

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-501130

(P2019-501130A)

(43) 公表日 平成31年1月17日 (2019.1.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 H 17/02 (2006.01)</b>	C 0 7 H 17/02 C S P	4 C 0 5 7
<b>A 6 1 K 31/7056 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7056	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/7072 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7072	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
<b>A 6 1 P 7/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-526565 (P2018-526565)  
 (86) (22) 出願日 平成28年11月30日 (2016.11.30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年5月21日 (2018.5.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/064189  
 (87) 国際公開番号 W02017/095904  
 (87) 国際公開日 平成29年6月8日 (2017.6.8)  
 (31) 優先権主張番号 62/262, 155  
 (32) 優先日 平成27年12月2日 (2015.12.2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

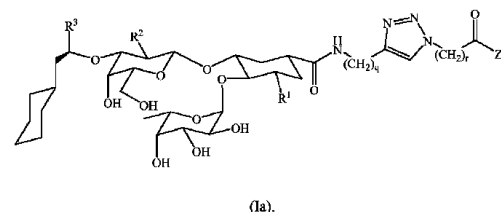
(71) 出願人 506167421  
 グリコミメティクス、 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 メリーランド 20850, ロックビル, メディカル センター ドライブ 9708  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 アーンスト, ビート  
 スイス国 ツューハー 4312 マクデン, ホーエンヴェーク 1

最終頁に続く

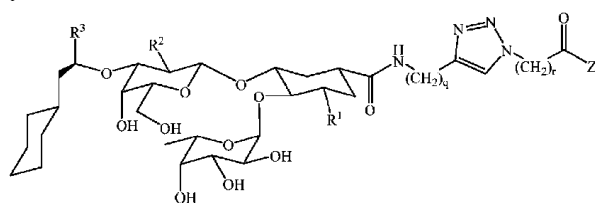
(54) 【発明の名称】 トリアゾールリンカーを有するヘテロ二官能性の汎セレクトイン拮抗剤

## (57) 【要約】

セレクトインの結合が介在する試験管内及び生体内の過程を調節するための化合物、組成物及び方法。たとえば、E - セレクトイン及びP - セレクトイン双方を阻害するヘテロ二官能性の化合物が記載され、その際、セレクトインが介在する機能を調節する (たとえば、阻害するまたは向上させる) セレクトイン調節物質は、BASA (ベンジルアミノスルホン酸) と呼ばれるクラスの化合物のメンバーに連結される特定の糖模倣体を含む。該化合物は、置換基がクレームで定義されているとおりである式 (1a) のものである。



(1a).



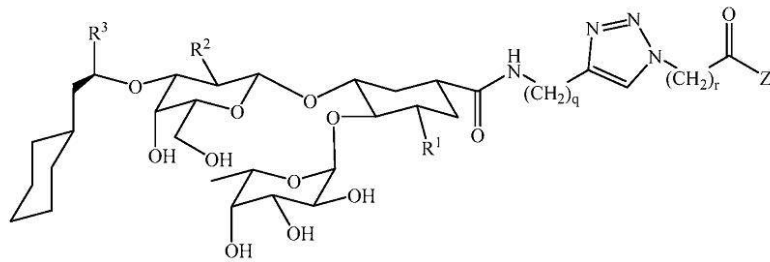
(1a).

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I a) :

## 【化 6 8】



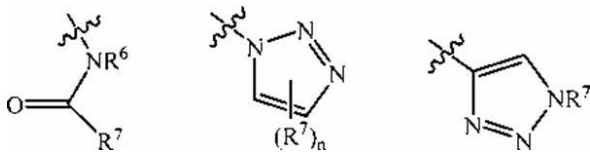
10

(I a)

の化合物及びその薬学上許容できる塩から選択される化合物であって、  
式中、

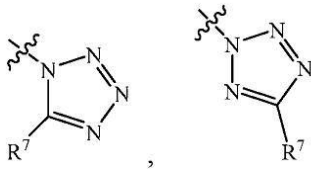
R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>4</sub> - 16 シクロアルキルアルキル

## 【化 6 9 - 1】



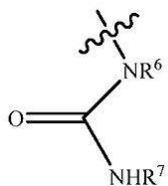
20

## 【化 6 9 - 2】



及び

## 【化 7 0】



30

の基から選択され、

R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>4</sub> - 16 シクロアルキルアルキル、- OH、- OX<sup>1</sup>、ハロ、- NH<sub>2</sub>、- OC(=O)X<sup>1</sup>、- NHC(=O)X<sup>1</sup>、及び - NHC(=O)NHX<sup>1</sup> の基から選択され、その際、X<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>4</sub> - 16 シクロアルキルアルキル、C<sub>2</sub> - 12 ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - 18 アリール、及び C<sub>1</sub> - 13 ヘテロアリールの基から選択され；

40

R<sup>3</sup> は - CN、- CH<sub>2</sub>CN、及び - C(=O)X<sup>2</sup> の基から選択され、その際、X<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、- OY<sup>2</sup>、- NHOH、- NHOCH<sub>3</sub>、- NHCN、及び - NY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup> の基から選択され、同一であってもよくまたは異なってもよい Y<sup>2</sup> 及び Y<sup>3</sup> は独立して H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、及び C<sub>4</sub> - 16 シクロアルキルアルキルの基から選択され、Y<sup>2</sup> 及び Y<sup>3</sup> は一緒に結合して環を形成してもよく；

R<sup>6</sup> は H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>4</sub> - 16 シ

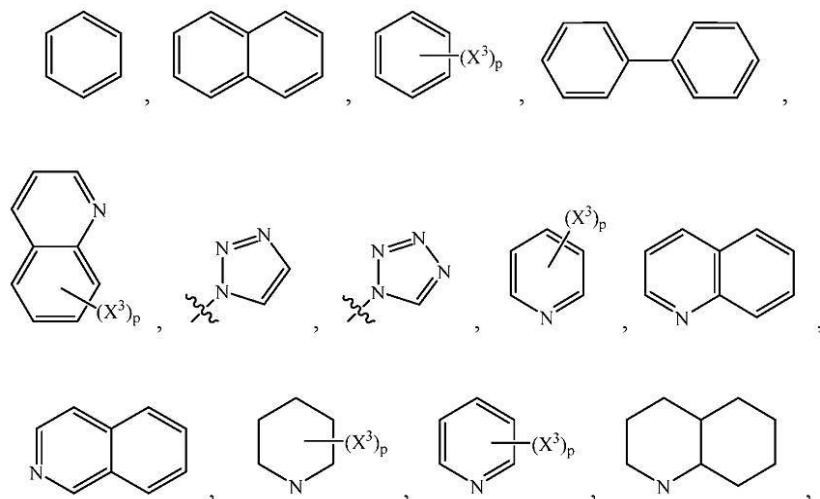
50

クロアルキルアルキル、及び  $-C(=O)R^7$  の基から選択され；

各  $R^7$  は独立して  $H$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$

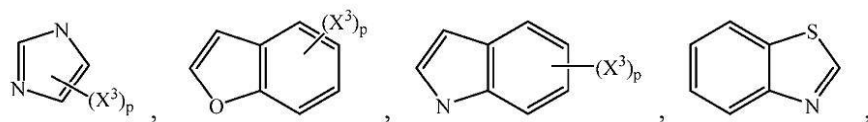
シクロアルキルアルキル、

【化 7 1】



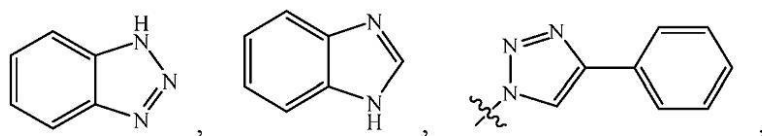
10

【化 7 2】



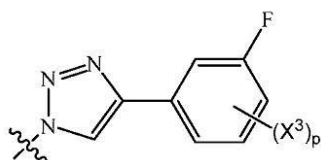
20

【化 7 3】



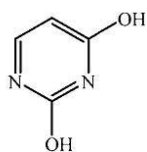
30

【化 7 4】



及び

【化 7 5】



の基

から選択され、その際、各  $X^3$  は独立して  $H$ 、 $-OH$ 、 $C_1$ 、 $F$ 、 $N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{6-14}$  アリール、 $-OC_{1-8}$  アルキル、 $-OC_{2-8}$  アルケニル、 $-OC_{2-8}$  アルキニル、及び  $-OC_{6-14}$

50

<sup>4</sup> アリールの基から選択され、その際、上記環状化合物のいずれかが C<sub>1</sub> - F、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>6</sub> - 14 アリール、及び - OY<sup>4</sup> の基から独立して選択される 1 ~ 3 の基によって置換されてもよく、Y<sup>4</sup> は H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、及び C<sub>6</sub> - 14 アリールの基から選択され；

n は 0 から 2 までの整数から選択され；

p は 0 から 3 までの整数から選択され；

q は 1 から 10 までの整数から選択され；

r は 1 から 10 までの整数から選択され；

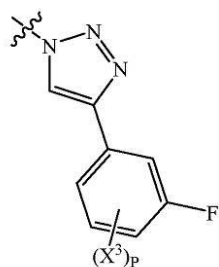
Z は B A S A 基から選択される、前記化合物。

10

【請求項 2】

R<sup>1</sup> が、メチル、エチル、及び

【化 7 6】



20

の基から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> がメチルである請求項 1 または 2 に記載の化合物。

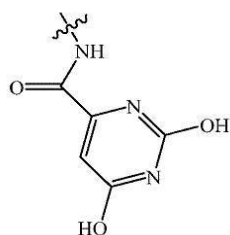
【請求項 4】

R<sup>1</sup> がエチルである請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が

【化 7 7】



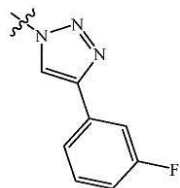
30

である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>1</sup> が

【化 7 8】



40

である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>2</sup> が、- OC(=O)X<sup>1</sup>、- NHC(=O)X<sup>1</sup> 及び - NHC(=O)NHX<sup>1</sup> の基から選択され、X<sup>1</sup> が C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 12 ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - 18 アリ

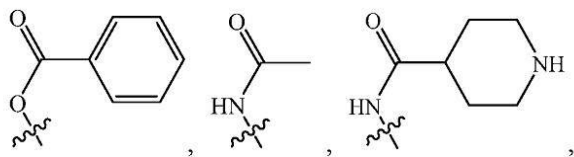
50

ール，及び  $C_{1-13}$  ヘテロアリールから選択される先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

$R^2$  が、

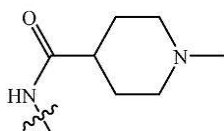
【化 79】



10

及び

【化 80】

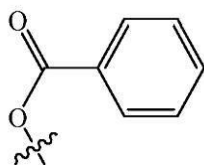


から選択される先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

$R^2$  が、

【化 81】



20

である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

30

$R^3$  が、 $-C(=O)X^2$  基から選択され、その際、 $X^2$  が  $-OY^2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、及び  $-NY^2Y^3$  の基から選択され、同一であっても異なってもよい  $Y^2$  及び  $Y^3$  は独立して H 及び  $C_{1-8}$  アルキルから選択され、 $Y^2$  及び  $Y^3$  は一緒に結合して環を形成してもよい、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

$R^3$  が  $-C(=O)OH$  である請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^6$  が H である先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

$q$  が 2 から 4 までの整数から選択される先行請求項のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 14】

$q$  が 3 である請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

$r$  が 2 である先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

$r$  が 3 である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

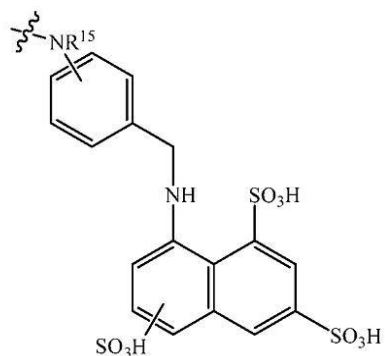
$r$  が 4 である請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

$Z$  が、

50

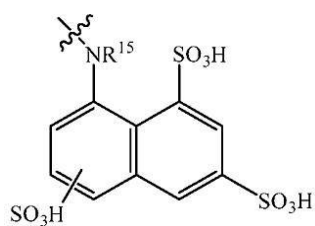
## 【化 8 2】



10

及び

## 【化 8 3】



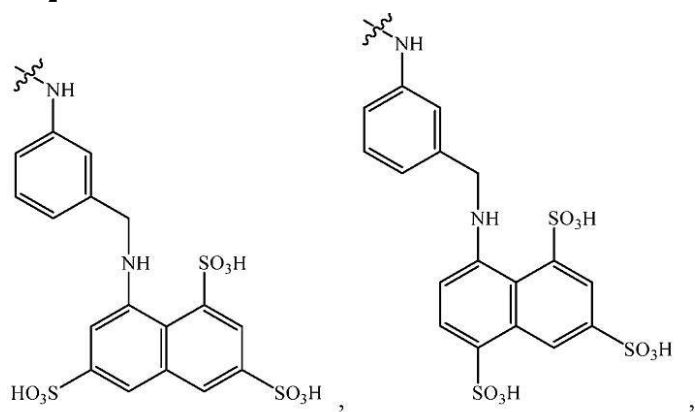
20

から選択され、式中、 $R^{15}$  が、 $H$ 、 $C_1 - 8$  アルキル、 $-C(=O)X^5$ 、及び  $-C(=O)NHX^5$  の基から選択され、その際、 $X^5$  は、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_2 - 8$  アルケニル、 $C_2 - 8$  アルキニル、 $C_6 - 18$  アリール、及び  $C_1 - 13$  ヘテロアリールの基から選択される先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 19】

