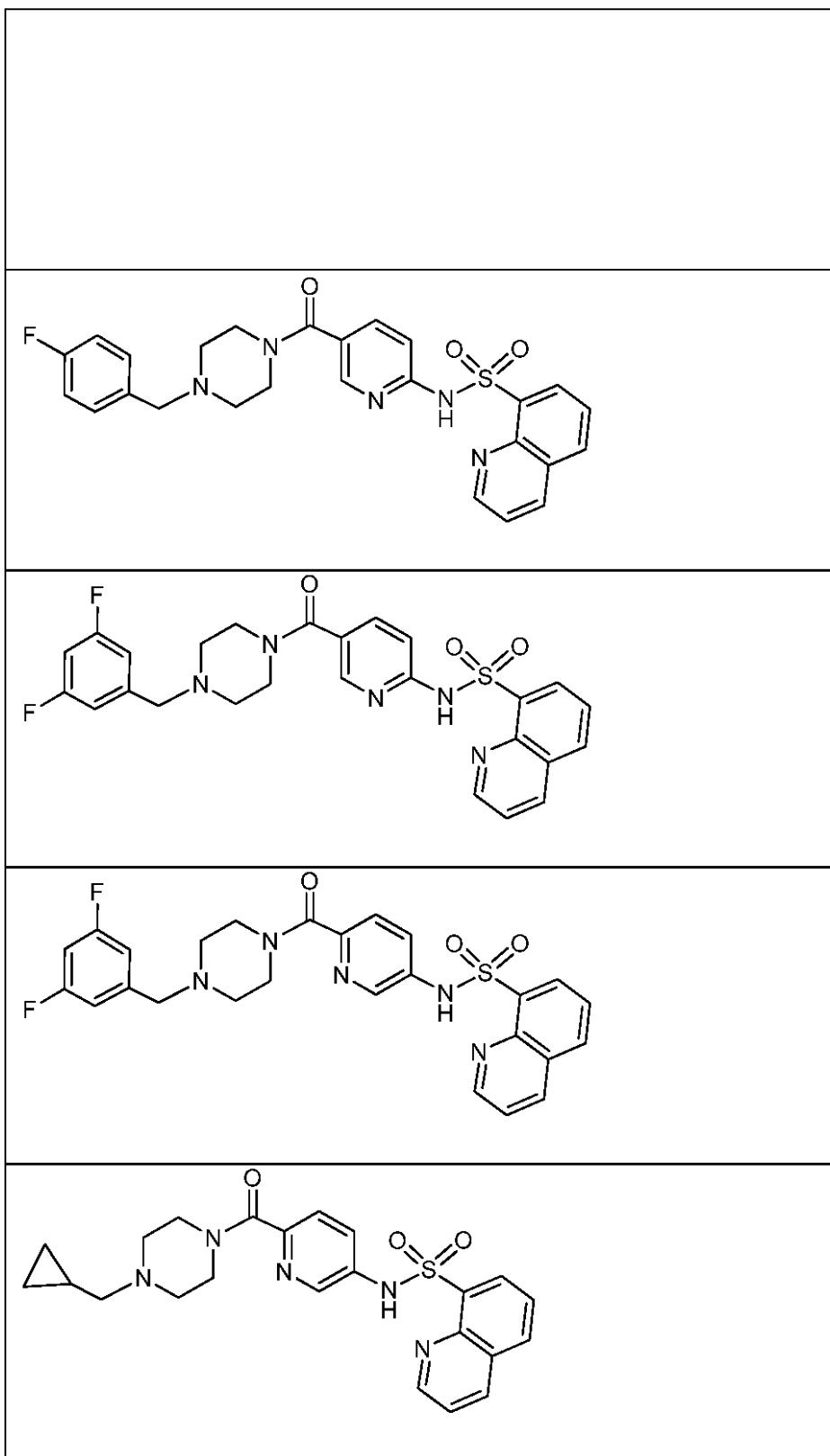
【表 1 7 8】



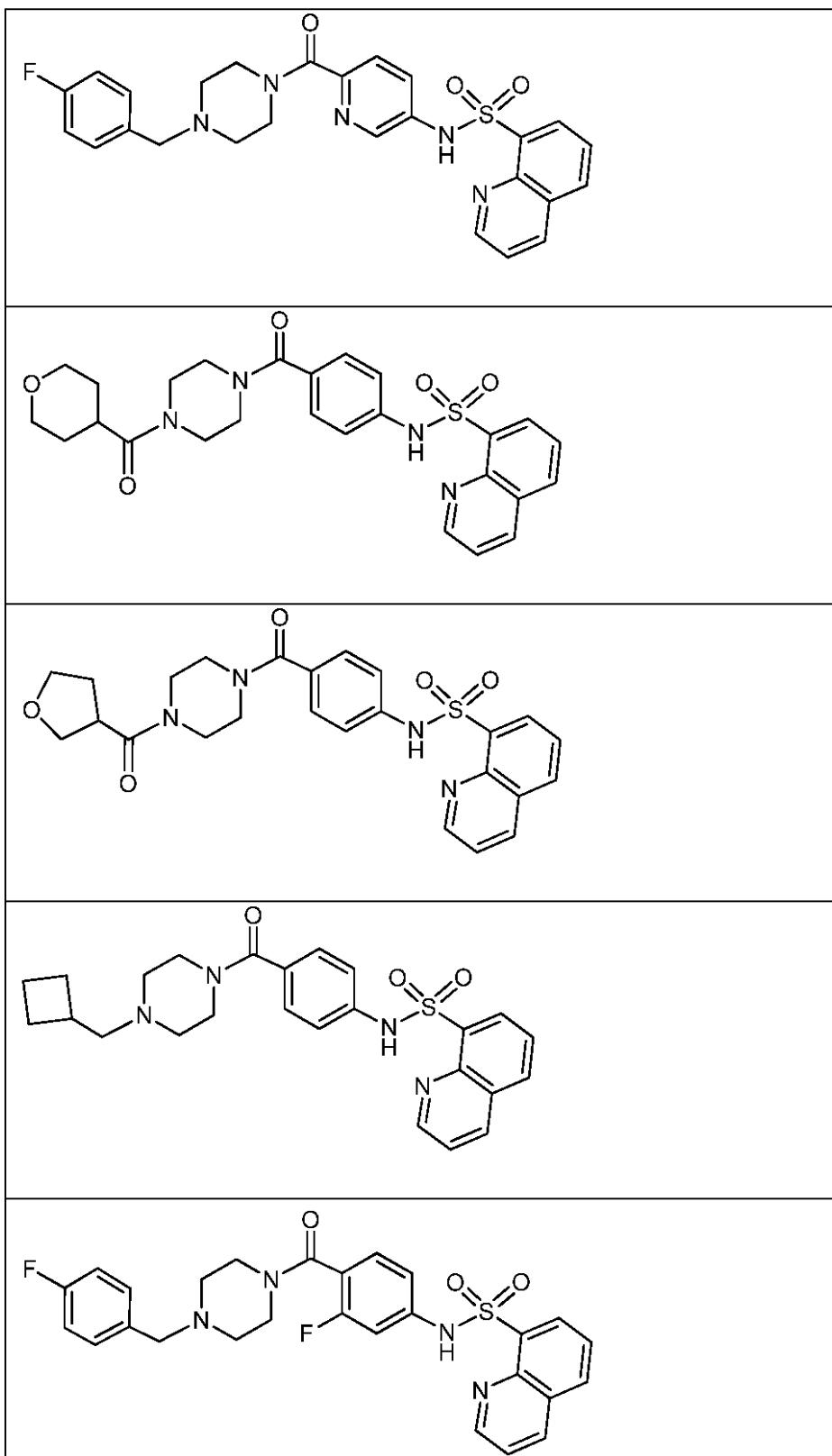
【表 179】



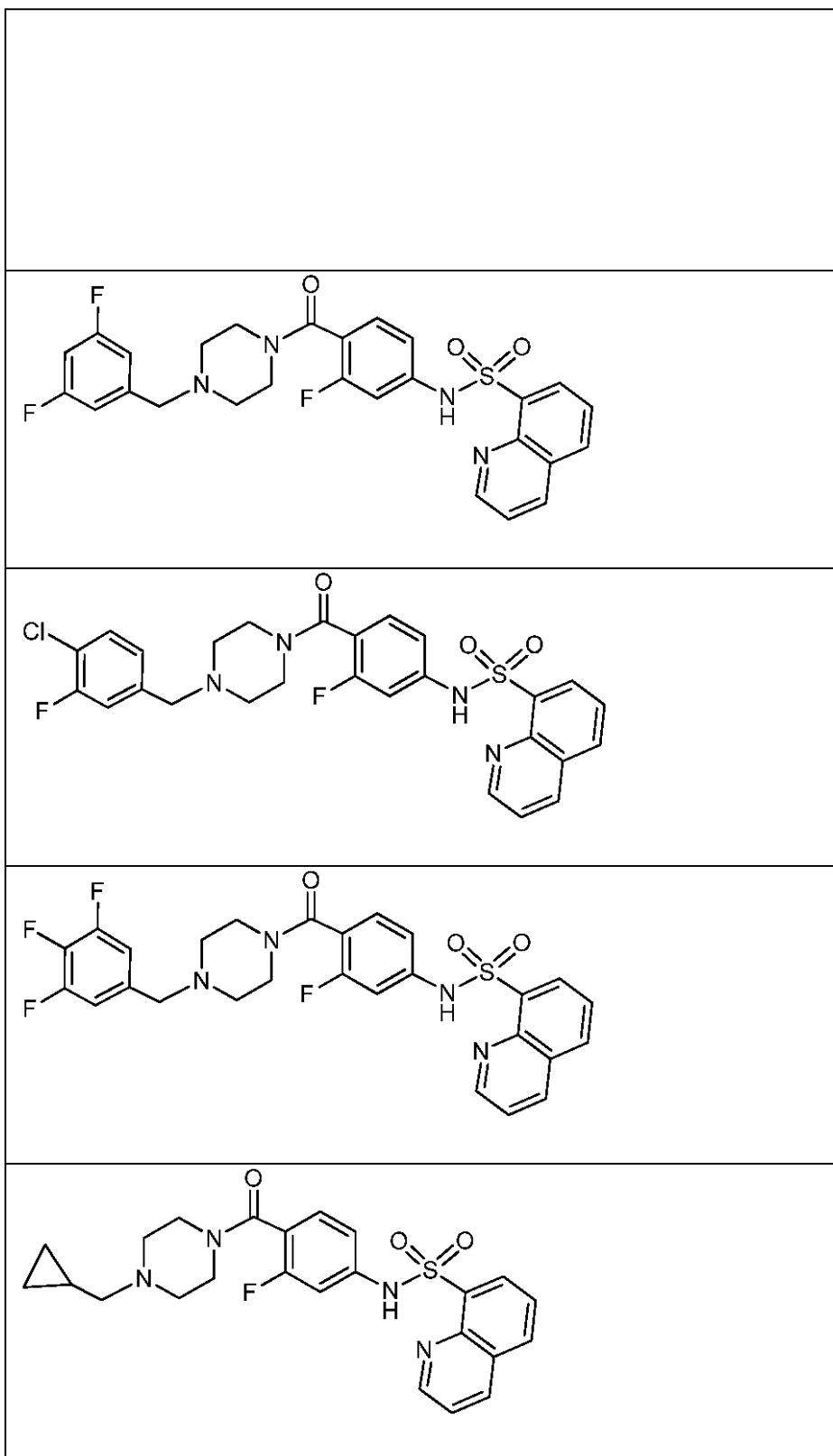
【表 180】



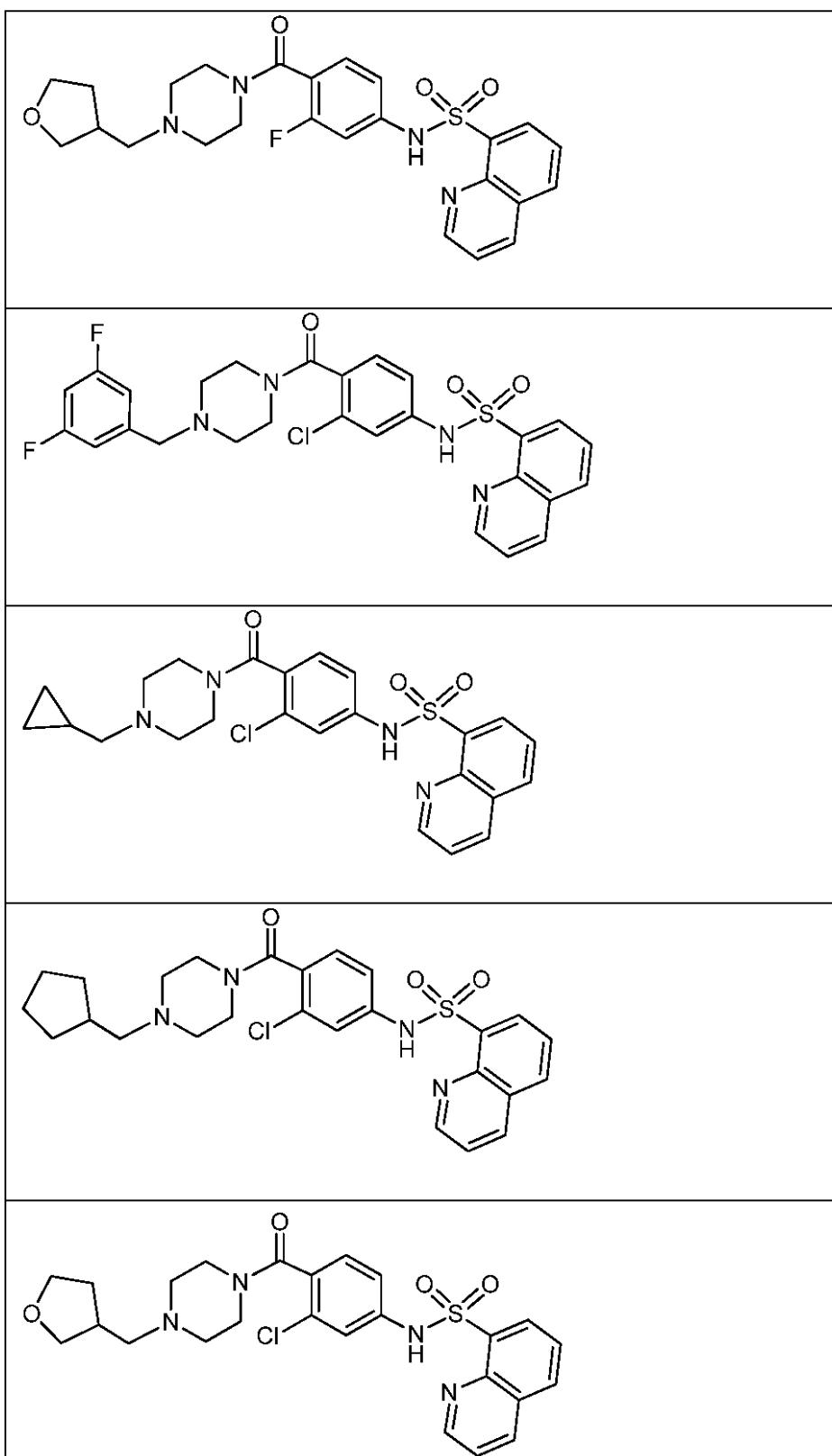
【表 1 8 1】



