

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7628714号

(P7628714)

(45)発行日 令和7年2月12日(2025.2.12)

(24)登録日 令和7年2月3日(2025.2.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/42 (2006.01)

C 0 7 D 215/42

C S P

A 0 1 N 1/10 (2025.01)

A 0 1 N 1/02

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 46 (全25頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-543440(P2022-543440)

(86)(22)出願日 令和3年1月13日(2021.1.13)

(65)公表番号 特表2023-511076(P2023-511076
A)

(43)公表日 令和5年3月16日(2023.3.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/013311

(87)国際公開番号 WO2021/146341

(87)国際公開日 令和3年7月22日(2021.7.22)

審査請求日 令和5年10月24日(2023.10.24)

(31)優先権主張番号 62/961,580

(32)優先日 令和2年1月15日(2020.1.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 522283169

プレートフューズ、インコーポレイテッ
ド

P L A T E F U S E , I N C .

アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 2 4 9

、シンシナティ ウェラー ロード 8 5
8 9

(74)代理人 110000729

弁理士法人ユニアス国際特許事務所

(72)発明者 チョン、イー

アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 2 4 9

、シンシナティ ウェラー ロード 8 5

8 9 プレートフューズ、インコーポレ
イテッド内

(72)発明者 カンセラス、ホセ

最終頁に続く

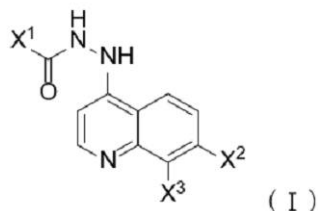
(54)【発明の名称】 血小板貯蔵方法及び組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式(I)の化合物：：

【化1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、

式中：

X¹は、3，4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、又は非置換2-インドール
から選択され；X²は、水素、重水素、ハロゲン、及び任意に置換されたアルキルからなる群から選択
され；X³は、水素、重水素、又は任意に置換されたアルキルである。

【請求項2】

20

X¹は、3, 4-ジクロロフェニル、又は4-メチルフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X¹は、非置換2-インドールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X²は、水素又は重水素である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

X²は、クロリドである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

X²は、トリフルオロメチルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項7】

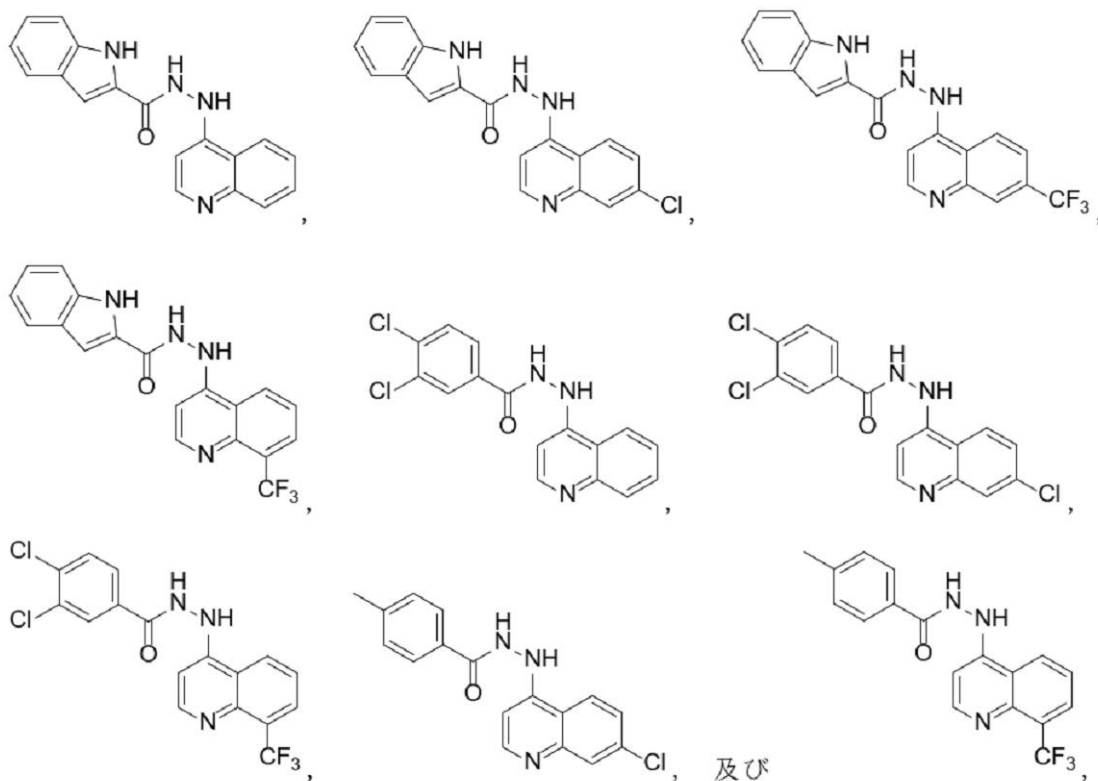
X³は、水素である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

X³は、トリフルオロメチルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

【化2】



20

30

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項10】

低温血小板貯蔵用の組成物であって、前記組成物は、以下を含む、組成物：

血小板；

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、又はその組合せ；及び

生理学的に許容される担体。

【請求項11】

前記低温血小板貯蔵用の組成物は、0～20℃の温度である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

50

前記貯蔵は、0℃～10℃の温度で行われる、請求項10又は請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記貯蔵は、1℃～6℃の温度で行われる、請求項10又は請求項11に記載の組成物。

【請求項14】

前記貯蔵は、2℃の温度で行われる、請求項10又は請求項11に記載の組成物。

【請求項15】

前記化合物は、1μM～20μMの量で存在する、請求項10～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

前記化合物は、1μM～9μMの量で存在する、請求項10～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】

前記化合物は、1μM～5μMの量で存在する、請求項10～16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

添加剤をさらに含む、請求項10～17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】

前記添加剤は、NaCl、KCl、CaCl₂、MgCl₂、MgSO₄、クエン酸Na₃、クエン酸、NaHCO₃、リン酸Na、酢酸Na、グルコン酸Na、グルコース、マルトース、マンニトール、及びそれらの組合せから選択される、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記生理学的に許容される担体は、緩衝剤である、請求項10～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項21】

前記生理学的に許容される担体は、血小板添加溶液(PAS)、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、Tris緩衝生理食塩水、ハanks緩衝生理食塩水、水、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項10～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項22】

前記生理学的に許容される担体は、電解質溶液を含む、請求項10～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項23】

pH調整剤及び緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤、並びにそれらの組み合わせから選択される添加剤をさらに含む、請求項18～22のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項24】

前記組成物は、5～8のpHを有する、請求項10～23のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項25】

前記組成物は、等張性である、請求項10～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項26】

0～20℃での低温血小板貯蔵用の組成物であって、血小板；請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又はその組み合わせ；及び、生理学的に許容される担体を含み、前記化合物は、1μM～20μMの濃度で存在する、組成物。

【請求項27】

前記担体は、緩衝液である、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

前記担体は、血小板添加溶液(PAS)、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、Tris緩衝生理食塩水、ハanks緩衝生理食塩水、水、又はそれらの組み合わせから選択され

10

20

30

40

50

る、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記担体は、電解質溶液を含む、請求項 26～28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

添加剤をさらに含む、請求項 26～29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

NaCl、KCl、CaCl₂、MgCl₂、MgSO₄、クエン酸Na₃、クエン酸、NaHCO₃、リン酸Na、酢酸Na、グルコン酸Na、グルコース、マルトース、マンニトール、及びそれらの組合せから選択される前記添加剤である、請求項 30 に記載の組成物。

10

【請求項 32】

前記添加剤は、0.5 mmol/L～150 mmol/Lの量で存在する、請求項 30～31 に記載の組成物。

【請求項 33】

D-リボース、D-グルコース、ハンクス溶液、ヘペス溶液、ウシ血清アルブミン、チック抗凝固ペプチド及び滅菌水、又はそれらの組み合わせから選択される 1 つ以上の成分をさらに含む、請求項 30～32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

pH 調整剤及び緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤、及び、それらの組み合わせから選択される添加剤をさらに含む、請求項 30～33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 35】