Z が、

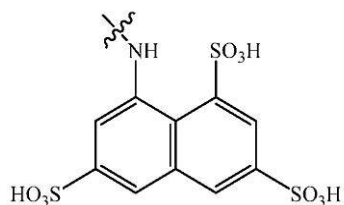
## 【化 8 4】



30

40

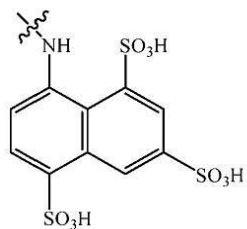
## 【化 8 5】



及び

50

## 【化 8 6】



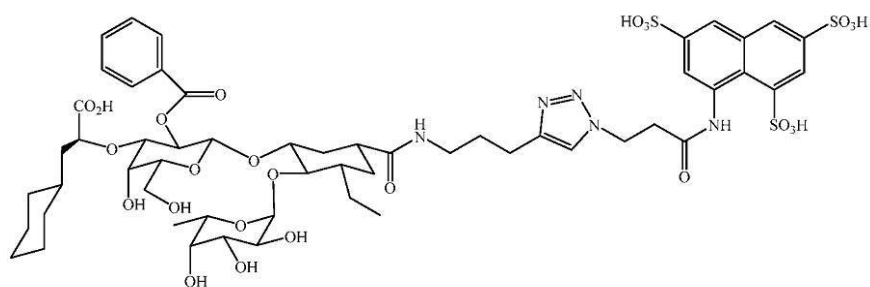
から選択される請求項 17 に記載の化合物。

10

## 【請求項 20】

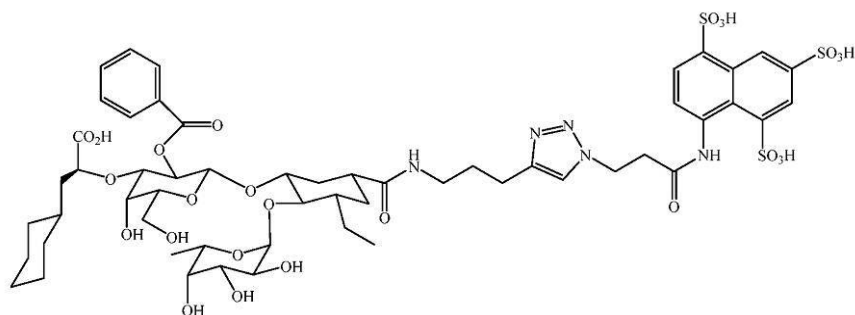
前記化合物が、

## 【化 8 7】



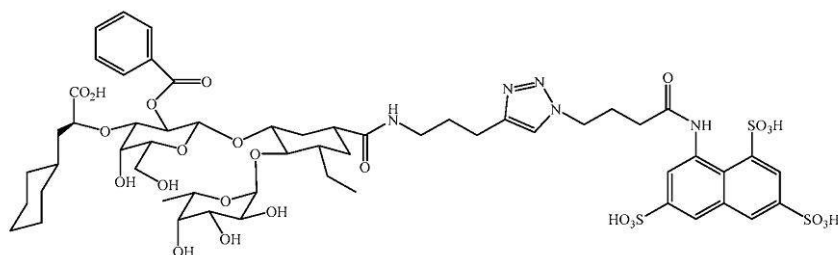
20

## 【化 8 8】



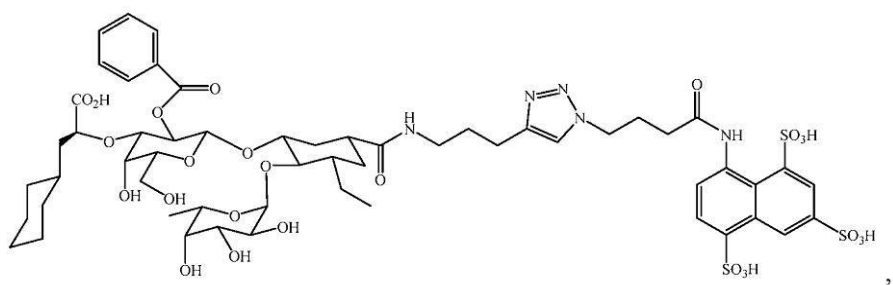
30

## 【化 8 9】



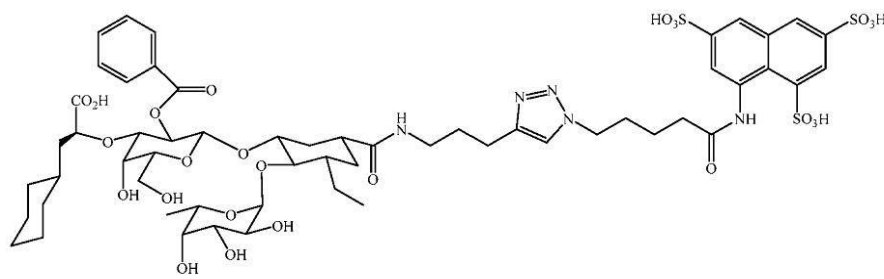
40

## 【化 9 0】



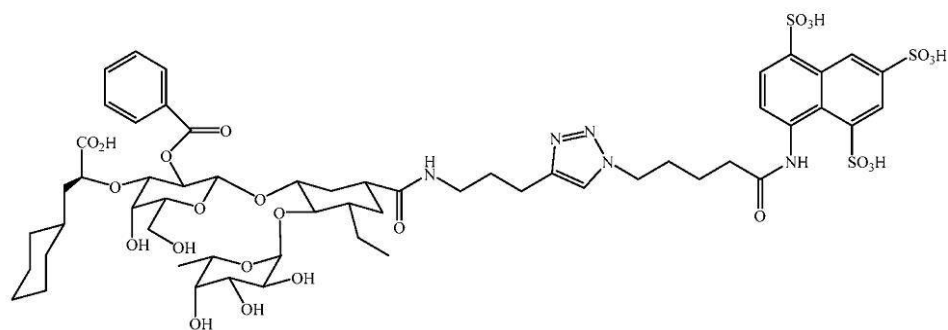
10

## 【化 9 1】



20

## 【化 9 2】



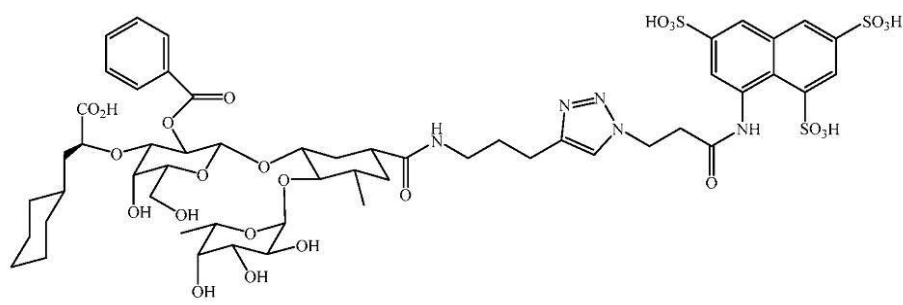
30

から選択される請求項 1 に記載の化合物及び薬学上許容できるそれらの塩。

## 【請求項 2 1】

前記化合物が、

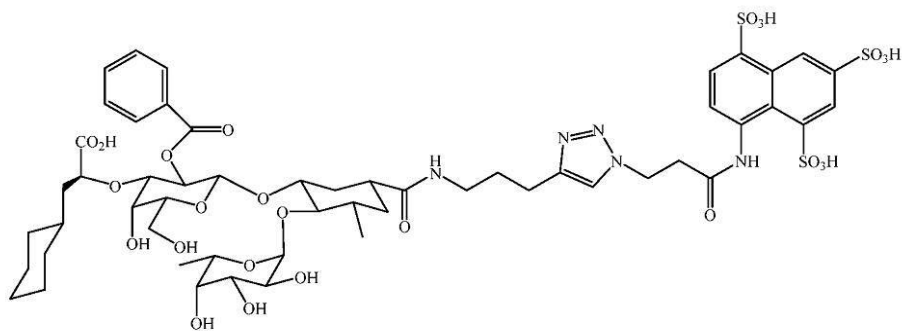
## 【化 9 3】



40

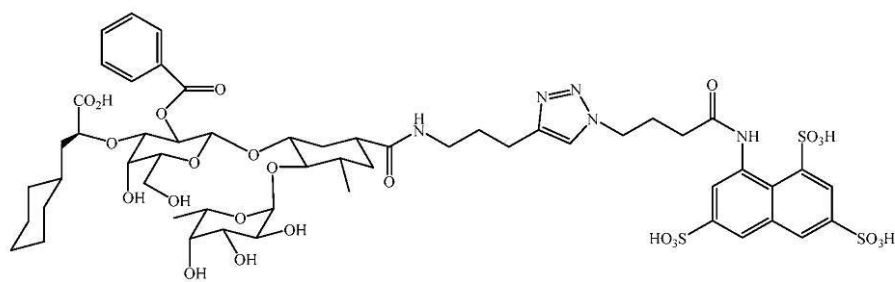


## 【化 9 4】

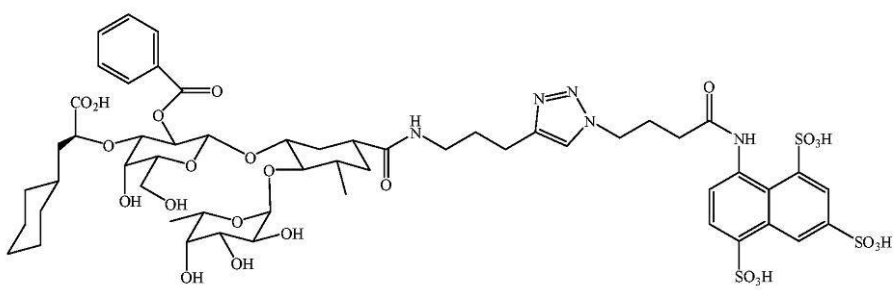


10

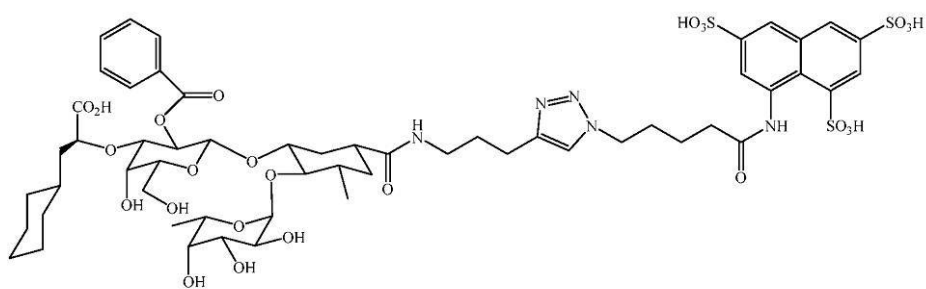
## 【化 9 5】



20

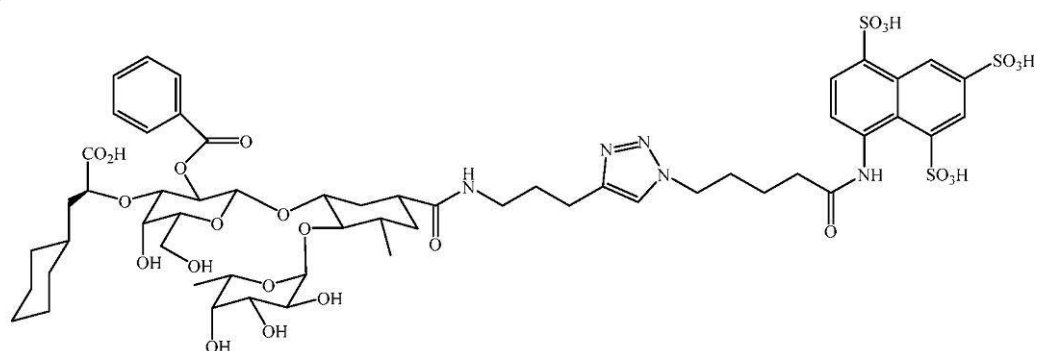


30



40

## 【化 9 6】



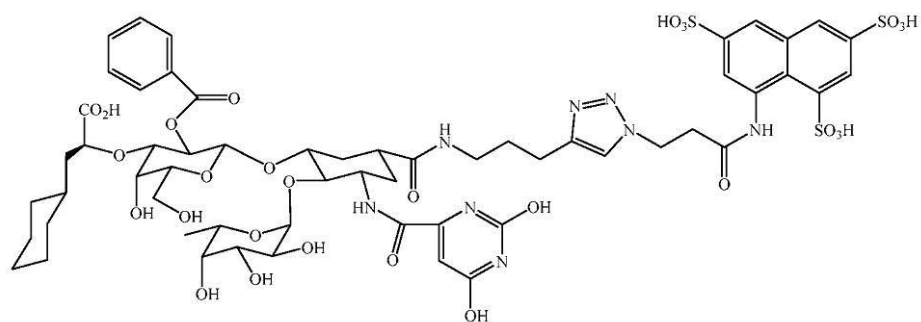
50

から選択される請求項 1 に記載の化合物及び薬学上許容できるそれらの塩。

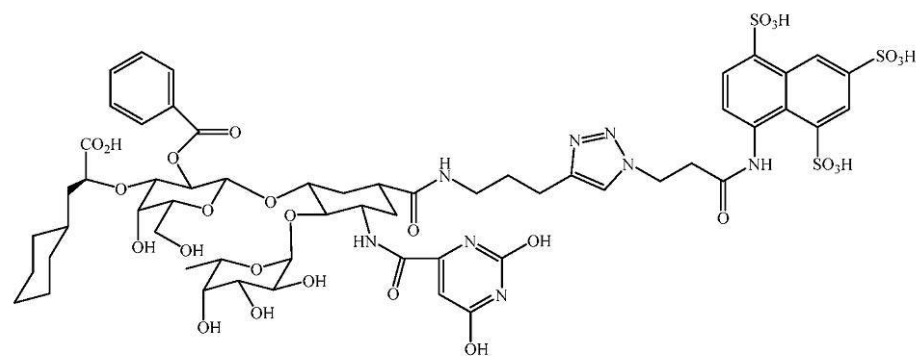
【請求項 2 2】

前記化合物が、

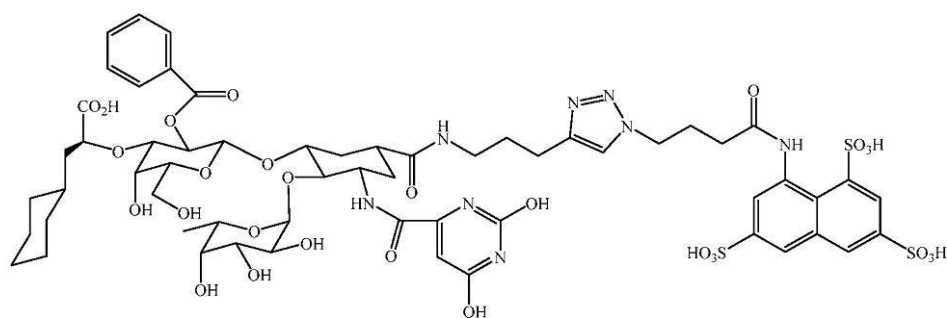
【化 9 7】



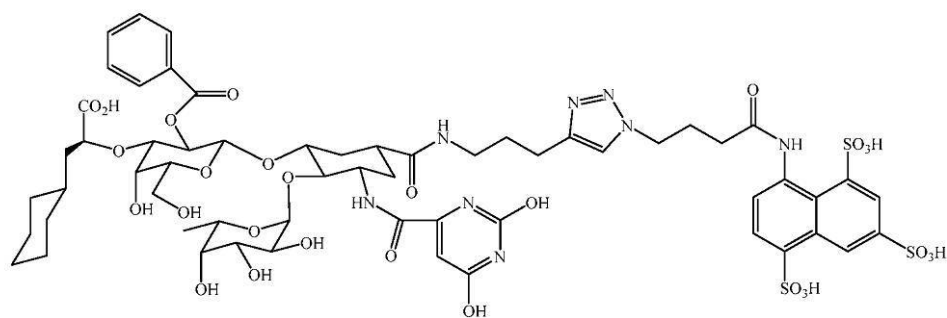
10



20

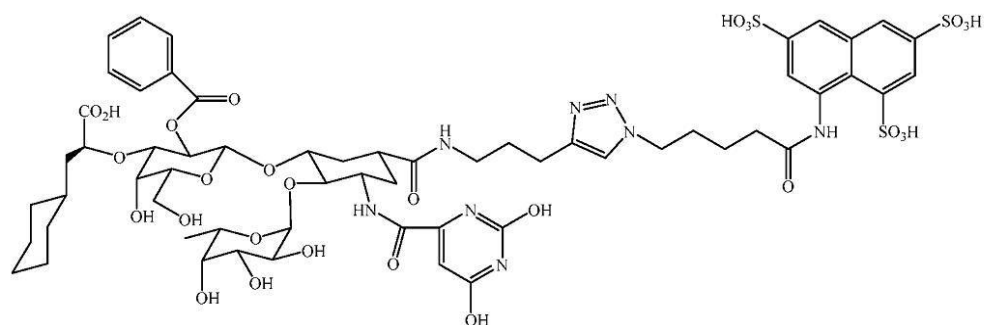


30



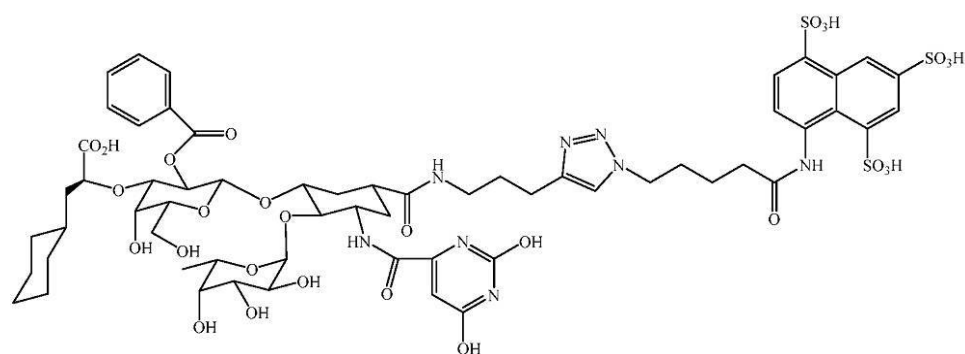
40

## 【化 9 8】



10

## 【化 9 9】



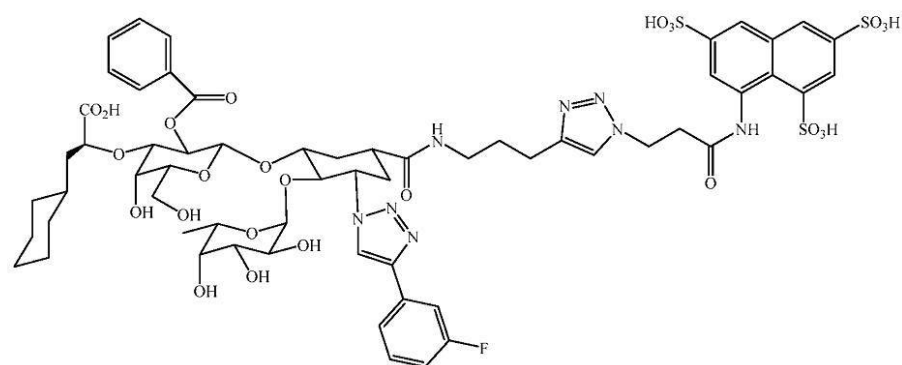
20

から選択される請求項 1 に記載の化合物及び薬学上許容できるそれらの塩。

## 【請求項 2 3】

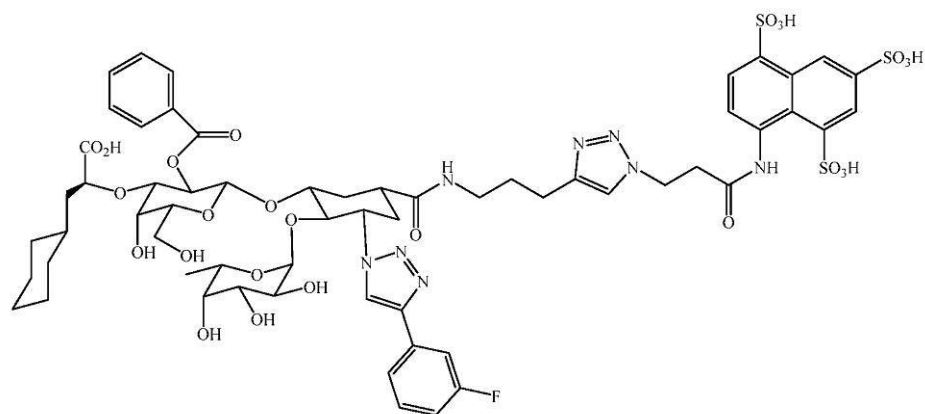
前記化合物が、

## 【化 1 0 0】

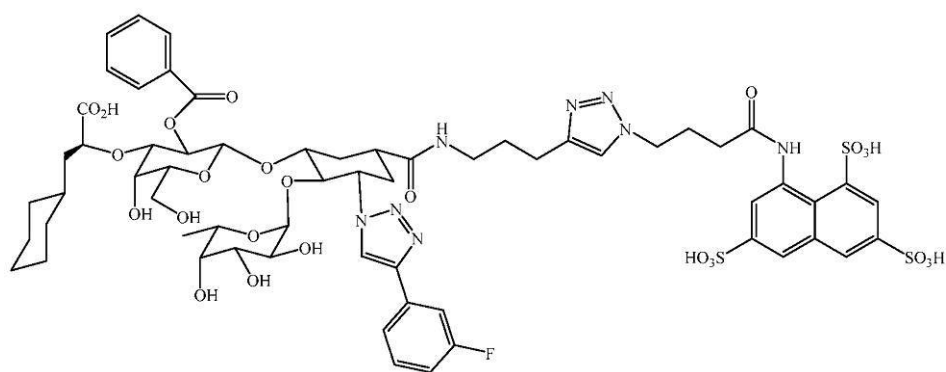


30

## 【化 1 0 1】

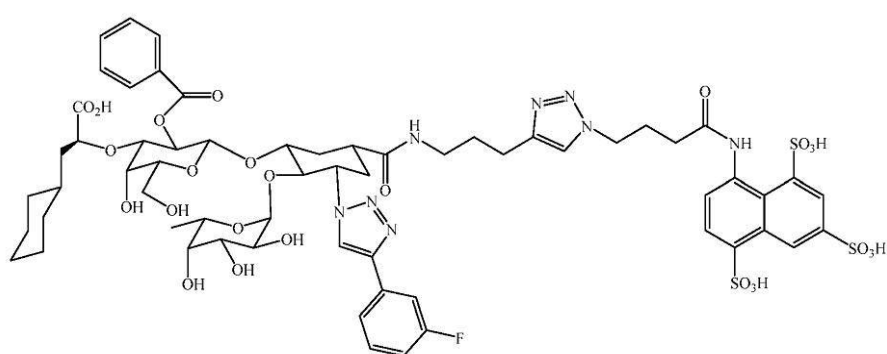


10



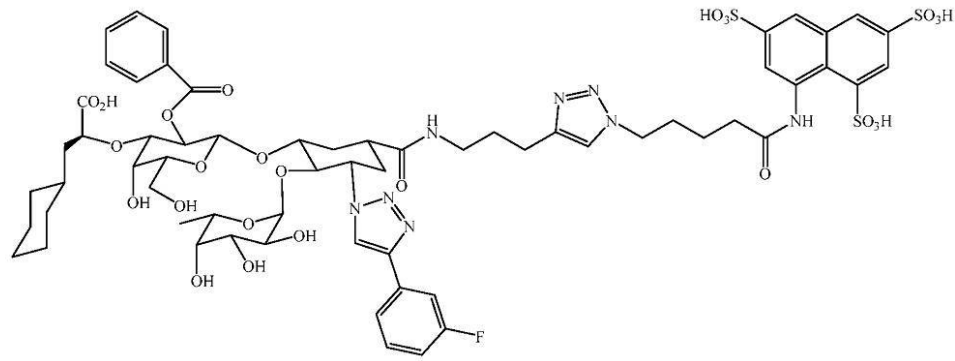
20

## 【化 1 0 2】

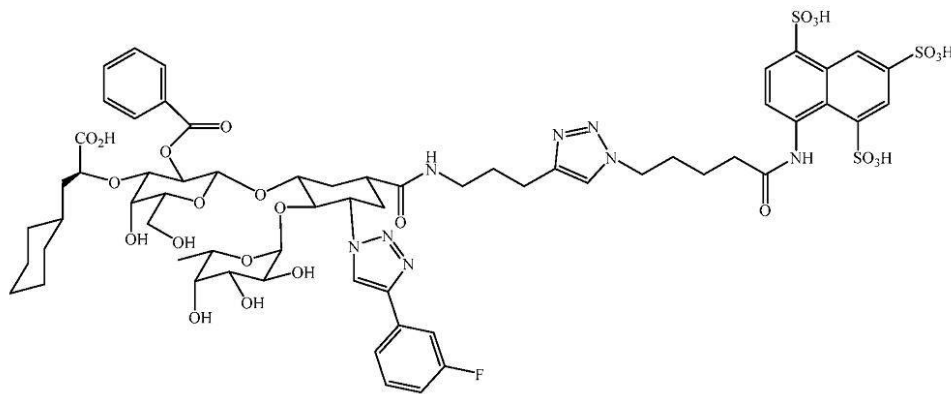


30

## 【化 1 0 3】



10



20

から選択される請求項 1 に記載の化合物及び薬学上許容できるそれらの塩。

## 【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

セレクチンが介在する機能を調節する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

30

## 【請求項 2 6】

前記セレクチンが介在する機能が、セレクチンが介在する細胞間接着である請求項 2 5 に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

前記セレクチンが介在する機能が阻害される請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

## 【請求項 2 8】

セレクチンを発現している細胞を接触させてセレクチンの機能を調節する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

40

## 【請求項 2 9】

過剰なセレクチンが介在する機能に関連する状態の発生を抑制する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 3 0】

移植された組織の拒絶を抑制する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 3 1】

50

鎌形赤血球疾患またはそれに関連する合併症を治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 2】

血管閉塞クリーゼを治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 3】

移植片対宿主病またはそれに関連する合併症を治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 3 4】

類洞閉塞症候群またはそれに関連する合併症を治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 5】

血液の癌またはそれに関連する合併症を治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 6】

前記血液の癌が、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、及び多発性骨髄腫から選択される請求項 3 5 に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

てんかんを治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意で追加の薬学上許容できる成分とを投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2015年12月2日に出版された米国仮特許出願62/262,155の利益及びその優先権を主張する。前述の出願はその全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

30

【0002】

技術分野

セレクトイン結合が介在する試験管内及び生体内での過程を調節するための化合物、組成物及び方法が本明細書に記載されている。たとえば、セレクトイン調節物質及びその使用が記載され、その際、セレクトイン調節物質は、トリアゾールリンカーを介してBASA（ベンジルアミノスルホン酸）と呼ばれるクラスの化合物のメンバーに連結される糖模倣体を含む。

40

【背景技術】

【0003】

組織が感染するまたは損傷されると、炎症過程によって白血球及び他の免疫系成分が炎症及び損傷の部位に向けられる。この過程の範囲内で、白血球は微生物の貪食及び消化にて役割を担う。従って、感染した組織または損傷された組織への白血球の動員は効果的な免疫防御を開始するのに重要である。

【0004】

セレクトインは、内皮細胞への白血球の結合に介在するのに重要である構造的に類似する細胞表面受容体の一群である。これらのタンパク質は1型膜タンパク質であり、アミノ末端のレクチンドメインと表皮増殖因子（EGF）様ドメインと様々な数の補体受容体関連

50

の反復と疎水性ドメイン貫通領域と細胞質ドメインとで構成される。結合相互作用は、セレクチンのレクチンドメインと種々の糖質リガンドの接触が介在すると思われる。

【 0 0 0 5 】

3種の既知のセレクチン：E - セレクチン、P - セレクチン及びL - セレクチンがある。E - セレクチンは、活性化された内皮細胞の表面で見いだされ、特定の白血球（単球及び好中球）の表面上で糖タンパク質または糖脂質として提示される糖質シアリル・ルイス<sup>x</sup>（S L e<sup>x</sup>）に結合し、周囲の組織が感染又は損傷を受けている領域でこれらの細胞が毛細血管壁に接着するのに役立つ。E - セレクチンはまた、多数の腫瘍細胞で発現されているシリアル・ルイス<sup>a</sup>（S L e<sup>a</sup>）にも結合する。P - セレクチンは、炎症を起こした内皮及び血小板で発現され、S L e<sup>x</sup>及びS L e<sup>a</sup>も認識するが、硫酸化チロシンと相互作用する第2の部位も含有する。E - セレクチン及びP - セレクチンの発現は、組織が感染または損傷を受けている毛細血管に隣接する場合、一般に上昇する。L - セレクチンは白血球上で発現される。セレクチンが介在する細胞間接着及び血管新生の間での新しい毛細血管の形成は、セレクチンが介在する機能の例である。

10

【 0 0 0 6 】

セレクチンが介在する機能の調節物質には、P S G L - 1タンパク質（及びそのさらに小さなペプチド断片）、フコイダン、グリシリジン（及び誘導体）、抗セレクチン抗体、硫酸化ラクトース誘導体、ヘパリン及びヘパリン断片、硫酸化ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、硫酸化デキストラン、スルファチド、及び特定の糖模倣性化合物（たとえば、U S R E 4 4 , 7 7 8を参照のこと）が挙げられる。糖模倣体はほとんど、不十分な活性、毒性、特異性の欠如、乏しいA D M E特性及び/または物質の利用性のせいで、薬剤開発には好適ではないことが示されている。

20

【 0 0 0 7 】

セレクチンが介在する細胞接着は、感染との闘い及び異物の破壊に必要とされるが、細胞接着が望ましくないまたは過剰であって修復の代わりに組織の損傷を生じる状況がある。たとえば、白血球の異常な接着が関与する病態には、自己免疫性及び炎症性の疾患、ショック、及び再灌流傷害が挙げられる。異常な細胞接着は移植及び移植片拒絶でも役割を担ってもよい。加えて、一部の循環している癌細胞は炎症メカニズムを利用して活性化内皮に結合すると思われる。これらの状況では、セレクチンが介在する細胞間接着の調節が望ましくてもよい。

30

従って当該技術には、調節物質、たとえば、セレクチンが介在する機能の阻害剤、たとえば、セレクチン依存性の細胞接着の阻害剤を特定するニーズ、及びそのような化合物を用いて過剰なセレクチン活性に関する状態を抑制する方法を開発するニーズがある。本開示はこれらのニーズの1以上を成就してもよく、及び/または他の利点を提供してもよい。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国再発行特許発明第 4 4 , 7 7 8 号明細書

【 発明の概要 】

40

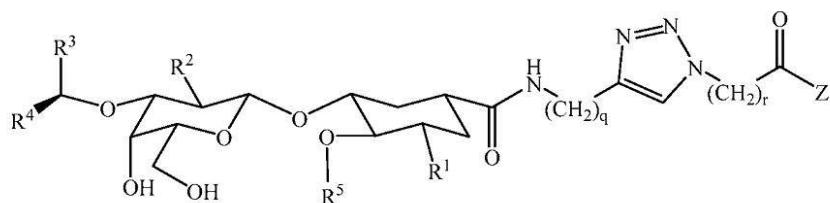
【 0 0 0 9 】

手短に言えば、セレクチンが介在する過程を調節する化合物、組成物及び方法が開示される。化合物はB A S Aと呼ばれるクラスの化合物のメンバーにトリアゾールリンカーを介して連結される糖模倣体を含む。化合物は少なくとも1つの薬学上許容できる成分と組み合わせられて医薬組成物を形成してもよい。化合物または組成物は、たとえば、セレクチンが介在する細胞間接着を阻害することのような、セレクチンが介在する機能を調節する（たとえば、抑制するまたは向上させる）方法で使用されてもよい。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態では、式（ I ）：

## 【化 1】



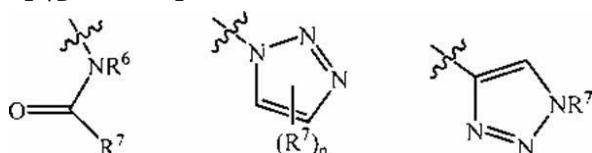
## ( I )

のセレクチン調節物質、そのプロドラッグ、前述のいずれかの薬学上許容できる塩が開示され、

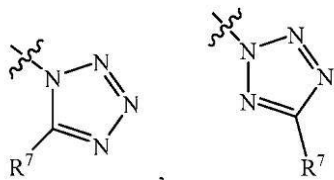
式中、

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

## 【化 2 - 1】

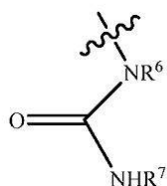


## 【化 2 - 2】



及び

## 【化 3】



の基から選択され、

$R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、 $-OH$ 、 $-OX^1$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-OC(=O)X^1$ 、 $-NHC(=O)X^1$ 、及び  $-NHC(=O)NHX^1$  の基から選択され、その際、 $X^1$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、 $C_{2-12}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-18}$  アリール、及び  $C_{1-13}$  ヘテロアリールの基から選択され；

$R^3$  は  $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、及び  $-C(=O)X^2$  の基から選択され、その際、 $X^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $-OY^2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCN$ 、及び  $-NY^2Y^3$  の基から選択され、同一であってもよくまたは異なってもよい  $Y^2$  及び  $Y^3$  は独立して H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、及び  $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキルの基から選択され、 $Y^2$  及び  $Y^3$  は一緒に結合して環を形成してもよく；

$R^4$  は、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、及び  $C_{6-18}$  アリールの基から選択され；

$R^5$  は、H、マンノース、アラビノース、ガラクトース、ポリオール、

10

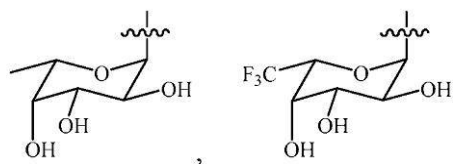
20

30

40

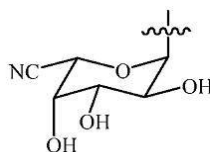


## 【化 4】



及び

## 【化 5】



10

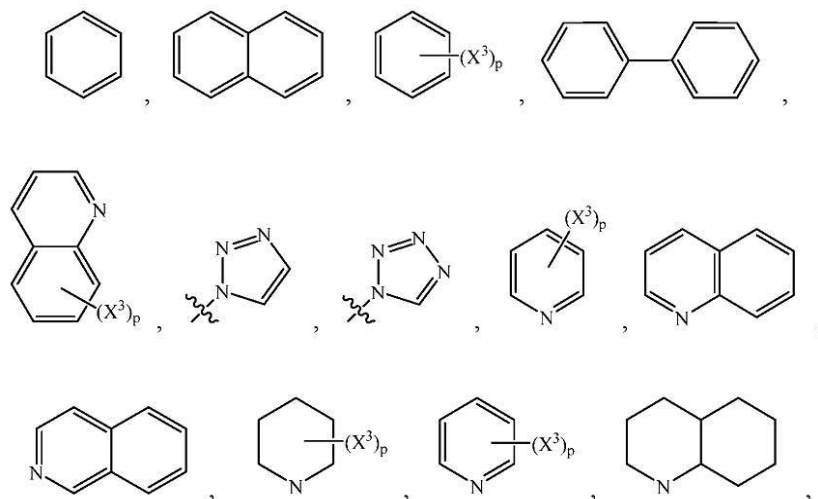
から選択され；

$R^6$  は H、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_2 - 8$  アルケニル、 $C_2 - 8$  アルキニル、 $C_4 - 16$  シクロアルキルアルキル、及び  $-C(=O)R^7$  の基から選択され；

各  $R^7$  は独立して H、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_2 - 8$  アルケニル、 $C_2 - 8$  アルキニル、 $C_4 - 16$  シクロアルキルアルキル、

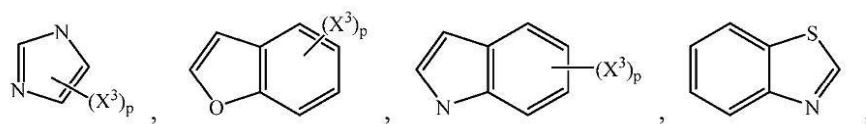
20

## 【化 6】



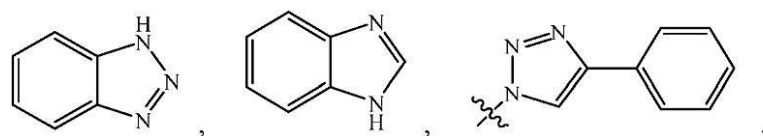
30

## 【化 7】

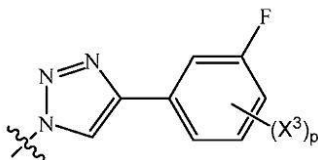


40

## 【化 8】

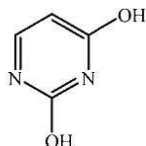


## 【化 9】



及び

## 【化 10】



10

の基

から選択され、その際、各  $X^3$  は独立して  $H$ 、 $-OH$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{6-14}$  アリール、 $-OC_{1-8}$  アルキル、 $-OC_{2-8}$  アルケニル、 $-OC_{2-8}$  アルキニル、及び  $-OC_{6-14}$  アリールの基から選択され、その際、上記環状化合物のいずれかが  $Cl$ 、 $F$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{6-14}$  アリール、及び  $-OY^4$  の基から独立して選択される 1 ~ 3 の基によって置換されてもよく、 $Y^4$  は  $H$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、及び  $C_{6-14}$  アリールの基から選択され；

20

$n$  は 0 から 2 までの整数から選択され；

$p$  は 0 から 3 までの整数から選択され；

$q$  は 1 から 10 までの整数から選択され；

$r$  は 1 から 10 までの整数から選択され；

$Z$  は  $BASA$  基から選択される。

## 【0011】

本明細書で使用されるとき、「式 (I) の化合物」には、式 (I) のセレクトイン調節物質、式 (I) のセレクトイン調節物質の薬学上許容できる塩、式 (I) のセレクトイン調節物質のプロドラッグ、及び式 (I) のセレクトイン調節物質のプロドラッグの薬学上許容できる塩が含まれる。

30

## 【0012】

一部の実施形態では、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物と、任意で少なくとも 1 つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物が提示される。

## 【0013】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物及び / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載されている疾患、障害及び状態の少なくとも 1 つを治療するのに使用するための薬物の調製及び / または製造で使用されてもよい。

## 【0014】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも 1 つの式 (I) の化合物及び / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物と任意で少なくとも 1 つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、セレクトインが介在する機能を調節する方法が開示される。一部の実施形態では、セレクトインが介在する機能が高められる。一部の実施形態では、セレクトインが介在する機能が抑制される。

40

## 【0015】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも 1 つの式 (I) の化合物及び / または少なくとも 1 つの式 (I) の化合物と任意で少なくとも 1 つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、セレクトインを発現している細胞を接触させてセレクトインの機能を調節する（たとえば、刺激するまたは抑制する）

50

方法が開示される。

【0016】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、過剰なセレクチンが介在する機能に関連する状態の発生を阻害する方法が開示される。一部の実施形態では、セレクチンが介在する機能はセレクチンが介在する細胞間接着である。

【0017】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、移植された組織の拒絶を抑制する方法が開示される。

10

【0018】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、鎌形赤血球疾患(SCD)またはそれに関連する合併症を治療する方法が開示される。一部の実施形態では、本出願は、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、血管閉塞性クリーゼを治療する方法を提供する。

20

【0019】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、移植片対宿主病(GVHD)またはそれに関連する合併症を治療する方法が開示される。

【0020】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、類洞閉塞症候群(SOS)またはそれに関連する合併症を治療する方法が開示される。

30

【0021】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、血液の癌及びそれに関連する合併症を治療する方法が開示される。血液の癌の例には、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)及び多発性骨髄腫(MM)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0022】

一部の実施形態では、それを必要とする対象に有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物及び/または少なくとも1つの式(I)の化合物と任意で少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分とを含む医薬組成物を投与することを含む、てんかんを治療する方法が開示される。

40

【0023】

以下の記載では、種々の実施形態の十分な理解を提供するために特定の具体的な詳細が述べられている。しかしながら、当業者は、開示されている実施形態はこれらの詳細がない状態で実践されてもよいことを理解するであろう。他の例では、実施形態の記載を不必要に曖昧にすることを回避するために周知の構造は詳細には示していないか、または記載していない。これらの実施形態及び他の実施形態は以下の詳細な記載を参照して明らかになるであろう。

50

## 【発明を実施するための形態】

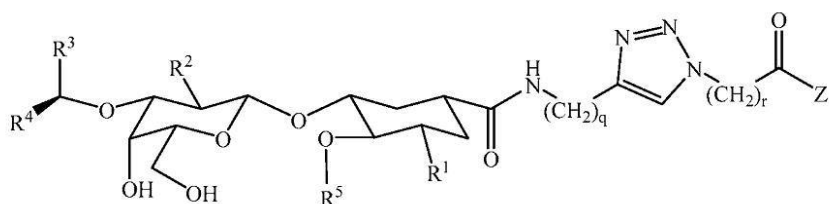
## 【0024】

本明細書で開示されているのは、セレクチンが介在する機能を調節するための化合物、組成物及び方法である。該化合物は試験管内及び生体内で種々の用途を有する。

## 【0025】

一部の実施形態では、提示されるのは、式(I)：

## 【化11】



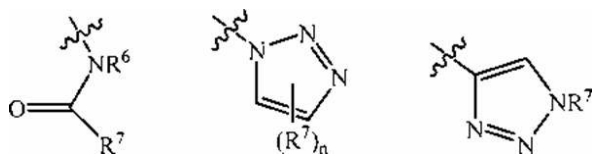
10

## (I)

のセレクチン調節物質であり、そのプロドラッグ、及び前述のいずれかの薬学上許容できる塩が開示され、式中、

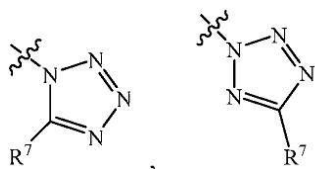
$R^1$  は、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル

## 【化12-1】



20

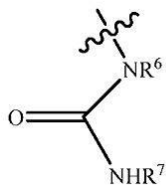
## 【化12-2】



30

及び

## 【化13】



の基から選択され、

$R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、 $-OH$ 、 $-OX^1$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-OC(=O)X^1$ 、 $-NHC(=O)X^1$ 、及び $-NHC(=O)NHX^1$ の基から選択され、その際、 $X^1$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、 $C_{2-12}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-18}$  アリール、及び $C_{1-13}$  ヘテロアリールの基から選択され；

40

$R^3$  は $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、及び $-C(=O)X^2$ の基から選択され、その際、 $X^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $-OY^2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCN$ 、及び $-NY^2Y^3$ の基から選択され、同一であってもよくまたは異なってもよい $Y^2$ 及び $Y^3$ は独立してH、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、及び $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル基から選択され

