(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516315
(P2025-516315A)
(43)公表日　令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	144	4C076
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	108K	4C086
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	31/519		
A61K 31/437 (2006.01)		A61K	31/437		
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	27/02		

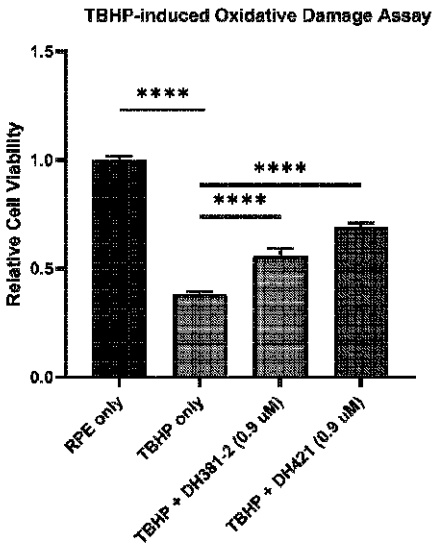
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全58頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564932(P2024-564932)
(86)(22)出願日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月6日(2024.12.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/020978
(87)国際公開番号　WO2023/215465
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/338,264
(32)優先日　令和4年5月4日(2022.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/411,405
(32)優先日　令和4年9月29日(2022.9.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

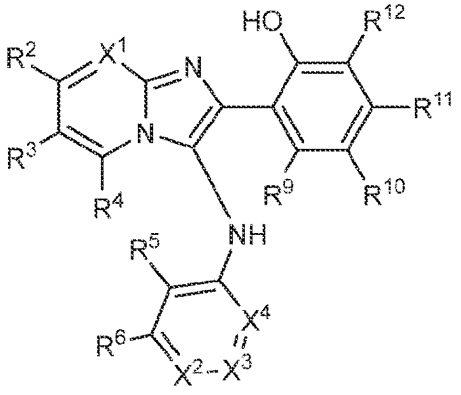
(71)出願人　503469393
イエール ユニバーシティ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ニュー ヘブン トゥ ホイットニー アベニュー
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　置換イミダゾピリジンおよびイミダゾピリミジン、ならびに網膜変性を処置、改善、および／または予防するためのその使用

(57)【要約】
本開示は、対象において、例えば非限定的に前眼部眼障害および/または加齢黄斑変性（AMD）などの、網膜変性を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、本方法は、治療有効量の本開示の化合物を対象に投与する工程を含む。ある態様において、本開示の化合物は、酸化ストレス関連細胞攻撃などの細胞攻撃を予防および/もしくは最小化し、かつ/または、細胞生存を促進する。

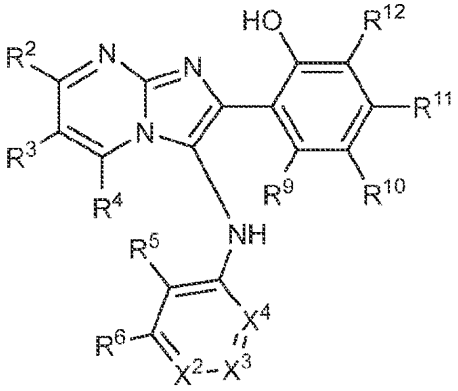


【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体、および/もしくは立体異性体：



(I)

式中、
X^1はNまたはCR^1であり；
以下：
X^2はNであり、X^3はCR^7であり、かつX^4はCR^8であるか、または
X^2はCR^7であり、X^3はNであり、かつX^4はCR^8であるか、または
X^2はCR^7であり、X^3はCR^8であり、かつX^4はNである
のうちの1つが当てはまり；
R^1（存在する場合）、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{12}は、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択される。
【請求項２】
X^1がNである、請求項1記載の化合物。
【請求項３】
X^1がCR^1である、請求項1記載の化合物。
【請求項４】
X^2がNであり、X^3がCR^7であり、かつX^4がCR^8である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
【請求項５】
X^2がCR^7であり、X^3がNであり、かつX^4がCR^8である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
【請求項６】
X^2がCR^7であり、X^3がCR^8であり、かつX^4がNである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
【請求項７】
R^{10}がBrである、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。
【請求項８】
R^5、R^6、R^7、およびR^8がHである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。
【請求項９】
式(Ia)：