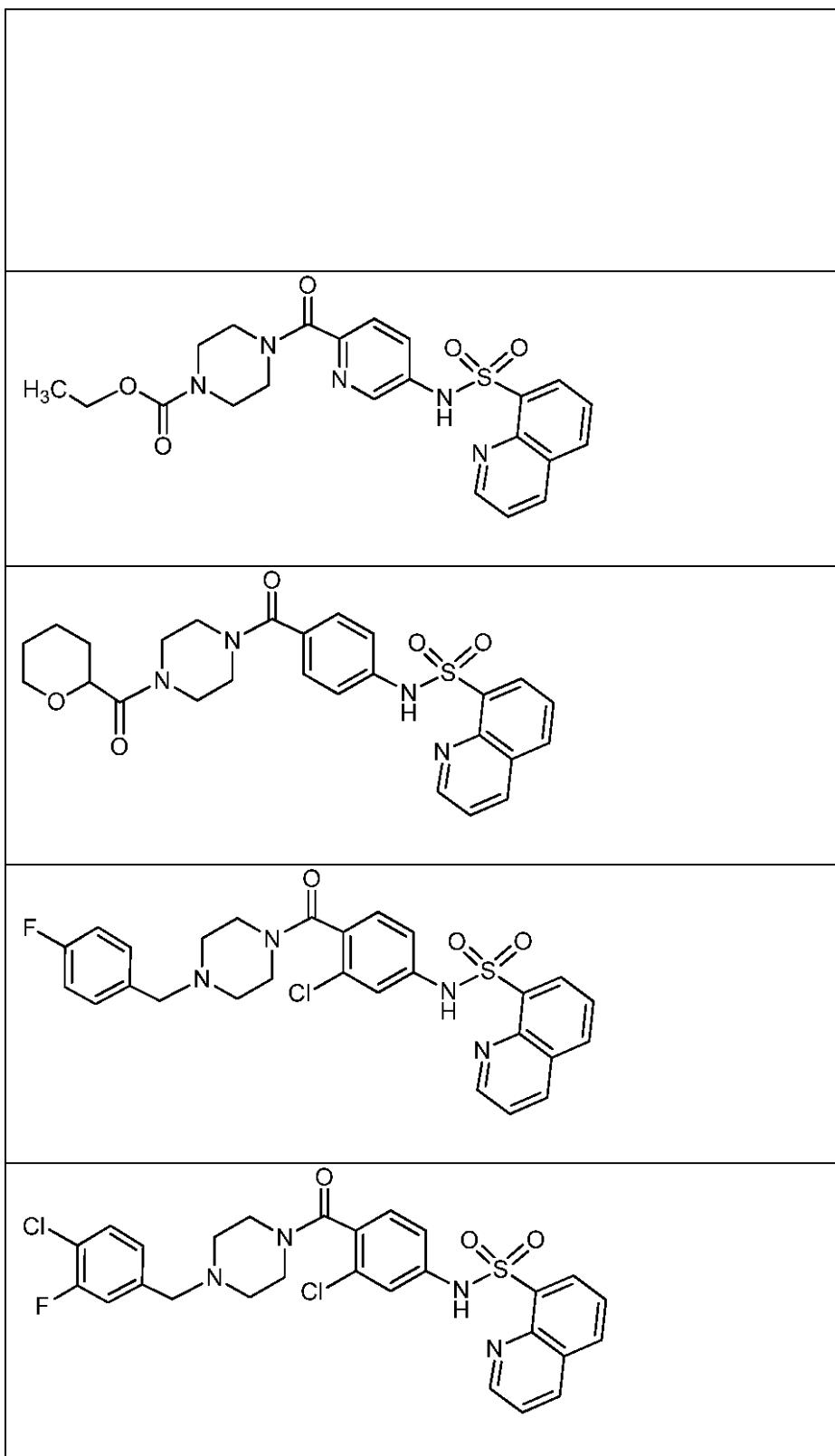
【表 182】



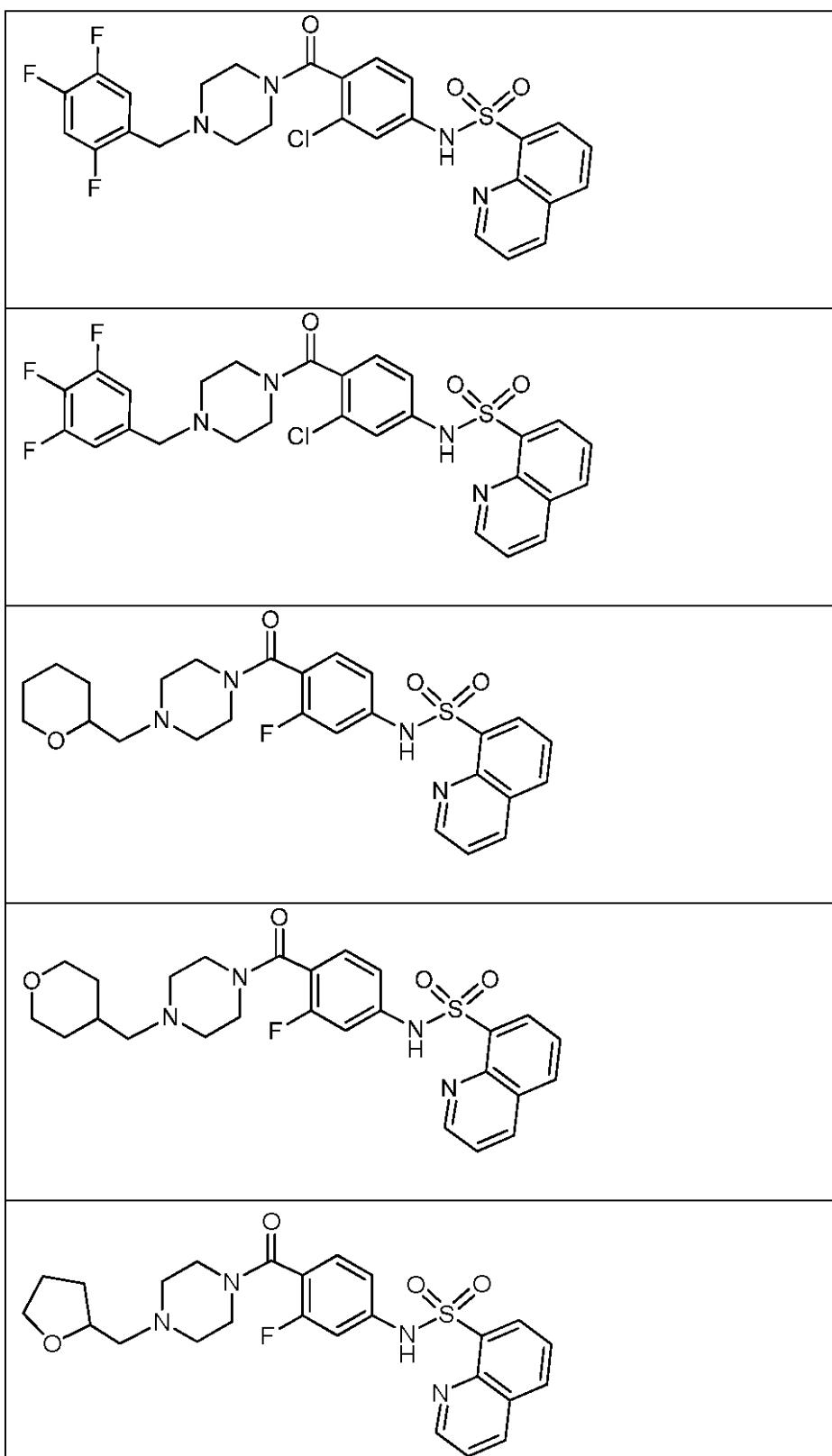
【表 1 8 3 】



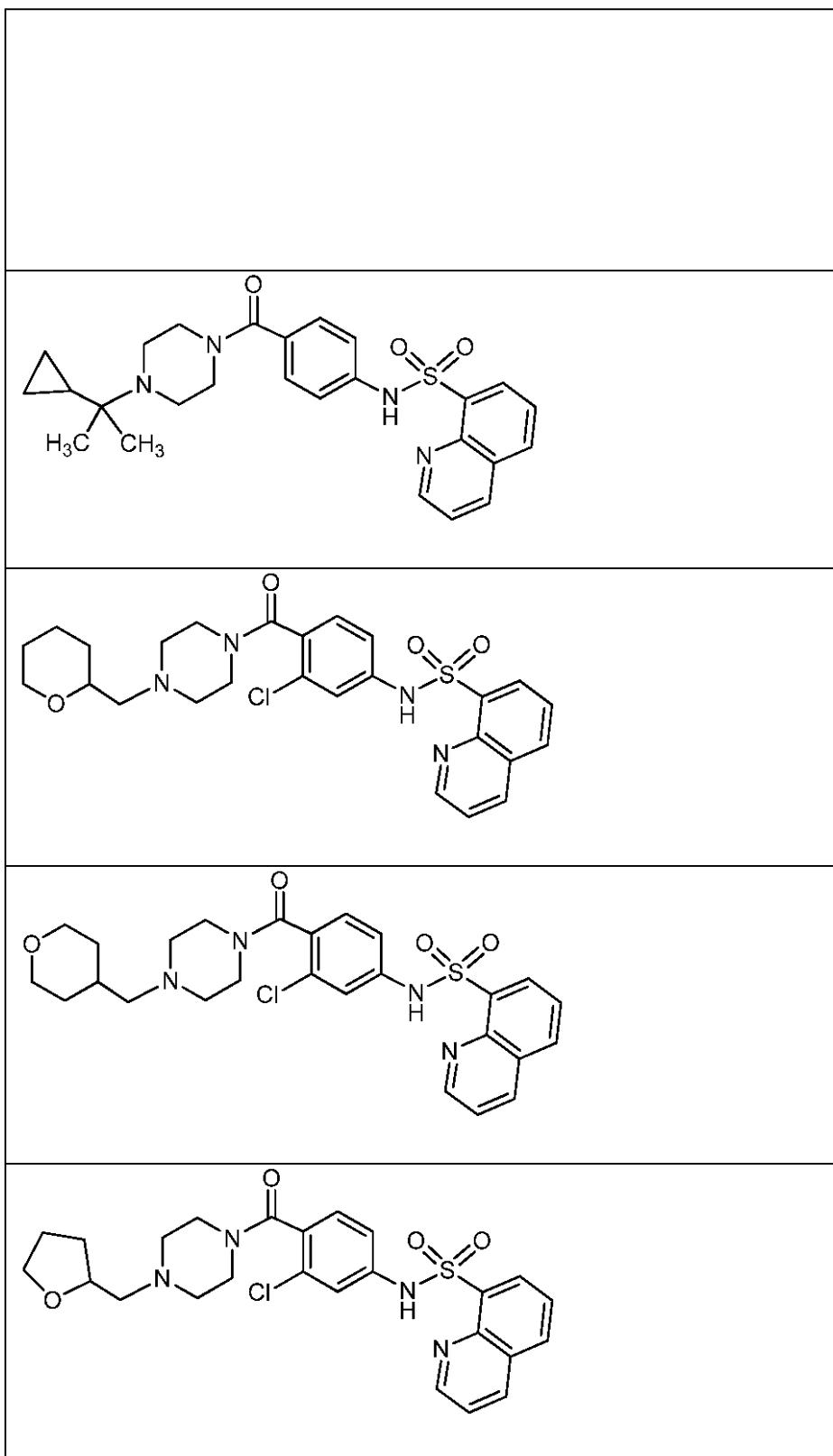
【表 1 8 4 】



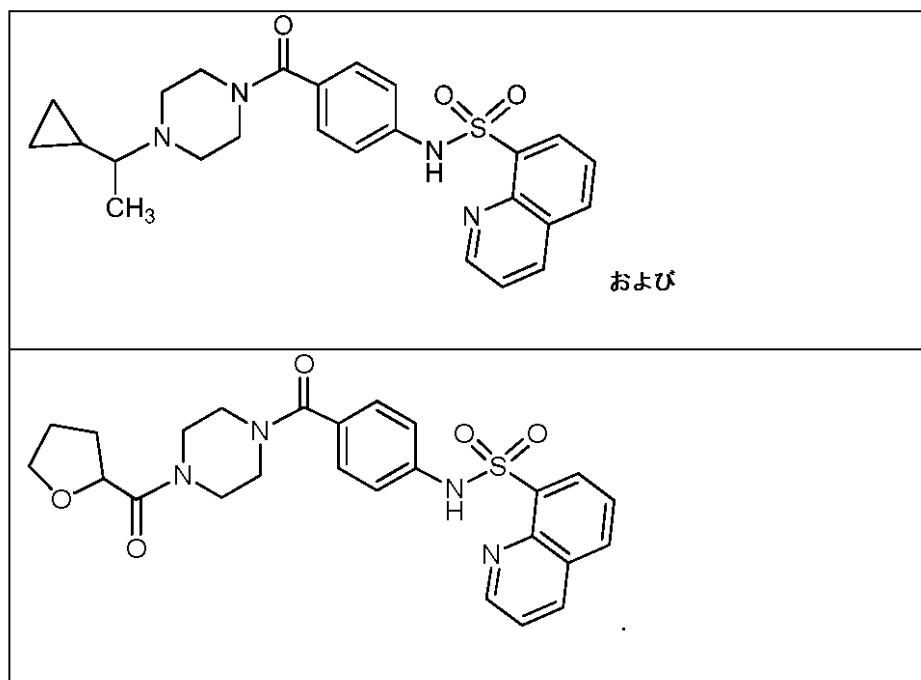
【表 185】