前記組成物は、5～8の pH を有する、請求項 30～34 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物は、等張である、請求項 30～35 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 37】

請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物の存在下で前記血小板を貯蔵することを含む、血小板を貯蔵するための方法。

【請求項 38】

請求項 26～36 のいずれか 1 項に記載の組成物中に前記血小板を貯蔵することを含む、血小板を貯蔵するための方法。

30

【請求項 39】

前記血小板を 10～14 日間貯蔵する、請求項 38 記載の方法。

【請求項 40】

前記貯蔵は、0℃～10℃の温度で実施される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記貯蔵は、1℃～6℃の温度で実施される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

輸血時の血小板生存を改善するための方法であって：

血小板を、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 26～36 のいずれか 1 項に記載の組成物、又は請求項 37～41 のいずれか 1 項に記載の方法に従って貯蔵された血小板と接触させ；前記接触させた血小板を対象（ただしヒトを除く）に注入する。

40

【請求項 43】

前記化合物は、1 μM～20 μMの濃度で存在する、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記血小板は、1℃～25℃の温度で前記化合物の存在下で貯蔵される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記血小板は、化合物の存在下で1～14日間貯蔵される、請求項 42 に記載の方法。

50

【請求項 46】

前記血小板を生理学的に許容される担体とさらに接触させる、請求項 42 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の参照)

本特許出願は、2020年1月15日に提出された米国仮出願第62/961,580号に対する優先権の利益を主張する。前述の出願の全ては、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に完全に組み込まれる。

【0002】

(連邦政府出資の研究開発に関する記述)

財政的支援は、以下の助成金によって部分的に提供された。NIH R01 HL147536、R43 HL123103、およびUH54HL119810 (NCAT-CC)。

【0003】

(技術分野)

本出願は、化学、生物学、及び医学の分野に関する。本明細書には、化学組成物及びその使用方法が開示される。より詳細には、本明細書には化合物、血小板貯蔵のための組成物、血小板貯蔵の方法、及びそのような貯蔵された血小板を使用する方法が開示される。

【背景技術】

【0004】

血小板輸血は、化学療法を受けている癌患者を含む、低血小板数又は機能不全血小板を有する患者において、出血を治療するため、又は出血を予防するための一般的な救命処置である。最近、蘇生中の大量の血小板の適用は、外傷患者の生存を有意に改善することが示されている。米国単独では、毎年約300万用量の血小板が使用されている。しかしながら、血小板の現在の供給は主に、他の血液細胞とは異なり、血小板を室温でのみ貯蔵することができるが、冷蔵では貯蔵することができないため、需要の増加に効果的に対処することができない。

【0005】

室温貯蔵は細菌増殖に有利であり、血小板濃縮輸血の細菌感染のリスクは、冷蔵赤血球生成物のそれよりも50倍高いと推定される。したがって、米国FDAは血小板の室温貯蔵を7日までに制限し、実際の貯蔵寿命はわずか2.5〜3日であり、ドナーからの血小板採取後の微生物学的汚染についてFDAが義務付けた試験のリストが増えている。最大20%の血小板製剤が、呼吸のために廃棄される。しかし、外科手術、化学療法、及び外傷状況における使用の予測不可能な増加に起因して、一定の血小板不足が存在する。短期間の貯蔵寿命は血小板製品を有効な商品に変換するための主要な障害であり、長期間にわたってヒト血小板を安全に貯蔵するための有効な方法は広範囲に研究されているが、依然として解決策がない、世界的に満たされていない医学的ニーズである。

【0006】

冷凍血小板(1-6°C)は止血的に活性であるが、輸血後に循環から急速にクリアランスされ、このクリアランス系のメカニズムは長年の謎であった。U.S.CFRは、外傷患者のための3日間までの貯蔵のための低温血小板の使用を可能にする(21 CFR 640.24及び640.25)。

【0007】

長期間の冷蔵時の血小板損傷を防止する方法の開発は非常に必要であり、血液バンキングにおいて長く求められている。このような開発は、血小板貯蔵の現在の方法に革命をもたらす。

【発明の概要】

【0008】

いくつかの実施形態は、化学式(I)の構造を有する化合物を提供する：

10

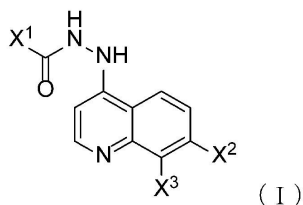
20

30

40

50

【化 1】



又はその薬学的に許容される塩であって、

式中：

X^1 は、任意に置換されたアリール又は任意に置換されたヘテロアリールである；

X^2 は、水素、ハロゲン、及び任意に置換されたアルキルからなる群から選択され；

X^3 は、水素又は任意に置換されたアルキルである。

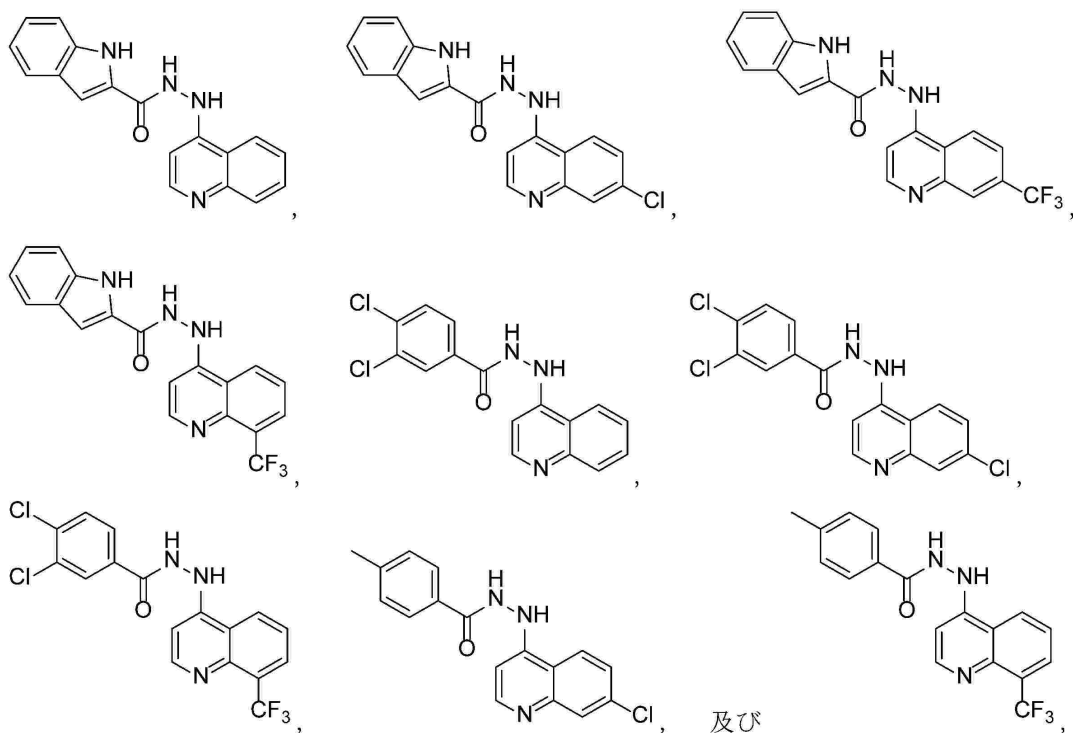
【0009】

いくつかの実施形態において、 X^1 は、任意に置換されたアリールである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、任意に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 X^1 は、置換フェニルである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、3, 4-ジクロロフェニル又は4-メチルフェニルである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 X^1 は、非置換2-インドルである。いくつかの実施形態において、 X^2 は、水素である。いくつかの実施形態において、 X^2 は、クロリドである。いくつかの実施形態において、 X^2 はトリフルオロメチルである。いくつかの実施形態において、 X^3 は、水素である。いくつかの実施形態において、 X^3 はトリフルオロメチルである。