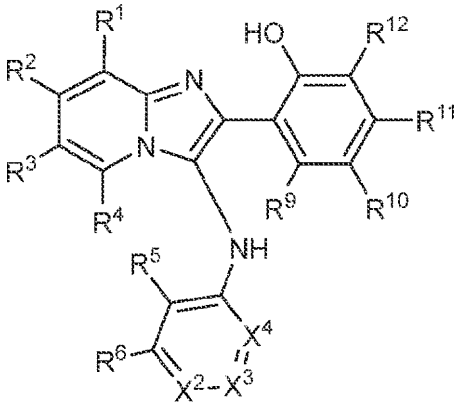


(Ia)

の化合物である、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１０】

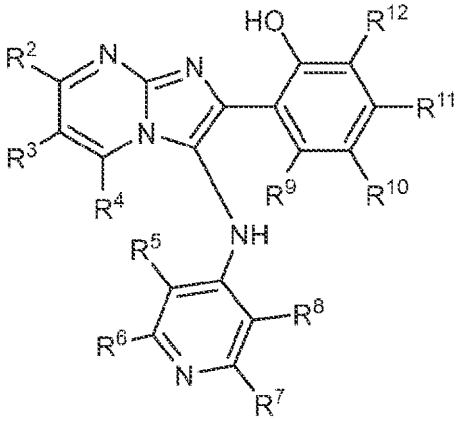
式(Ib)：



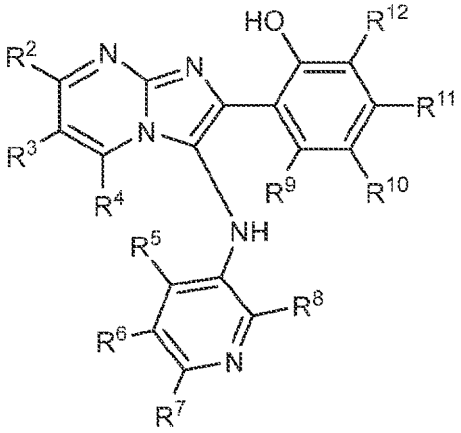
(Ib)

の化合物である、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

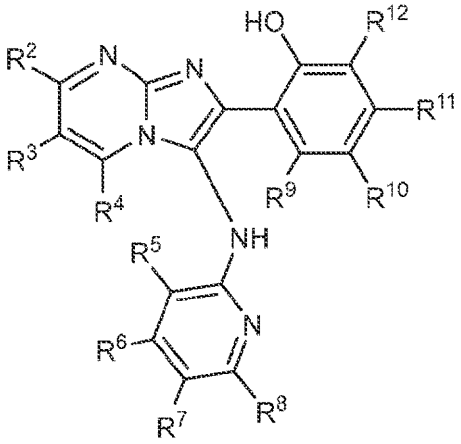
【請求項１１】



(Ia1),



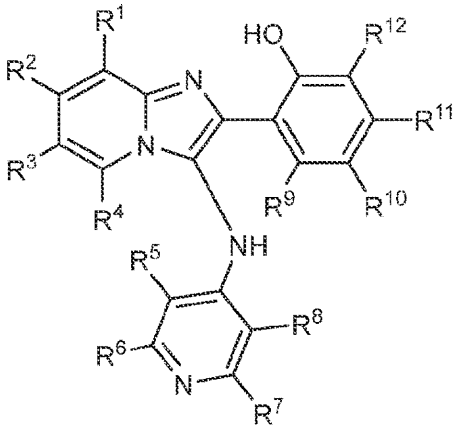
(Ia2), および



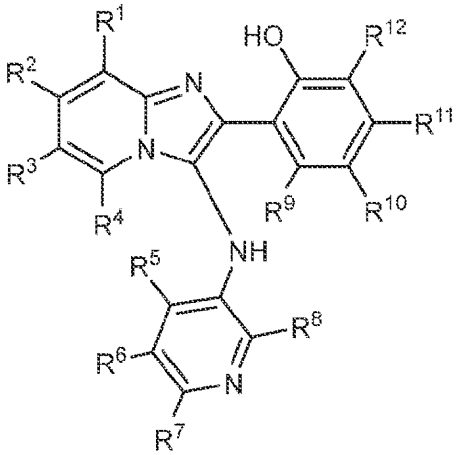
(Ia3)