【表 1 8 6 】



【表 187】

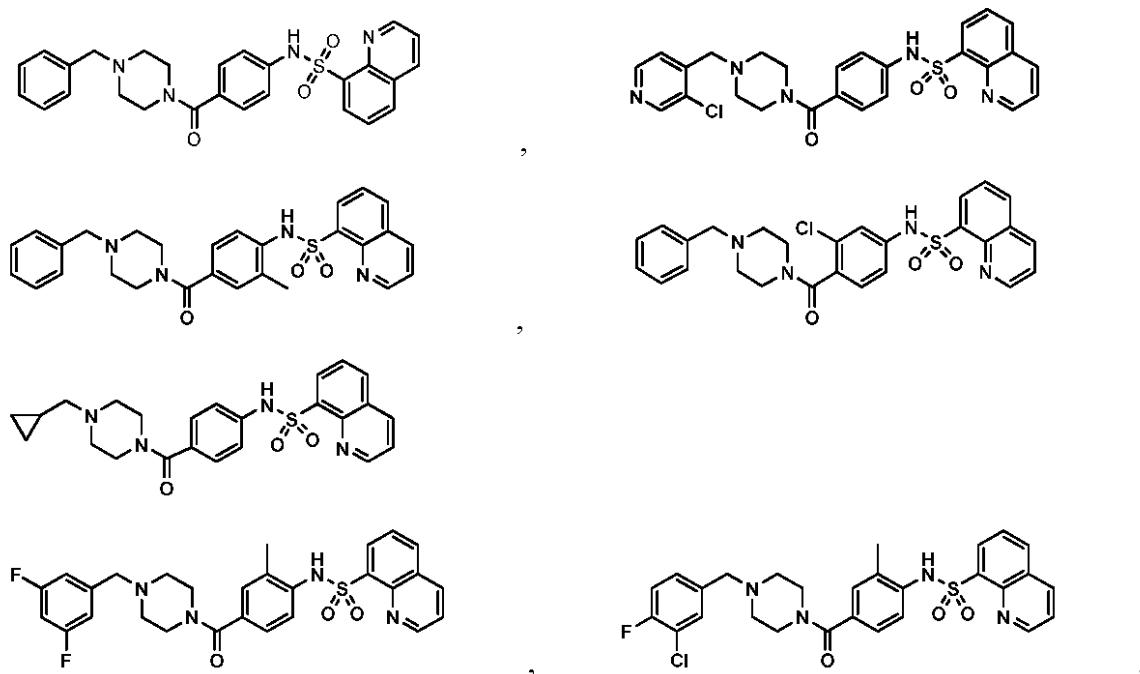


からなる群より選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

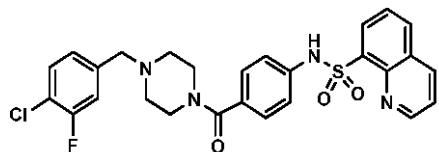
【請求項 26】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