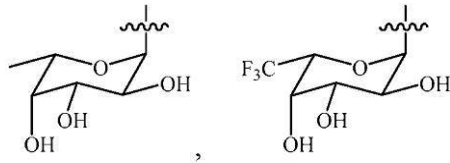
50

、 $Y^2$  及び  $Y^3$  は一緒に結合して環を形成してもよく；

$R^4$  は、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、及び  $C_{6-18}$  アリールの基から選択され；

$R^5$  は、H、マンノース、アラビノース、ガラクトース、ポリオール、

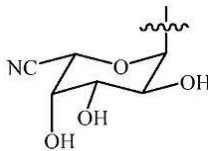
【化 1 4】



10

及び

【化 1 5】



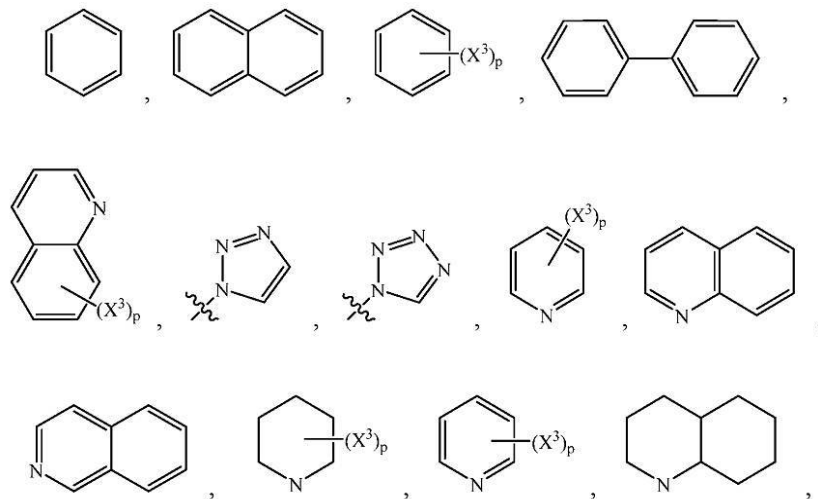
から選択され；

$R^6$  は H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、及び  $-C(=O)R^7$  の基から選択され；

20

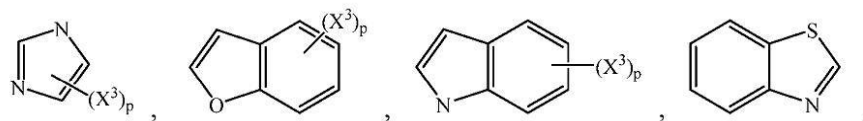
各  $R^7$  は独立して H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル、

【化 1 6】



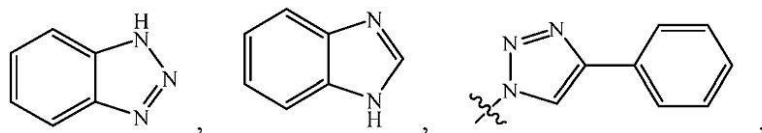
30

【化 1 7】

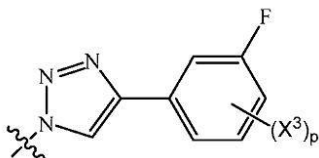


40

## 【化 18】



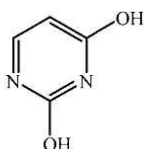
## 【化 19】



10

及び

## 【化 20】



20

の基

から選択され、その際、各  $X^3$  は独立して H、-OH、Cl、F、N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>14</sub> アリール、-OC<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルキル、-OC<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルケニル、-OC<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルキニル、及び -OC<sub>6</sub>-<sub>14</sub> アリールの基から選択され、その際、上記環状化合物のいずれかが Cl、F、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>6</sub>-<sub>14</sub> アリール、及び -OY<sup>4</sup> の基から独立して選択される 1～3 の基によって置換されてもよく、Y<sup>4</sup> は H、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルキニル、及び C<sub>6</sub>-<sub>14</sub> アリールの基から選択され；

30

n は 0 から 2 までの整数から選択され；

p は 0 から 3 までの整数から選択され；

q は 1 から 10 までの整数から選択され；

r は 1 から 10 までの整数から選択され；

Z は B A S A 基から選択される。

## 【0026】

B A S A（ベンジルアミノスルホン酸）はセレクチンと相互作用する能力を有する低分子量の硫酸化化合物である。相互作用はセレクチンが介在する機能（たとえば、細胞間接着）を調節するまたはその調節（抑制または増強）に役立つ。ナトリウムはカリウムまたは他の薬学上許容できる対イオンで置き換えられてもよいが、それらはプロトン化された酸の形態として、またはナトリウム塩として存在する。

40

## 【0027】

セレクチンと相互作用する（その相互作用が本明細書に記載されているようなセレクチンが介在する機能を調節するまたはその調節に役立つ）能力を保持する B A S A の部分は、開示されているセレクチン調節物質の「B A S A」でもある。そのような部分は一般に B A S A 構造の中に存在する少なくとも 1 つの芳香環を含む。一部の実施形態では、部分は単一の芳香環、複数のそのような環、または対称性の B A S A 分子の半分を含んでもよい。

## 【0028】

B A S A の類似体及びその一部（その双方が本明細書で述べられている生物学的特徴を持つ）も、たとえば、本開示の範囲内のセレクチン調節物質の「B A S A」基によって包

50

含される。本明細書で使用されるとき、「類似体」は、化学部分の 1 以上の付加、欠失及び / または置換のために B A S A またはその一部とは異なるが、セレクトインが介在する相互作用を阻害する類似体の能力を低下しないような化合物である。たとえば、類似体は S から P への置換（たとえば、硫酸基をリン酸基で置き換える）を含有してもよい。他の考えられる修飾には、（ a ）環のサイズの修飾（たとえば、環は 4 ~ 7 の間の炭素原子を含有してもよい）；（ b ）縮合環の数の変動（たとえば、単環が 3 つまでの縮合環を含有する多環部分で置き換えられてもよく、多環部分が単一の未縮合環で置き換えられてもよく、または多環部分の中で縮合環の数を変化させてもよい）；（ c ）芳香環内で炭素原子に共有結合した水素原子または他の部分が、たとえば、F、Cl、Br、I、OH、OC<sub>1-8</sub> アルキル、SH、NO<sub>2</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-8</sub> アルキル、N(C<sub>1-8</sub> アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>T（T が H<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、及び他の薬学上許容できる対イオンから選択される）、-CO<sub>2</sub>T、-PO<sub>4</sub>T<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、-C(=O)OC<sub>1-8</sub> アルキル、-CF<sub>2</sub>Q（Q が H、F、アルキル、アリール、及びアシルの基から選択される）及び糖質のような種々の部分のいずれかで置き換えられてもよい環の置換；ならびに（ d ）アルキル、エステル、アミド、無水物及びカルバメートの基のような基が互いに置換されてもよい連結部分（すなわち、B A S A 分子における環間に位置する部分）に対する修飾が挙げられる。

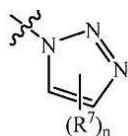
10

## 【0029】

一部の実施形態では、R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、及び

20

## 【化 2 1】



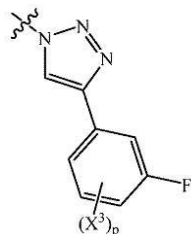
の基から選択される。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> は H 及び C<sub>1-8</sub> アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> は C<sub>1-8</sub> アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> は C<sub>1-4</sub> アルキル基から選択される。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> はメチルである。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> はエチルである。

30

## 【0030】

一部の実施形態では、R<sup>1</sup> はメチル、エチル及び

## 【化 2 2】



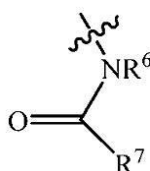
40

の基から選択される。

## 【0031】

一部の実施形態では、R<sup>1</sup> は、

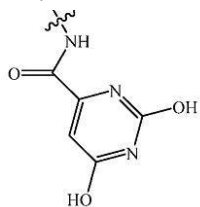
## 【化 2 3】



である。一部の実施形態では、R<sup>1</sup> は

50

## 【化 2 4】



である。

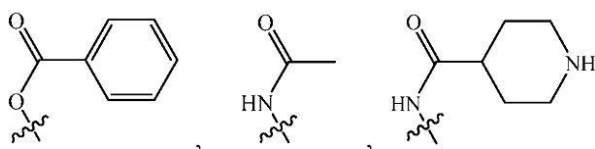
## 【0032】

一部の実施形態では、 $R^2$  は  $-OC(=O)X^1$ 、 $-NHC(=O)X^1$ 、及び  $-NHC(=O)NHX^1$  の基から選択され、その際、 $X^1$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-12}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-18}$  アリール、及び  $C_{1-13}$  ヘテロアリール基から選択される。

10

一部の実施形態では、 $R^2$  は

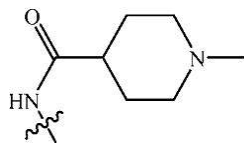
## 【化 2 5】



及び

20

## 【化 2 6】



から選択される。

## 【0033】

一部の実施形態では、 $R^3$  は  $-C(=O)X^2$  基から選択され、その際、 $X^2$  は  $-OY^2$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCH_3$ 、及び  $-NY^2Y^3$  基から選択され、同一であってもよくまたは異なってもよい  $Y^2$  及び  $Y^3$  は独立して H 及び  $C_{1-8}$  アルキルから選択され、 $Y^2$  及び  $Y^3$  は一緒に連結して環を形成してもよい。一部の実施形態では、 $R^3$  は  $-C(=O)OH$  である。

30

## 【0034】

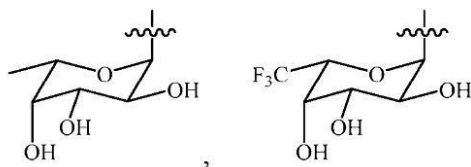
一部の実施形態では、 $R^4$  は  $C_{4-16}$  シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、 $R^4$  は  $C_{4-8}$  シクロアルキルアルキル基から選択される。一部の実施形態では、 $R^4$  はシクロプロピルメチル及びシクロヘキシルメチルから選択される。一部の実施形態では、 $R^4$  はシクロプロピルメチルである。一部の実施形態では、 $R^4$  はシクロヘキシルメチルである。

## 【0035】

一部の実施形態では、 $R^5$  は

40

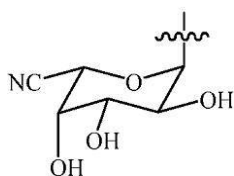
## 【化 2 7】



及び



## 【化 2 8】



から選択される。

## 【0036】

一部の実施形態では、 $R^5$  はフコースである。

## 【0037】

一部の実施形態では、 $R^6$  は H、 $C_{1-8}$  アルキル、及び  $-C(=O)R^7$  の基から選択される。一部の実施形態では、 $R^6$  は H 及び  $C_{1-8}$  アルキル基から選択される。一部の実施形態では、 $R^6$  は  $C_{1-4}$  アルキル基から選択される。一部の実施形態では、 $R^6$  は H である。

10

## 【0038】

一部の実施形態では、各  $R^7$  は独立して H、 $C_{1-8}$  アルキル、及び

## 【化 2 9】



20

の基から選択され、その際、上記環化合物のいずれかは、 $Cl$ 、 $F$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、及び  $-OY^4$  の基から独立した選択される 1 ~ 3 の基で置換されてもよく、各  $Y^4$  は独立して H、 $C_{1-8}$  アルキル、及び  $C_{6-14}$  アリールの基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの  $R^7$  は  $C_{1-8}$  アルキル基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの  $R^7$  は  $C_{1-4}$  アルキル基から選択される。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの  $R^7$  はメチル及びエチルから選択される。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの  $R^7$  は H である。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの  $R^7$  はメチルである。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの  $R^7$  はエチルである。

## 【0039】

一部の実施形態では、各  $R^7$  は独立して H、 $C_{1-8}$  アルキル、

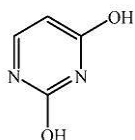
30

## 【化 3 0】



及び

## 【化 3 1】



40

の基から選択され、その際、上記環化合物のいずれかは、 $Cl$ 、 $F$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、及び  $-OY^4$  の基から独立して選択される 1 ~ 3 の基で置換されてもよく、各  $Y^4$  は独立して H、 $C_{1-8}$  アルキル、及び  $C_{6-14}$  アリールの基から選択される。

## 【0040】

一部の実施形態では、 $q$  は 2 から 4 までの整数から選択される。一部の実施形態では、 $q$  は 2 である。一部の実施形態では、 $q$  は 3 である。一部の実施形態では、 $q$  は 4 である。

## 【0041】

50

一部の実施形態では、 $r$  は 2 から 6 までの整数から選択される。一部の実施形態では、 $r$  は 2 である。一部の実施形態では、 $r$  は 3 である。一部の実施形態では、 $r$  は 4 である。

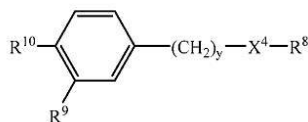
【0042】

一部の実施形態では、 $n$  は 0 である。一部の実施形態では、 $n$  は 1 である。一部の実施形態では、 $p$  は 0 である。一部の実施形態では、 $p$  は 1 である。

【0043】

一部の実施形態では、 $Z$  は、

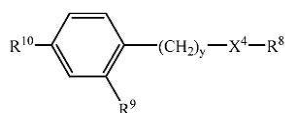
【化32】



10

及び

【化33】



から選択される化合物を含み、

20

式中、

$R^8$  は、 $H$ 、 $-F$ 、及び  $-C(=O)OY^5$  の基から選択され；

$R^9$  は、 $H$ 、 $-PO_3T_2$ 、 $-SO_3T_2$ 、 $-CH_2-PO_3T_2$ 、 $-CH_2-SO_3T_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2CHR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_2CHR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_3CHR^{11}R^{12}$ 、及び  $-NZ^3Z^4$  の基から選択され、その際、同一であってもよくまたは異なってもよい  $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は独立して  $H$ 、 $-C(=O)OY^5$ 、及び  $-NH_2$  の基から選択され、同一であってもよくまたは異なってもよい  $Z^3$  及び  $Z^4$  は独立して  $H$  及び  $-Y^6-(C_{6-18} \text{ アリール})$  基から選択され、 $Y^6$  は  $C_{1-4}$  アルキル及び  $C(=O)$  の基から選択され；

$R^{10}$  は、 $H$ 、 $-PO_3T_2$ 、 $-SO_3T_2$ 、 $-CH_2-PO_3T_2$ 、 $-CH_2-SO_3T_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHR^{13}R^{14}$ 、 $-CH_2CHR^{13}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_2CHR^{13}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_3CHR^{13}R^{14}$ 、及び  $-NZ^5Z^6$  の基から選択され、その際、同一であってもよくまたは異なってもよい  $R^{13}$  及び  $R^{14}$  は独立して、 $H$ 、 $-C(=O)OY^5$ 、 $-NH_2$  の基から選択され、同一であってもよくまたは異なってもよい  $Z^5$  及び  $Z^6$  は独立して  $H$  及び  $-Y^7-(C_{6-18} \text{ アリール})$  基から選択され、その際、 $Y^7$  は  $C_{1-4}$  アルキル及び  $C(=O)$  の基から選択され、

30

$X^4$  は  $-PO_2T-$ 、 $-SO_2T-$ 、及び  $-CF_2-$  から選択され；

各  $Y^5$  は独立して  $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{6-18}$  アリールの基から選択され；

各  $T$  は独立して  $H$  及び薬学上許容できる対イオンから選択され；

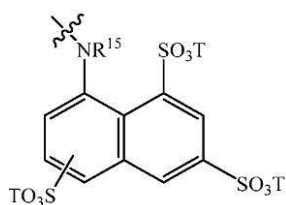
$y$  は 0 から 1 までの整数から選択される。

40

【0044】

一部の実施形態では、 $Z$  は、

【化34】



50

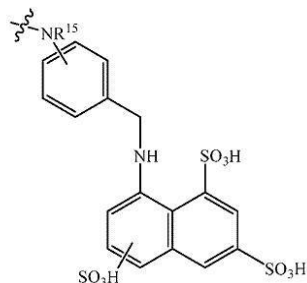
から選択され、その際、

$R^{15}$  は、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $-C(=O)X^5$ 、及び  $-C(=O)NHX^5$  の基から選択され、その際、 $X^5$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{6-18}$  アリール、及び  $C_{1-13}$  ヘテロアリールの基から選択され；  
各 T は独立して H 及び薬学上許容できる対イオンから選択される。

【0045】

一部の実施形態では、Z は、

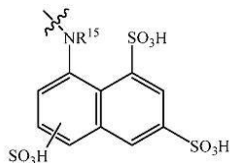
【化35】



10

及び

【化36】



20

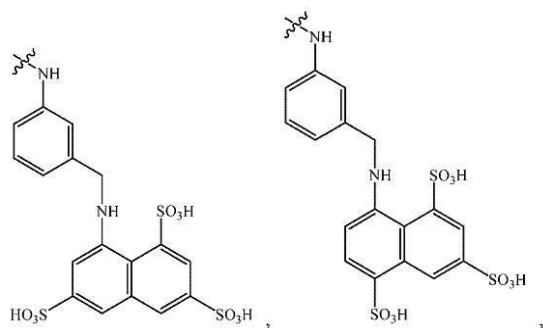
から選択され、その際、

$R^{15}$  は、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $-C(=O)X^5$ 、及び  $-C(=O)NHX^5$  の基から選択され、その際、 $X^5$  は H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{6-18}$  アリール、及び  $C_{1-13}$  ヘテロアリールの基から選択される。

【0046】

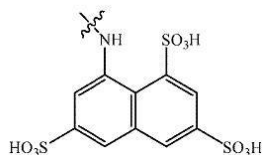
一部の実施形態では、Z は、

【化37】



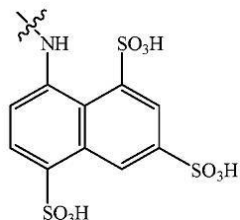
40

【化38】



及び

## 【化 3 9】



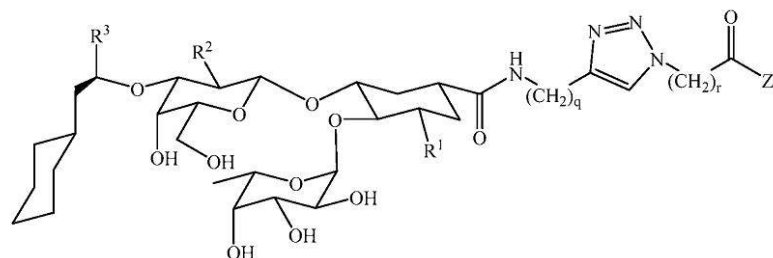
から選択される。

## 【0047】

一部の実施形態では、式 (I) のセレクトイン調節物質は、式 (I a) :