からなる群より選択される、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

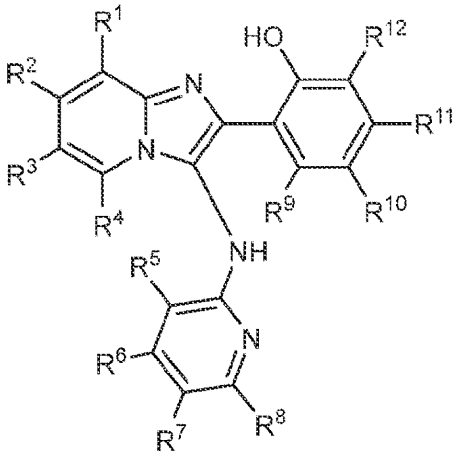
【請求項１２】



(Ib1),



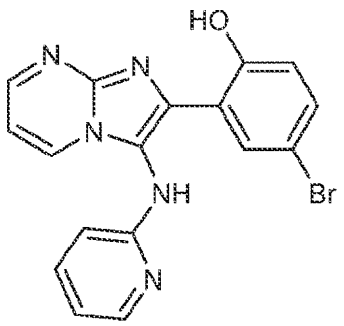
(Ib2), および



(Ib3)

からなる群より選択される、請求項1～8および10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１３】

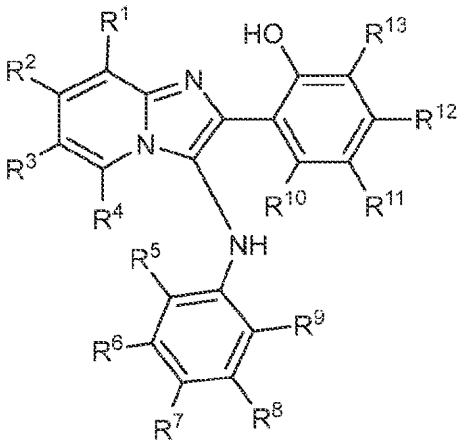


DH381-2

である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１４】

式(II)の化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体、および/もしくは立体異性体：



(II)

式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}、およびR^{13}は、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択され、