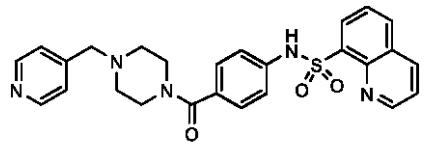
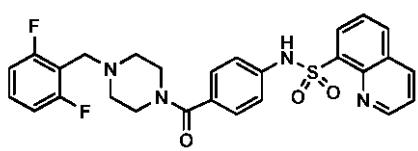
【化 26 A】



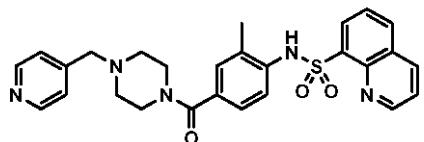
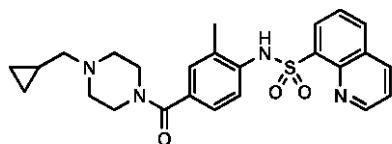
【化 2 6 B】



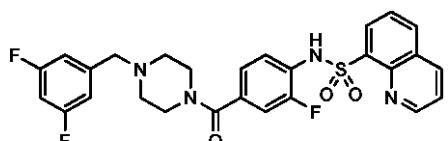
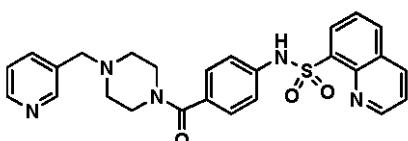
2



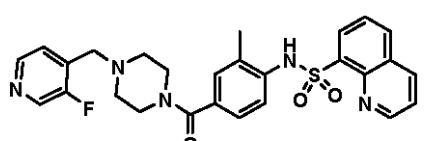
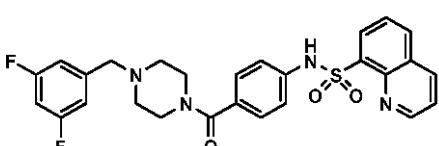
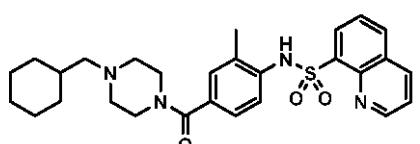
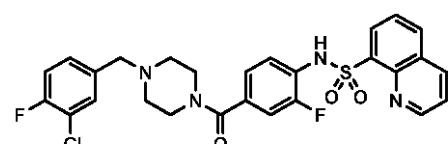
2



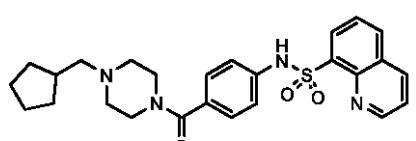
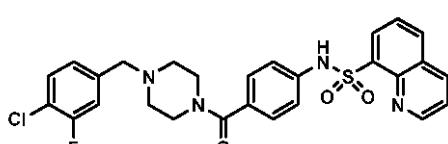
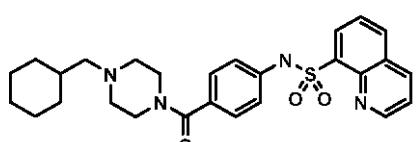
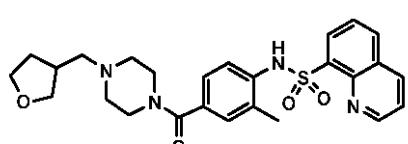
7