10

## 【化 4 0】



## (I a)

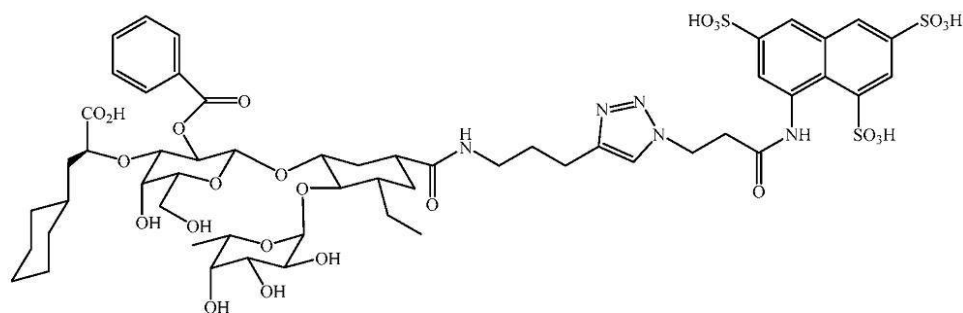
20

の化合物、そのプロドラッグ、及び前述のいずれかの薬学上許容できる塩から選択される。

## 【0048】

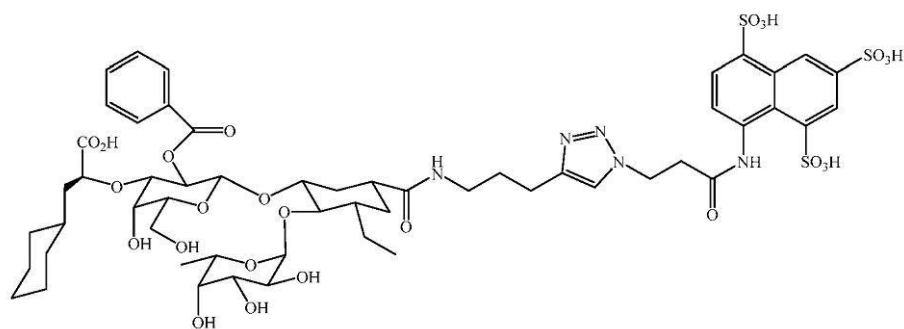
一部の実施形態では、セレクトイン調節物質は、以下の式：

## 【化 4 1】



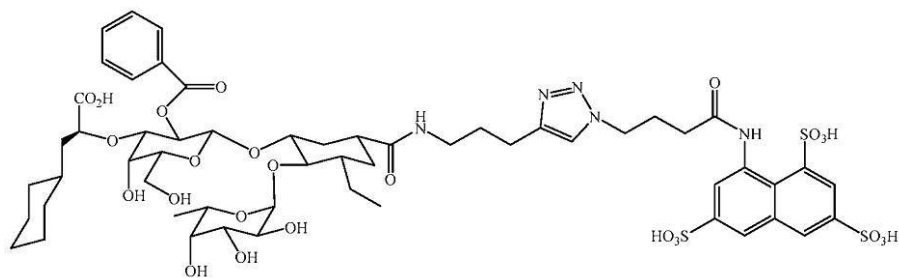
30

## 【化 4 2】

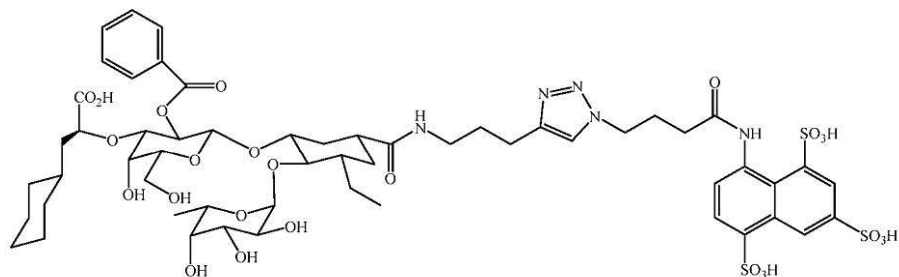


40

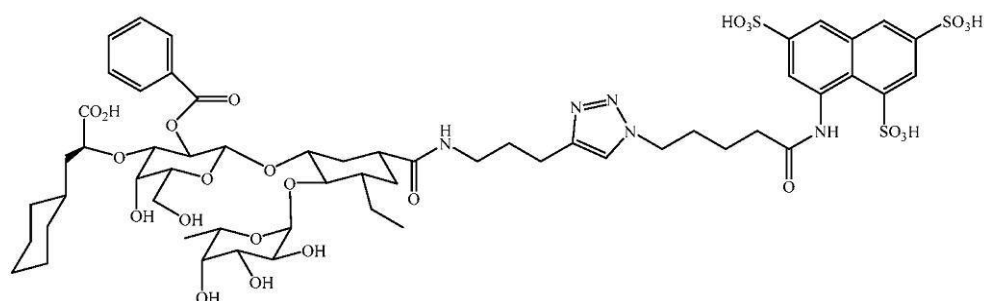
## 【化 4 3】



10

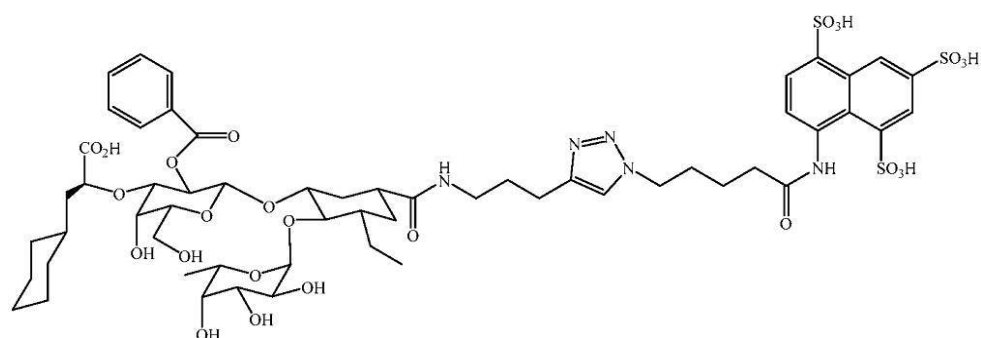


## 【化 4 4】



20

## 【化 4 5】



30

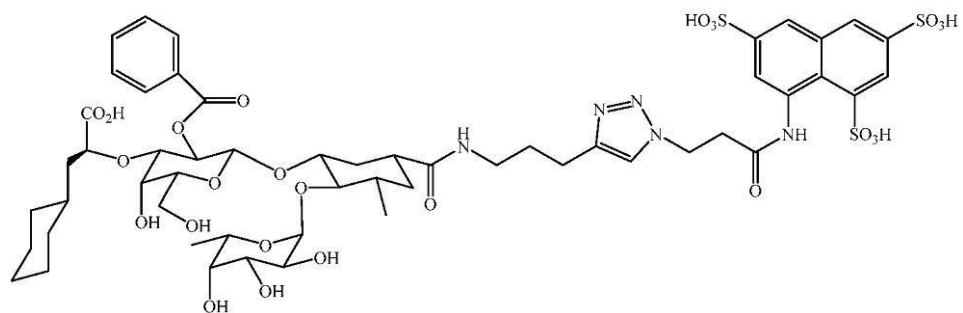
40

の化合物、及びそのプロドラッグ、及び前述のいずれかの薬学上許容できる塩から選択される。

## 【0049】

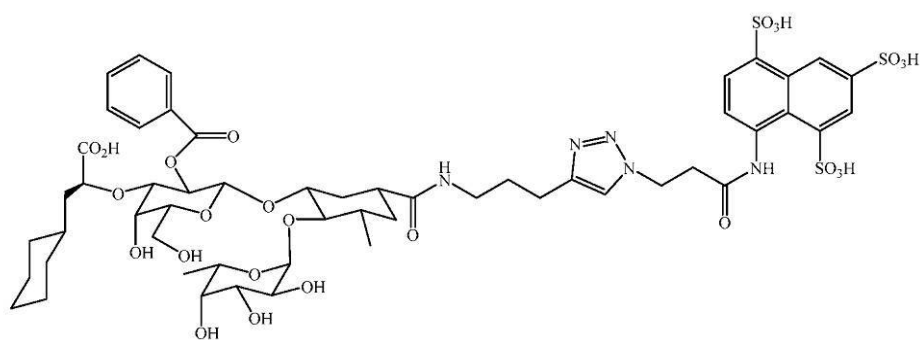
一部の実施形態では、セレクトイン調節物質は、以下の式：

## 【化 4 6】



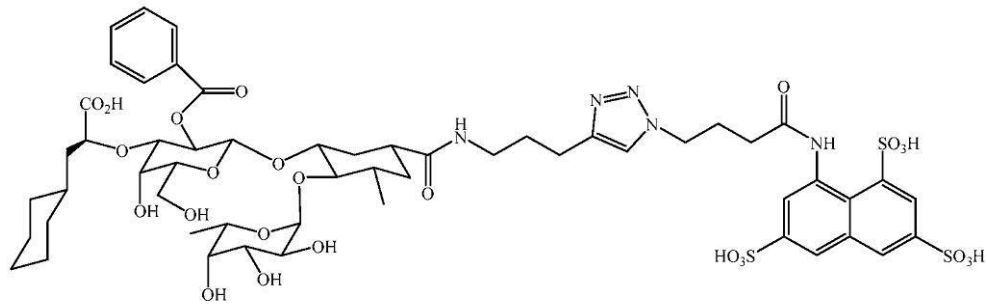
10

## 【化 4 7】

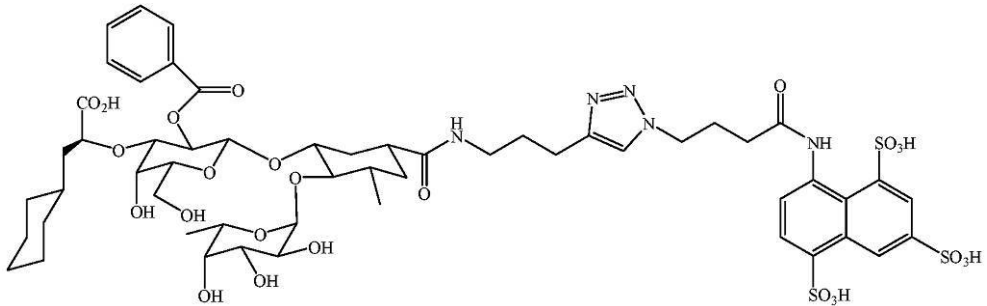


20

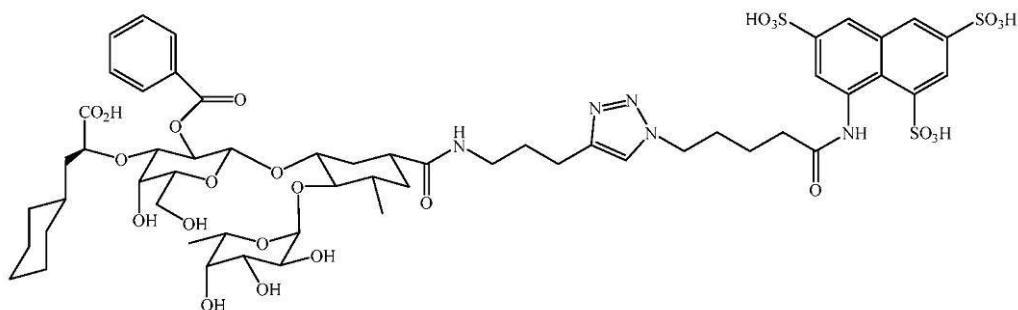
## 【化 4 8】



10

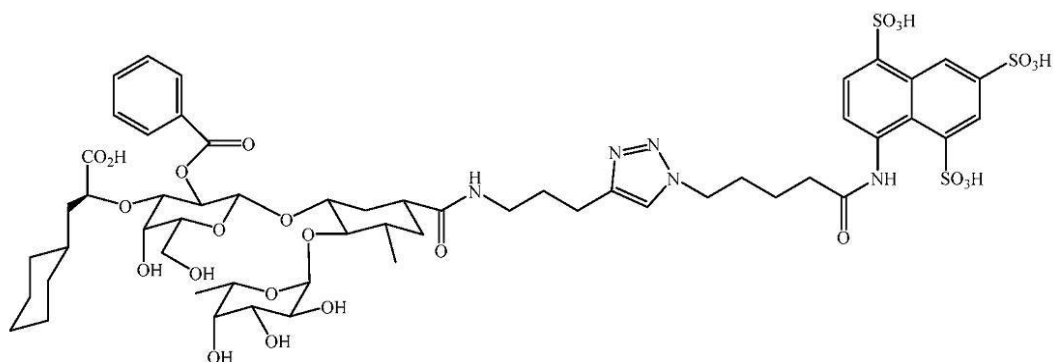


20



30

## 【化 4 9】



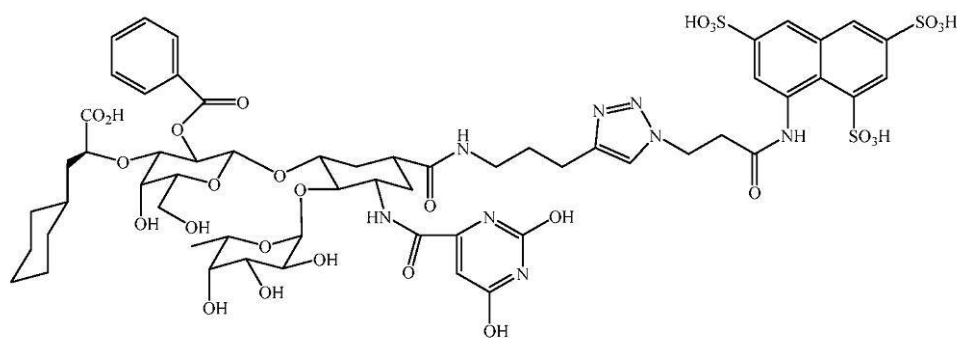
40

の化合物、及びそのプロドラッグ、及び前述のいずれかの薬学上許容できる塩から選択される。

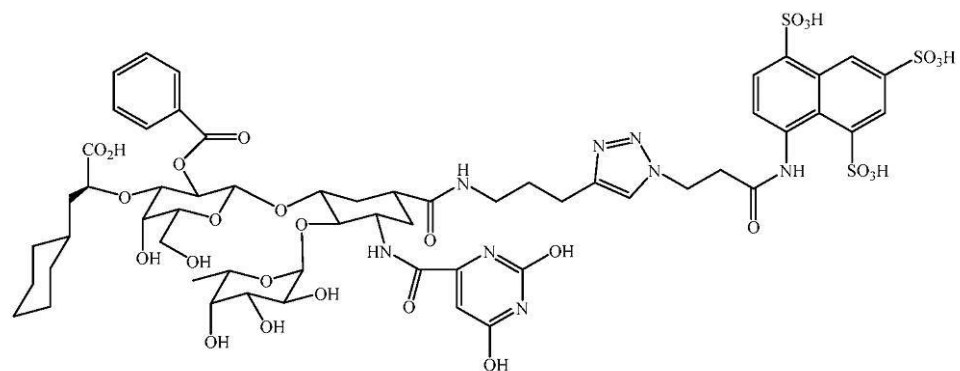
## 【0050】

一部の実施形態では、セレクトイン調節物質は、以下の式：

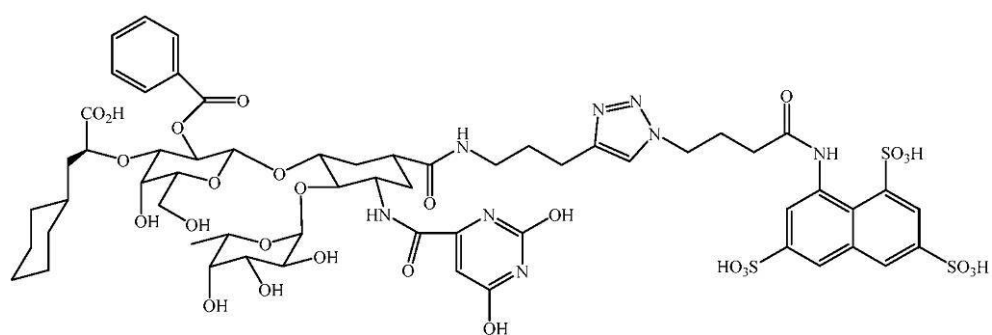
【化 5 0】



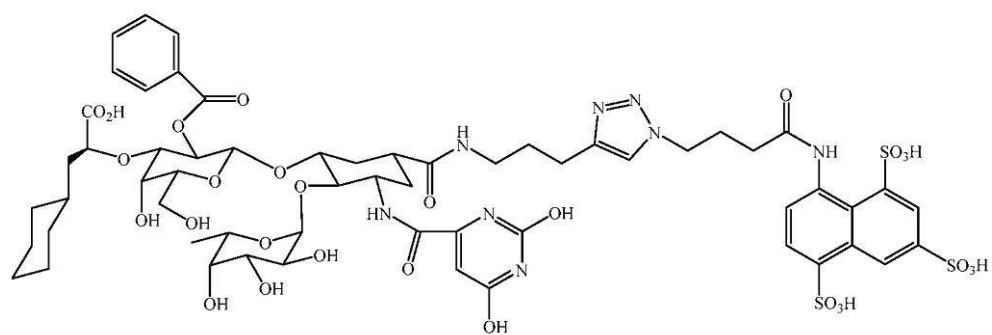
10



20



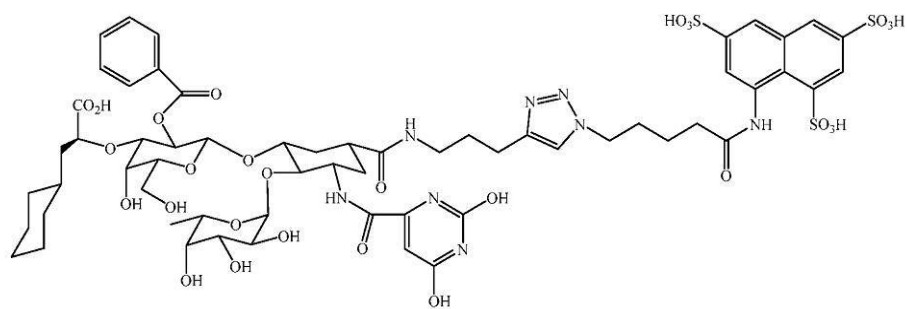
30



40

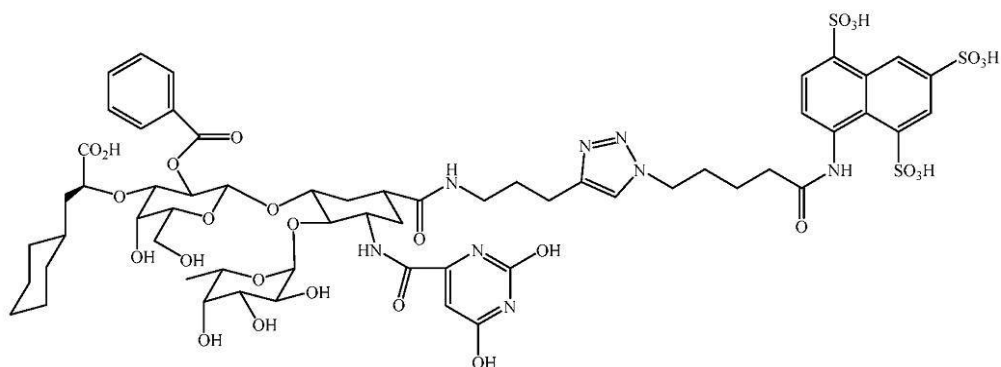


## 【化 5 1】



10

## 【化 5 2】



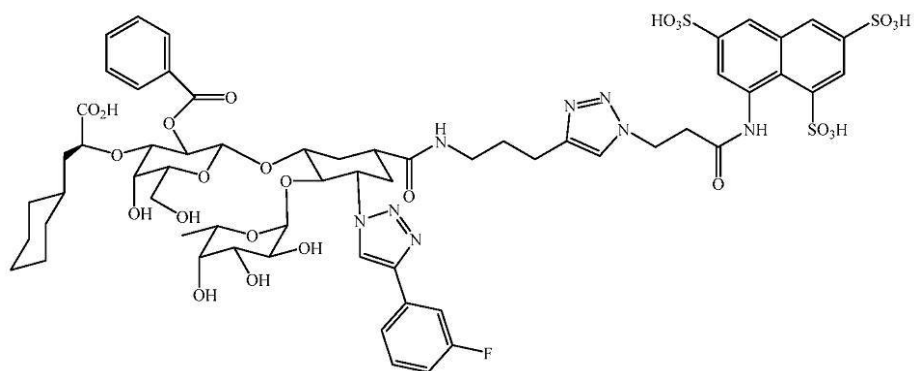
20

の化合物、及びそのプロドラッグ、及び前述のいずれかの薬学上許容できる塩から選択される。

## 【0051】

一部の実施形態では、セレクチン調節物質は、以下の式：

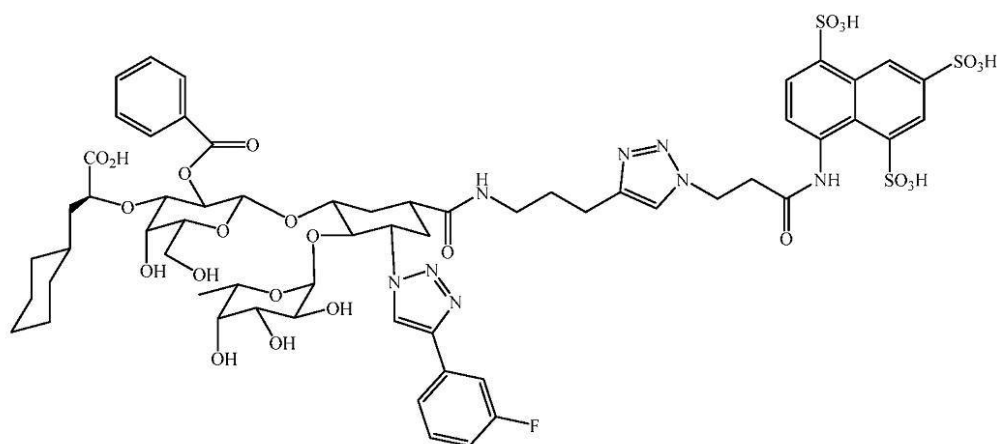
## 【化 5 3】



30

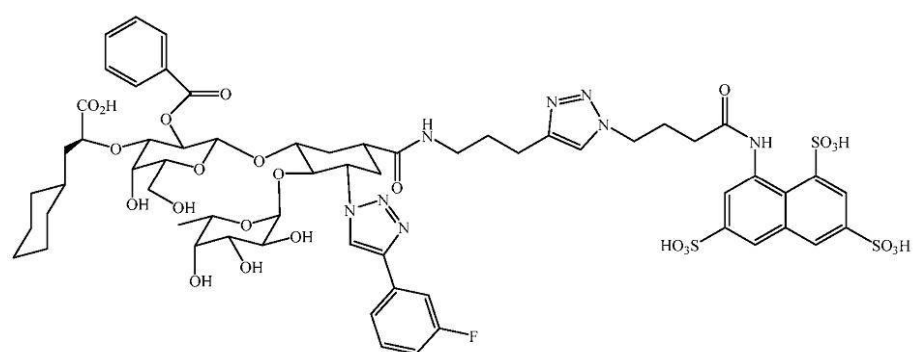
40

## 【化 5 4】

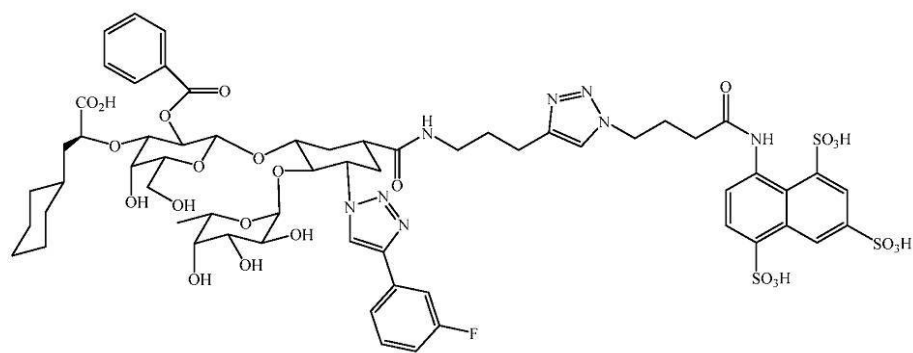


10

## 【化 5 5】

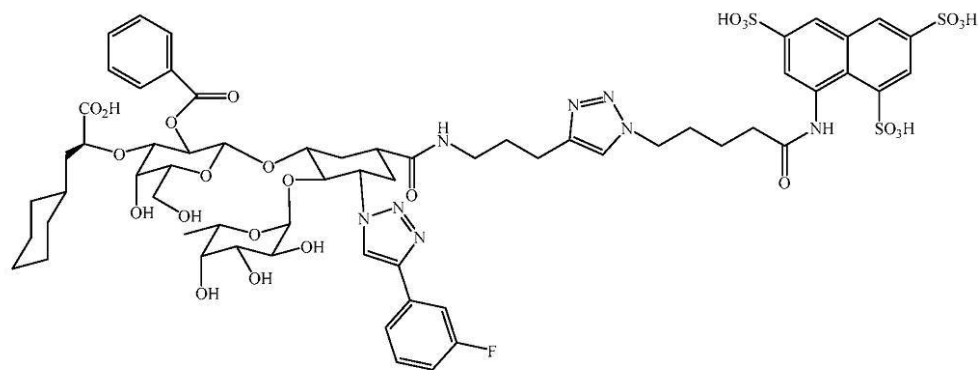


20

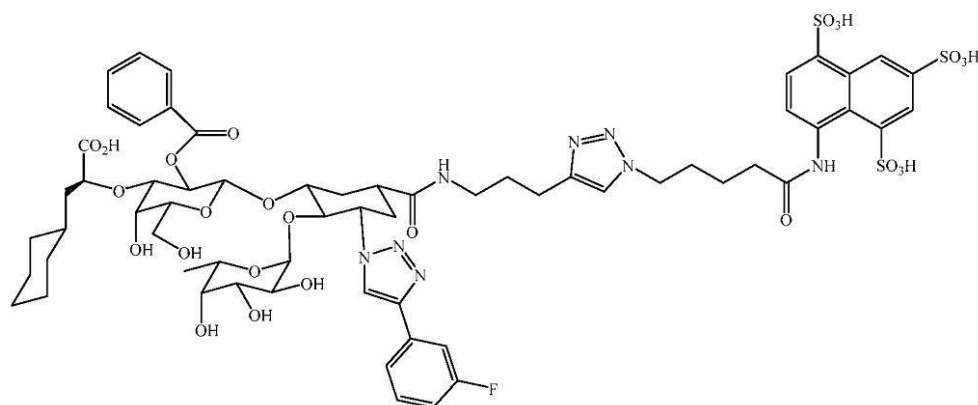


30

## 【化 5 6】



10



20

の化合物、及びそのプロドラッグ、及び前述のいずれかの薬学上許容できる塩から選択される。

提供されるのはまた、本明細書に記載されているような式 (I) の少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物である。そのような医薬組成物は本明細書にさらに詳細に記載されている。これらの化合物及び組成物は本明細書に記載されている方法で使用されてもよい。

30

## 【0052】

## 定義

本明細書で定義されない限り、本出願で使用されている科学用語及び専門用語は当業者によって共通して理解される意味を有するべきである。一般に、本明細書に記載されている、化学、細胞と組織の培養、分子生物学、細胞と癌の生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学及びタンパク質と核酸の化学と併せて使用される及びそれらの技法で使用される命名法は、当該技術で周知の且つ一般的に使用されるものである。

## 【0053】

本発明の方法及び技法は一般に、指示されない限り、当該技術で周知の従来の方法に従って、且つ本明細書の全体を通して引用され、議論されている種々の一般的な及びさらに具体的な参照に記載されているように実施される。

40

## 【0054】

本明細書で使用されている化学用語は、“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms,” Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985) によって例示されているように当該技術における慣例的な使い方に従って使用される。

## 【0055】

本出願で参照されている出版物、特許及び公開された特許出願のすべては参照によって本明細書に具体的に組み込まれる。

## 【0056】

50

本出願の全体を通して、単語「comprise」または「comprises」もしくは「comprising」のような変形は、言及されている整数（成分）または整数（成分）の群の包含を意味するが、他の整数（成分）または整数（成分）の群の排除を意味しないように理解されるであろう。

【0057】

単数形態「a」、「an」及び「the」は文脈が明瞭に指示しない限り複数を含む。

【0058】

用語「including」は「含むが、それらに限定されない」を意味するように使用される。「including」及び「含むが、それらに限定されない」は相互交換可能に使用される。

10

【0059】

本明細書における用語が範囲（たとえば、 $C_{1-4}$  アルキル）として特定される場合はいつも、範囲は独立してその範囲の各要素を開示し、含む。非限定例として、 $C_{1-4}$  アルキルには独立して  $C_1$  アルキル、 $C_2$  アルキル、 $C_3$  アルキル及び  $C_4$  アルキルが含まれる。

【0060】

用語「少なくとも1つ」は、1以上、たとえば、1、2等を指す。たとえば、用語「少なくとも1つの  $C_{1-4}$  アルキル」は1以上の  $C_{1-4}$  アルキル基、たとえば、 $C_{1-4}$  アルキル1つ、 $C_{1-4}$  アルキル2つ等を指す。

20

【0061】

用語「アルキル」には飽和した直鎖、分岐鎖及び環状（シクロアルキルとしても特定される）の1級、2級及び3級の炭化水素基が含まれる。アルキル基の非限定例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、1-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及びシクロヘキシルが挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、アルキル基は任意で置換されてもよい。

【0062】

用語「アルケニル」には、少なくとも1つの二重結合を含む直鎖、分岐鎖及び環状の炭化水素基が含まれる。アルケニル基の二重結合は別の不飽和基と共役することができない、または共役することができる。アルケニル基の非限定例には、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、及びシクロペント-1-エン-1-イルが挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、アルケニル基は任意で置換されてもよい。

30

【0063】

用語「アルキニル」には、少なくとも1つの三重結合を含む直鎖及び分岐鎖の炭化水素基が含まれる。アルキニル基の三重結合は別の不飽和基と共役することができない、または共役することができる。アルキニル基の非限定例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルが挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、アルキニル基は任意で置換されてもよい。

40

【0064】

用語「シクロアルキル」には、縮合環系または架橋環系を含んでもよい飽和した単環式または多環式の炭化水素基が含まれる。シクロアルキルの非限定例には、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、及びノルボルニルが挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、シクロアルキル基は任意で置換されてもよい。

【0065】

用語「シクロアルキルアルキル」には、本明細書で定義されているようなアルキル基を介して親分子部分に付加される、本明細書に記載されているようなシクロアルキル基が含まれる。シクロアルキルアルキル基の非限定例には、シクロプロピルメチル及びシクロヘ

50

キシルメチルが挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、シクロアルキルアルキル基は任意で置換されてもよい。

【0066】

用語「アリール」には、6～18の炭素環原子及び少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系の基が含まれる。アリール基は、縮合環系または架橋環系を含んでもよい、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよい。アリール基の非限定例には、アセアントリレン、アセナフタレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレン、及びトリフェニレンに由来するアリール基が挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、アリール基は任意で置換されてもよい。

10

【0067】

用語「縮合される」には、既存の環構造に縮合されている、本明細書に記載されている環構造が含まれる。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環構造上の炭素原子は窒素原子で置き換えられてもよい。

【0068】

用語「ハロ」または「ハロゲン」にはフルオロ、クロロ、プロモ及びヨードが含まれる。

【0069】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」には、2～12の環炭素原子と、それぞれN、O及びSから独立して選択される1～6の環ヘテロ原子（複数可）とを含む3員環から18員環の飽和または部分飽和の非芳香族環基が含まれる。本明細書で具体的に言及されない限り、ヘテロシクリル基は縮合環系または架橋環系を含んでもよい単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよく；ヘテロシクリル基における窒素原子、炭素原子またはイオウ原子は任意で酸化されてもよく；窒素原子は任意で四級化されてもよく；ヘテロシクリル基は部分的にまたは完全に飽和されてもよい。非限定例には、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルフォリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルフォリニル、チアモルフォリニル、1 - オキソ - チオモルフォリニル、及び1, 1 - ジオキソ - チオモルフォリニルが挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、ヘテロシクリル基は任意で置換されてもよい。

20

30

【0070】

用語「ヘテロアリール」には、1～13の環炭素原子と、それぞれN、O及びSから独立して選択される1～6の環ヘテロ原子（複数可）と少なくとも1つの芳香族環とを含む5員環から14員環の環基が含まれる。本明細書で具体的に言及されない限り、ヘテロアリール基は縮合環系または架橋環系であってもよい単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよく；ヘテロアリールラジカルにおける窒素原子、炭素原子またはイオウ原子は任意で酸化されてもよく；窒素原子は任意で四級化されてもよい。非限定例には、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[ b ] [ 1, 4 ] ジオキセピニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[ 4, 6 ] イミダゾ[ 1, 2 - a ] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチ

40

50

オフェニル、フラニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキサゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1 - オキシドピリジニル、1 - オキシドピリミジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - オキシドピリダジニル、1 - フェニル - 1 H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書で具体的に言及されない限り、ヘテロアリール基は任意で置換されてもよい。

10

#### 【0071】

用語「薬学上許容できる塩」には、酸付加塩及び塩基付加塩の双方が含まれる。塩基として遊離の形態で存在する化合物の酸付加塩の形態は、たとえば、無機酸または有機酸のような適当な酸で前記遊離の塩基形態を処理することによって得ることができる。薬学上許容できる酸付加塩の非限定例には、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、及びアスコルビン酸塩が挙げられる。酸性プロトンを含む化合物は、適当な有機塩基及び無機塩基による処理によってその塩基付加塩の形態に変換されてもよい。薬学上許容できる塩基付加塩の非限定例には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩（置換された及び非置換の）、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩、N - メチル - D - グルカミン塩、ヒドラバミン塩、及びたとえば、アルギニン、リシン等のようなアミノ酸との塩が挙げられる。薬学上許容できる塩は、たとえば、薬学の分野で周知の常法を用いて得られてもよい。

20

#### 【0072】

用語「プロドラッグ」には、たとえば、生理的な条件下で、または加溶媒分解によって本明細書に記載されている生物学的に活性のある化合物に変換されてもよい化合物が含まれる。従って、用語「プロドラッグ」には、薬学上許容できる、本明細書に記載されている化合物の代謝前駆体が含まれる。プロドラッグの議論は、たとえば、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 及び Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 及び Pergamon Press, 1987 にて見いだすことができる。用語「プロドラッグ」にはまた、そのようなプロドラッグが対象に投与されると生体内で、本明細書に記載されているような活性化合物（複数可）を放出する共有結合したキャリアも含まれる。プロドラッグの非限定例には、本明細書に記載されている化合物におけるヒドロキシ、カルボキシ、メルカプト及びアミノの官能基のエステル誘導体及びアミド誘導体が挙げられる。

30

40

#### 【0073】

用語「置換される」には、上記の基のいずれかにて、少なくとも1つの水素原子が、たとえば、F、Cl、Br 及び I のようなハロゲン原子；たとえば、ヒドロキシル基、アルコキシ基及びエステル基のような基における酸素原子；たとえば、チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基のような基におけるイオウ原子；たとえば、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N - 酸化物、イミド及びエナミンのような基における窒素原子；たとえば、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基及びトリアリールシリル基のような基における珪素原子、ならびに種々の他の基における他のヘテロ原子のような非水素原子によって置き換えられる状

50

況が含まれる。「置換される」にはまた、上記の基のいずれかにおいて少なくとも1つの水素原子が、さらに高次の結合（たとえば、二重結合または三重結合）によって、オキシ基、カルボニル基、カルボキシル基及びエステル基における酸素、ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン及びニトリルのような基における窒素のようなヘテロ原子に置き換えられる状況も含まれる。

#### 【0074】

本出願は本明細書で開示されている化合物の異性体すべてを熟考する。「異性体」には本明細書で使われるとき、光学異性体（たとえば、立体変異体、たとえば、エナンチオマー及びジアステレオマー）、幾何異性体（たとえば、Z（ツザメン（一緒に））またはE（エントゲーゲン（逆に））異性体）及び互変異性体が含まれる。本開示はその範囲内に、化合物の考えられる幾何異性体、たとえば、Z異性体及びE異性体（シス異性体及びトランス異性体）すべて、と同様に化合物の考えられる光学異性体、たとえば、ジアステレオマー及びエナンチオマーすべてを包含する。さらに、本開示は、その範囲にて個々の異性体及びそれらの混合物、たとえば、ラセミ混合物の双方を包含する。個々の異性体は、出発物質の相当する異性体形態を用いて得られてもよいし、またはそれらは、従来の分離法に従って最終化合物の調製ののち分離されてもよい。光学異性体、たとえば、エナンチオマーのその混合物からの分離については、従来の分割法、たとえば、分別結晶化が使用されてもよい。

10

#### 【0075】

本開示はその範囲内に考えられる互変異性体すべてを包含する。さらに、本開示はその範囲にて個々の互変異性体及びその混合物の双方を包含する。本明細書で開示されている各化合物はその範囲内に考えられる互変異性型すべてを包含する。さらに、本明細書で開示されている各化合物はその範囲内に個々の互変異性型及びそれらの混合物の双方を包含する。本出願の方法、使用及び組成物に関して、化合物（単数）または化合物（複数）への参照は、その考えられる異性型及びその混合物のそれぞれにおけるその化合物を包含するように意図される。本出願の化合物が1つの互変異性型で描かれる場合、その描かれる構造は他の互変異性型すべてを包含するように意図される。