R^5およびR^9は、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択される。

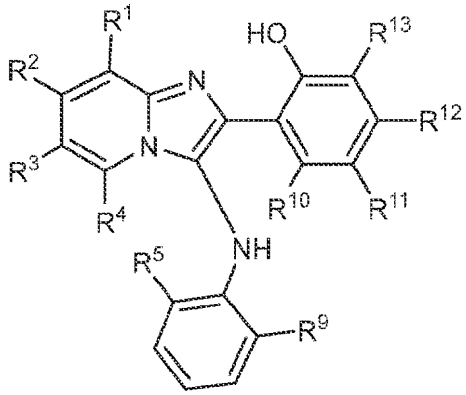
【請求項１５】

R^{11}がBrである、請求項14記載の化合物。

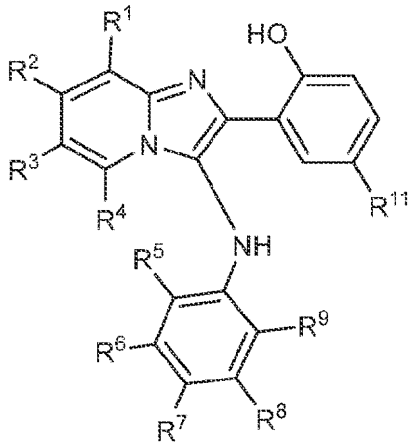
【請求項１６】

R^6、R^7、およびR^8がHである、請求項14～15のいずれか一項記載の化合物。

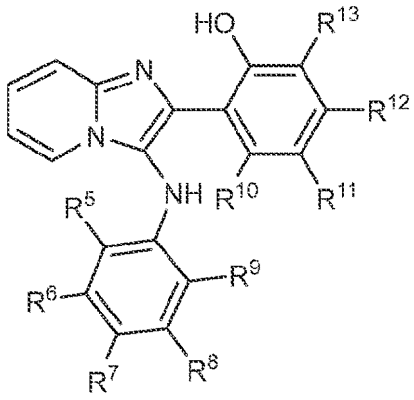
【請求項１７】



(IIa),



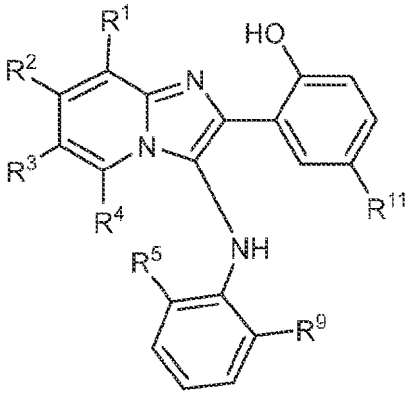
(IIb), および



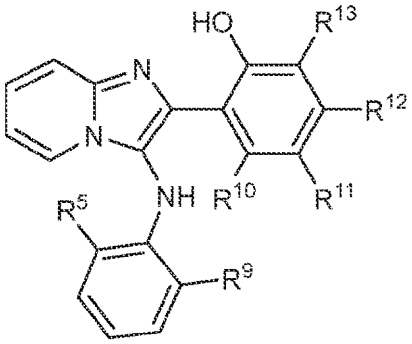
(IIc)

からなる群より選択される、請求項14～16のいずれか一項記載の化合物。

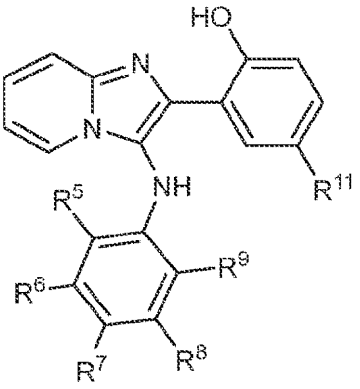
【請求項１８】



(IId);



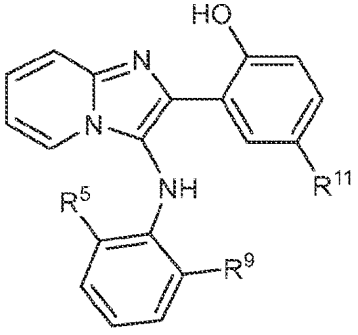
(IIe); および



(IIf)

からなる群より選択される、請求項14～17のいずれか一項記載の化合物。

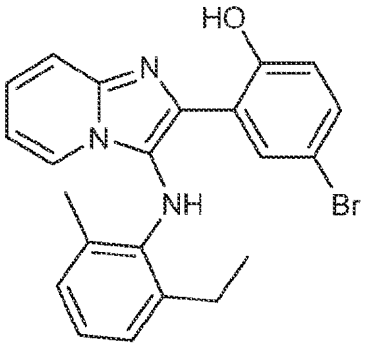
【請求項１９】



(IIg)

である、請求項14～18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２０】



DH421

である、請求項14～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２１】

治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象において網膜変性を処置、改善、および/または予防する方法。

【請求項２２】

前記網膜変性が加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を含む、請求項21記載の方法。

【請求項２３】

前記網膜変性が「ドライ」ＡＭＤを含む、請求項21記載の方法。

【請求項２４】

治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象において前眼部眼障害を処置、改善、および/または予防する方法。

【請求項２５】

前記障害が、フックス角膜内皮ジストロフィー、白内障、緑内障、および円錐角膜からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項24記載の方法。

【請求項２６】

治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象において、細胞死を処置、改善、および/もしくは予防する、ならびに/または細胞生存を促進する方法。