【0010】

いくつかの実施形態において、化学式 (I) の化合物は、

【化 2】



又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0011】

いくつかの実施形態は、0~20℃での低温血小板貯蔵のための組成物に関する。いくつかの実施形態では、組成物が血小板、化学式 (I) の化合物若しくは薬学的に許容され

るその塩、又はそれらの組み合わせ、及び生理学的に許容される担体を含み、前記化合物は約 $1 \mu\text{M}$ ～ 約 $20 \mu\text{M}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、担体は緩衝液である。いくつかの実施形態では、担体が血小板添加溶液 (PAS)、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、Tris 緩衝生理食塩水、ハanks 緩衝生理食塩水、水、又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、担体は電解質溶液を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 NaCl 、 KCl 、 CaCl_2 、 MgCl_2 、 MgSO_4 、クエン酸 Na_3 、クエン酸、 NaHCO_3 、リン酸 Na 、酢酸 Na 、グルコン酸 Na 、グルコース、マルトース、マンニトール、及びそれらの組合せから選択される添加剤を含む。いくつかの実施形態では、添加剤が約 0.5 mmol/L ～ 約 150 mmol/L の量で存在する。いくつかの実施形態では、D-リボース、D-グルコース、ハanks 溶液、ヘパス溶液、ウシ血清アルブミン、チック抗凝固ペプチド及び滅菌水、又はそれらの組み合わせから選択される1つ以上の成分をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物が pH 調整剤及び緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤、ならびにそれらの組み合わせから選択される添加剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物が約 5 ～ 約 8 の pH を有する。いくつかの実施形態では、組成物は等張性である。

【0012】

いくつかの実施形態は、血小板を貯蔵するための方法に関する。いくつかの実施形態では、方法が化学式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の存在下で前記血小板を貯蔵することを含む。いくつかの実施形態では、方法が血小板を貯蔵することを含み、血小板を本明細書に記載の組成物に貯蔵することを含む。いくつかの実施形態において、血小板は、10 ～ 14 日間貯蔵される。いくつかの実施形態では、貯蔵が約 0°C ～ 約 10°C の温度で実施される。いくつかの実施形態では、貯蔵が約 1°C ～ 約 6°C の温度で実施される。いくつかの実施形態では、貯蔵が約 2°C の温度で実施される。

【0013】

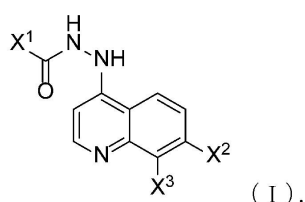
いくつかの実施形態は、輸血時の血小板生存を改善するための方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、血小板を、本明細書に記載の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、又は本明細書に記載の組成物、又は本明細書に記載の方法に従って貯蔵された血小板と接触させること、及び前記接触させた血小板を対象に注入することを含む。いくつかの実施形態において、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～ 約 $20 \mu\text{M}$ の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、血小板は、化合物の存在下、約 1°C ～ 約 25°C の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化合物の存在下で約 1 ～ 約 14 日間貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板を生理学的に許容される担体とさらに接触させる。

【発明を実施するための形態】

【0014】

一態様では、化学式 (I) の構造を有する化合物が提供される：

【化3】



【0015】

いくつかの実施形態において、化学式 (I) は、本明細書に記載の薬学的に許容される塩の形態であってもよい。

【0016】

化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、置換フェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニルから選択され、 X^1 は非置換ヘテロアリール、又は非置換 2-インドールである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、任意に置換さ

れたアリールである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、任意に置換されたヘテロアリールである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、置換フェニルである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、3, 4-ジクロロフェニル又は4-メチルフェニルである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、非置換ヘテロアリールである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^1 は、非置換2-インドールである。

【0017】

化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^2 は、水素、重水素、クロリド、又はトリフルオロメチルから選択される。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^2 は、化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^2 はクロリドである。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^2 はトリフルオロメチルである。

10

【0018】

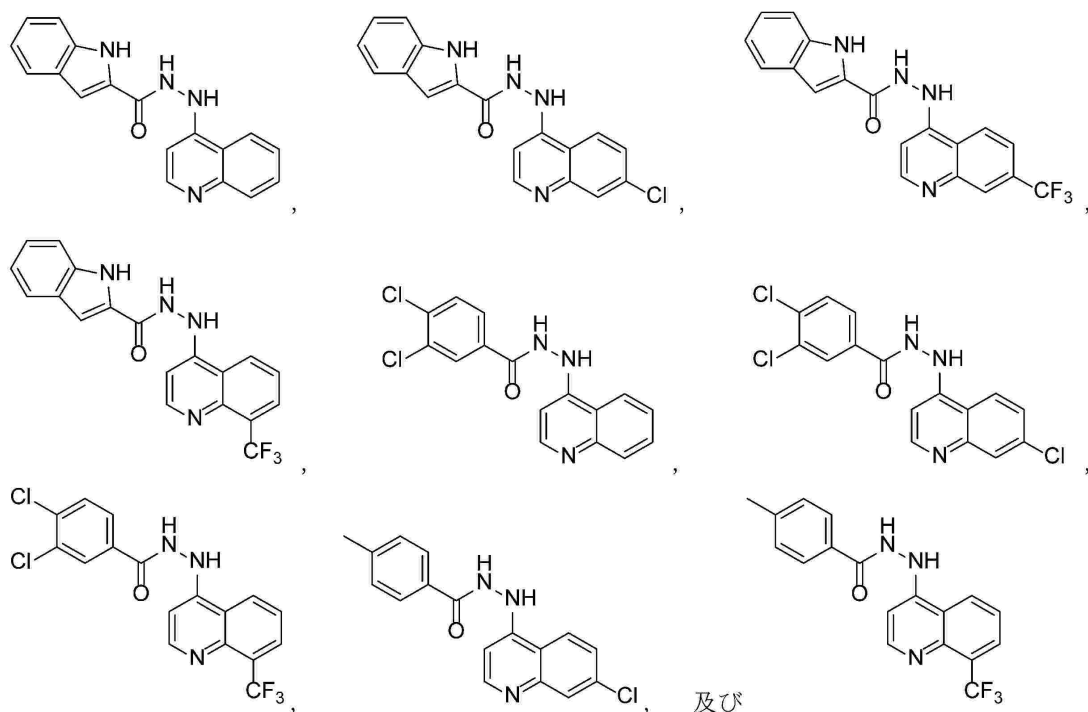
化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^3 は、水素、重水素、又はトリフルオロメチルから選択される。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^3 は、水素である。化学式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 X^3 は、トリフルオロメチルである。

【0019】

いくつかの実施形態において、化学式 (I) の化合物は、

【化4】

20



30

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0020】

いくつかの実施形態は、低温血小板貯蔵のための組成物に関する。いくつかの実施形態において、組成物は、血小板及び化学式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、化学式 (I) の化合物とその薬学的に許容される塩との組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、組成物が担体をさらに含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、貯蔵が0℃、2℃、4℃、6℃、8℃、10℃、12℃、14℃、16℃、18℃、20℃、22℃、24℃、26℃、28℃、30℃を超える温度、又は前述の値を含む、及び／又はそれに及ぶ範囲で実施される。いくつかの実施形態で

50

は、貯蔵が約0℃～約25℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、貯蔵が約0℃～約20℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、低温貯蔵が約0℃～約10℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、低温貯蔵が約1℃～約6℃の温度で実施される。いくつかの実施形態では、低温貯蔵が約2℃の温度で実施される。

【0022】

いくつかの実施形態において、担体は、生理学的に許容される担体である。いくつかの実施形態では、前記担体は緩衝液である。いくつかの実施形態では、担体は、血小板添加溶液(PAS)、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、Tris緩衝生理食塩水、ハanks緩衝生理食塩水、水、又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、担体は電解質溶液を含む。いくつかの実施形態では、組成物が薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物が安定剤をさらに含む。そのような材料は非毒性であるべきであり、活性成分の効力を妨げてはならない。薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝剤、又は安定剤は投与、例えば、静脈内又は非経口投与に所望される調製物の形態に応じて、多種多様な形態をとり得る。