20

#### 【0076】

セレクトイン調節物質を特徴付ける方法

本明細書に記載されているセレクトイン調節物質の生物活性は、たとえば、当該技術で日常的に実践されている及び本明細書または当該技術に記載されている少なくとも1つの試験管内の及び/または生体内の試験を行うことによって測定されてもよい。

30

#### 【0077】

試験管内のアッセイには限定しないで、結合アッセイ、免疫アッセイ、競合結合アッセイ及び細胞に基づく活性アッセイが挙げられる。上記に記載されているようなセレクトイン調節物質は、たとえば、セレクトインが介在する細胞接着を阻害することができる。この能力は一般に、セレクトインを発現している細胞間での接着（たとえば、白血球または腫瘍細胞と血小板または内皮細胞との間での接着）に対する効果を測定するように設計された種々の試験管内アッセイを用いて評価されてもよい。たとえば、そのような細胞を調節物質の非存在下で細胞接着を可能にする標準の条件下に置いてもよい。一般に、セレクトイン調節物質は、試験細胞のセレクトイン調節物質との接触が細胞接着の識別できる阻害を生じるのであれば、セレクトインが介在する細胞接着の阻害剤である。たとえば、セレクトイン調節物質（マイクロモルのレベル）の存在下における、白血病または腫瘍細胞と血小板または内皮細胞との間での接着の破壊は、互いに相互作用する細胞の減少を観察することによってほぼ数分以内に視覚的に判定されてもよい。

40

#### 【0078】

セレクトイン調節物質は、試験管内で、たとえば、種々の周知の細胞培養法及び細胞分離法の範囲内でも使用されてもよい。たとえば、調節物質は、スクリーニング、アッセイ及び培養における増殖のためにセレクトインを発現している細胞を不動化することに使用するための組織培養プレートの内表面または他の細胞培養支持体に連結されてもよい。そのよ

50

うな連結は好適な技法によって実施されてもよい。セレクトイン調節物質を用いて、たとえば、試験管内での細胞の特定及び選別を円滑にし、セレクトインを発現している細胞（または異なるセレクトインのレベル）の選択を可能にしてもよい。一部の実施形態では、そのような方法で使用するための調節物質（複数可）は検出可能なマーカーに連結される。好適なマーカーは当該技術で周知であり、それらには、放射線核種、発光基、蛍光基、酵素、色素、定常免疫グロブリンドメイン及びビオチンが挙げられる。一部の実施形態では、フルオレセインのような蛍光マーカーに連結されたセレクトイン調節物質を細胞に接触させ、次いでそれを蛍光活性化細胞選別法（FACS）によって解析する。

#### 【0079】

特定のアッセイのための条件には、温度、緩衝液（塩、カチオン、培地を含む）及びアッセイで使用される細胞及び化合物の完全性を維持する他の成分が挙げられ、それらには当業者は精通しているだろうし、及び／またはそれらは容易に決定することができる。当業者はまた、本明細書に記載されている試験管内の方法及び生体内の方法を実施する場合、適当な対照を設計し、含めることができることも容易に十分に理解する。

#### 【0080】

本明細書及び当該技術に記載されている少なくとも1つのアッセイ及び技法によって特徴付けられる化合物の供給源は、その化合物で治療されている対象から得られる生体試料であってもよい。アッセイで使用される細胞も生体試料にて提供されてもよい。「生体試料」は、対象に由来する試料を含んでもよく、血液試料（それから血清または血漿が調製されてもよい）、生検検体、1以上の体液（たとえば、肺洗浄液、腹水、粘膜洗浄液、滑液、尿）、骨髓、リンパ節、組織外植片、器官培養、または対象もしくは生物供給源に由来する他の組織もしくは細胞の調製物であってもよい。生体試料にはさらに、たとえば、解体、解離、可溶化、分画化、ホモジネート、生化学的または化学的な抽出、粉碎、凍結乾燥、超音波処理、または対象もしくは生物供給源に由来する試料を処理するための他の手段によって形態的な完全性または物理的な状態が破壊されている組織または細胞の調製物が含まれてもよい。一部の実施形態では、対象または生物供給源は、ヒトまたは非ヒト動物、初代細胞培養物（たとえば、免疫細胞）、または染色体に統合されたまたはエピソームで組換えの核酸配列を含有してもよい遺伝子操作された細胞株、不死化されたまたは不死化可能な細胞株、体細胞ハイブリッド細胞株、分化したまたは分化可能な細胞株、形質転換された細胞株等を含むが、これらに限定されない培養に適合した細胞株であってもよい。

#### 【0081】

本明細書に記載されているように、セレクトイン調節物質を特徴付ける方法には動物モデル試験が含まれる。当該技術で使用する液性癌（たとえば、リンパ腫、白血病及び骨髄腫）の動物モデルの非限定例には、多発性骨髄腫（たとえば、De Weerd et al., *Nature*, 480: S38-S39, (15, December, 2011) doi: 10.1038/480S38a; Published online, 14, December, 2011; Mitsiades et al., *Clin. Cancer Res.* 2009, 15: 1210-1221 (2009)を参照); 急性骨髄性白血病 (AML) (Zuber et al., *Genes Dev.* 2009, April, 1; 23 (7): 877-889) が挙げられる。急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の動物モデルは20年を超えて当業者によって使用されている。固形腫瘍癌についての多数の例となる動物モデルが日常的に使用されており、当業者に周知である。

#### 【0082】

例となる使用

特定の態様では、本明細書に記載されているような化合物及び組成物を用いてセレクトインが介在する機能に関連する状態を患っている患者を治療することができる。種々の状態が、セレクトインが介在する機能に関連している。そのような状態には、たとえば移植片対宿主病 (GVHD) を含む組織移植拒絶、血小板が介在する疾患（たとえば、アテローム性硬化症及び血栓形成）、鎌形赤血球疾患、血管閉塞性疾患、類洞閉塞症候群、てんかん



、過活動冠状循環、急性の白血球が介在する肺疾患（たとえば、成人呼吸窮迫症候群（ARDS））、クローン病、炎症性疾患（炎症性大腸疾患）、自己免疫疾患（MS、重症筋無力症）、感染、たとえば、AML、ALL、CML及びMM（及び転移）のような血液癌を含む癌、血栓症、創傷（及び創傷関連の敗血症）、火傷、脊髄損傷、消化管粘膜障害（胃炎、潰瘍）、骨粗鬆症、関節リウマチ、変形性関節症、喘息、アレルギー、乾癬、敗血症ショック、外傷性ショック、脳卒中、腎炎、アトピー性皮膚炎、凍傷、成人呼吸困難症候群、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、糖尿病及び虚血性症状の発現に続く再灌流損傷が挙げられる。セレクチン調節物質は、心臓手術前の患者に投与されて回復を向上させてもよい。他の使用には、疼痛の管理、血管ステント留置に関連する再狭窄の予防、たとえば、癌に関連する望ましくない血管新生の予防が挙げられる。

10

#### 【0083】

特定の態様では、本明細書に記載されているような化合物及び組成物は鎌形赤血球疾患（SCD）またはそれに関連する合併症を患っている患者を治療するのに使用することができる。鎌形赤血球疾患は、ヘモグロビンの $\beta$ -グロビン遺伝子における突然変異に基づく遺伝性の血液疾患である。脱酸素の際、この変異したヘモグロビンは重合し、赤血球の形状変化（鎌形化）を引き起こす。赤血球におけるこの変化は、たとえば、脳卒中、肺高血圧症、末端器官疾患及び死亡のような多岐にわたる合併症を引き起こす血管の閉塞（血管閉塞症）をもたらす。血管閉塞現象及び溶血はSCDの臨床的な顕著な特徴である。血管閉塞は再発性の疼痛性症状の出現（鎌形赤血球クリーゼまたは血管閉塞クリーゼと呼ばれることがある）及びなかでも感染、急性胸部症候群、脳卒中、脾分離症が最も消耗性である種々の深刻な臓器系の合併症を生じる。血管閉塞症はSCD小児の入院の90%を占め、最終的に長期の身体障害及び/または早期死亡をもたらし得る。

20

#### 【0084】

致命的な合併症または致命的である可能性がある合併症に加えて、疼痛のような鎌形赤血球疾患の深刻な非致命的な合併症がある。疼痛の重症度は様々であってもよいが、一般に何らかの形態の治療を要する。入院が必要である場合もある。

#### 【0085】

米国だけでもおよそ70,000~80,000人が鎌形赤血球疾患を患っている。鎌形赤血球疾患は、一般集団では1,300人の乳児ごとに1人を冒し、アフリカ系では400人ごとに1人を冒すと推定されている。現在、鎌形赤血球疾患の治療はない。疾患は慢性的で生涯続く。平均余命は通常短縮される。

30

#### 【0086】

特定の態様では、本明細書に記載されているような化合物及び組成物は、移植片対宿主病またはそれに関連する合併症を患っている患者を治療するのに使用することができる。移植片対宿主病、GVHDは、たとえば、白血病のようなさもなければ治療できない血液悪性腫瘍の一部の形態を治療するための同種骨髄移植または幹細胞移植（本明細書ではまとめて同種BMTと呼ぶ）の成功及び利用可能性を制限する主要な因子である免疫的な障害である。GVHDは、慢性の病気を引き起こし、宿主哺乳類の死亡をもたらし得る全身性の炎症反応である。現在、ドナーが宿主との高い程度の組織適合性を有している場合でさえ、同種移植は常に関連するGVHDの深刻なリスクを冒している。GVHDは全身性に分布している非適合性の宿主の抗原に対して反応するドナーのT細胞によって引き起こされ、強力な炎症を生じる。GVHDでは、ドナーと宿主の間の差異を認識するドナーの成熟T細胞が全身性に活性化されるようになる。

40

#### 【0087】

特定の態様では、本明細書に記載されているような化合物及び組成物は、類洞閉塞症候群（SOS）またはそれに関連する合併症を患っている患者を治療するのに使用することができる。肝血管閉塞疾患としても知られるSOSは、*Crotalaria*、*Heliotropium*及び*Senecio*に由来するピロリジジナルカロイドを含有するハーブ茶もしくは食物源の摂取によって引き起こされた、またはこれらの植物の種子が混入した不適当に選別されたコムギから作られたパンの摂取が原因で生じた肝疾患の症例で最

50

初に診断された。化学療法の最近の開発に伴って、腎移植及び肝移植の後の免疫抑制用のアザチオプリンの長期使用及び化学療法剤の使用からSOSの症例が発生した。化学療法の肝合併症は、全身性の放射線照射または肝臓への高線量の照射の有無にかかわらず、高用量の化学療法ののち最も一般的に見られる。肝毒性は高用量の化学療法の稀な副作用ではない。肝毒性はまた、骨髄移植がない場合、化学療法及び/または肝臓放射線照射のあとで起きるので、骨髄除去に使用される調整投薬計画がSOSの最も一般的な原因である。SOSは、ゲムツズマブ、オゾガマイシンもしくはアクチノマイシンDによる化学療法の、または腎移植もしくは肝移植の患者におけるアザチオプリンによる長期の免疫抑制の後の一般的な合併症である。肝毒性及びSOSに関連する他の化学療法剤には、単独でまたは組み合わせでのデカルバジン、シトシンアラビノシド、ミトラマイシン、6-チオグアニン、ウレタン、インジシンNオキシドが挙げられる。類洞内皮細胞の損傷の重要な態様を共有する化学療法に由来する肝疾患のさらに穏やかな形態には、結節性再生性過形成、類洞拡張及び肝紫斑病が挙げられる。放射線照射と化学療法の併用もSOSの発生をもたらしている。たとえば、ダクチノマイシンと腹部放射線照射による腎芽細胞種(ウィルムス腫瘍)の治療はSOSをもたらしている。

10

#### 【0088】

臨床所見、組織学及び経時変化に差異があるが、放射線が誘導する肝疾患はSOSの特徴の一部を共有する状態である。放射線が誘導する肝疾患は成人では30~35Gyの過剰な放射線線量で見られる。

#### 【0089】

SOSは重大な病的状態と死亡率を有する。SOSの重症度は、軽度(SOSは臨床的に明白であるが、治療の必要はなく、完全に解消する)、中程度(利尿剤または鎮痛剤のような治療を必要とする兆候及び症状を引き起こすが、完全に解消するSOS)、または重度(治療を必要とするが、死亡前または100日目前に解消しないSOS)として分類することができる。一部の患者は、臨床的な兆候及び症状の非存在下で肝毒性の組織学的証拠で証明された、無症状の肝臓障害を有する。重い黄疸にもかかわらず、重度SOSの患者は肝不全ではめったに死亡しないが、むしろ腎不全及び心肺不全で死亡する。

20

#### 【0090】

サイクロホスファミドに基づいた投薬計画ののちのSOSの転帰を予測する臨床上有用なモデルは移植後最初の2週間でのビリルビンと体重双方の上昇の比率から導かれる。さらに、予後不良は、高い血清のAST及びALTの値、高い閉塞肝静脈圧勾配、門脈血栓症の発生、ベースライン血清クレアチニンの倍加、及び酸素飽和度の低下と相関する。現在のところ、SOSまたは放射線が誘導する肝疾患の予防的治療はなく、高い有効性の判明した治療法はない。若干の判明した有効性がある唯一の治療法は、ヘパリンに組織プラスミノゲン活性因子を加えた併用である。しかしながら、この併用は患者の非常に限定された群でのみ安全に使用することができ、患者のこの限定された集団の30%未満で有効性を有する。

30

#### 【0091】

SOSは幾つかの化学療法剤について用量制限性毒性であり、患者の適格性を制限する。SOSの予防的治療は高い用量の化学療法を使用する能力に対する重大な影響を有する。疾患の発症後にSOSを治療する治療剤の開発は、化学療法が誘導する肝疾患の予想外の症例で価値がある。

40

#### 【0092】

分子事象はラットのモノクロタリンモデルで最もよく特徴付けられている。Crotalariaで見いだされるピロリジジナルカロイドであるモノクロタリンは、SOSに関連する最もよく調べられた毒素の1つである。SOSのモノクロタリンモデルは、ヒト疾患と同じ組織学的な特徴を有すると共に、同じ「臨床的特徴」、すなわち、高ビリルビン血症、肝腫脹及び腹水形成を有する。このモデルでは、電子顕微鏡で気付く最初の形態的な変化は類洞内皮細胞の穿孔の喪失と類洞内皮細胞のバリアにおけるギャップの出現である。生体内での顕微鏡による検討及び電子顕微鏡による確認は、類洞内皮細胞が集まり

50

、赤血球が集まった内皮細胞の下のディッセ腔の空間に侵入し始め、類洞化を止めることを示している。はがれた類洞表層細胞（すなわち、クッパー細胞、類洞内皮細胞、及び星細胞）が下流を閉塞し、類洞流を塞ぐ。肝細胞の壊死が見られる時までに、類洞表層の広範な剝離がある。早い時期に、クッパー細胞の喪失があるが、単球の類洞内への十分な流入があり、それが塞栓を起こした類洞表層細胞による類洞流の閉塞を悪化させる。類洞内皮細胞の集合または腫脹がSOSの開始事象であり、類洞表層の解体につながり、それが微細循環を閉塞し、遮断する。

#### 【0093】

特定の態様では、本明細書に記載されているような化合物及び組成物は、血液の癌及びそれに関連する合併症を患っている患者を治療するのに使用することができる。そのような癌の群には血液の悪性腫瘍が挙げられる。血液の癌の例には、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）及び多発性骨髄腫（MM）が挙げられる。

#### 【0094】

血液の癌に関連する合併症には、たとえば、短縮された平均余命、臓器の損傷、周期的な疼痛または慢性の疼痛、癌細胞の血液循環から外への移動、及び赤血球、白血球または血小板の減少が挙げられる。癌細胞が原発部位から離れるのを防ぐこと、または癌細胞の血流からの溢出及び他の組織への浸潤を防ぐことが望ましい。癌細胞は血流では通常化学療法に感受性であるが、いったん血流を離れると治療するのはさらに困難である。たとえば、癌細胞（たとえば、MM細胞）は血流から溢出することができ、血流を循環している化学療法剤にアクセスできない骨髄マトリクスに浸潤することができる。癌細胞の血液循環からの移動の合併症の結末には、再発（治癒の失敗）及び播種性疾患（転移）が挙げられ、たとえば、臓器損傷または臓器不全につながる。AMLは、癌細胞の血液循環からの移動の合併症を伴い、播種性疾患を生じる血液癌の一例である。

#### 【0095】

急性骨髄性白血病（急性骨髄性白血病またはAMLとしても知られる）は、白血球、特に骨髄系列の癌である。AMLは迅速に増殖する能力を持つ異常細胞への遺伝的形質転換を受けている単一の前駆細胞から生じると思われる。これらの異常な未成熟の骨髄細胞は骨髄にて蓄積する。骨髄におけるこの蓄積が、赤血球、血小板及び好中球の低下を含む、正常な血液細胞の産生を妨害する。最終的に骨髄は正しく機能するのを止める。

#### 【0096】

AMLは成人の間で最も一般的な白血病の型の1つであり、成人を冒す最も一般的な急性白血病である。米国だけでも、毎年およそ12,000の新しい症例がある。AMLの発生は集団が老化するにつれて増加すると予想される。加えて、米国では、小児における白血病症例の約11%はAMLである。AMLを治療するには化学療法が一般に使用される。少数の患者だけが現在の治療法で治癒する。

#### 【0097】

化学療法は多数の有害な副作用を有する。副作用の1つは、骨髄機能廃絶性の骨髄毒性である。骨髄は一部の骨の内部を満たす組織である。そのような骨の例には、胸骨、寛骨、大腿骨及び上腕骨である。骨髄は、幾つかの型の血液細胞：赤血球（赤血球）、白血球（白血球）、及び血小板（血小板）に発達する幹細胞を含有する。骨髄における細胞は、その速い分裂速度のせいで化学療法の効果に感受性である。骨髄は化学療法剤によって新しい血液細胞を形成するのを妨げられる。化学療法剤への曝露ののち経時的に、平均寿命が異なるので細胞の特定の型に応じて血液細胞の計数は種々の比率で低下するであろう。白血球の数の低下によって、たとえば、個体は感染にさらに感受性になる。赤血球の数の低下は、たとえば、個体を疲労させる。血小板の数の低下は、たとえば、個体の血液を凝固させる能力を損傷する。

#### 【0098】

特定の態様では、本明細書に記載されているような化合物及び組成物は、てんかんを患っている患者を治療するのに使用することができる。てんかんは集団の約1%までを苦し

10

20

30

40

50

める最も一般的な神経学的な問題の1つである。てんかん発生は、正常な脳が最初にてんかんになる過程を指すのに使用される用語である。その過程（急性の脳損傷ののち生じてもよい）で、脳における病変及び変化は慢性発作の形成に進行する。脳への急性の損傷は、たとえば、外傷性の物理的脳損傷（すなわち、閉鎖性頭部外傷）、脳卒中または感染から生じることができる。用語てんかん発生はまた、穏やかなてんかん脳がどのように悪化し得るのかという過程についても使用される。発作の軽減または予防が当然のことながら実質的な医学研究の焦点となっている一方で、ヒトは最終的にはてんかん発生予防剤の開発によっててんかんを防ぐまたはその進行を止めたいと思っている。

【0099】

用語「てんかん」には一般的に使用されるとき、1を超える型の障害を含み、その一般的な意味では、「てんかん症候群」と呼ばれる方がよい。てんかん症候群の例はラスムッセン症候群である。

【0100】

ラスムッセン症候群は1958年に最初に記載され、未解決の医学的問題のままである。この破壊的な障害は主として小児を苦しめ、大脳半球を破壊し得る。進行性の神経悪化（脳の萎縮を含む）及び発作がラスムッセン症候群に関連する。治療法には通常、抗けいれん療法及び脳の半分を取り除く大脳半球切除術が含まれている。手術は発作を止めることでは抗発作剤よりも効果的である。しかしながら、手術の副作用には通常、歩行や走行に対する足の引きずりが加わり、手術の反対側では、手の機能の重大な損傷及び微細運動技能の喪失がある。

【0101】

一部の実施形態では、式(I)の化合物及び/または式(I)の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載されている疾患、障害及び/または状態の少なくとも1つを治療するのに使用されてもよく、または本明細書に記載されている疾患、障害及び状態の少なくとも1つを治療するために使用するための薬物の調製もしくは製造のために使用されてもよい。これらの方法及び使用のそれぞれはさらに詳細に記載されている。

【0102】

医療の当業者によって理解されるように、用語「治療する」及び「治療」には、対象（すなわち、患者、個人）の疾患、障害または状態の医学的管理が含まれる（たとえば、Stedmanの医学辞書を参照のこと）。一般に、適当な用量及び治療の投薬計画は、治療上の利益及び/または予防上の利益を提供するのに十分な量で本開示の化合物の少なくとも1つを提供する。治療的処置及び予防上のまたは予防的な対策の双方については、治療上の利益及び/または予防上の利益としては、たとえば、改善された臨床転帰が挙げられ、その際、目的は、望ましくない生理的な変化または障害を防ぐもしくは遅くするもしくは遅らせる（減らす）ことであり、またはそのような障害の拡大または重症度を防ぐもしくは遅くするもしくは遅らせる（減らす）ことである。本明細書で議論されているように、対象を治療することに由来する有益なまたは所望の臨床成績には、治療される疾患、状態または障害から生じるまたはそれに関連する症状の軽減、減少または緩和；症状の発生の低下；生活の質の改善；長い無病状態（すなわち、疾患の診断が行われる基準で対象に症状が見つかる可能性または傾向の低下）；疾患の程度の低下；疾患の安定した（すなわち、悪化しない）状態；疾患の進行の遅延または遅れ；病状の改善または緩和；及び検出可能であろうと検出可能でなからうと寛解（部分的であろうと全体的であろうと）及び/または全生存が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」は対象が治療を受けていなかった場合の予想される生存に比べて延びた生存を含むことができる。治療を必要とする対象には、すでに疾患、状態または障害を有している者、と同様に疾患、状態または障害を有する傾向があるまたはそれを発症するリスクがある者、及び疾患、状態または障害が予防されるべきである（すなわち、疾患、状態または障害の発生の可能性を低下させる）者が挙げられる。

【0103】

本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、対象はヒトである。本明細書に

10

20

30

40

50

記載されている方法の一部の実施形態では、対象は非ヒト動物である。本明細書に記載されているような治療を必要とする対象は、本明細書に記載されている疾患、障害もしくは状態の少なくとも1つの症状または後遺症を示してもよく、または疾患、障害もしくは状態を発症するリスクがあってもよい。治療されてもよい非ヒト動物には、哺乳類、たとえば、非ヒト霊長類（たとえば、サル、チンパンジー、ゴリラ、等）、齧歯類（たとえば、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、フェレット、ウサギ）、ウサギ目動物、ブタ（たとえば、ブタ、ミニブタ）、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、及び他の家畜、産業動物、及び動物園動物が挙げられる。

#### 【0104】

本明細書に記載されている疾患、障害または状態を治療する及び／または予防することにおける本開示の化合物の有効性は、医療技術及び臨床技術の当業者によって容易に判定することができる。適当な投薬計画を決定し、調整すること（たとえば、用量当たりの化合物の量及び／または用量の数及び投薬の頻度を調整すること）も医療技術及び臨床技術の当業者によって容易に実施することができる。身体検査、臨床症状の評価とモニタリング、及び本明細書に記載されている分析試験と方法の実施を含む診断方法の1つまたは任意の組み合わせを対象の健康状態のモニタリングに使用してもよい。

10

#### 【0105】

医薬組成物及び医薬組成物の使用方法

本明細書で提供されるのはまた、式（I）の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物である。一部の実施形態では、医薬組成物はさらに少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分を含む。

20

#### 【0106】

医薬剤形では、本開示の化合物の1以上が、たとえば、塩のような薬学上許容できる誘導体の形態で投与されてもよく、及び／またはそれ／それらは単独で使用されてもよく、及び／または他の薬学上活性のある化合物との併用で、と同様に適当な会合で使用されてもよい。

#### 【0107】

有効量または治療上有効な量は、単回用量としてまたは一連の用量の一部として対象に投与されるとき、少なくとも1つの治療効果を生じるのに有効である、本開示の化合物の量または少なくとも1つのそのような化合物を含む組成物の量を指す。最適な用量は一般に実験モデル及び／または臨床試験を用いて決定されてもよい。本明細書に記載されている治療剤（予防上の利益のために投与する場合を含む）のそれぞれについての前臨床試験及び臨床試験の設計及び実行は、関連する当業者の十分に技量の範囲内である。治療剤の最適な用量は対象の体重、重量及び／または血液容量に左右されてもよい。

30

#### 【0108】

一般に、用量に存在する、本明細書に記載されているような式（I）の少なくとも1つの化合物の量は、対象の体重のkg当たり約0.01 µgから約1000 µgに及んでもよい。有効な治療法を提供するのに十分である最少用量が一部の実施形態で使用されてもよい。対象は一般に、治療されるまたは予防される疾患または状態に好適なアッセイを用いて治療上の有効性についてモニターされてもよく、そのアッセイは当業者に良く知られており、本明細書に記載されている。対象に投与される化合物のレベルは、生体液、たとえば、血液、血液分画（たとえば、血清）及び／または尿、及び／または対象に由来する他の生体試料における化合物（または化合物の代謝産物）のレベルを決定することによってモニターされてもよい。化合物またはその代謝産物を検出するのに当該技術で実践される任意の方法を用いて、治療投薬計画の経過中に化合物のレベルを測定してもよい。

40

#### 【0109】

本明細書に記載されている化合物の用量は、対象の状態、すなわち、疾患のステージ、疾患が原因で生じる症状の重症度、一般的な健康状態、と同様に年齢、性別及び体重、及び医療技術の当業者に明らかな他の因子に左右されてもよい。同様に、疾患または障害を治療するための治療剤の用量は医療技術の当業者によって理解されるパラメータに従って

50

決定されてもよい。

【0110】

医薬組成物は、医療技術の当業者によって決定されるような、治療される疾患または障害に適した方法で投与されてもよい。投与の適当な用量及び好適な持続時間及び頻度は、患者の状態、患者の疾患の型及び重症度、有効成分の特定の形態、及び投与の方法を含む、本明細書で議論されているような因子によって決定されるであろう。一般に、適当な用量（または有効用量）及び治療投薬計画は、治療上の利益及び／または予防上の利益（たとえば、改善された臨床転帰、たとえば、さらに頻繁な完全なまたは部分的な寛解、または長い無病及び／または全生存、または症状の重症度の低下、または上記で詳述されたような他の利益）を提供するのに十分な量で本明細書に記載されているような医薬組成物（複数可）を提供する。

10

【0111】

本明細書に記載されている医薬組成物は、有効量の化合物を効果的に送達する幾つかの経路のいずれか1つによってそれを必要とする対象に投与されてもよい。非限定の好適な投与経路には、局所、経口、鼻内、クモ膜下、腸内、頬内、舌下、経皮、直腸、膣、眼内、結膜下、舌下の投与、及び皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、海綿体内、外尿道内、及び尿道内の注射及び／または点滴を含む非経口の投与が挙げられる。

【0112】

本明細書に記載されている医薬組成物は、無菌の水溶液または無菌の非水性の溶液、懸濁液またはエマルションであってもよく、さらに少なくとも1つの薬学上許容できる賦形剤（すなわち、有効成分の活性を妨害しない非毒性の物質）を含んでもよい。そのような組成物は固体、液体または気体（エアロゾル）の形態であってもよい。或いは、本明細書に記載されている組成物は凍結乾燥物として製剤化されてもよく、または本明細書に記載されている化合物は当該技術で既知の技術を用いてリボソーム内に被包されてもよい。医薬組成物はさらに、生物学的に活性があってもよいし、または不活性であってもよい少なくとも1つの追加の薬学上許容できる成分を含んでもよい。そのような成分の非限定例には、緩衝液（たとえば、中性の緩衝化生理食塩水またはリン酸緩衝化生理食塩水）、糖質（たとえば、グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン）、マンニトール、タンパク質、ポリペプチド、アミノ酸（たとえば、グリシン）、抗酸化剤、キレート剤（たとえば、EDTA及びグルタチオン）、安定剤、色素、風味剤、懸濁剤及び保存剤が挙げられる。