【請求項２７】

前記細胞死が酸化ストレス誘発細胞死を含む、請求項26記載の方法。

【請求項２８】

前記細胞が水晶体上皮細胞を含む、請求項26記載の方法。

【請求項２９】

前記細胞死が、心不全および他の心血管性；肺線維症、腎疾患、糖尿病性黄斑浮腫および網膜症、神経変性、ミトコンドリアミオパチー、バース症候群、ならびに肝疾患からなる群より選択される少なくとも1つの疾患と関連している、請求項26記載の方法。

【請求項３０】

治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象の水晶体上皮細胞におけるブルーライト損傷を処置、改善、および/または予防する方法。

【請求項３１】

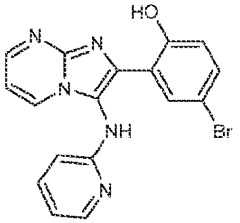
前記化合物が、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む薬学的に許容される組成物の状態に製剤化される、請求項21～30のいずれか一項記載の方法。

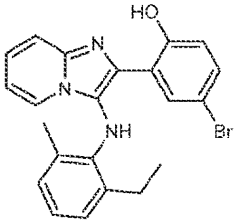
【請求項３２】

前記化合物が眼投与される、請求項21～28および30～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項３３】

前記化合物が、以下：


DH381-2


DH421

のうちの1つである、請求項21～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項３４】

請求項1～20のいずれか一項記載の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項３５】

眼投与用に製剤化されている、請求項34記載の薬学的組成物。

【請求項３６】

ガンマシクロデキストリン（γ-シクロデキストリン）を含む、請求項34～35のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項３７】

約5～8のpHを有する、請求項34～36のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項３８】

凍結乾燥されている、請求項34～37のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項３９】

増粘剤をさらに含む、請求項34～38のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年5月4日に出願された米国仮特許出願第63/338,264号および2022年9月29日に出願された米国仮特許出願第63/411,405号に対する米国特許法第119条(e)の下での優先権を主張し、これらのすべては参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【０００２】

背景

網膜変性は世界中で治療不可能な失明の主な原因である。この疾患には多くの形態があり、これらとしては、約200の異なる遺伝子欠損によって引き起こされることが公知である、網膜色素変性（RP）；コロイデレミア；緑内障における網膜神経節細胞萎縮；および、高齢患者の失明の主な原因であり、米国だけで800万人以上が罹患している、加齢黄斑変性（AMD）が挙げられる。網膜変性の患者数が多く、また、高齢化が急速に進んでいることから、これらの障害に罹患する患者数は今後増加すると予想される。

【０００３】

Age-Related Eye Disease Studyによって推奨されるビタミンおよび抗酸化物質を除いて、「ドライ」または萎縮性AMDのAMD患者の90%に有効な治療法はない。上述の他の網膜変性には公知の治療法はない。網膜障害の発症および進行を減速させるかまたは遅らせるための治療法が必要とされている。具体例として、地図状萎縮（GA）の進行を制限し、ドライAMDからウエットAMDへの進行を予防するための効果的戦略を開発する必要性がある。米国、英国、ドイツ、フランス、スペイン、イタリア、および日本のAMD治療市場だけでも、2015年の53億ドルから2023年には101億ドルへと価格が倍増するだろう。

【０００４】

網膜色素上皮（RPE）細胞は、適切に機能する神経感覚網膜に不可欠である。これら

の細胞は、RPE-ブルッフ膜-脈絡膜複合体の一部を構成し、光受容体外節の食作用、レチノイドの処理、ならびに血管内皮増殖因子（VEGF）および色素上皮由来因子（PEDF）などの因子の分極分泌などを含む、視力を維持するための重要な機能を行う。

【０００５】

RPE細胞における加齢変化は、初期AMDの特徴であり、進行AMDに関連する病理および視覚の病的状態に寄与する。酸化ストレスは、これらの変化の寄与因子であり、アルツハイマー病およびパーキンソン病を含む、加齢が危険因子である他の疾患に関与している。さらに、ほとんどの形態のRPなどの、メンデル遺伝病は、酸化ストレスの存在によって加速され、神経感覚網膜、例えば光受容体の変性につながり得る。インビトロおよびインビボ研究は、酸化ストレスがRPの動物モデルにおいて錐体光受容体死を加速させる得ることを示している。