2

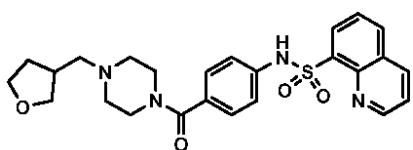


1



および

【化 2 6 C 】

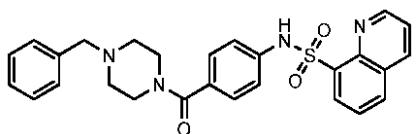


からなる群より選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 2 7】

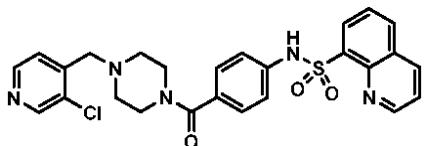


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 2 8】

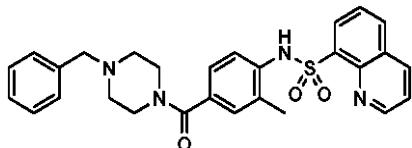


である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 2 9】

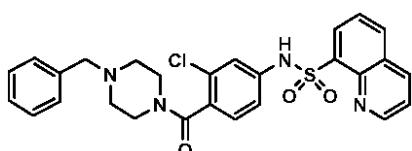


である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 0】

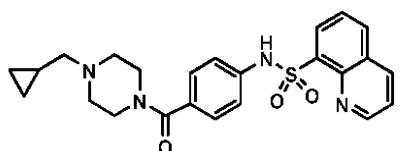


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3.1】

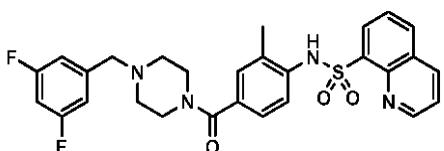


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 2】

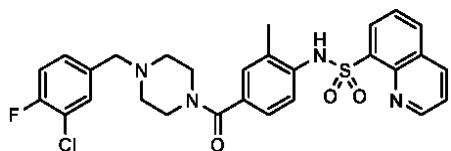


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 3】

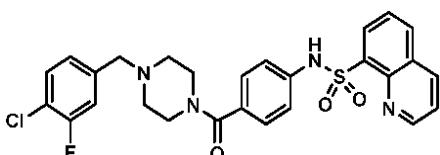


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 4】

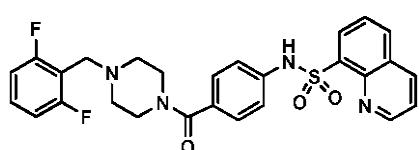


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 5】

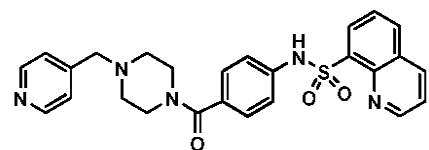


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 6】

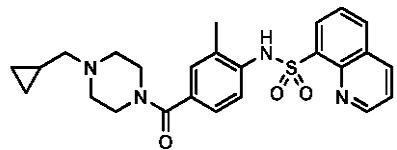


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化 3 7】

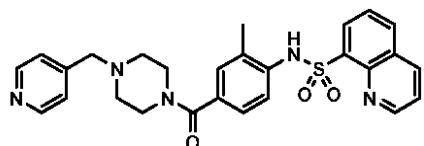


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化38】

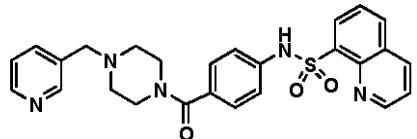


である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項39】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

【化39】



である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

ある実施形態において、赤血球細胞の寿命を延長するために、本明細書において説明される化合物、組成物、または薬学的組成物は、全血またはパック細胞に体外で添加され、または（例えば、腹腔内、点滴、筋肉内、経口、吸入（エアロゾル化送達）、経皮的、舌下、および他の送達経路により）直接対象（例えば患者）に提供される。理論に縛られることなく、本明細書において説明される化合物は、RBCの寿命を延長させ、それにより、血液からの2,3-DPGの放出率に影響を与えることにより、貯蔵した血液の老化に対抗する。2,3-DPGの濃度のレベルの低下により、酵素-ヘモグロビン解離曲線の左方移動が誘発し、R、すなわち酸化状態までアロステリック平衡（allosteric equilibrium）をシフトすることにより、2,3-DPGの欠損による酸素親和性を増加させることによる鎌状化の根底となる細胞内重合の治療的阻害を生じることとなり、それによって、より溶性の酸素化ヘモグロビンを安定化させる。したがって、1つの実施形態において、本明細書において説明される化合物および薬学的組成物は、抗鎌状化薬として有益である。別の実施形態において、2,3-ジホスホグリセリン酸を調節するために、本明細書において説明される化合物、組成物、または薬学的組成物は、全血またはパック細胞に体外で直接添加され、または、（例えば、腹腔内、点滴、筋肉内、経口、吸入（エアロゾル化送達）、経皮的、舌下、および他の送達経路により）直接対象（例えば患者）に提供される。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0091

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0091】

ある実施形態において、赤血球細胞の寿命を延長するために、本明細書において説明される化合物、組成物、または薬学的組成物は、全血またはパック細胞に体外で添加され、または（例えば、腹腔内、点滴、筋肉内、経口、吸入（エアロゾル化送達）、経皮的、舌下、および他の送達経路により）直接患者に提供される。理論に縛られることなく、本明細書において説明される化合物は、RBCの寿命を延長させ、それにより、血液からの2

, 3 - DPG の放出率に影響を与えることにより、貯蔵した血液の老化に対抗する。2 , 3 - DPG の濃度のレベルの低下により、酸素 - ヘモグロビン解離曲線の左方移動が誘導し、R、すなわち酸化状態までアロステリック平衡 (allosteric equilibrium) をシフトし、それによって、2 , 3 - DPG 枯渇による酸素親和性を増加させることによる鎌状化の根底となる細胞内重合の治療的阻害を生じることとなり、それにより、より溶性の酸素化ヘモグロビンを安定化させる。したがって、一実施形態において、本明細書において説明される化合物および薬学的組成物は、抗鎌状化薬として有益である。別の実施形態において、2 , 3 - ジホスホグリセリン酸を調節するために、本明細書において説明される化合物、組成物、または薬学的組成物は、全血またはパック細胞に体外で直接添加され、または、(例えは、腹腔内、点滴、筋肉内、経口、吸入 (エアロゾル化送達) 、経皮的、舌下、および他の送達経路により) 直接患者に提供される。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0146

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0146】

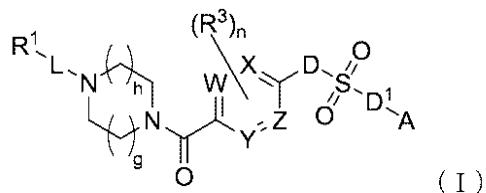
いくつかの実施形態のいくつかの態様をこのように説明してきたが、種々の変更、修正、および改善が、当業者には容易に思いつくであろうことが理解されるものとする。そのような変更、修正、および改善は、本開示の一部であることが意図され、本発明の精神および範囲内にあることが意図される。したがって、前述の説明および図面は、例示のみを目的とする。