20

30

【0113】

医薬組成物で使用するための当業者に既知の好適な賦形剤またはキャリアを本明細書に記載されている組成物で採用してもよい。治療用途のための賦形剤は周知であり、たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) にて記載されている。一般に、賦形剤の種類は、投与の様式と同様に有効成分（複数可）の化学組成に基づいて選択される。医薬組成物は投与の特定の様式のために製剤化されてもよい。非経口投与については、医薬組成物はさらに、水、生理食塩水、アルコール、脂肪、ワックス及び緩衝液を含んでもよい。経口投与については、医薬組成物はさらに、たとえば、上述の賦形剤、固形の賦形剤及びキャリア、たとえば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルカム、セルロース、カオリン、グリセリン、デンプンデキストリン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、グルコース、スクロース、及び炭酸マグネシウムのいずれかから選択される少なくとも1つの成分を含んでもよい。

40

【0114】

医薬組成物（たとえば、経口投与用または注射による送達用の）は液体の形態であってもよい。液体医薬組成物は、たとえば、以下：たとえば、注射用水、生理食塩水溶液、好ましくは生理的な生理食塩水、リンガー溶液、等張の塩化ナトリウムのような無菌希釈剤

50

、溶媒または懸濁媒として役立つ固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤；抗酸化剤；キレート剤；たとえば、塩化ナトリウムやデキストロースのような浸透圧の調整用の緩衝液及び作用物質の少なくとも1つを含んでもよい。経口製剤は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器または複数回用バイアルの中に入れることができる。一部の実施形態では、医薬組成物は生理的な生理食塩水を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は注射用医薬組成物であり、一部の実施形態では、注射用医薬組成物は無菌である。

#### 【0115】

経口製剤については、本開示の化合物の少なくとも1つを単独で 사용할 ことができ、または、錠剤、粉剤、顆粒剤及び/またはカプセル剤を作るのに適する少なくとも1つの添加剤、たとえば、従来の添加剤、崩壊剤、潤滑剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、着色剤及び風味剤から選択されるものとの組み合わせで使用する ことができる。医薬組成物は、胃環境の低pHからの有効成分の保護及び/または腸溶コーティングを提供してもよい。少なくとも1つの緩衝剤を含むように製剤化されてもよい。医薬組成物は、たとえば、液体、固体または半固体の製剤にて少なくとも1つの風味剤と共に、及び/または腸溶コーティングと共に経口送達されるように製剤化されてもよい。

10

#### 【0116】

経口製剤はゼラチンカプセル剤として提供されてもよく、それは粉末キャリアと共に活性化化合物または生物製剤を含有してもよい。類似のキャリア及び希釈剤を用いて圧縮した錠剤を作ってもよい。錠剤及びカプセル剤は持続放出製品として製造されて長時間にわたる有効成分の連続的な放出を提供することができる。圧縮された錠剤は糖コーティングまたは薄膜コーティングされて不愉快な味を隠し、大気から錠剤を保護することができ、または消化管における選択的崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

20

#### 【0117】

医薬組成物は持続放出用または徐放用に製剤化されてもよい。そのような組成物は一般に周知の技術を用いて調製されてもよく、たとえば、経口、直腸もしくは皮下の埋め込みによって、または所望の標的部位での埋め込みによって投与されてもよい。持続放出製剤は、キャリアマトリクスに分散された、及び/または律速膜によって取り囲まれたリザーバ内に含有された活性のある治療剤を含有してもよい。そのような製剤内で使用するための賦形剤は生体適合性であり、生分解性であってもよく、好ましくは製剤は相対的に一定のレベルの活性成分の放出を提供する。持続放出製剤の中に含有される活性のある治療剤の量は、埋め込みの部位、放出の速度と予想される持続時間、及び治療されるまたは予防される状態の性質に左右される。

30

#### 【0118】

本明細書に記載されている医薬組成物は、たとえば、乳化基剤または水溶性基剤のような種々の基剤と混合することによって坐薬として製剤化することができる。医薬組成物は吸入を介して投与されるようにエアロゾル製剤として調製されてもよい。組成物は、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等のような加圧された許容できる高圧ガスに製剤化されてもよい。

#### 【0119】

本開示の化合物及びこれらの化合物を含む医薬組成物は局所に投与されてもよい（たとえば、経皮投与によって）。局所製剤は経皮貼付剤、軟膏、ペースト、ローション、クリーム、ジェル等の形態であってもよい。局所製剤は、浸透剤または浸透増強剤（透過増強剤とも呼ぶ）、増粘剤、希釈剤、乳化剤、分散助剤、または結合剤の1以上を含んでもよい。物理的な浸透増強剤には、たとえば、イオン導入法のような電気泳動技法、超音波の使用（またはフォノフォレーシス）等が挙げられる。化学的浸透増強剤は治療剤の投与に先立って、投与と共に、または投与の直後に投与され、皮膚、特に角質層の透過性を高め、皮膚を介した薬剤の高い浸透を提供する作用物質である。追加の化学的な及び物理的な浸透増強剤は、たとえば、Transdermal Delivery of Drugs, A. F. Kydonieus (ED), 1987, CRL Press; Percu

40

50

taneous Penetration Enhancers, eds. Smith, et al. (CRC Press, 1995); Lenneras, et al., J. Pharm. Pharmacol. 54: 499 - 508 (2002); Karande, et al., Pharm. Res. 19: 655 - 60 (2002); Vaddi, et al., Int. J. Pharm. 91: 1639 - 51 (2002); Ventura, et al., J. Drug Target, 9: 379 - 93 (2001); Shokri, et al., Int. J. Pharm. 228 (1 - 2): 99 - 107 (2001); Suzuki, et al., Biol. Pharm. Bull. 24: 698 - 700 (2001); Alberti, et al., J. Control Release, 71: 319 - 27 (2001); Goldstein, et al., Urology, 57: 301 - 5 (2001); Kijjavainen, et al., Eur. J. Pharm. Sci. 10: 97 - 102 (2000); 及び Tenjarla, et al., Int. J. Pharm. 192: 147 - 58 (1999) に記載されている。

10

### 【0120】

たとえば、経口用量または注射用量で本開示の少なくとも1つの化合物の単位用量を含むキットが提供される。そのようなキットは、単位用量を含む容器、対象とする病態を治療することにおける治療剤の使用及び付随する利益を記載している情報を含む添付文書、及び/または任意で、少なくとも1つの化合物またはそれを含む組成物の送達のための器具または装置を含んでもよい。

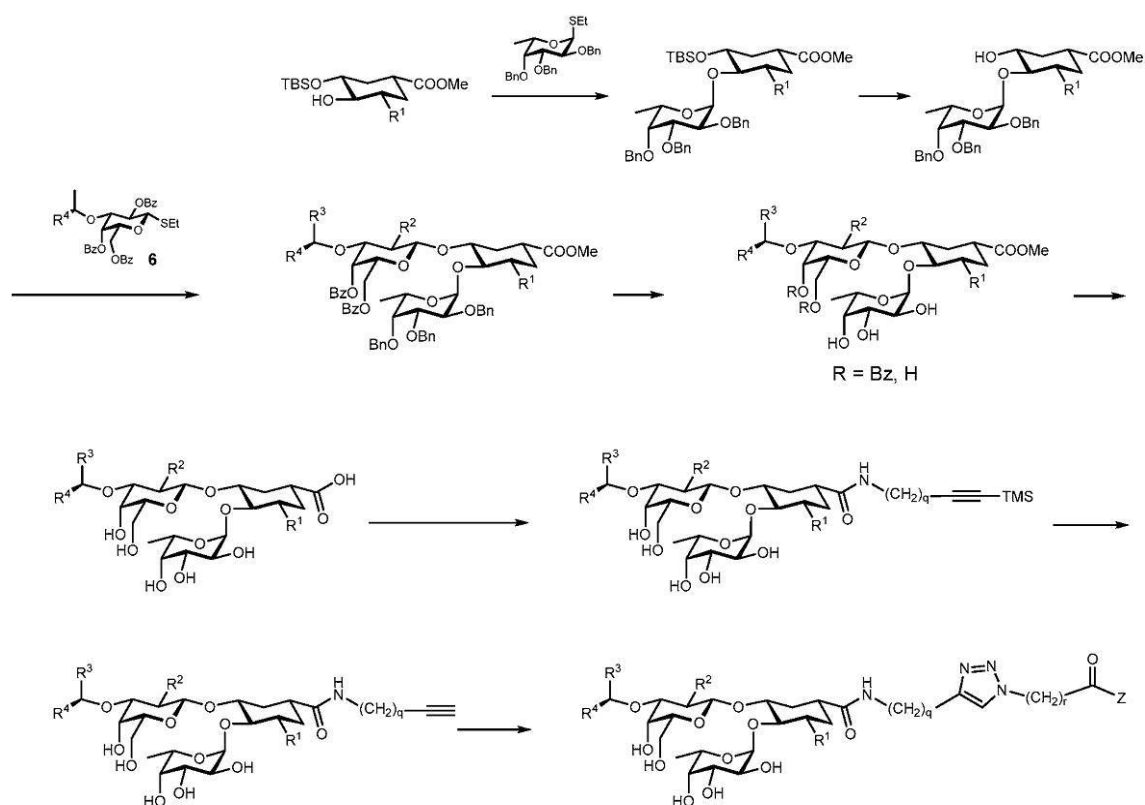
20

### 【0121】

#### 一般的な合成方法

本発明の化合物は一般に当業者に既知の方法によって調製されてもよい。以下のスキーム1～5は本明細書で開示されている化合物の調製のための一般的な合成経路を提供する。普通の技量の有機化学者に容易に明らかであろう他の同等のスキームを代わりに用いて以下の一般的なスキームによって説明されるような分子の種々の部分を合成してもよい。

### 【化57】



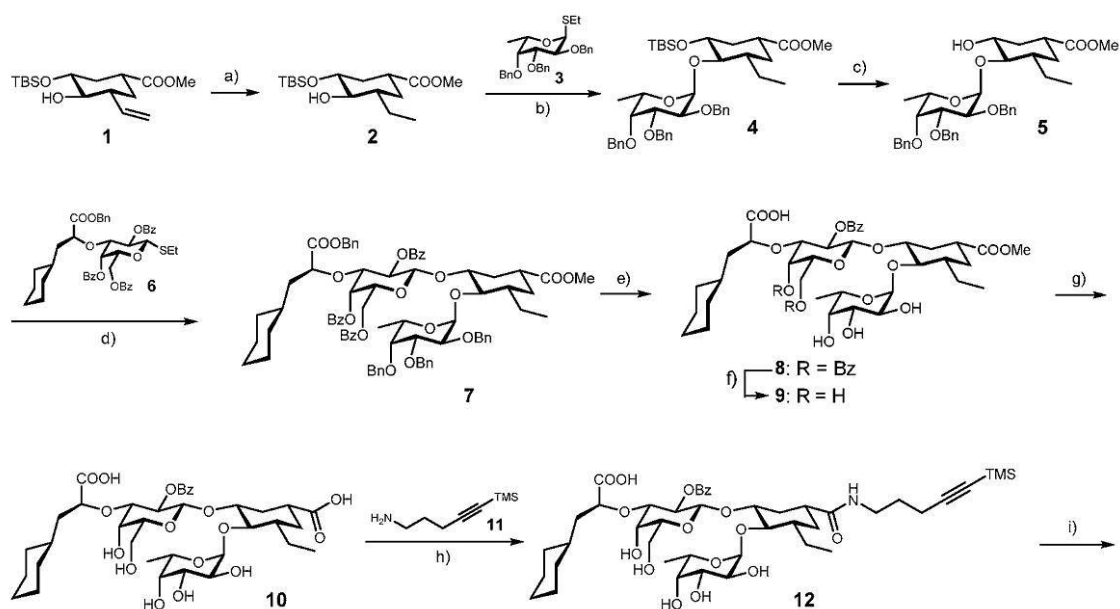
30

40

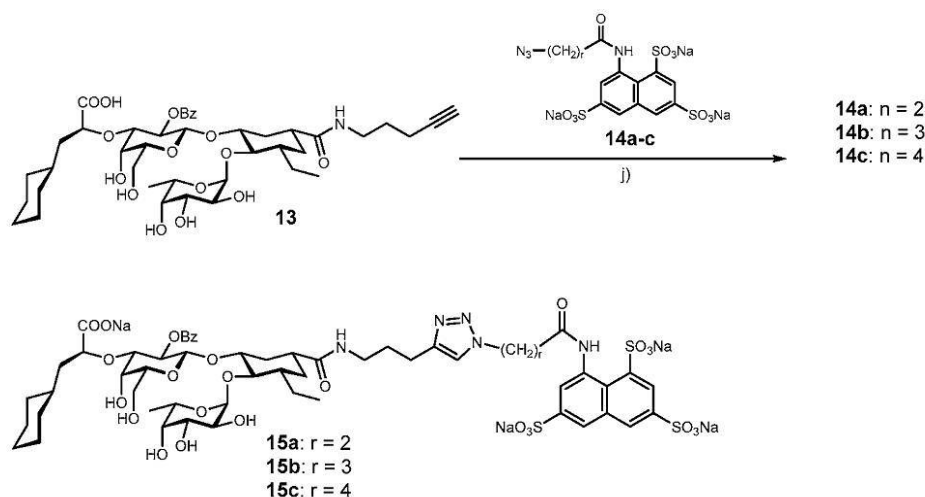
50



スキーム 1 . セレクチン調節物質 15 a ~ c の合成  
【化 5 8】



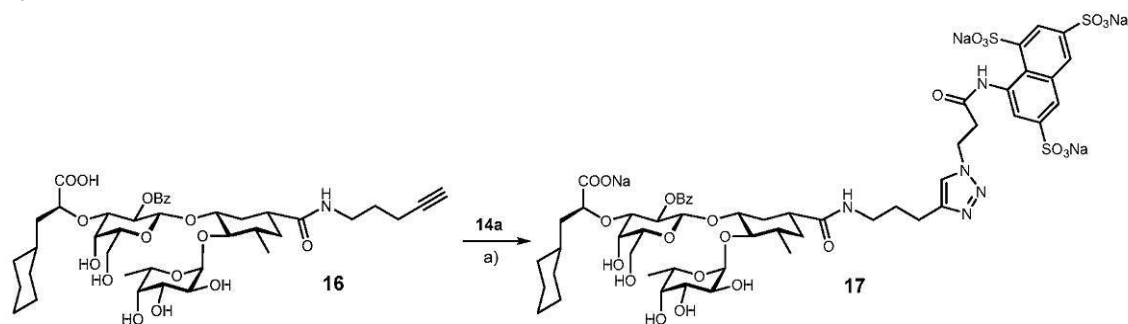
【化 5 9】



a)  $H_2$ 、10%のPd(OH) $_2$ 、ジオキサン/ $H_2O$ 、rt、24h、定量；b) 3、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン、TBAB、 $Cu_2Br$ 、MS4、DCM、DMF、rt、19h、72%；c) TBAF/THF、THF、rt、21h、76%；d) 6、DMTST、DCM、43h、rt、30%；e)  $H_2$ 、Pd(OH) $_2$ 、ジオキサン/ $H_2O$ 、5h、rt、定量；f) NaOMe、MeOH、3h、rt、86%；g) MeOH/ $H_2O$ にて0.1MのNaOH、5h、15、66%；h) 11、HOBT、HBTU、DMF、66%；i) TBAF/THF、THF、15、46h、95%；j)  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 、Na-アスコルビン酸、t-BuOH/ $H_2O$  1:1、rt、1h、28-70%

スキーム 2 . セレクチン調節物質 17 の合成

## 【化 6 0】

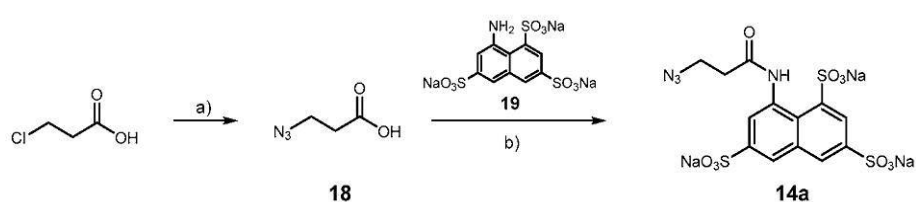


10

a)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、Na - アスコルビン酸、 $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  1 : 1、rt、1 h、57 %

## スキーム 3 . 化合物 14 a の合成

## 【化 6 1】

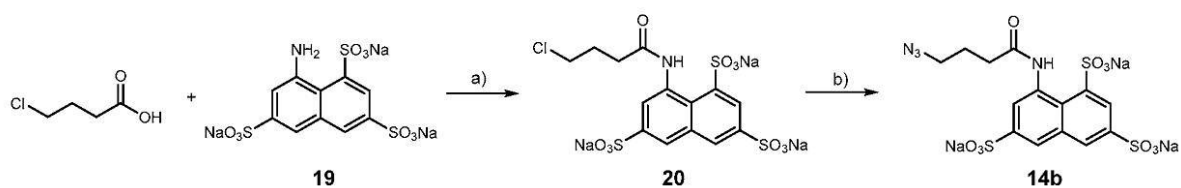


20

a)  $\text{NaN}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、22 h、100 (81 %) ; b) COMU、DIPEA、DMF、21 h、0 - rt (26 %)

## スキーム 4 . 化合物 14 b の合成

## 【化 6 2】



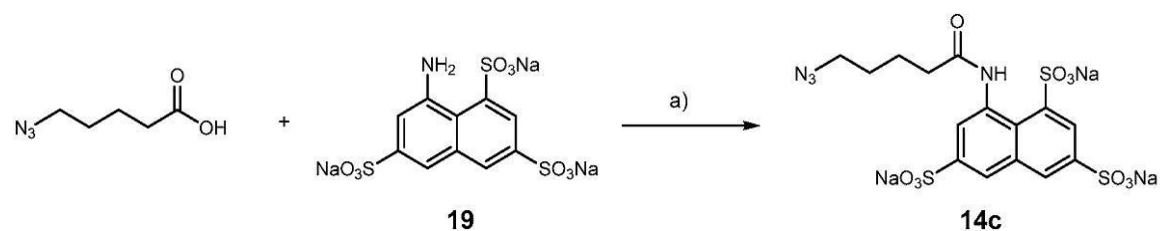
30

a) COMU、DIPEA、DMF、70 h、0 - rt、48 % ; b)  $\text{NaN}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、18 h、100、29 %

40

## スキーム 5 . 化合物 14 c の合成

## 【化 6 3】



50

a) i . l - クロロ - N , N , 2 - トリメチルプロペニルアミン、DCM、5 h、rt ;  
i i . pyr .、DMAP、65 h、rt、26 %

# 【実施例】

## 【0122】

実施例1：セレクチン調節物質15a～cの合成（図1）

### 化合物2の合成

化合物1（500mg、1.19ミリモル、純度およそ75%；Schwizer, et al., Chem. Eur. J. 18:1342-1351, 2012によって記載されたように合成した）とPd(OH)<sub>2</sub>/C（10%）のジオキサン/水（4:1, 5 mL）懸濁液を水素雰囲気下で室温にて24時間撹拌する。次いで、セライト上で反応混合物を濾過し、メタノールで洗浄する。濾液を乾燥するまで蒸発させ、粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/ジエチルエーテル、9:1）によって精製し、黄色の油として化合物2（360mg、定量）を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16.5（c1.14, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）；<sup>1</sup>H NMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）：= 0.10（s, 3H, SiCH<sub>3</sub>）, 0.10（s, 3H, SiCH<sub>3</sub>）, 0.90（s, 9H, C（CH<sub>3</sub>）<sub>3</sub>）, 0.89-0.93（m, 3H, CH<sub>3</sub>）, 1.12-1.22（m, 2H, H-6a, OH）, 1.26（m, 1H, CH<sub>2</sub>）, 1.37（m, 1H, H-5）, 1.53（m, 1H, H-2a）, 1.85（m, 1H, CH<sub>2</sub>）, 2.01（m, 1H, H-6b）, 2.07（ddd, J = 4.0, 6.2, 12.7 Hz, 1H, H-2b）, 2.40（m, 1H, H-1）, 3.07（dd, J = 8.6, 10.1 Hz, 1H, H-4）, 3.42（ddd, J = 4.5, 8.4, 11.4 Hz, 1H, H-3）, 3.68（s, 3H, OCH<sub>3</sub>）；<sup>13</sup>C NMR（126MHz, CDCl<sub>3</sub>）：= -4.74, -4.10（2 SiCH<sub>3</sub>）, 10.62（CH<sub>3</sub>）, 17.96（C（CH<sub>3</sub>）<sub>3</sub>）, 24.31（CH<sub>2</sub>）, 25.77（C（CH<sub>3</sub>）<sub>3</sub>）, 31.81（C-6）, 35.60（C-2）, 40.66（C-1）, 41.78（C-5）, 51.79（OCH<sub>3</sub>）, 75.82（C-3）, 78.17（C-4）, 175.00（C=O）；ESI-MS：m/z：C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>について：計算値：317.21, 観察値：317.09

## 【0123】

### 化合物4の合成

化合物3（1.36g, 2.84ミリモル）及び（Bu）<sub>4</sub>NBr（1.37g, 4.27ミリモル）を高真空で一晩乾燥させる。次いで、化合物2（450mg, 1.42ミリモル）と2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン（875mg, 4.27ミリモル）と粉末4分子篩（1.5g）と乾燥DCM（10mL）とDMF（1.5mL）とを加え、アルゴンのもと室温にて混合物を5時間撹拌する。高真空下で70℃にて一晩乾燥させたCuBr<sub>2</sub>（953mg, 4.27ミリモル）を加え、撹拌をさらに20時間継続する。次いでセライトのパッドを介して反応混合物を濾過し、濾液をDCMで希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液と水性NH<sub>3</sub>の溶液（9:1、v/v）（2×100mL）及びブライン（100mL）で連続して洗浄する。次いで水性層をDCMで抽出し（2×100mL）、合わせた有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空で濃縮する。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/EtOAc、92.5:7.5）によって精製し、黄色の油として化合物4（780mg、78%）を得る。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -72.8（c0.70, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）；<sup>1</sup>H NMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）：= 0.02（s, 3H, SiCH<sub>3</sub>）, 0.07（s, 3H, SiCH<sub>3</sub>）, 0.83（t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>）, 0.87（s, 9H, C（CH<sub>3</sub>）<sub>3</sub>）, 1.09（d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6<sup>F</sup>）, 1.13-1.31（m, 2H, H-6a, CH<sub>2</sub>）, 1.49（m, 1H, H-5）, 1.58（m, 1H, H-2a）, 1.83-1.98（m, 2H, H-6b, CH<sub>2</sub>）, 2.05（m, 1H, H-2b）, 2.36（tt, J = 3.8, 12.2 Hz, 1H, H-1）, 3.37（m, 1H, H-4）, 3.64（m, 1H, H-4<sup>F</sup>）, 3.67（s, 3H, OCH<sub>3</sub>）, 3.6

8 (m, 1H, H-3), 4.01 - 4.08 (m, 2H, H-2<sup>F</sup>, H-3<sup>F</sup>), 4.35 (q, J = 6.1 Hz, 1H, H-5<sup>F</sup>), 4.64 (ABのA, J = 11.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.72 (ABのA, J = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.73 (ABのA, J = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.82 (ABのB, J = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.85 (ABのB, J = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.98 (ABのB, J = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-1<sup>F</sup>), 7.22 - 7.43 (m, 15H, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): = -4.97, -3.36 (2 SiCH<sub>3</sub>), 10.79 (CH<sub>3</sub>), 16.96 (C-6<sup>F</sup>), 18.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.16 (CH<sub>2</sub>), 26.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.52 (C-6), 37.05 (C-2), 40.40 (C-1), 43.54 (C-5), 51.72 (OCH<sub>3</sub>), 66.36 (C-5<sup>F</sup>), 72.81 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.19 (C-3), 74.42, 74.88 (CH<sub>2</sub>Ph), 76.62 (C-2<sup>F</sup>), 78.28 (C-4<sup>F</sup>), 79.27 (C-3<sup>F</sup>), 80.44 (C-4), 97.24 (C-1<sup>F</sup>), 127.42, 127.46, 127.60, 128.14, 128.22, 128.26, 128.33, 138.57, 138.86, 138.94 (18C, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 175.13 (C=O); ESI-MS: m/z: C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>8</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> についての計算値: 755.40, 観察値: 755.43

10

【0124】

化合物5の合成

20

TBAF (THF中で1M, 5.0 mL, 5ミリモル)を化合物4 (780 mg, 1.06ミリモル)の乾燥THF (6.4 mL)溶液に加える。室温で20時間撹拌した後、反応混合物をDCM (100 mL)で希釈し、水 (2 × 100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄する。水性層をDCMで抽出し (2 × 50 mL)、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮する。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc、4:1) によって精製し、白色固形物として化合物5 (500 mg、76%)を得る。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -74.6 (c 1.16, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 0.72 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.00 - 1.12 (m, 2H, H-6a, CH<sub>2</sub>), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6<sup>F</sup>), 1.28 - 1.44 (m, 2H, H-2a, H-5), 1.92 - 2.02 (m, 2H, H-6b, CH<sub>2</sub>), 2.16 (m, 1H, H-2b), 2.28 (tt, J = 3.1, 12.6 Hz, 1H, H-1), 2.91 (dd, J = 8.7, 10.1 Hz, 1H, H-4), 3.36 (ddd, J = 4.8, 8.4, 11.6 Hz, 1H, H-3), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-4<sup>F</sup>), 3.89 (dd, J = 2.7, 10.2 Hz, 1H, H-3<sup>F</sup>), 4.00 - 4.07 (m, 2H, H-2<sup>F</sup>, H-5<sup>F</sup>), 4.58 (ABのA, J = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.62 (ABのA, J = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.67 - 4.79 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.89 - 4.94 (m, 2H, H-1<sup>F</sup>, CH<sub>2</sub>Ph), 7.16 - 7.39 (m, 15H, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 10.80 (CH<sub>3</sub>), 16.60 (C-6<sup>F</sup>), 23.92 (CH<sub>2</sub>), 32.08 (C-6), 34.68 (C-2), 40.33 (C-1), 41.52 (C-5), 51.74 (OCH<sub>3</sub>), 67.69 (C-5<sup>F</sup>), 72.15 (C-3), 72.85, 73.63, 74.88 (3 CH<sub>2</sub>Ph), 76.27 (C-2<sup>F</sup>), 77.42 (C-4<sup>F</sup>), 78.83 (C-3<sup>F</sup>), 90.10 (C-4), 98.64 (C-1<sup>F</sup>), 127.41, 127.50, 127.57, 127.66, 127.83, 128.23, 128.25, 128.35, 138.27, 138.40, 138.67 (18C, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 175.05 (C=O); ESI-MS: m/z: C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup> についての計算値: 641.31, 観察値: 641.23