【０００６】

角膜、水晶体、および小柱網を含む前眼部の疾患は、世界中で失明の主な原因である。酸化ストレスおよびミトコンドリア機能は、フックス角膜内皮ジストロフィー（FECD）、白内障、緑内障、および円錐角膜を含むがこれらに限定されない、これらの前眼部疾患に関与している。

【０００７】

角膜内皮細胞における加齢変化は、FECDの特徴であり、病理および視覚の病的状態に寄与する。FECDは、角膜内皮細胞（CEC）の徐々の喪失を特徴とする進行性の両側性疾患である。CECの喪失は、角膜が水分を保持する能力を損ない、その結果、角膜の透明性が徐々に低下し、したがって視力が低下する。FECDは、人口の約4％、主に40代および50代が罹患していると推定される。CECは代謝性の高い細胞タイプであり、日光への曝露、およびCECの自然再生のための大きな能力の欠如により、ミトコンドリア機能不全および酸化的損傷の影響を受けやすい。FECD角膜における酸化ストレスの増加は、内皮酸化的DNA損傷、形態変化、およびCECアポトーシスに寄与する。

【０００８】

加齢性白内障は、高齢者の視力喪失の主な原因であり、世界中の1億8000万人の視覚障害者の約46％が罹患している。水晶体上皮細胞における加齢変化は、白内障形成の特徴であり、病理および視覚の病的状態に寄与する。酸化ストレスの増加は、紫外線および過酸化水素などの因子によって引き起こされ、両方とも白内障発症の危険因子である。現在、唯一の効果的な治療法は、白内障水晶体の摘出とそれに続く人工眼内レンズ（IOL）の移植である。しかし、この手術には、慢性炎症の刺激、嚢胞様黄斑浮腫、角膜浮腫、眼内炎、網膜剥離、硝子体出血、およびその他の障害などの、術後合併症の固有のリスクがいくつかある。さらに、不十分な手術施設および人工IOLの高額な費用は、発展途上国での治療の大きな制限となる可能性がある。

【０００９】

円錐角膜は、若年者における角膜移植の主な原因であり、全移植の約25％を占めている。特に前部間質ケラトサイト（anterior stromal keratocyte）の、慢性的なケラトサイトアポトーシスは、円錐角膜における間質菲薄化につながり得る。酸化ストレスは、円錐角膜の病因に寄与する重要な因子の1つである。

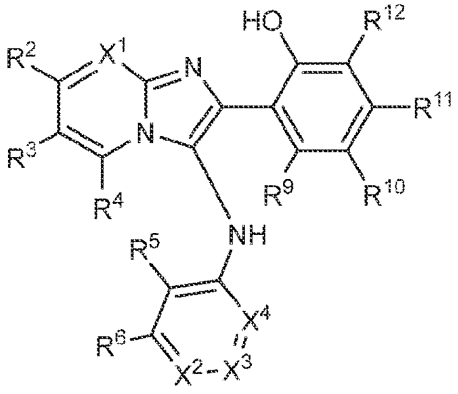
【００１０】

小柱網細胞への酸化的損傷を含む酸化ストレスは、緑内障の病因に関与している。酸化的DNA損傷と日平均、最小、および最大眼圧（IOP）値との間には統計的に有意な相関関係があることが実証されている。

【００１１】

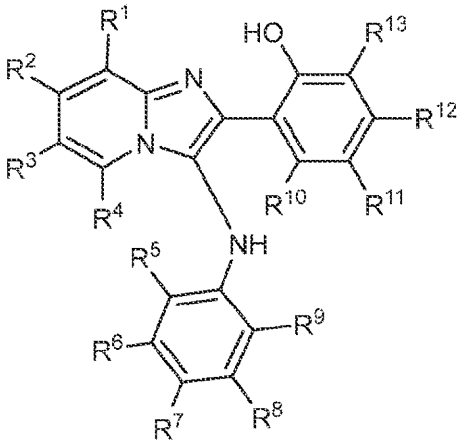
したがって、RPEを保護または救済する早期介入の必要性があり、その結果、介入は有益であり、疾患の進行を処置、改善、および/または予防する。さらに、前眼部障害、例えば、これらに限定されないが、FECD、白内障、緑内障、および/または円錐角膜を処置、改善、および/または予防するための組成物および方法の必要性がある。本開示はこの必要性に対処する。