【0023】

いくつかの実施形態では、担体(mg単位)の量が約0.1、1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、又は前述の値を含む及び／若しくはそれらの範囲に及ぶ。いくつかの態様において、存在する担体の量(mg単位)は、約0.1、1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、又は前述の値を含む及び／若しくはそれらの範囲に及ぶ。

【0024】

いくつかの実施形態では、組成物中の担体の重量パーセントが約0、1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80以上であるか、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲である。

【0025】

いくつかの実施形態では、組成物が添加剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、添加剤がpH調整剤及び緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤、ならびにそれらの組み合わせから選択され得る。いくつかの実施形態では、添加剤は、NaCl、KCl、CaCl₂、MgCl₂、MgSO₄、クエン酸Na₃、クエン酸、NaHCO₃、リン酸Na、酢酸Na、グルコン酸Na、グルコース、マルトース、マンニトール、及びそれらの組合せから選択され得る。いくつかの実施形態では、添加剤がD-リボース、D-グルコース、ハanks溶液、ヘパス溶液、ウシ血清アルブミン、チック抗凝固ペプチド及び滅菌水、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

【0026】

いくつかの実施形態では、添加剤は、0.5mmol/L、1.00mmol/L、5mmol/L、20mmol/L、35mmol/L、40mmol/L、55mmol/L、60mmol/L、70mmol/L、75mmol/L、85mmol/L、90mmol/L、95mmol/L、100mmol/L、110mmol/L、115mmol/L、125mmol/L、130mmol/L、140mmol/L、150mmol/L、165mmol/L、170mmol/L、175mmol/L、180mmol/L、185mmol/L、190mmol/L、195mmol/L、200mmol/L、又は前述の値を含む及び／若しくはそれらの範囲を超える量で存在する。

いくつかの実施形態では、添加剤が約 0.5 mmol/L ～約 150 mmol/L の量で存在する。

【0027】

いくつかの実施形態では、化合物は、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $2 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$ 、 $4 \mu\text{M}$ 、 $8 \mu\text{M}$ 、 $9 \mu\text{M}$ 、 $12 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $16 \mu\text{M}$ 、 $20 \mu\text{M}$ 、 $24 \mu\text{M}$ 、 $25 \mu\text{M}$ 、 $26 \mu\text{M}$ 、 $28 \mu\text{M}$ 、 $30 \mu\text{M}$ 、 $34 \mu\text{M}$ 、 $35 \mu\text{M}$ 、 $36 \mu\text{M}$ 、 $38 \mu\text{M}$ 、 $40 \mu\text{M}$ 、 $42 \mu\text{M}$ 、 $45 \mu\text{M}$ 、 $46 \mu\text{M}$ 、 $50 \mu\text{M}$ 、 $52 \mu\text{M}$ 、 $55 \mu\text{M}$ 、 $56 \mu\text{M}$ 、 $58 \mu\text{M}$ 、 $59 \mu\text{M}$ 、 $76 \mu\text{M}$ 、 $80 \mu\text{M}$ 、 $82 \mu\text{M}$ 、 $84 \mu\text{M}$ 、 $85 \mu\text{M}$ 、 $86 \mu\text{M}$ 、 $88 \mu\text{M}$ 、 $90 \mu\text{M}$ 、 $92 \mu\text{M}$ 、 $94 \mu\text{M}$ 、 $95 \mu\text{M}$ 、 $96 \mu\text{M}$ 、 $98 \mu\text{M}$ 、 $100 \mu\text{M}$ 、 $105 \mu\text{M}$ 、 $110 \mu\text{M}$ 、 $115 \mu\text{M}$ 、 $120 \mu\text{M}$ 、 $125 \mu\text{M}$ 、 $130 \mu\text{M}$ 、 $140 \mu\text{M}$ 、 $150 \mu\text{M}$ 、 $160 \mu\text{M}$ 、 $170 \mu\text{M}$ 、 $180 \mu\text{M}$ 、 $190 \mu\text{M}$ 、 $200 \mu\text{M}$ 、又は前述の値を含む及び／若しくはそれらの範囲と等しい又はそれを超える量で存在する。一部の実施形態では、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～約 $100 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～約 $70 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～約 $20 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～約 $10 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～約 $9 \mu\text{M}$ の量で存在する。一部の実施形態では、化合物は、約 $1 \mu\text{M}$ ～約 $5 \mu\text{M}$ の量で存在する。一部の実施形態では、化合物は、約 $5 \mu\text{M}$ ～約 $100 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $5 \mu\text{M}$ ～約 $70 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $5 \mu\text{M}$ ～約 $20 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $5 \mu\text{M}$ ～約 $10 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $5 \mu\text{M}$ ～約 $9 \mu\text{M}$ の量で存在する。いくつかの実施形態では、化合物は、約 $10 \mu\text{M}$ ～約 $100 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $10 \mu\text{M}$ ～約 $70 \mu\text{M}$ の量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約 $10 \mu\text{M}$ ～約 $20 \mu\text{M}$ の量で存在する。

【0028】

いくつかの実施形態では、組成物が約 5、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8 の pH、又は前述の値を含む及び／又はそれらに及ぶ範囲を有する。いくつかの実施形態では、組成物は等張性である。

【0029】

いくつかの実施形態は、血小板を貯蔵するための方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法が化学式 (I) の化合物の存在下で前記血小板を貯蔵することを含む。いくつかの実施形態では、方法が前述の組成物のいずれかに前記血小板を貯蔵することを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、血小板は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲の期間にわたって貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化合物の存在下で、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲の期間貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化合物の存在下で約 1 ～約 14 日間貯蔵される。いくつかの実施形態において、血小板は、化合物の存在下で約 10 ～約 14 日間貯蔵される。

【0031】

いくつかの実施形態では、血小板は、 0°C 、 2°C 、 4°C 、 6°C 、 8°C 、 10°C 、 12°C 、 14°C 、 16°C 、 18°C 、 20°C 、 22°C 、 24°C 、 26°C 、 28°C 、 30°C を超える温度で、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲で、化学式 (I) の化合物の存在下で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化学式 (I) の化合物の存在下、約 0°C ～約 25°C の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化学式 (I) の化合物の存在下、約 0°C ～約 20°C の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化学式 (I) の化合物の存在下、約 0°C ～約 10°C の温度で貯蔵される。

いくつかの実施形態において、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約1℃～約6℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約2℃の温度で貯蔵される。

【0032】

いくつかの実施形態は、輸血時の血小板生存を改善するための方法に関する。いくつかの実施形態では、方法が血小板を化学式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させること、及び前記接触させた血小板を対象に注入することを含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、化合物が0.1 μM、1 μM、2 μM、3 μM、4 μM、8 μM、9 μM、12 μM、15 μM、16 μM、20 μM、24 μM、25 μM、26 μM、28 μM、30 μM、34 μM、35 μM、36 μM、38 μM、40 μM、42 μM、45 μM、46 μM、50 μM、52 μM、55 μM、56 μM、58 μM、60 μM、62 μM、65 μM、66 μM、68 μM、70 μM、74 μM以上の量で存在する。5 μM、76 μM、80 μM、82 μM、84 μM、85 μM、86 μM、88 μM、90 μM、92 μM、94 μM、95 μM、96 μM、98 μM、100 μM、105 μM、110 μM、115 μM、120 μM、125 μM、130 μM、140 μM、150 μM、160 μM、170 μM、180 μM、190 μM、200 μM、又は前述の値を含む及び／又はそれに及ぶ範囲。一部の実施形態では、化合物は、約1 μM～約100 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約1 μM～約70 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約1 μM～約20 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約1 μM～約10 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約1 μM～約9 μMの量で存在する。一部の実施形態では、化合物は、約1 μM～約5 μMの量で存在する。一部の実施形態では、化合物は、約5 μM～約100 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約5 μM～約70 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約5 μM～約20 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約5 μM～約10 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約5 μM～約9 μMの量で存在する。一部の実施形態では、化合物は約10 μM～約100 μMの量で存在し一部の実施形態では、化合物は約10 μM～約70 μMの量で存在し、一部の実施形態では、化合物は、約10 μM～約20 μMの量で存在する。