30

40

【0125】

50

## 化合物 7 の合成

化合物 5 ( 480 mg , 0.775 ミリモル ) と化合物 6 ( 908 mg , 1.16 ミリモル ) と活性化粉末分子篩 4 ( 400 mg ) の DCM ( 5 mL ) における混合物をアルゴンのもと室温にて 4 時間攪拌する。DMTST ( 800 mg , 3.10 ミリモル ) と活性化粉末 MS 4 ( 200 mg ) の DCM ( 3 mL ) における予め攪拌した混合物 ( 室温にて 4 時間 ) を加える。43 時間後、反応混合物をセライト上で濾過し、DCM ( 100 mL ) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 100 mL ) 水溶液及びブライン ( 100 mL ) で洗浄する。水性層を DCM ( 2 × 100 mL ) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、乾燥するまで蒸発させる。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ ( トルエン / EtOAc 、 9 : 1 ) によって精製して白色固形物として化合物 7 を得る ( 302 mg 、 30 % ) 。 [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 66.2 ( c 0.63 , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 0.32 - 0.50 , 0.55 - 1.34 ( m , 17 H , C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup> , CH<sub>2</sub> , H - 2a , H - 5 , H - 6a ) , 0.68 ( t , J = 7.4 Hz , 3 H , CH<sub>3</sub> ) 1.36 ( d , J = 6.5 Hz , 3 H , H - 6<sup>F</sup> ) , 1.79 ( dd , J = 2.5 , 13.3 Hz , 1 H , H - 6b ) , 1.89 ( m , 1 H , CH<sub>2</sub> ) , 2.05 - 2.14 ( m , 2 H , H - 1 , H - 2b ) , 3.21 ( t , J = 9.6 Hz , 1 H , H - 4 ) , 3.42 - 3.50 ( m , 2 H , H - 3 , H - 4<sup>F</sup> ) , 3.46 ( s , 3 H , OCH<sub>3</sub> ) , 3.75 ( dd , J = 3.4 , 9.9 Hz , 1 H , H - 3<sup>G</sup> ) , 3.85 ( t , J = 6.5 Hz , 1 H , H - 5<sup>G</sup> ) , 3.93 - 3.98 ( m , 2 H , H - 2<sup>F</sup> , H - 3<sup>F</sup> ) , 4.05 ( dd , J = 4.6 , 7.9 Hz , 1 H , H - 2<sup>L</sup> ) , 4.17 - 4.22 ( m , 2 H , H - 6a<sup>G</sup> , CH<sub>2</sub>Ph ) , 4.31 ( dd , J = 5.6 , 11.5 Hz , 1 H , H - 6b<sup>G</sup> ) , 4.45 ( AB の A , J = 11.8 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 4.49 ( d , J = 8.2 Hz , 1 H , H - 1<sup>G</sup> ) , 4.55 ( AB の B , J = 11.7 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 4.57 ( AB の A , J = 11.5 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 4.67 ( AB の B , J = 11.4 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 4.73 ( AB の B , J = 11.4 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 4.82 ( q , J = 6.4 Hz , 1 H , H - 5<sup>F</sup> ) , 4.91 ( m , 1 H , H - 1<sup>F</sup> ) , 4.97 ( AB の A , J = 12.1 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 5.05 ( AB の B , J = 12.1 Hz , 1 H , CH<sub>2</sub>Ph ) , 5.54 ( dd , J = 8.6 , 9.5 Hz , 1 H , H - 2<sup>G</sup> ) , 5.77 ( d , J = 3.0 Hz , 1 H , H - 4<sup>G</sup> ) , 7.07 - 7.28 , 7.29 - 7.42 , 7.43 - 7.53 , 7.95 - 8.07 ( m , 35 H , 7 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) ; <sup>13</sup>C NMR ( 126 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 10.47 ( CH<sub>3</sub> ) , 16.78 ( C - 6<sup>F</sup> ) , 23.05 , 23.80 , 25.46 , 25.70 , 26.06 , 30.87 , 32.62 , 33.20 , 33.38 , 40.23 , 40.44 , 44.05 ( C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup> , CH<sub>2</sub> , C - 1 , C - 2 , C - 5 , C - 6 ) , 51.63 ( OCH<sub>3</sub> ) , 62.50 ( C - 6<sup>G</sup> ) , 66.43 ( C - 5<sup>F</sup> ) , 66.63 ( CH<sub>2</sub>Ph ) , 70.20 ( C - 4<sup>G</sup> ) , 71.61 ( C - 5<sup>G</sup> ) , 72.00 ( 2 C , C - 2<sup>G</sup> , CH<sub>2</sub>Ph ) , 74.55 , 74.89 ( 2 CH<sub>2</sub>Ph ) , 76.32 ( C - 2<sup>F</sup> ) , 78.07 ( C - 3<sup>G</sup> ) , 78.44 ( C - 2<sup>L</sup> ) , 78.67 ( C - 4 ) , 79.23 ( C - 4<sup>F</sup> ) , 79.90 ( C - 3<sup>F</sup> ) , 80.42 ( C - 3 ) , 98.23 ( C - 1<sup>F</sup> ) , 100.17 ( C - 1<sup>G</sup> ) , 126.92 , 127.05 , 127.18 , 127.43 , 127.69 , 128.02 , 128.08 , 128.11 , 128.40 , 128.43 , 128.50 , 128.54 , 129.61 , 129.67 , 129.75 , 129.91 , 129.94 , 133.04 , 133.18 , 133.27 , 135.41 , 138.58 , 138.95 , 139.18 ( 42 C , 7 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) , 164.60 , 166.09 , 166.14 , 172.39 , 174.25 ( 5 C = O ) ; ESI - MS : m / z : C<sub>80</sub>H<sub>88</sub>NaO<sub>18</sub> [ M + Na ]<sup>+</sup> についての計算値 : 1359.59 , 観察値 : 1359.84

10

20

30

40

## 【 0126 】

## 化合物 8 の合成

50

7 ( 2 0 4 m g , 0 . 1 5 3 ミリモル ) と P d ( O H ) <sub>2</sub> / C ( 4 5 m g ) のジオキサン / H<sub>2</sub>O ( 4 : 1 , 3 m L ) における混合物を水素雰囲気下で室温にて攪拌する。5 時間後、セライトのパッドを介して反応混合物を濾過し、乾燥するまで蒸発させて白色固形物として化合物 8 ( 1 5 0 m g 、定量 ) を得る。E S I - M S : m / z : C<sub>52</sub>H<sub>64</sub>NaO<sub>18</sub> [ M + N a ]<sup>+</sup> についての計算値 : 9 9 9 . 4 0 , 観察値 : 9 9 9 . 4 9

【 0 1 2 7 】

化合物 9 の合成

メタノール ( 2 m L ) における 8 ( 1 5 0 m g , 0 . 1 5 3 ミリモル ) の混合物に触媒量の新しく調製したナトリウムメトキシド / メタノールを加える。3 時間後、酢酸で反応混合物を中和し、乾燥するまで蒸発させる。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ ( D C M / M e O H / H<sub>2</sub>O , 1 0 : 3 : 0 . 5 ) によって精製し、白色固形物として化合物 9 ( 1 0 2 m g 、 8 6 % ) を得る。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 8 0 . 5 ( c 0 . 9 4 , M e O H ) ; <sup>1</sup>H N M R ( 5 0 0 M H z , C D<sub>3</sub>O D ) : = 0 . 4 2 - 1 . 1 5 , 1 . 1 6 - 1 . 6 7 ( m , 1 8 H , C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup> , C H<sub>2</sub> , H - 2 a , H - 6 a , H - 5 ) , 0 . 8 5 ( t , J = 7 . 4 H z , 3 H , C H<sub>3</sub> ) , 1 . 3 3 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H , H - 6<sup>F</sup> ) , 1 . 8 7 - 2 . 0 1 ( m , 2 H , C H<sub>2</sub> , H - 6 b ) , 2 . 2 7 - 2 . 4 1 ( m , 2 H , H - 2 b , H - 1 ) , 3 . 2 2 ( d d , J = 6 . 3 , 1 3 . 0 H z , 1 H , H - 4 ) , 3 . 5 7 ( s , 3 H , O C H<sub>3</sub> ) , 3 . 6 0 ( m , 1 H , H - 5<sup>G</sup> ) , 3 . 6 3 ( d d , J = 2 . 8 , 9 . 8 H z , 1 H , H - 3<sup>G</sup> ) , 3 . 6 6 - 3 . 8 2 ( m , 5 H , H - 3 , H - 2<sup>F</sup> , H - 4<sup>F</sup> , H - 6<sup>G</sup> ) , 3 . 8 5 - 3 . 9 3 ( m , 2 H , H - 2<sup>L</sup> , H - 3<sup>F</sup> ) , 3 . 9 7 ( d , J = 0 . 8 H z , 1 H , H - 4<sup>G</sup> ) , 4 . 7 2 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H , H - 1<sup>G</sup> ) , 4 . 9 3 ( d , J = 4 . 0 H z , 1 H , H - 1<sup>F</sup> ) , 4 . 9 8 ( m , 1 H , H - 5<sup>F</sup> ) , 5 . 4 2 ( d d , J = 8 . 4 , 9 . 4 H z , 1 H , H - 2<sup>G</sup> ) , 7 . 5 0 ( t , J = 7 . 8 H z , 2 H , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) , 7 . 6 0 - 7 . 6 6 , 8 . 0 6 - 8 . 1 0 ( m , 3 H , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) ; <sup>13</sup>C N M R ( 1 2 6 M H z , C D<sub>3</sub>O D ) : = 1 0 . 7 5 ( C H<sub>3</sub> ) , 1 6 . 7 2 ( C - 6<sup>F</sup> ) , 2 4 . 5 0 ( C H<sub>2</sub> ) , 2 6 . 5 5 , 2 6 . 7 6 , 2 7 . 3 3 , 3 2 . 5 6 , 3 3 . 0 8 , 3 4 . 3 2 , 3 4 . 8 8 , 3 5 . 2 9 , 4 1 . 3 0 , 4 3 . 2 0 , 4 5 . 0 1 ( C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup> , C - 1 , C - 2 , C - 5 , C - 6 ) , 5 2 . 2 7 ( O C H<sub>3</sub> ) , 6 2 . 8 5 ( C - 6<sup>G</sup> ) , 6 7 . 6 7 ( C - 4<sup>G</sup> ) , 6 7 . 7 5 ( C - 5<sup>F</sup> ) , 7 0 . 3 1 ( C - 2<sup>F</sup> ) , 7 1 . 3 9 ( C - 3<sup>F</sup> ) , 7 3 . 0 3 ( C - 2<sup>G</sup> ) , 7 3 . 9 4 ( C - 4<sup>F</sup> ) , 7 5 . 8 0 ( C - 5<sup>G</sup> ) , 7 9 . 3 6 ( C - 2<sup>L</sup> ) , 8 0 . 1 5 ( C - 3 ) , 8 0 . 6 4 ( C - 4 ) , 8 3 . 7 3 ( C - 3<sup>G</sup> ) , 1 0 0 . 2 3 ( C - 1<sup>F</sup> ) , 1 0 0 . 7 2 ( C - 1<sup>G</sup> ) , 1 2 9 . 6 4 , 1 3 0 . 9 2 , 1 3 1 . 6 1 , 1 3 4 . 3 0 ( 6 C , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ) , 1 6 6 . 9 2 , 1 7 6 . 3 0 ( 3 C , C = O ) ; E S I - M S : m / z : C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>NaO<sub>16</sub> [ M + N a ]<sup>+</sup> についての計算値 : 7 9 1 . 3 5 , 観察値 : 7 9 1 . 3 5

【 0 1 2 8 】

化合物 1 0 の合成

1 M の N a O H の H<sub>2</sub>O / M e O H ( 1 : 1 , 7 2 5 μ L ) 溶液を 1 5 に冷却する。次いで化合物 9 ( 2 5 m g , 0 . 0 3 2 5 ミリモル ) を加え、混合物を 1 5 で攪拌する。4 時間後、0 . 5 M の H C l 水溶液で反応混合物を中和し、真空中で溶媒を取り除く。R P - 1 8 ( H<sub>2</sub>O / M e O H , 0 - 1 0 % ) のカラムクロマトグラフィによって残留物を精製し、白色固形物として化合物 1 0 ( 1 6 . 3 m g 、 6 6 % ) を得る。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 7 6 . 4 ( c 0 . 2 9 , M e O H ) ; <sup>3</sup>H N M R ( 5 0 0 M H z , C D<sub>3</sub>O D ) : = 0 . 4 1 - 0 . 5 4 , 0 . 5 5 - 0 . 7 3 , 0 . 7 9 - 0 . 9 3 , 1 . 0 1 - 1 . 1 5 , 1 . 1 5 - 1 . 4 3 , 1 . 4 2 - 1 . 5 6 , 1 . 6 4 ( m , 2 0 H , C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup> , C H<sub>2</sub> , H - 2 a , H - 5 , H - 6 a , C H<sub>3</sub> ) , 1 . 3 2 ( d , J = 6 . 5 H z , 3 H , H - 6<sup>F</sup> ) , 1 . 8 7 ( d p , J = 3 . 1 , 1 3 . 5 H z , 1 H , H - 6 b ) , 1 . 9 4 ( m , 1 H , C H<sub>2</sub> ) , 2 . 1 3 ( t t , J = 3 . 3 , 1 2 . 8 H z , 1 H , H - 1 ) , 2 . 3 1 ( d d d , J = 3 . 1 , 5 . 5 , 1 2 . 0 H z , 1 H , H - 2 b ) , 3 . 2 7 ( m

, 1 H, H - 4), 3.57 (dd, J = 3.1, 9.7 Hz, 1 H, H - 3<sup>G</sup>), 3.60 (m, 1 H, H - 5<sup>G</sup>), 3.67 - 3.77 (m, 4 H, H - 2<sup>L</sup>, H - 3, H - 2<sup>F</sup>, H - 6a<sup>G</sup>), 3.77 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, H - 4<sup>F</sup>), 3.81 (dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 1 H, H - 6b<sup>G</sup>), 3.88 - 3.96 (m, 2 H, H - 3<sup>F</sup>, H - 4<sup>G</sup>), 4.75 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H - 1<sup>G</sup>), 4.90 - 4.99 (m, 2 H, H - 1<sup>F</sup>, H - 5<sup>F</sup>), 5.42 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1 H, H - 2<sup>G</sup>), 7.43 - 7.53, 7.53 - 7.62, 7.97 - 8.16 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD): = 10.86 (CH<sub>3</sub>), 16.76 (C - 6<sup>F</sup>), 24.87 (CH<sub>2</sub>), 26.54, 26.78, 27.44, 33.07, 33.92, 34.40, 35.43, 36.08, 43.60, 45.34, 45.47 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, C - 1, C - 2, C - 5, C - 6), 63.23 (C - 6<sup>G</sup>), 67.74 (C - 4<sup>G</sup>), 67.84 (C - 5<sup>F</sup>), 70.39 (C - 2<sup>F</sup>), 71.32 (C - 3<sup>F</sup>), 72.98 (C - 2<sup>G</sup>), 73.99 (C - 4<sup>F</sup>), 75.96 (C - 5<sup>G</sup>), 80.32, 80.55 (C - 3, C - 2<sup>L</sup>), 81.09 (C - 4), 83.96 (C - 3<sup>G</sup>), 99.95 (C - 1<sup>F</sup>), 100.31 (C - 1<sup>G</sup>), 129.68, 130.94, 131.79, 134.11 (6 C, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 167.06, 183.27, 183.45 (3 C = O); ESI - MS: m/z: C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>NaO<sub>16</sub> [M + Na]<sup>+</sup> についての計算値: 777.33, 観察値: 777.46

10

20

## 【0129】

## 化合物12の合成

化合物10 (11 mg, 0.0146ミリモル)の乾燥DMF (800 μL)混合物に、HOBT (5.9 mg, 0.0437ミリモル)及びHBTU (6.6 mg, 0.0175ミリモル)を0 にて連続して加える。10分間攪拌した後、アルキン11 (47 μL)を加え、混合物を0 で1時間攪拌する。真空で溶媒を蒸発させ、得られた残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH / H<sub>2</sub>O, 10 : 3 : 0.5) によって精製し、化合物12 (8.6 mg, 66%)を得る。[ ] D<sup>20</sup> - 39.3 (c 1.00, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): = 0.14 (s, 9 H, Si (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.43 - 0.56, 0.57 - 0.73, 0.81 - 0.95, 1.06 - 1.45, 1.45 - 1.58, 1.60 - 1.68, 2.11 - 2.26 (m, 20 H, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, H - 1, H - 2, H - 5, H - 6a, CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H - 6<sup>F</sup>), 1.73 (dd, J = 3.1, 13.4 Hz, 1 H, H - 6b), 1.95 (ddt, J = 7.3, 10.5, 15.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.10 - 3.23 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.26 (dd, J = 9.1, 10.3 Hz, 1 H, H - 4), 3.56 - 3.62 (m, 2 H, H - 3<sup>G</sup>, H - 5<sup>G</sup>), 3.67 - 3.77 (m, 4 H, H - 3, H - 2<sup>F</sup>, H - 4<sup>F</sup>, H - 6a<sup>G</sup>), 3.77 - 3.84 (m, 2 H, H - 2<sup>L</sup>, H - 6b<sup>G</sup>), 3.88 (dd, J = 3.3, 10.3 Hz, 1 H, H - 3<sup>F</sup>), 3.94 (m, 1 H, H - 4<sup>G</sup>), 4.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H - 1<sup>G</sup>), 4.94 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, H - 1<sup>F</sup>), 4.95 - 5.00 (m, 1 H, H - 5<sup>F</sup>), 5.37 - 5.46 (m, 1 H, H - 2<sup>G</sup>), 7.46 - 7.54, 7.58 - 7.65, 8.03 - 8.09 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.80 (t, J = 5.7 Hz, 1 H, NH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD): = 0.25 (Si (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.75 (CH<sub>3</sub>), 16.74 (C - 6<sup>F</sup>), 18.07 (CH<sub>2</sub>), 24.56 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.60, 26.79, 27.38, 27.48, 29.65, 32.89, 33.08, 34.40, 35.37, 35.57, 39.84, 43.24, 45.19 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, C - 1, C - 2, C - 5, C - 6, 2 CH<sub>2</sub>), 63.03 (C - 6<sup>G</sup>), 67.63 (C - 4<sup>G</sup>), 67.82 (C - 5<sup>F</sup>), 70.31 (C - 2<sup>F</sup>), 71.34 (C - 3<sup>F</sup>), 73.0 (C - 2<sup>G</sup>), 73.96 (C - 4<sup>F</sup>), 75.98 (C

30

40

50

- 5<sup>G</sup>), 80.16 (2C, C-3, C-2<sup>L</sup>), 80.55 (C-4), 83.84 (C-3<sup>G</sup>), 85.47 (CH<sub>2</sub>CCSi), 100.24 (C-1<sup>F</sup>), 100.63 (C-1<sup>G</sup>), 107.65 (CH<sub>2</sub>CCSi), 129.74, 130.86, 131.70, 134.28 (6C, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 166.87, 177.28 (3C, 3C=O); ESI-MS: m/z: C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>NNaO<sub>15</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> についての計算値: 914.43, 観察値: 914.52

# 【0130】

## 化合物13の合成

化合物12 (9.0 mg, 0.010 ミリモル) の THF (500 μL) 溶液に注射器を介して 10 ~ 15 にて TBAF (15 μL、THF にて 1 M) を加える。46 時間後、真空で溶媒を取り除き、得られた残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH/水, 10:3:0.5) によって精製し、白色固形物として化合物13 (7.8 mg、95%) を得る。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 64.5 (c 1.08, MeOH); <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): = 0.45 - 0.73, 0.81 - 0.95, 1.00 - 1.59, 1.59 - 1.69, 2.10 - 2.25 (m, 20H, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, H-1, H-2, H-5, H-6a, CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-6<sup>F</sup>), 1.74 (m, 1H, H-6b), 1.95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.19 (td, J = 2.7, 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (t, J = 2.7 Hz, 1H, CH), 3.12 - 3.29 (m, 3H, H-4, CH<sub>2</sub>), 3.56 - 3.62 (m, 2H, H-3<sup>G</sup>, H-5<sup>G</sup>), 3.66 - 3.77 (m, 4H, H-3, H-2<sup>F</sup>, H-4<sup>F</sup>, H-6a<sup>G</sup>), 3.77 - 3.85 (m, 2H, H-6b<sup>G</sup>, H-2<sup>L</sup>), 3.88 (dd, J = 3.3, 10.3 Hz, 1H, H-3<sup>F</sup>), 3.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-4<sup>G</sup>), 4.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-1<sup>G</sup>), 4.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1<sup>F</sup>), 4.97 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H-5<sup>F</sup>), 5.42 (m, 1H, H-2<sup>G</sup>), 7.45 - 7.53, 7.58 - 7.64, 8.03 - 8.08 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD): = 10.75 (CH<sub>3</sub>), 16.70 (CH<sub>2</sub>), 16.74 (C-6<sup>F</sup>), 24.55 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.58, 26.79, 27.39, 29.51, 32.93, 33.11, 34.40, 35.36, 35.52, 39.45, 43.25, 43.40, 45.24 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, C-1, C-2, C-5, C-6, 2CH<sub>2</sub>), 63.04 (C-6<sup>G</sup>), 67.66 (C-4<sup>G</sup>), 67.83 (C-5<sup>F</sup>), 70.09 (CH), 70.32 (C-2<sup>F</sup>), 71.35 (C-3<sup>F</sup>), 73.02 (C-2<sup>G</sup>), 73.97 (C-4<sup>F</sup>), 76.01 (C-5<sup>G</sup>), 80.17 (2C, C-3, C-2<sup>L</sup>), 80.54 (C-4), 83.83 (C-3<sup>G</sup>), 84.27 (-CCH), 100.29 (C-1<sup>F</sup>), 100.66 (C-1<sup>G</sup>), 129.72, 130.86, 131.70, 134.31 (6C, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 166.85, 177.30 (3C, 3C=O); ESI-MS: m/z: C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>NNaO<sub>15</sub> [M+Na]<sup>+</sup> についての計算値: 842.39, 観察値: 842.60

# 【0131】

## 化合物15aの合成

10

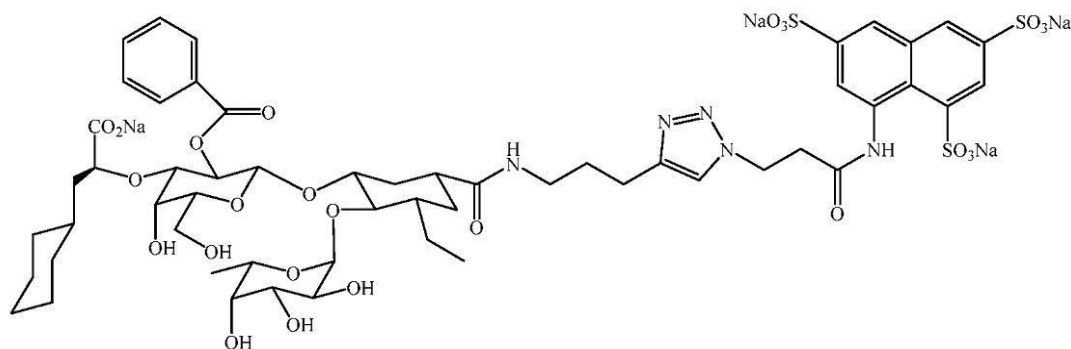
20

30

40



## 【化 6 4】



10

## 【 0 1 3 2】

化合物 13 (3.1 mg, 3.8  $\mu\text{mol}$ ) と化合物 14a (3.3 mg, 5.7  $\mu\text{mol}$ , 以下の実施例 3) の *tert*-BuOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 300  $\mu\text{L}$ ) における混合物に、硫酸銅 5 水和物 (0.24 mg, 1.0  $\mu\text{mol}$ ) 及び L-(+)-アスコルビン酸ナトリウム塩 (0.38 mg, 1.9  $\mu\text{mol}$ ) を連続して加える。1 時間後、シリカ上のカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$ , 10:6:1.5) とそれに続くイオン交換クロマトグラフィ ( $\text{Na}^+$  形態) 及び RP-18 クロマトグラフィ ( $\text{H}_2\text{O}$  / MeOH, 4:1) によって反応混合物を精製し、白色固形物として化合物 15a (3.2 mg, 60%) を得る。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -25.1 (c 0.35, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0.42 - 0.72, 0.85 - 0.94, 1.04 - 1.42, 1.42 - 1.65, 1.65 - 1.92 (m, 23 H,  $\text{C}_7\text{H}_{13}^{\text{L}}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , H-2a, H-5, H-6, 2  $\text{CH}_2$ ), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, H-6<sup>F</sup>), 1.97 - 2.11 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 - 2.30 (m, 2 H, H-1, H-2b), 2.55 - 2.69 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 - 3.28 (m, 3 H,  $\text{CH}_2$ , H-4), 3.50 - 3.57 (m, 2 H, H-3<sup>G</sup>, H-5<sup>G</sup>), 3.59 - 3.85 (m, 6 H, H-3, H-2<sup>F</sup>, H-4<sup>F</sup>, H-6<sup>G</sup>, H-2<sup>L</sup>), 3.84 - 3.98 (m, 2 H, H-4<sup>G</sup>, H-3<sup>F</sup>), 4.48 (t, J = 6.8 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.69 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H-1<sup>G</sup>), 4.91 - 4.97 (m, 2 H, H-1<sup>F</sup>, H-5<sup>F</sup>), 5.37 (t, J = 8.9 Hz, 1 H, H-2<sup>G</sup>), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 2 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.55 (tt, J = 1.2, 7.3 Hz, 1 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.96 (s, 1 H, H<sup>T</sup>), 8.01 - 8.09 (m, 2 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>), 8.58 (t, J = 2.5 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 10.59 ( $\text{C}_3$ ), 16.67 (C-6<sup>F</sup>), 23.03, 23.71, 26.55, 26.80, 27.40, 29.56, 30.19, 30.67, 33.07, 34.40, 35.40, 36.98, 37.31, 39.63, 42.95, 43.53, 50.81, 52.30 (19C,  $\text{C}_7\text{H}_{13}^{\text{L}}$ , C-1, C-2, C-5, C-6, 8  $\text{CH}_2$ ), 63.17 (C-6<sup>G</sup>), 67.84 (2C, C-4<sup>G</sup>, C-5<sup>F</sup>), 70.34 (C-2<sup>F</sup>), 71.23 (C-3<sup>F</sup>), 72.98 (C-2<sup>G</sup>), 73.97 (C-4<sup>F</sup>), 75.73 (C-5<sup>G</sup>), 80.10, 80.51 (3C, C-3, C-4, C-2<sup>L</sup>), 83.63 (C-3<sup>G</sup>), 99.90 (C-1<sup>F</sup>), 100.64 (C-1<sup>G</sup>), 101.39, 123.81, 123.95, 125.33, 128.35, 129.62, 130.89, 131.48, 131.72, 134.19, 134.55, 136.37, 142.14, 142.85, 144.34, 148.48 (19C, Ar-C), 166.96, 174.17, 177.33 (4C, 4 C=O)

20

30

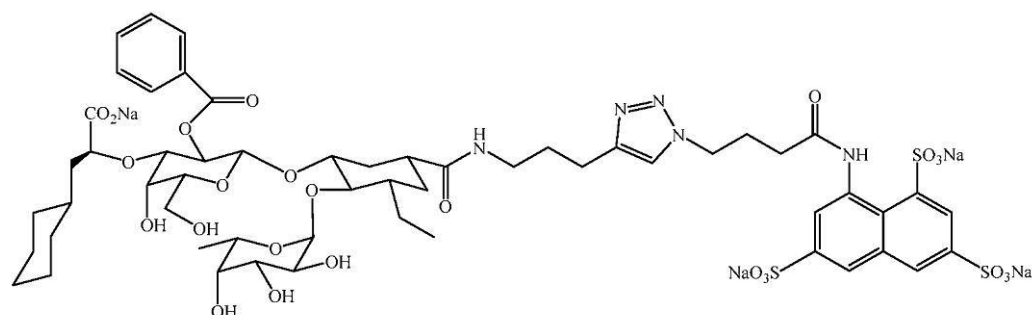
40

## 【 0 1 3 3】

50

## 化合物 15b の合成

## 【化 65】



10

## 【0134】

化合物 15a についての手順に従って、化合物 13 (3.5 mg, 4.3 マイクロモル) と化合物 14b (4.2 mg, 8.5 マイクロモル, 以下の実施例 3) を硫酸銅 5 水和物 (0.26 mg, 1.1 マイクロモル) と L-(+)-アスコルビン酸ナトリウム塩 (0.42 mg, 2.2 マイクロモル) の存在下で反応させて白色固形物として化合物 15b (4.2 mg, 75%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -41.9 (c 0.42, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0.42 - 0.72, 0.85 - 0.93, 1.06 - 1.37, 1.37 - 1.42, 1.46 - 1.50, 1.51 - 1.68, 1.68 - 1.78, (m, 18 H, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-2a, H-5, H-6) 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H-6<sup>F</sup>), 1.80 - 1.94 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 2.17 (d, J = 12.8 Hz, 1 H, H-2b), 2.23 - 2.34 (m, 1 H, H-1), 2.38 (p, J = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.11 - 3.21 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (m, 1 H, H-4), 3.51 - 3.61 (m, 2 H, H-3<sup>G</sup>, H-5<sup>G</sup>), 3.68 - 3.84 (m, 6 H, H-3, H-2<sup>F</sup>, H-4<sup>F</sup>, H-2<sup>L</sup>, H-6<sup>G</sup>), 3.90 - 3.92 (m, 1 H, H-4<sup>G</sup>), 3.95 (dd, J = 3.3, 10.3 Hz, 1 H, H-3<sup>F</sup>), 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.71 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H-1<sup>G</sup>), 4.93 - 4.97 (m, 2 H, H-1<sup>F</sup>, H-5<sup>F</sup>), 5.39 (dd, J = 8.0, 9.7 Hz, 1 H, H-2<sup>G</sup>), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.52 - 7.61 (m, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.99 (s, 1 H, H<sup>T</sup>), 8.05 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>), 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>na ph</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  10.58 (CH<sub>3</sub>), 16.67 (C-6<sup>F</sup>), 23.65, 24.73, 26.56, 26.71, 26.80, 27.42, 30.12, 33.06, 34.28, 34.43, 35.42, 35.52, 39.58, 43.02, 43.57, 44.89, 50.74 (18 C, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, 7 C H<sub>2</sub>, C-1, C-2, C-5, C-6), 63.19 (C-6<sup>G</sup>), 67.72, 67.87 (C-4<sup>G</sup>, C-5<sup>F</sup>), 70.33 (C-2<sup>F</sup>), 71.22 (C-3<sup>F</sup>), 72.98 (C-2<sup>G</sup>), 73.96 (C-4<sup>F</sup>), 75.85 (C-5<sup>G</sup>), 80.04, 80.10, 80.54 (C-3, C-4, C-2<sup>L</sup>), 83.68 (C-3<sup>G</sup>), 99.85, 100.67 (C-1<sup>F</sup>, C-1<sup>G</sup>, C<sup>T</sup>), 124.05, 124.07, 125.33, 125.43, 128.34, 129.64, 130.88, 131.43, 131.72, 134.20, 134.41, 136.36, 142.09, 142.89, 144.38, 148.44 (18 C, Ar-C), 166.95, 173.24, 177.34, 183.23 (4 C=O)