【発明の概要】
【００１２】
概要
一局面において、本開示は、式(I)の化合物、およびそれを含む組成物：



(I)

を提供し、
式中、可変記号R^{2}～R^{6}、R^{9}～R^{12}、およびX^{1}～X^{4}は、本明細書の他の場所に定義される。
【００１３】
別の局面において、本開示は、式(II)の化合物、およびそれを含む組成物：



(II)

を提供し、
式中、可変記号R^{1}～R^{13}は、本明細書の他の場所に定義される。
【００１４】
さらに別の局面において、本開示は、対象において網膜変性を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本開示の化合物および/または組成物を対象に投与する工程を含む。
【００１５】
さらに別の局面において、本開示は、対象において前眼部眼障害を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本開示の化合物および/または組成物を対象に投与する工程を含む。
【００１６】
さらに別の局面において、本開示は、細胞死を処置、改善、および/もしくは予防する、ならびに/または細胞生存を促進する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本開示の化合物および/または組成物を対象に投与する工程を含む。
【００１７】
さらに別の局面において、本開示は、対象の水晶体上皮細胞におけるブルーライト損傷

を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本開示の化合物および/または組成物を対象に投与する工程を含む。

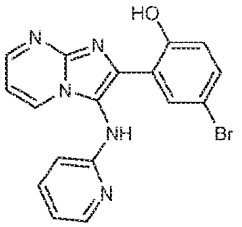
【図面の簡単な説明】

【００１８】

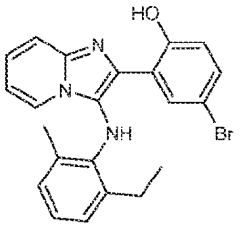
本開示の説明的な態様の以下の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むと、よりよく理解されるであろう。本開示を説明する目的で、具体的な態様が図面に示されている。しかし、本開示は、図面に示されている態様の正確な配置および手段に限定されないことが理解されるべきである。

【００１９】

（図１）DH381-2（4-ブロモ-2-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール）およびDH421（4-ブロモ-2-(3-((2-エチル-6-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェノール）は、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、0.9μMのDH381-2およびDH421と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH381-2およびDH421は、TBHPへの曝露後のヒトARPE-19細胞の細胞生存を有意に増加させた。****p＜0.0001。



DH381-2



DH421

（図２）DH421はヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を0.9μMのDH421と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために250μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH421は、TBHPへの曝露後のヒトARPE-19細胞の細胞生存を有意に増加させ、細胞増殖抑制に対して効果を有さない。****p＜0.0001。

（図３）DH421およびDH381-2は、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH421およびDH381-2で処理されたヒトARPE-19細胞に対する保護効果。****p＜0.0001。

（図４）DH421およびDH381-2は、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞をブルーライト損傷から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露した。ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露されたヒトARPE-19細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。対照 = 使用された化合物無し。*p＜0.05、***p＜0.01。

（図５）化合物DH421またはDH381-2での処理は、亜硝酸塩修飾細胞外基質（ECM）上でのヒト網膜色素上皮（RPE）細胞生存を増強した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、1μM、3μM、および10μMの化合物DH421またはDH381-2で処理し、次いで、亜硝酸塩修飾ECMおよび未処理（正常）ECM上へ24時間播種した。亜硝酸塩修飾ECM上へ播種されたヒトARPE-19細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。*p＜0.05、**p＜0.01。

（図６）DH421またはDH381-2は、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトRPE細胞を0.6μMの化合物DH421またはDH381-2