【0034】

いくつかの実施形態では、血小板は、0℃、2℃、4℃、6℃、8℃、10℃、12℃、14℃、16℃、18℃、20℃、22℃、24℃、26℃、28℃、30℃を超える温度で、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲で、化学式（I）の化合物の存在下で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約0℃～約25℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約0℃～約20℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約0℃～約10℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約1℃～約6℃の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態において、血小板は、化学式（I）の化合物の存在下、約2℃の温度で貯蔵される。

【0035】

いくつかの実施形態では、血小板は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲の期間にわたって貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化合物の存在下で、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、又は前述の値を含む及び／若しくはそれに及ぶ範囲の期間貯蔵される。いくつかの実施形態では、血小板は、化合物の存在下で約1～約14日間貯蔵される。いくつかの実施形態において、血小板は、化合物の存在下で約10～約14日間貯蔵される。

【0036】

いくつかの実施形態では、血小板を生理学的に許容される担体とさらに接触させる。

【0037】

いくつかの実施形態は、化学式 (I) の化合物及び血小板添加剤溶液 (PAS) を含む組成物に関し、PASのそれぞれ100mLは、塩化ナトリウム0.405g、塩化カリウム0.037g、塩化マグネシウム6H₂O 0.030g、酢酸塩3H₂O 0.442g、クエン酸ナトリウム2H₂O 0.318g、リン酸二水素ナトリウム1H₂O 0.093g、リン酸二ナトリウム12H₂O 0.769g、及び注射用水100mLを含む。

【0038】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、実施形態が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様又は同等の任意の方法及び材料もまた、実施形態の実施又は試験において使用され得るが、好ましい方法及び材料がここで記載される。本明細書で言及される全ての刊行物は、その全体が参照により明示的に組み込まれる。

【0039】

本明細書に開示される化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらは、個々のエナンチオマー及びジアステレオマーとして、又はラセミ体を含むそのような異性体の混合物として存在し得る。個々の異性体の分離又は個々の異性体の選択的合成は、当業者に周知の様々な方法の適用によって達成される。特に明記しない限り、全てのそのような異性体及びそれらの混合物は、本明細書に開示される化合物の範囲に含まれる。さらに、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。特に明記しない限り、全てのそのような形態は、任意の多形形態を含む、本明細書に開示される化合物の範囲に含まれる。さらに、本明細書に開示される化合物のいくつかは、水（すなわち、水和物）又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成し得る。特に明記しない限り、そのような溶媒和物は、本明細書に開示される化合物の範囲に含まれる。

【0040】

当業者は本明細書に記載されるいくつかの構造が速度論的にであっても、他の化学構造によってかなり表され得る化合物の共鳴形態又は互変異性体であり得ることを認識するのであろう；当業者はそのような構造がそのような化合物の試料の非常にわずかな部分のみを表し得ることを認識するのであろう。そのような化合物は描写される構造の範囲内であると考えられるが、そのような共鳴形態又は互変異性体は本明細書では表されない。

【0041】

同位体は、記載される化合物中に存在し得る。化合物構造において表されるような各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含み得る。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明示的に開示又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は水素-1（プロチウム）及び水素-2（重水素）を含むがこれらに限定されない、水素の任意の同位体であり得る。したがって、本明細書における化合物への言及は文脈が明らかに別段の指示をしない限り、すべての潜在的な同位体形態を包含する。

【0042】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「血小板」への言及は複数のそのような血小板を含み、「担体」への言及は、1つ以上の担体及び当業者に公知のその等価物への言及を含む、などである。

【0043】

「溶媒和物」は、溶媒と、本明細書に記載の化合物、その代謝産物、又は塩との相互作用によって形成される化合物を指す。適切な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

10

20

30

40

50

【0044】

用語「薬学的に許容される塩」は化合物の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指し、それは、薬学的に又は他の方法で使用するのに望ましくないものではない。多くの場合、本明細書の化合物はアミノ基及び／又はカルボキシル基又はそれに類似する基の存在により、酸塩及び／又は塩基塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸と形成することができる。塩を誘導することができる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがあげられる。塩を誘導することができる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などがあげられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基を用いて形成することができる。塩を誘導することができる無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどがあげられ、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩が特に好ましい。塩を誘導することができる有機塩基としては例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンなどがあげられる。1987年9月11日に公開されたJohnstonらの国際公開第87/05297号パンフレット（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているように、多くのそのような塩が当該技術分野において公知である。

10

20

【0045】

本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_b」又は「C_{a-b}」に対する「C_a」は、特定の基中のC原子の個数を指す。すなわち、基は、「a」から「b」（両端を含む）までの炭素原子を含むことができる。したがって、例えば、「C₁₋₄アルキル」又は「C₁₋₄アルキル」基は、1～4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)-及び(CH₃)₃C-を指す。

【0046】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、本明細書で使用される場合、元素周期表の第7列の放射安定性原子のいずれか1つ、例えば、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を手段し、フッ素及び塩素が好ましい。

30

【0047】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は完全に飽和している（すなわち、二重結合又は三重結合を含有しない）直鎖又は分枝炭化水素鎖を指す。アルキル基は1～20個の炭素原子を有していてもよい（本明細書に現れる場合はいつでも、「1～20」などの数値範囲は所与の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などからなり、20個までの炭素原子を含むことを意味する「1～20個の炭素原子」であるが、本定義は数値範囲が指定されている）。アルキル基はまた、1～9個の炭素原子を有する中サイズのアルキルであってもよい。アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。化合物のアルキル基は、「C₁₋₄アルキル」又は同様の名称で表すことができる。単なる例示として、「C₁₋₄アルキル」はアルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられるが、これらに限定されない。

40

【0048】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は化学式-ORを指し、化学式中、Rは上記で定義されたアルキル、例えば、「C₁₋₉アルコキシ」であり、メトキシ、エトキシ、

50

n-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、及びtert-ブトキシなどがあげられるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は1つ以上のヘテロ原子、すなわち、鎖骨格中に、限定されないが、窒素、酸素及び硫黄を含む、炭素以外の元素を含有する、直鎖又は分岐炭化水素鎖を指す。ヘテロアルキル基は1～20個の炭素原子を有し得るが、本定義は数値範囲が指定されていない「ヘテロアルキル」という用語の存在も包含する。ヘテロアルキル基はまた、1～9個の炭素原子を有する中サイズのヘテロアルキルであってもよい。ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する低級ヘテロアルキルであってもよい。化合物のヘテロアルキル基は、「C₁₋₄ヘテロアルキル」又は同様の名称で表すことができる。ヘテロアルキル基は、1個以上のヘテロ原子を含有する可能性がある。単なる例示として、「C₁₋₄ヘテロアルキル」はヘテロアルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在し、さらに鎖の主鎖中に1個以上のヘテロ原子が存在することを示す。

【0050】

用語「芳香族」は共役π電子系を有する環又は環系を指し、炭素環式芳香族（例えば、フェニル）及び複素環式芳香族基（例えば、ピリジン）の両方を含む。この用語は環系全体が芳香族である限り、単環式又は縮合環多環式（すなわち、隣接する原子対を共有する環）基を含む。

【0051】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、環主鎖中に炭素のみを含有する芳香族環又は環系（すなわち、2つの隣接する炭素原子を共有する2つ以上の縮合環）を指す。アリールが環系である場合、その系中のすべての環は芳香族である。アリール基は6～18個の炭素原子を有し得るが、本定義は数値範囲が指定されていない「アリール」という用語の存在も包含する。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～10個の炭素原子を有する。アリール基は、「C₆₋₁₀アリール」、「C₆又はC₁₀アリール」、又は同様の名称で表すことができる。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アズレニル及びアントラセニルがあげられるが、これらに限定されない。

【0052】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」はRO-及びRS-を指し、ここで、Rは上記で定義されたアリールであり、例えば、「C₆₋₁₀アリールオキシ」又は「C₆₋₁₀アリールチオ」などであり、限定されないが、フェニルオキシを含む。

【0053】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、置換基として、アルキレン基を介して結合したアリール基、例えば、「C₇₋₁₄アラルキル」などであり、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、及びナフチルアルキルがあげられるが、これらに限定されない。ある場合には、アルキレン基が低級アルキレン基（すなわち、C₁₋₄アルキレン基）である。