20

30

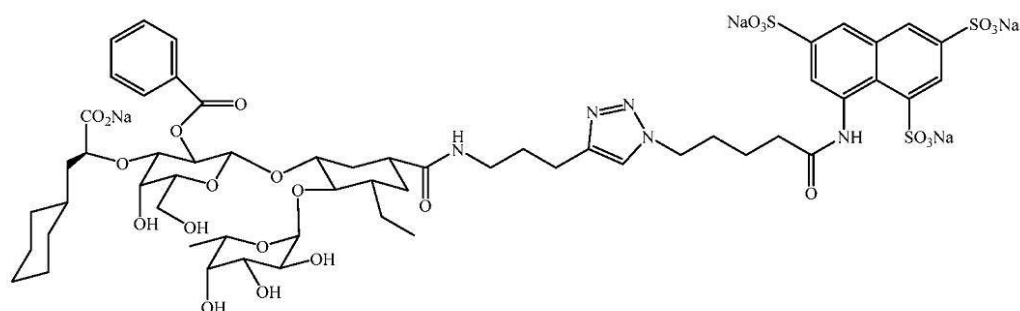
40

## 【0135】

50

## 化合物 15c の合成

## 【化 66】



10

## 【0136】

化合物 15a のための手順に従って、化合物 13 (3.5 mg, 4.3 マイクロモル) と化合物 14c (3.5 mg, 6.4 マイクロモル, 以下の実験 3) を硫酸銅 5 水和物 (0.26 mg, 1.1 マイクロモル) と L-(+)-アスコルビン酸ナトリウム塩 (0.42 mg, 2.2 マイクロモル) の存在下で反応させ、白色固形物として化合物 15c (4.2 mg, 70%) を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -23.9 (c 0.46, MeOH); <sup>1</sup>H

20

NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 0.19 - 0.34, 0.38 - 0.50, 0.54 - 0.77, 1.31 - 1.43, 1.44 - 1.55, 1.65 - 1.77 (m, 20H, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-2a, H-5, H-6), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6<sup>F</sup>), 1.76 - 1.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.09 - 2.16 (m, 1H, H-2b), 2.16 - 2.26 (m, 1H, H-1), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91 - 3.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 - 3.27 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, H-4), 3.72 (td, J = 4.5, 9.3, 10.2 Hz, 1H, H-3), 3.76 - 3.88 (m, 7H, H-2<sup>L</sup>, H-2<sup>F</sup>, H-4<sup>F</sup>, H-3<sup>G</sup>, H-5<sup>G</sup>, H-6<sup>G</sup>), 3.92 (dd, J = 3.4, 10.5 Hz, 1H, H-3<sup>F</sup>), 4.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-4<sup>G</sup>), 4.86 - 4.94 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, H-1<sup>G</sup>), 4.96 - 5.04 (m, 2H, H-1<sup>F</sup>, H-5<sup>F</sup>), 5.15 - 5.29 (m, 1H, H-2<sup>G</sup>), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.46 (t, J = 7.3 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.94 - 7.99 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sup>T</sup>), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 13C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 9.48 (CH<sub>3</sub>), 15.39 (C-6<sup>F</sup>), 21.95 (CH<sub>2</sub>), 24.83, 25.17, 25.59, 28.42, 30.64, 31.20, 32.87, 33.51, 34.68, 37.34, 38.44, 41.30, 42.85 (15C, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, C-1, C-2, C-5, C-6, 4 CH<sub>2</sub>), 46.49 (CH<sub>2</sub>), 61.75 (C-6<sup>G</sup>), 66.13 (C-4<sup>G</sup>), 66.63 (C-5<sup>F</sup>), 68.27 (C-2<sup>F</sup>), 69.29 (C-3<sup>F</sup>), 72.08, 72.26 (C-4<sup>F</sup>, C-2<sup>G</sup>), 74.22 (C-5<sup>G</sup>), 78.88, 79.35 (C-3, C-2<sup>L</sup>), 80.12 (C-4), 80.98 (C-3<sup>G</sup>), 98.71 (C<sup>T</sup>), 99.17 (C-1<sup>F</sup>), 99.99 (C-1<sup>G</sup>), 123.67, 124.75, 125.32, 126.38, 126.98, 128.63, 128.72, 129.68, 131.38, 131.52, 134.00, 135.11, 139.03, 139.79, 141.30, 147.69 (18C, Ar-C), 167.99, 171.70, 176.98, 182.71 (4 C=O)

30

40

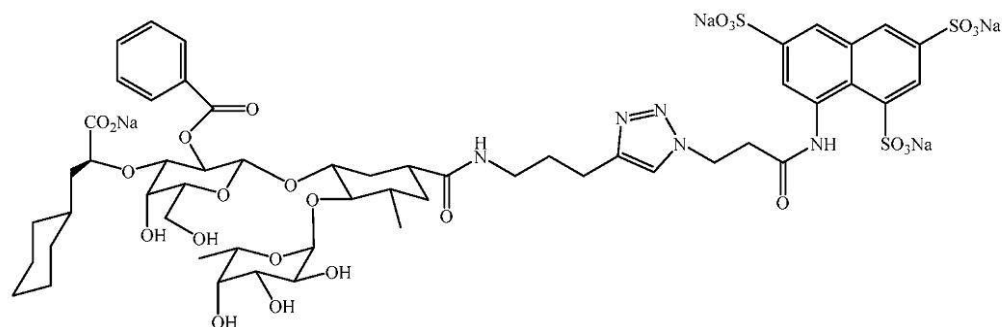
## 【0137】

実施例 2: セレクチン調節物質 17 の合成 (図 2)

化合物 17 の合成

50

## 【化 6 7】



10

## 【 0 1 3 8】

化合物 15 a についての手順に従って、化合物 16 (3.3 mg, 4.1 マイクロモル, Egger, et al., J. Am. Chem. Soc. 135: 9820 - 9828. 2013 に記載されたように合成された) 及び化合物 14 a (3.4 mg, 6.2 マイクロモル) を硫酸銅 5 水和物 (0.25 mg, 1.0 マイクロモル) 及び L - (+) - アスコルビン酸ナトリウム塩 (0.40 mg, 2.1 マイクロモル) の存在下で、白色固形物として化合物 17 (3.2 mg, 57%) を得る。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 16.5 (c 0.25, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 0.19 - 0.33, 0.37 - 0.49, 0.54 - 0.76, 0.92 - 1.04, 1.07 - 1.23, 1.31 - 1.43 (15 H, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, H - 2a, H - 6a), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H - 6<sup>F</sup>), 1.55 (d, J = 13.9 Hz, 1 H, H - 6b), 1.62 (m, 1 H, H - 5), 1.70 (tt, J = 4.3, 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.11 (m, 1 H, H - 2b), 2.24 (ddd, J = 3.8, 12.7, 16.5 Hz, 1 H, H - 1), 2.67 (dd, J = 6.9, 8.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.90 - 3.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (t, J = 9.7 Hz, 1 H, H - 4), 3.20 (dd, J = 5.3, 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (ddd, J = 4.7, 9.3, 11.4 Hz, 1 H, H - 3), 3.77 - 3.85 (m, 6 H, H - 3<sup>G</sup>, H - 5<sup>G</sup>, H - 6<sup>G</sup>, H - 2<sup>F</sup>, H - 2<sup>L</sup>), 3.86 (dd, J = 1.1, 3.5 Hz, 1 H, H - 4<sup>F</sup>), 3.92 (dd, J = 3.4, 10.5 Hz, 1 H, H - 3<sup>F</sup>), 4.00 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, H - 4<sup>G</sup>), 4.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, H - 1<sup>G</sup>), 4.88 - 4.93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.99 (m, 1 H, H - 5<sup>F</sup>), 5.05 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, H - 1<sup>F</sup>), 5.21 (dd, J = 8.0, 9.7 Hz, 1 H, H - 2<sup>G</sup>), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.46 (m, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.88 - 8.02 (m, 3 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sup>T</sup>), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>n a p h</sup>), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, H<sup>n a p h</sup>), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, H<sup>n a p h</sup>), 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H<sup>n a p h</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 16.38 (C - 6<sup>F</sup>), 18.71 (CH<sub>3</sub>), 22.95 (CH<sub>2</sub>), 25.84, 26.18, 26.60, 29.41, 32.21, 33.88, 34.53, 35.72, 35.97, 38.01, 38.35, 39.43, 42.35, 42.54 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub><sup>L</sup>, 3 CH<sub>2</sub>, C - 1, C - 2, C - 5, C6), 47.50 (CH<sub>2</sub>), 62.77 (C - 6<sup>G</sup>), 67.14 (C - 4<sup>G</sup>), 67.57 (C - 5<sup>F</sup>), 69.26 (C - 2<sup>F</sup>), 70.35 (C - 3<sup>F</sup>), 73.10, 73.29 (C - 2<sup>G</sup>, C - 4<sup>F</sup>), 75.23 (C - 5<sup>G</sup>), 79.89 (C - 3), 80.09 (C - 2<sup>L</sup>), 81.98 (C - 3<sup>G</sup>), 83.58 (C - 4), 99.85, 100.24 (3 C, C - 1<sup>F</sup>, C - 1<sup>G</sup>, C<sup>T</sup>), 124.68, 125.76, 126.32, 127.38, 127.99, 129.64, 129.73, 130.69, 132.38, 132.53, 136.12, 140.04, 140.80, 142.30, 148.69 (17 C, Ar - C), 169.00, 172.70, 177.83, 183.72 (4 C = O)

20

30

40

50

## 【 0 1 3 9 】

実施例 3：化合物 1 4 a ~ c の合成（図 3）

化合物 1 8 の合成

3 - クロロプロパン酸（1 5 0 m g , 1 . 3 8 ミリモル）と  $\text{NaN}_3$ （8 9 8 m g , 1 3 . 8 ミリモル）の水（3 m L）における混合物を漉流で撹拌する。2 2 時間後、反応混合物を室温に冷却し、 $\text{HCl}$  水溶液で酸性化し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させてアジドプロパン酸である化合物 1 8（1 3 0 m g、8 1 %）を得る。

## 【 0 1 4 0 】

化合物 1 4 a の合成

化合物 1 8（1 6 . 0 m g , 0 . 1 3 9 ミリモル）の DMF（3 0 0  $\mu\text{L}$ ）溶液に DIPEA（4 0  $\mu\text{L}$ ）及び COMU（7 1 m g , 0 . 1 6 7 ミリモル）を 0 にて連続して加える。5 分後、8 - アミノナフタレン - 1 , 3 , 6 - トリスルホン酸ナトリウム（1 9）（6 2 . 0 m g , 0 . 1 4 6 ミリモル）と DIPEA（4 0  $\mu\text{L}$ ）の DMF（3 0 0  $\mu\text{L}$ ）における予め冷却した（0）混合物を一滴ずつ加える。0 での 1 時間後、反応混合物を室温でさらに 2 1 時間撹拌する。溶媒の蒸発及びシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（DCM / MeOH / 水, 1 0 : 5 : 1）によって DIPEA 錯体として化合物 1 4 a（4 8 m g、6 4 %）を得る。 $^1\text{H}$  NMR（5 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ）： $\delta$  = 1 . 2 5 - 1 . 3 3（m, 3 0 H, 1 0  $\text{CH}_3^{\text{DIPEA}}$ ）, 2 . 8 5（t,  $J$  = 6 . 7 H z , 2 H,  $\text{CH}_2$ ）, 3 . 1 2（q,  $J$  = 7 . 4 H z , 4 H, 2  $\text{CH}_2^{\text{DIPEA}}$ ）, 3 . 6 3（h,  $J$  = 6 . 6 H z , 4 H, 4  $\text{CH}^{\text{DIPEA}}$ ）, 3 . 7 2（t,  $J$  = 6 . 7 H z , 2 H）, 8 . 2 8（d,  $J$  = 1 . 9 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 8 . 4 8（d,  $J$  = 2 . 0 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 8 . 5 7（d,  $J$  = 1 . 9 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 8 . 9 5（d,  $J$  = 2 . 0 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 1 1 . 7 4（s, 1 H, NH）； $^{13}\text{C}$  NMR（1 2 6 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ）： $\delta$  = 1 1 . 8 1 , 1 5 . 8 9 , 1 7 . 3 5（1 0 C,  $\text{CH}_3^{\text{DIPEA}}$ ）, 3 5 . 9 5（ $\text{CH}_2$ ）, 4 2 . 4 5（ $\text{CH}_2^{\text{DIPEA}}$ ）, 4 7 . 0 4（ $\text{CH}^{\text{DIPEA}}$ ）, 5 4 . 4 7（ $\text{CH}_2$ ）, 1 2 2 . 7 0 , 1 2 3 . 8 8 , 1 2 3 . 9 1 , 1 2 6 . 9 6 , 1 2 9 . 8 1 , 1 3 3 . 1 4 , 1 3 4 . 9 1 , 1 4 0 . 8 7 , 1 4 1 . 7 4 , 1 4 3 . 2 4（1 0 C,  $\text{C}^{\text{naph}}$ ）, 1 7 0 . 2 3（C = O）

## 【 0 1 4 1 】

化合物 2 0 の合成

0 にて 4 - クロロ酪酸（1 7 . 6  $\mu\text{L}$  , 0 . 1 7 8 ミリモル）の DMF（5 0 0  $\mu\text{L}$ ）溶液に、DIPEA（9 3 . 0  $\mu\text{L}$  , 0 . 5 3 5 ミリモル）及び COMU（9 1 . 0 m g , 0 . 2 1 4 ミリモル）を連続して加える。5 分後、化合物 1 9（8 0 . 0 m g , 0 . 1 8 7 ミリモル）と DIPEA（9 3 . 0  $\mu\text{L}$  , 0 . 5 3 5 ミリモル）の DMF（5 0 0  $\mu\text{L}$ ）における予め冷却した（0）混合物を一滴ずつ加える。0 での 1 時間後、室温にて撹拌をさらに 6 5 時間継続する。溶媒の蒸発及びシリカゲルのカラムクロマトグラフィ（DCM / MeOH / 水, 1 0 : 6 : 1 . 2）によってジ - DIPEA 錯体として化合物 2 0（4 1 m g、4 8 %）を得る。 $^1\text{H}$  NMR（5 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ）： $\delta$  = 1 . 2 6 - 1 . 3 3（m, 3 0 H, 1 0  $\text{CH}_3^{\text{DIPEA}}$ ）, 2 . 2 3（h,  $J$  = 6 . 3 , 7 . 0 H z , 2 H,  $\text{CH}_2$ ）, 2 . 7 3（t,  $J$  = 7 . 4 H z , 2 H,  $\text{CH}_2$ ）, 3 . 1 3（q,  $J$  = 7 . 4 H z , 4 H, 2  $\text{CH}_2^{\text{DIPEA}}$ ）, 3 . 6 3（p,  $J$  = 6 . 6 H z , 4 H, 4  $\text{CH}^{\text{DIPEA}}$ ）, 3 . 7 0（t,  $J$  = 6 . 7 H z , 2 H,  $\text{CH}_2$ ）, 8 . 2 8（d,  $J$  = 1 . 9 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 8 . 4 7（d,  $J$  = 1 . 9 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 8 . 5 4（d,  $J$  = 1 . 9 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 8 . 9 5（d,  $J$  = 1 . 9 H z , 1 H,  $\text{H}^{\text{naph}}$ ）, 1 1 . 6 6（s, 1 H, NH）； $^{13}\text{C}$  NMR（1 2 6 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ）： $\delta$  = 1 3 . 2 4 , 1 7 . 3 2 , 1 8 . 7 8（1 0 C,  $\text{CH}_3^{\text{DIPEA}}$ ）, 2 9 . 7 1 , 3 5 . 2 6（ $\text{CH}_2$ ）, 4 3 . 8 7（ $\text{CH}_2^{\text{DIPEA}}$ ）, 4 5 . 3 3（ $\text{CH}_2$ ）, 5 5 . 8 9（ $\text{CH}_2^{\text{DIPEA}}$ ）, 1 2 4 . 2 2 , 1 2 5

. 30, 125.39, 128.34, 131.29, 134.70, 136.36, 142.26, 143.07, 144.58 (10C, C<sup>n a p h</sup>), 173.74 (C=O)

#### 【0142】

##### 化合物14bの合成

化合物20 (41mg, 0.084ミリモル)とNaN<sub>3</sub> (54mg, 0.84ミリモル)の水 (1.5mL)における混合物を還流で撹拌する。18時間後、反応物を冷却し、凍結乾燥する。RP-18 (H<sub>2</sub>O/MeOH、4:1)でのクロマトグラフィによる精製によってジ-DIPEA錯体として化合物14b (12mg、29%)を得る。<sup>1</sup>H

NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.23 - 1.35 (m, 30H, 10 CH<sub>3</sub><sup>D I P E A</sup>), 2.03 (p, J = 6.9Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.68 (t, J = 7.6Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.13 (q, J = 7.4Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub><sup>D I P E A</sup>), 3.64 (h, J = 6.6Hz, 4H, 4 CH<sup>D I P E A</sup>), 3.75 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.24 (d, J = 1.9Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.50 (d, J = 2.0Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.69 (d, J = 2.0Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.80 (d, J = 2.0Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 12.08, 16.18, 17.66 (10C, CH<sub>3</sub><sup>D I P E A</sup>), 27.38, 33.10 (2 CH<sub>2</sub>), 42.49 (CH<sub>2</sub><sup>D I P E A</sup>), 54.32 (CH<sup>D I P E A</sup>), 61.06 (CH<sub>2</sub>), 125.12, 125.66, 126.24, 126.98, 131.66, 132.03, 135.10, 139.07, 139.61, 141.11 (10C, C<sup>n a p h</sup>), 175.60 (C=O)

#### 【0143】

##### 化合物14cの合成

5-アジドペンタン酸 (60.0mg, 0.419ミリモル)の乾燥DCM (500μL)溶液に、アルゴンのもと室温にて注射器を介して1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロペニルアミン (67.0μL, 0.475ミリモル)を加える。5時間後、化合物19 (119mg, 0.279ミリモル)とDMAP (10mg)のピリジン (750μL)における予め撹拌した混合物に室温にて反応混合物を加える。65時間後、真空で溶媒を取り除く。シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH/水, 10:6:1.2)による残留物の精製によって白色固形物として化合物14c (42mg、26%)を得る。<sup>1</sup>H

NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1.73 (dq, J = 6.8, 9.9Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.86 (dq, J = 6.1, 7.7, 8.7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.62 (t, J = 7.5Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.30 (d, J = 1.9, 1H Hz, H<sup>n a p h</sup>), 8.50 (d, J = 1.9Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.52 (d, J = 1.8Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>), 8.95 (d, J = 1.9Hz, 1H, H<sup>n a p h</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 23.66, 29.54, 37.31, 52.29 (4 CH<sub>2</sub>), 124.13, 125.51, 128.33, 131.51, 134.40, 136.32, 141.98 (10C, C<sup>n a p h</sup>)

#### 【0144】

##### 実施例4: E-セレクトイン拮抗剤についての親和性アッセイ

E-セレクトインについては、レクチンドメインとEGF様ドメインと最初の2つの短いコンセンサス反復 (E-セレクトインLEC2) から成る構築物を、Nano Technologies GmbH (Munich, Germany)からのアミン反応性タンパク質標識キットであるBLUE-NHSを用いて標識した。

#### 【0145】

微小規模の熱拡散 (MST) 実験は、150mMのNaClと1mMのCaCl<sub>2</sub>と0.05%のTween 20とを含有するpH 7.4に調整したHEPES緩衝液にて25の室温で、標準処理したキャピラリーによって50%のLED出力と50%のレーザ

ー出力で30秒のレーザーのオン時間と5秒のレーザーのオフ時間によって行った。固定した濃度の標識したE-セレクトイン<sub>LEC2</sub>タンパク質を、予想 $K_D$ を約30倍上回って出発するリガンドの15データ点の線形1:1希釈と共に20分間インキュベートした。Alan Cooper, Tutorial Chemistry Texts, Vol 16: Biophysical Chemistry; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2004の単一位点結合関数を用いて観察されたデータ点を当て嵌めた。

【表1】

MSTによって決定したE-セレクトインに対するsLe<sup>x</sup>及び試験化合物の結合親和性( $K_D$ )

化合物	sLe <sup>x</sup>	15a	15b	15c	17
$K_D$	687 $\mu$ M	1.5 $\mu$ M	0.97 $\mu$ M	1.2 $\mu$ M	3 $\mu$ M

10

【0146】

実施例5: P-セレクトイン拮抗剤についての親和性アッセイ

無細胞P-セレクトインリガンド結合アッセイは、Weitz-Schmidt, et al. (G. Weitz-Schmidt, D. Stokmaier, G. Scheel, N. E. Nifant'ev, A. B. Tuzikov, N. V. Bovin, Anal Biochem. 1996, 238, 184-190)から適合させた。Nalge 20  
Nunc International (Penfield, NY, USA)から購入したMaxiSorp 96穴平底マイクロタイタープレート、10mMのHEPES-NaOH、pH7.4、150mMのNaCl、1mMのCaCl<sub>2</sub> (HAB-Ca<sup>+</sup>)における3 $\mu$ g/mlの濃度での精製タンパク質100 $\mu$ L/ウェルでインキュベートすることによってP-セレクトイン/IgGでコーティングした。4 での一晩のインキュベートの後、プレートをHAB-Ca<sup>+</sup>で3回洗浄し、その後、HAB-Ca<sup>+</sup>中3%BSAの溶液200 $\mu$ L/ウェルと共に室温で2時間インキュベートして非特異的な結合をブロックした。このインキュベートの間、HAB-Ca<sup>+</sup>で希釈した阻害性試験化合物は2倍連続希釈によって滴定し、GlycoTech Inc. (Gaithersburg, MD, USA)から購入したビオチン化シアリルルイス<sup>a</sup>ポリアクリルアミドポリマー(s 30  
Le<sup>a</sup>-PAA)とRoche (Rotkreuz, Switzerland)から購入した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識したストレプトアビジン(ストレプトアビジン-POD)との予め形成した複合体0.2 $\mu$ g/mlの同じ容量と混合した。ブロッキングの後、マイクロタイタープレートをHAB-Ca<sup>+</sup>で3回洗浄し、sLe<sup>a</sup>-PAAストレプトアビジン-POD複合体と予め混合した阻害剤希釈物シリーズ100 $\mu$ L/ウェルをプレートの異なるウェルに移した。25 で結合反応を進めた。2時間後、プレートをHAB-Ca<sup>+</sup>で2回洗浄し、Invitrogen (Paisley, UK)から購入したABTS(2,2'-アジド-ビス[3-エチルベンズチアゾリン-6-スルホン酸])基質試薬100 $\mu$ L/ウェルを各ウェルに加えた。比色反応を止める2%シュウ酸の100 $\mu$ L/ウェルの添加は5分後に行った。光学密度は450nm(SpectraMax 40  
x)で測定した。結合を50%阻害するのに必要とされる拮抗剤の濃度を決定し、IC<sub>50</sub>値として報告した。

【表2】

競合結合アッセイによって決定したP-セレクトインに対するsLe<sup>x</sup>及び試験化合物の結合親和性(IC)

化合物	sLe <sup>x</sup>	15a	15b	15c	17
IC <sub>50</sub>	>7 mM	94 $\mu$ M	82 $\mu$ M	210 $\mu$ M	185 $\mu$ M

50

## 【 0 1 4 7 】

上記に記載されている種々の実施形態を組み合わせでさらなる実施形態を提供することができる。本明細書で参照されている及び／または出願データシートでリストにされている米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、非米国特許、非米国特許出願、及び非特許出版物はすべて、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。実施形態の態様は必要に応じて改変されて、種々の特許、出願及び出版物の概念を採用して、その上さらなる実施形態を提供することができる。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2016/064189

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H15/26 A61K31/7056 A61P35/02 A61P37/06 A61P25/08  
A61P7/00 A61P9/00

ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07H

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/028050 A1 (GLYCOMIMETICS INC [US]; MAGNANI JOHN L [US]; PATTON JOHN T JR [US]; SA) 8 March 2007 (2007-03-08) Claims and examples, in particular figures 8A, 8C, 9A, 9C and 13-15 -----	1-37
Y	WO 2009/126556 A1 (GLYCOMIMETICS INC [US]; MAGNANI JOHN L [US]) 15 October 2009 (2009-10-15) Claims, in particular claim 1 and 8-13, examples and figures, in particular figures 3-4. ----- -/--	1-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2017

Date of mailing of the international search report

10/02/2017

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lécaillon, Jennifer

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/064189

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>IHEANYI OKPALA: "Investigational selectin-targeted therapy of sickle cell disease",  EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS,  vol. 24, no. 2,  22 September 2014 (2014-09-22), pages  229-238, XP055340399,  UK  ISSN: 1354-3784, DOI:  10.1517/13543784.2015.963552  Whole document, in particular pages  232-233</p> <p>-----</p>	1-37
Y	<p>WO 2012/037034 A1 (GLYCOMIMETICS INC [US];  ERNST BEAT [CH]; WECKERLE CELINE E [CH];  EGGER) 22 March 2012 (2012-03-22)  Claims 1-23 and pages 16-17</p> <p>-----</p>	1-37

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/064189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007028050	A1	08-03-2007	
		AU 2006284578 A1	08-03-2007
		CA 2670130 A1	08-03-2007
		CN 101287741 A	15-10-2008
		CN 103626813 A	12-03-2014
		DK 1934236 T3	25-02-2013
		EP 1934236 A1	25-06-2008
		EP 2264043 A1	22-12-2010
		ES 2397850 T3	11-03-2013
		HK 1122041 A1	27-02-2015
		JP 5209476 B2	12-06-2013
		JP 2009507031 A	19-02-2009
		JP 2012184268 A	27-09-2012
		PT 1934236 E	26-12-2012
		SI 1934236 T1	28-02-2013
		US RE44778 E	25-02-2014
		US 2007054870 A1	08-03-2007
		US 2010204170 A1	12-08-2010
		US 2012004190 A1	05-01-2012
		US 2014178303 A1	26-06-2014
		US 2016361332 A1	15-12-2016
		WO 2007028050 A1	08-03-2007
WO 2009126556	A1	15-10-2009	
		US 2009253646 A1	08-10-2009
		US 2015051164 A1	19-02-2015
		WO 2009126556 A1	15-10-2009
WO 2012037034	A1	22-03-2012	
		US 2013331350 A1	12-12-2013
		WO 2012037034 A1	22-03-2012

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 7/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 7/06	
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 7/02	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 37/06	
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/02	
		A 6 1 P 25/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72) 発明者 ワーグナー , ベアトリス

スイス国 ツェーハー - 4 1 4 7 バーゼル - ランドシャフト , エシュ , ビュンテンガルテン  
3 1

F ターム (参考) 4C057 BB02 DD03 KK01

4C086 AA01 AA02 AA03 EA09 MA01 MA04 NA14 ZA06 ZA54 ZA55  
ZB08 ZB21 ZB26 ZB27 ZC02 ZC41