本発明は、例えは、以下を提供する。

(項目1)

(1)式(I)

【化1c】



の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、

(2)式Iの化合物もしくはその塩および担体を含む組成物、または

(3)式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容されるな担体を含む薬学的に許容される組成物

の有効量を血液と接触させることを含み、その必要のある赤血球細胞 (RBC) の寿命を延長する方法。

(式中、

W、X、Y、およびZは、それぞれ、独立して、CHまたはNから選択され、

DおよびD¹は、独立して、結合、またはNR^bから選択され、

Aは、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

Lは、結合、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-、または-NR^bC(O)-であり (R¹への結合点は、左側にある)、

R¹は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、それらのそれぞれは、0~5のR^dの発生で置換され、

各R³は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および-OR^aから選択されるか、または2つの隣接するR³が、それらが結合する炭素原子とともに、

任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、各 R^a は、独立して、アルキル、アシリル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各 R^b は、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各 R^c は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択されるか、または 2 つの R^c が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

各 R^d は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、および-OR^a から選択されるか、または 2 つの R^d が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

m は、1、2、または 3 であり、

h は、0、1、2 であり、

g は、0、1、または 2 である)。

(項目 2)

前記化合物が、全血または パック細胞に体外で直接添加される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記薬学的組成物が、その必要のある対象に投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

(1) 式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、(2) 式 I の化合物もしくはその塩、および担体を含む組成物、または(3) 式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物の有効量を血液と接触させることを含む、その必要のある血液中の、2,3-ジホスホグリセリン酸レベルを調節するための方法であって、式 I が項目 1 に記載されたものである、方法。

(項目 5)

(1) 式 II の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または(2) 式 II の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容可能な組成物の有効量の治療上有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、遺伝性非球形溶血性貧血を治療する方法であって、式 II が項目 1 に記載されたものである、方法。

(項目 6)

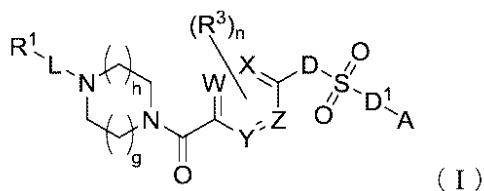
(1) 式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または(2) 式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物の有効量の治療上有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、鎌状赤血球貧血を治療する方法であって、式 I が項目 1 に記載されたものである、方法。

(項目 7)

前記化合物が、

式 (I)

【化 2 c】



により表され、

式中、

W、X、Y、およびZ は、それぞれ、独立して、C H または N から選択され、

D および D¹ は、独立して、結合または N R^b から選択され、

A は、任意に置換された二環式ヘテロアリールであり、

L は、結合、-C(O)-、-(CR^cR^c)_m-、-OC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-NR^bC(S)-、または-NR^bC(O)-であり、

R¹ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、それらのそれぞれは、0~5 の R^d の発生で置換され、

各 R³ は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシリル、および-OR^a から選択されるか、または2つの隣接する R³ が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクリル(cyclol)を形成し、

各 R^a は、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各 R^b は、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各 R^c は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択されるか、または2つの R^c が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

各 R^d は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリル、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、および-OR^a から選択されるか、または2つの R^d が、それらが結合する炭素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクリルを形成し、

n は、0、1、または2 であり、

m は、1、2、または3 であり、

h は、0、1、2 であり、

g は、0、1、または2 である、

項目1から6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

h が、1 であり、g が1 である、項目7に記載の方法。

(項目9)

W、X、Y、およびZ が、CH である、項目8に記載の方法。

(項目10)

D が NR^b であり、D¹ が結合である、項目9に記載の方法。

(項目11)

R^b が、H、メチル、またはエチルである、項目10に記載の方法。

(項目12)

L が結合、-(CR^cR^c)_m-、-NR^bC(O)-、-(CR^cR^c)_m-C(O)-、-C(O)-、または-O(CO)-である、項目7~11のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

L が結合である、項目12に記載の方法。

(項目14)

R¹ が、0~5 の R^d の発生で置換されるアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、項目13に記載の方法。

(項目15)

L が、-(CR^cR^c)_m- である、項目12に記載の方法。

(項目16)

R¹ が、0~5 の R^d の発生で置換される、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである、項目15に記載の方法。

(項目17)

L が、-NR^bC(O)- であり、R^b が、水素である、項目12に記載の方法。

(項目18)

R¹ が、0~5 の R^d の発生で置換されるアリールである、項目17に記載の方法。

(項目 19)

Lが、- (C R^c R^c)_m - C (O) - である、項目 12 に記載の方法。

(項目 20)

R¹が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換される、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

Lが、- C (O) - である、項目 12 に記載の方法。

(項目 22)

R¹が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換される、アリール、アルキル、またはヘテロアリールである、項目 21 に記載の方法。

(項目 23)

Lが、- O C (O) - である、項目 12 に記載の方法。

(項目 24)

R¹が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換される、アルキル、アリール、またはヘテロシクリルである、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

Lが、- (C R^c R^c)_m - O C (O) - である、項目 12 に記載の方法。

(項目 26)

R¹が、0 ~ 5 の R^d の発生で置換される、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルである、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

n が 0 である、項目 12 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

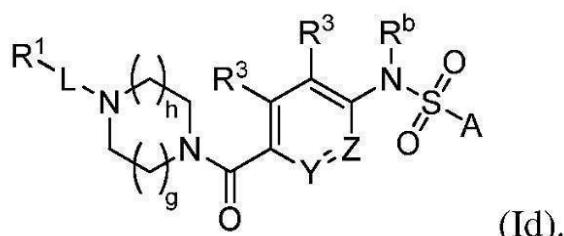
(項目 28)

n が 1 であり、R³ が、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、OCH₂CH₃、OH、F、Cl、またはCF₃ である、項目 12 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 29)

前記化合物が、式 (Id)

【化 3】



により表される、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 30)

前記化合物が、図 1 から選択される、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。