【0054】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1つ以上のヘテロ原子を含有する芳香族環又は環系（すなわち、2つ以上の隣接原子を共有する2つ以上の縮合環）、すなわち、環骨格中に、窒素、酸素及び硫黄を含むが、これらに限定されない炭素以外の元素を指す。ヘテロアリールが環系である場合、その系中のすべての環は芳香族である。ヘテロアリール基は、5～18個の環員（すなわち、炭素原子及びヘテロ原子を含む、環骨格を構成する原子の数）を有する可能性があるが、本定義は数値範囲が指定されていない「ヘテロアリール」という用語の存在も包含する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、5～10個の環員又は5～7個の環員を有する。ヘテロアリール基は、「5～7員ヘテロアリール」、「5～10員ヘテロアリール」、又は同様の呼称として表すことができる。ヘテロアリール環の例としては、フリル、チエニル、フタラジニル、ピロリ

ル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキニリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソインドリル、及びベンゾチエニルがあげられるが、これらに限定されない。

【0055】

「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリーラルキル」は、アルキレン基を介して置換基として結合したヘテロアリール基である。例としては、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、フリルメチル、チエニルエチル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル及びイミダゾリルアルキルがあげられるが、これらに限定されない。ある場合には、アルキレン基が低級アルキレン基（すなわち、 C_{1-4} アルキレン基）である。

10

【0056】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」は、環系主鎖中に炭素原子のみを含む非芳香族環又は環系を意味する。カルボシクリルが環系である場合、2つ以上の環は、縮合、架橋又はスピロ結合様式で一緒に結合され得る。カルボシクリルは、環系中の少なくとも1つの環が芳香族ではないという条件で、任意の飽和度を有し得る。したがって、カルボシクリルには、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルが含まれる。カルボシクリル基は3～20個の炭素原子を有し得るが、本定義は数値範囲が指定されていない「カルボシクリル」という用語の存在も包含する。カルボシクリル基はまた、3～10個の炭素原子を有する中サイズのカルボシクリルであり得る。カルボシル基はまた、3～6個の炭素原子を有するカルボシクリルであり得る。カーボシクリルグループは、「 C_{3-6} ・カーボシクリル」又はそれに類する名称に指定されることがある。カルボシクリル環の例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,3-ジヒドロ-インデン、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、アダマンチル、及びスピロ[4.4]ノナニルがあげられるが、これらに限定されない。

20

【0057】

「(カルボシクリル)アルキル」は、置換基としてアルキレン基を介して結合したカルボシクリル基、例えば「 C_{4-10} (カルボシクリル)アルキル」などであり、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルイソプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルメチルなどがあげられるが、これらに限定されない。場合によっては、アルキレン基は低級アルキレン基である。

30

【0058】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和したカルボシクリル環又は環系を意味する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルがあげられる。

【0059】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は少なくとも1つの二重結合を有するカルボシクリル環又は環系を手段し、環系中の環が芳香族ではない。例えば、シクロヘキセニルである。

40

【0060】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、環主鎖中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環式環又は環系を意味する。ヘテロシクリルは、縮合、架橋又はスピロ結合様式で一緒に結合され得る。ヘテロシクリルは、環系中の少なくとも1つの環が芳香族ではないという条件で、任意の飽和度を有し得る。ヘテロ原子は、環系中の非芳香族環又は芳香族環のいずれかに存在し得る。ヘテロシクリル基は3～20個の環員（すなわち、炭素原子及びヘテロ原子を含む、環骨格を構成する原子の数）を有し得るが、本定義は数値範囲が指定されていない「ヘテロシクリル」という用語の存在も包含する。ヘテ

50

ロシクリル基はまた、3～10個の環員を有する中サイズのヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基は、3～6個の環員を有するヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基は、「3～6員ヘテロシクリル」又は同様の名称で表すことができる。好ましい6員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は、O、N、又はSのうちの1つ選択され、好ましい5員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は、O、N、又はSのうちの1つ又は2つ選択される。ヘテロシクリル環の例としては、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シノリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキシパニル、チエパニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキサピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキシニル、1,4-ジオキシニル、1,3-オキサチアニル、1,4-オキサチアニル、2H-1,2-オキサジニルの各々。トリオキサニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、1,3-ジオキサソリル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチオラニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジノニル、1,3-オキサチオラニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ1,4-チアジニル、チアモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンズイミダゾリジニル、及びテトラヒドロキノリンがあるが、これらに限定されない。

10

【0061】

「(ヘテロシクリル)アルキル」は、アルキレン基を介して置換基として結合したヘテロシクリル基である。例としては、イミダゾリニルメチル及びインドリニルエチルがあげられるが、これらに限定されない。

20

【0062】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、 $-C(=O)R$ を指し、式中、Rは、本明細書で定義される、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、アリール、5～10員ヘテロアリール、及び5～10員ヘテロシクリルである。非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルがあげられる。

【0063】

「O-カルボキシ」基は、「 $-OC(=O)R$ 」基を指し、ここで、Rは本明細書中で定義されるように、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、アリール、5～10員ヘテロアリール、及び5～10員ヘテロシクリルから選択される。

30

【0064】

「C-カルボキシ」基は、「 $-C(=O)OR$ 」基を指し、ここで、Rは本明細書中で定義されるように、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、アリール、5～10員ヘテロアリール、及び5～10員ヘテロシクリルから選択される。非限定的な例としては、カルボキシル（すなわち、 $-C(=O)OH$ ）があげられる。

【0065】

「シアノ」基は、「 $-CN$ 」基を指す。

40

【0066】

「シアナト」基は、「 $-OCN$ 」基を指す。

【0067】

「イソシアナト」基は、「 $-NCO$ 」基を指す。

【0068】

「チオシアナト」基は、「 $-SCN$ 」基を指す。

【0069】

「イソチオシアナト」基は、「 $-NCS$ 」基を指す。

【0070】

50

「スルフィニル」基は、「 $-S(=O)R$ 」基を指し、ここで、 R は本明細書中で定義されるように、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0071】

「スルホニル」基は、「 $-SO_2R$ 」基を指し、ここで、 R は本明細書中で定義されるように、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0072】

「 S -スルホンアミド」基は、「 $-SO_2NR_AR_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0073】

「 N -スルホンアミド」基は、「 $-N(R_A)SO_2R_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B はそれぞれ独立して、本明細書中で定義されるように、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0074】

「 O -カルバミル」基は「 $-OC(=O)NR_AR_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0075】

「 N -カルバミル」基は、「 $-N(R_A)OC(=O)R_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0076】

「 O -チオカルバミル」基は、「 $-OC(=S)NR_AR_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0077】

「 N -チオカルバミル」基とは、「 $-N(R_A)OC(=S)R_B$ 」基を指し、 R_A 及び R_B はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルから選択されるものである。

【0078】

C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルは、細書中で定義されたとおりである。

【0079】

「 C -アミド」基は、「 $-C(=O)NR_AR_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

【0080】

「 N -アミド」基は、「 $-N(R_A)C(=O)R_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルから選択される。

10

20

30

40

50

0員ヘテロアリール、及び5～10員ヘテロシクリルから選択される。

【0081】

「アミノ」基は、「 $-NR_A R_B$ 」基を指し、ここで、 R_A 及び R_B は、それぞれ独立して、本明細書中で定義されるような、水素、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 カルボシクリル、 C_6-10 アリール、5～10員ヘテロアリール、及び5～10員ヘテロシクリルから選択される。

【0082】

「アミノアルキル」基は、アルキレン基を介して結合したアミノ基を指す。

【0083】

「アルコキシアルキル」基は、アルキレン基を介して連結されたアルコキシ基を指し、例えば、「 C_2-8 アルコキシアルキル」などである。

【0084】

本明細書で使用される場合、置換基は、1つ又は複数の水素原子が別の原子又は基と交換されている非置換親基に由来する。別段の指示がない限り、基が「置換されている」とみなされる場合、

C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、ハロアルキル、(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換された) C_3-C_7 カルボシクリル、(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換された) C_3-C_7 カルボシクリル- C_1-C_6 -アルキル、(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換された)5～10員ヘテロシクリル(ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換された)、5～10員ヘテロシクリル- C_1-C_6 -アルキル、(ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び C_3-C_7 ハロアルコキシで任意に置換された)アリール、(ハロ、アルキルアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシ、5～10員ヘテロアリール(ハロで任意に置換された)アリール C_1-C_6 アルキル、(ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び C_3-C_7 ハロアルコキシで任意に置換された)5～10員ヘテロアリール、

(C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び C_3-C_7 ハロアルコキシで任意に置換された)5～10員ヘテロアリール C_1-C_6 アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシ(C_1-C_6)アルキル(すなわち、エーテル)、(C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び C_3-C_7 ハロアルコキシで任意に置換された)アリールオキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、ハロ(C_1-C_6)アルキル(例えば、 $-CF_3$)、ハロ(C_1-C_6)アルコキシ(例えば、 $-OCF_3$)、 C_1-C_6 アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミノ(C_1-C_6)アルキル、ニトロ、 O -カルバミル、 N -カルバミル、 O -チオカルバミル、 N -チオカルバミル、 C -アミド、 N -アミド、 S -スルホンアミド、 N -スルホンアミド、 C -カルボキシ、 O -カルボキシ、アシル、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、サルフィニル、スルホニル、及び、オキソ(=O)などがあげられる。基が「任意に置換されてた」と記載されている場合、その基は上記の置換基で任意に置換されていることを意味する。

【0085】

いくつかの実施形態において、置換基は、 C_1-C_4 アルキル、アミノ、ヒドロキシ、及びハロゲンから個別かつ独立に選択される1つ以上の置換基で置換されている。

【0086】

ある種のラジカル命名規則は、文脈に応じて、モノラジカルまたはジラジカルのいずれかを含むことができることを理解されたい。例えば、置換基が分子の残りの部分への2つの結合点を必要とする場合、置換基はジラジカルであることが理解される。例えば、2つの結合点を必要とするアルキルとして同定される置換基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH$

10

20

30

40

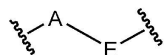
50

2-， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ などのジラジカルを含む。他のラジカル命名規則は、ラジカルが「アルキレン」又は「アルケニレン」などのジラジカルであることを明確に示している。

【0087】

置換基がジラジカルとして描かれている（すなわち、分子の残りの部分への2つの結合点を有する）場合はいつでも、置換基は別段の指示がない限り、任意の方向の配置で結合することができることを理解されたい。したがって、例えば、 $-\text{AE}-$ として示される置換基、又は

【化5】



10

Aが分子の最も左の結合点に結合するように配向している置換基、ならびにAが分子の最も右の結合点に結合している場合を含む。

【0088】

用語「血小板」は、本明細書では血小板を指すために使用される。血小板は、脊椎動物の血液中に存在するミニスール原形質円板として説明することができる。血小板は、血液凝固において役割を果たす。血小板は、ヒト血液供給源又は患者自身の血液を含む任意の供給源に由来し得る。

【0089】

値の範囲が提供される場合、上限及び下限、ならびに範囲の上限と下限との間の各介在値は、実施形態内に包含されることが理解される。

20

【0090】

用語「約」又は「およそ」は、当業者によって決定される特定の値についての許容可能な誤差の範囲内の意味し、これは、部分的には値がどのように測定又は決定されるか、例えば、測定系の限界に依存する。例えば、「約」は、当技術分野の実施に従って、1又は1を超える標準偏差内を意味することができる。あるいは、「約」は、所与の値の20%まで、10%まで、5%まで、及び1%までの範囲を意味し得る。あるいは特に生物学的システム又はプロセスに関して、この用語は1桁以内、5倍以内、及び2倍以内の値を意味することができる。特定の値が本出願及び特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、用語「約」は、その特定の値について許容可能な誤差範囲内を意味すると想定されるべきである。

30

【0091】

本明細書で使用する時、用語「有効量」は、所望の作用を示すのに十分な1つ以上の活性成分の量を意味する。これには、治療効果及び予防効果の両方が含まれる。単独で投与した個々の活性成分についていう場合は、この用語は上記成分のみをさす。組み合わせたものについていう場合はこの用語が活性成分を組み合わせ、順番に、又は一度に投与したかにかかわらず、治療学的効果を示す活性成分の合計量をいう。

【0092】

本明細書に記載される方法及び製剤は、開示される実施形態の化合物の薬学的に許容される塩及び／又は配座異性体、並びに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の代謝産物及び活性代謝産物の使用を含むことが理解される。配座異性体は、配座異性体である構造である。立体配座異性は同じ構造式を有するが、回転する結合の周りの原子の異なる立体配座（配座異性体）を有する分子の現象である。同様に、本明細書に記載の化合物は本明細書に記載の任意の形態（例えば、薬学的に許容される塩、鏡像異性体形態、互変異性体形態など）の化合物を含むことが理解される。

40

【0093】

用語「医薬組成物」は、本明細書に開示される1つ以上の化合物と、希釈剤又は担体などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物は一般に、特定の意図される投与経路に合わせて調整される。

50

【0094】

用語「薬学的に許容される塩」は、それが投与される生物に対して有意な刺激を引き起こさず、化合物の生物学的活性及び特性を抑止しない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態において、塩は、化合物の酸付加塩である。医薬塩は化合物をハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸及びリン酸などの無機酸と反応させることによって得ることができる。医薬塩はまた、化合物を有機酸、例えば脂肪族又は芳香族カルボン酸又はスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得ることができる。医薬塩はまた、化合物を塩基と反応させて、アンモニウム塩、ナトリウム又はカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム又はマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、Tris（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C1-C7アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミンなどの有機塩基の塩、及びアルギニン及びリジンなどのアミノ酸との塩を形成することによって得ることができる。

10

【0095】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の送達を促進する化合物を指す。例えば、限定するものではないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）は対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取り込みを容易にする、一般的に利用される担体である。

20

【0096】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、組成物にバルク、コンシステンシー（consistency）、安定性、結合能、潤滑性、崩壊能などを提供するために、医薬組成物に添加される不活性物質を指す。「希釈剤」は、賦形剤の一種である。

【0097】

本明細書で使用するとき、用語「重量パーセント」は成分を指すとき、成分の重量を、成分を含む組成物の重量で割ったものに100%を乗じたものである。例えば、成分Aの5グラムが成分Bの95グラムに添加されるとき成分Aの重量パーセントは5%である（例えば、 $5\text{ g A} / (5\text{ g A} + 95\text{ g B}) \times 100\%$ ）。

【0098】

低温が血小板生存にどのように影響するかのメカニズムは、完全には理解されていない。血小板に対する低温の影響は複雑であり、形状変化、細胞骨格再編成、活性化、細胞表面タンパク質クラスタリング、及び表面糖タンパク質の炭水化物構造の変化を含むと考えられている。冷蔵貯蔵は、血小板膜の特定のマイクロドメイン上に糖タンパク質-1b（GP1b）受容体をクラスター化させる温度の低下に起因して、血小板寿命を短縮すると考えられている。本出願人は、マクロファージβ2インテグリン及び肝細胞Asheley-Morell受容体によるクラスター化糖タンパク質上の特定の糖化／シアリル化残基の認識が宿主による血小板食作用及び循環からの除去をもたらすことを見出した。出願人は、RhogTPアーゼ活性の変化が血小板膜脂質ラフトアセンブリ及び糖タンパク質組成に影響を及ぼし得ると仮定する。小分子阻害剤によるRhofファミリーGTPアーゼの可逆的標的化は血小板における細胞骨格依存性冷蔵貯蔵病変を予防し、血小板生存の増加をもたらし得る。

30

40

【0099】

血小板生存及び／又は質、輸血、ならびに関連する問題に有用な組成物及び方法が、本明細書に開示される。一態様では、血小板貯蔵又は治療のための組成物が記載される。

【0100】

本明細書に記載の活性剤は、好ましい実施形態の範囲内でもある塩を形成することができる。本明細書中の活性薬剤の化合物への言及は別段の指示がない限り、その塩への言及を含むと理解される。

【実施例】

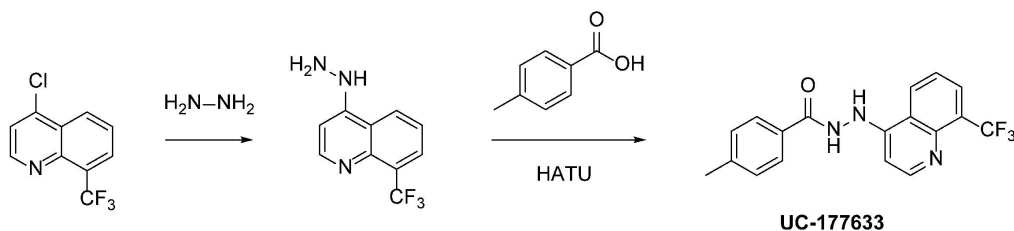
50

【0101】

UC-177633の合成

UC-177633を以下のスキームに従って合成した。

【化6】



10

【0102】

UC-177633を2段階で合成した：

【0103】

工程1： 4-クロロ-8-(トリフルオロメチル)キノロンを、5モル%のPD[P(オートル)3]2、CyPF-tBu、ヒドロキシナトリウム、ジオキサン中の2当量のヒドラジンと100℃で8時間反応させて、4-ヒドラジン-8-(トリフルオロメチル)キノリンを生成した。

【0104】

工程2：得られた4-ヒドラジンイル-8-(トリフルオロメチル)キノロンを、等量の4-メチル安息香酸と、0.1mmolの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ェート)と、DMRと、0℃で1時間反応させ、室温で一晩放置した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、混合物を5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を結晶化し、UC-177633を得た。

20

【0105】

表1に列挙されるさらなる化合物は、同様の一連の工程に従って合成され、構造の変化はカップリング工程で添加されるキノリン出発物質又は芳香族／ヘテロ芳香族化合物の変異体を利用することによって提供される。当業者は、類似の合成スキームを用いて類似の化合物を合成できることを認識するであろう。当業者は、本実施形態の化合物が他の合成スキームを用いて合成され得ることを認識するであろう。

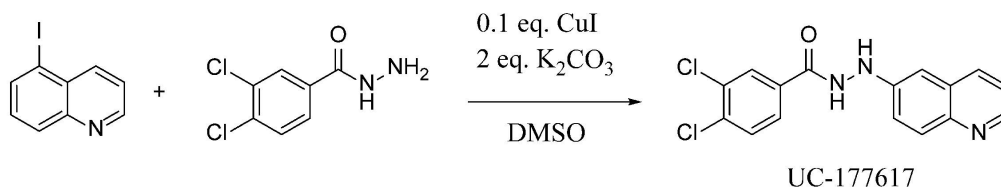
30

【0106】

UC-177617の合成

UC-177617を以下のスキームに従って合成した。

【化7】



40

【0107】

4-ヨードキノリンを1.5当量の3,4-ジクロロベンゾヒドラジドに加えた。反応混合物は、60℃で20～30時間、DMSO中の0.1当量のCuI、0.2当量の炭酸カリウムとのCuI触媒反応を受けた。得られた生成物は、約70%の効率でUC-177617を生じた。

【0108】

表1に列挙されるさらなる化合物は、構造の変形がある場合、同様の一連の工程に従っ

50

て合成され得る。当業者は、類似の合成スキームを用いて類似の化合物を合成できることを認識するであろう。当業者は、本実施形態の化合物が他の合成スキームを用いて合成され得ることを認識するであろう。

【0109】

コラーゲン誘導血小板凝集の阻害

洗浄血小板の血小板形状変化を、アゴニストの添加後に、アグリゴメーター及び光透過率の減少を用いてモニターした（Huzoorら、1993）。この分析の目的のために、コラーゲンをアゴニストとして使用した。簡単に説明すると、洗浄したヒト血小板懸濁液を、Lumi-Aggregometer（Chrono-Log Corporation）中、900rpmで攪拌しながら37℃でインキュベートし、続いて、対照ビヒクルとしてジメチルスルホキシド（DMSO）、又はDMSOに溶解した様々な化合物を添加した。試料をそれぞれの化合物と共に2分間インキュベートした後、コラーゲン（1～4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を添加することによって血小板凝集を誘導し、誘導後6分で相対凝集値を読み取った。各化合物の用量応答を導出した。これらのデータを用いて、50%凝集が達成されるIC₅₀濃度を決定した。これらの実験の結果を表1に示す。

10

20

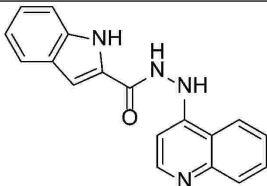
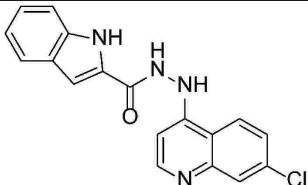
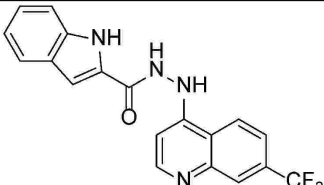
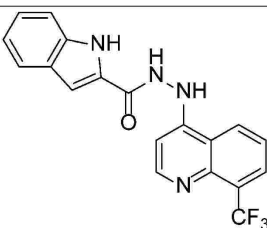
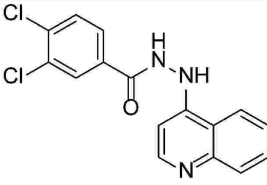
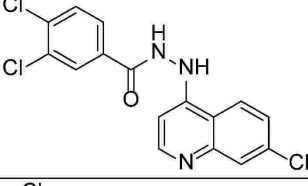
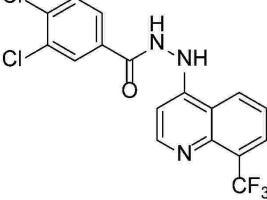
30

40

50

【表 1】

表 1：選択された血小板凝集阻害剤の I C₅₀ 値。

化合物番号	構造	I C ₅₀
UC-177626		10. 1 μM
UC-177629		2. 3 μM
UC-177627		4. 3 μM
UC-177628		5. 8 μM
UC-177617		16. 2 μM
UC-177619		1. 4 μM
UC-177618		1. 5 μM

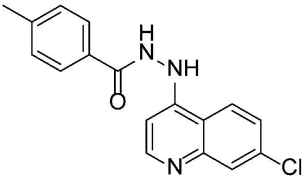
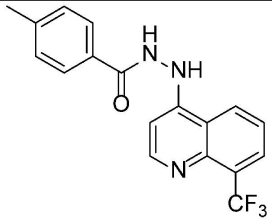
10

20

30

40

50

UC-177634		6.7 μ M
UC-177633		2.3 μ M

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4706(2006.01)	A 6 1 K	31/4706	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	35/19 (2015.01)	A 6 1 K	35/19	

アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 2 4 9、シンシナティ ウェラー ロード 8 5 8 9 プレートフ
ューズ、インコーポレイテッド内

審査官 宮田 透

(56)参考文献

特開昭 4 9 - 0 4 7 5 3 0 (J P, A)

特表 2 0 0 8 - 5 3 5 7 9 0 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 4 2 3 7 (W O, A 2)

国際公開第 2 0 1 6 / 2 0 4 8 0 9 (W O, A 1)

特表 2 0 2 3 - 5 1 1 0 7 9 (J P, A)

Luciana M. R. Antinarelli et al., 4-Aminoquinoline Derivatives as Potential Antileishmanial Agents, Chem Biol Drug Des, 2015年, 86, 704-714, DOI: 10.1111/cbdd.12540

A. MONGE et al., New 5-Hydroxy-2-indolecarbohydrazides as Platelet Aggregation Inhibitors in Ethylene Glycol, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1978年, 67(7), 1025-1027

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D、A 6 1 K、A 6 1 P、A 0 1 N

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