と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH421およびDH381-2で処理されたヒトRPE細胞に対する保護効果。****p＜0.0001。

（図７）DH421およびDH381-2は、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞をブルーライト損傷から保護した。ヒトRPE細胞を0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露した。ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露されたヒトRPE細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。対照 = 化合物無し。*p＜0.05、***p＜0.01。

（図８）化合物DH421またはDH381-2での処理は、亜硝酸塩修飾細胞外基質（ECM）上でのヒト網膜色素上皮（RPE）細胞生存を増強した。ヒトRPE細胞を1μMの化合物DH421またはDH381-2で処理し、次いで、亜硝酸塩修飾ECMおよび未処理（正常）ECM上へ24時間播種した。亜硝酸塩修飾ECM上へ播種されたRPE細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。*p＜0.05。

（図９Ａ）DH381-2およびDH421は、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞内の酸化ストレス誘発細胞死後のミトコンドリア機能を改善した。ヒトRPE細胞を1μMの化合物DH381-2およびDH421と共に18時間プレインキュベートし、次いで、300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）で24時間処理した。酸素消費速度（OCR）を、ミトコンドリア機能を測定するためにSeahorse XF分析器によって決定した。ATP産生は対照と比較してTBHP処理細胞において有意に減少し、一方、化合物DH381-2またはDH421での処理は、TBHP処理群と比較した場合、ATP産生を増加させた。**p＜0.001。

（図９Ｂ）図９Ａの説明を参照されたい。

（図１０）ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞内の細胞傷害性レベルは、化合物DH381-2およびDH421での処理後に影響を受けなかった。ヒトRPE細胞を1μMの化合物DH381-2およびDH421と共に24時間プレインキュベートした。TBHPならびに化合物DH381-2およびDH421での処理後にヒトRPE細胞においてCellTox Green細胞傷害性アッセイによって、細胞毒性を測定した。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

詳細な説明

定義

開示される主題のある態様をここで詳細に参照し、その例を添付の図面に部分的に示す。開示される主題を、列挙される添付の特許請求の範囲と併せて記載するが、例示される主題は、添付の特許請求の範囲を開示される主題に限定するようには意図されないことが理解される。

【００２１】

本明細書に記載の方法では、行為は、時間的または操作上の順序が明示的に記載される場合を除き、任意の順序で行うことができる。さらに、特定の行為は、明示的なクレーム文言がそれらを別々に行うことを記載しない限り、同時に実行することができる。例えば、特許請求されるX行為および特許請求されるY行為は、単一の操作内で同時に行うことができ、結果として生じるプロセスは、特許請求されるプロセスの文字通りの範囲内に入る。

【００２２】

本文書全体にわたって、範囲形式で表現された値は、範囲の限界として明示的に記載された数値を含むだけでなく、その範囲内に包含されるすべての個々の数値または部分範囲も、各数値および部分範囲が明示的に記載されているかのように含むように、柔軟に解釈されるべきである。例えば、「約0.1％～約5％」または「約0.1％～5％」という範囲は、約0.1％～約5％だけでなく、示された範囲内の個々の値（例えば、1％、2％、3％、および4％）および部分範囲（例えば、0.1％～0.5％、1.1％～2.2％、3.3％～4.4％）も含むように解釈されるべきである。「約X～Y」という記載は、特に明記されていない限り

、「約X～約Y」と同じ意味を有する。同様に、「約X、Y、または約Z」という記載は、特に明記されていない限り、「約X、約Y、または約Z」と同じ意味を有する。

【００２３】

本文書において、「1つの（a）」、「1つの（an）」、または「その（the）」という用語は、文脈上明確に別段の定めがない限り、1つまたは複数を含むために使用される。「または」という用語は、特に明記されていない限り、非排他的な「または」を指すために使用される。「AおよびBの少なくとも1つ」または「AまたはBの少なくとも1つ」という記載は、「A、B、またはAおよびB」と同じ意味を有する。さらに、本明細書で用いられている表現または用語は、別段の定義はなく、説明のみを目的としており、限定を目的としていないことが理解されるものとする。セクション見出しの使用は、本文書の読み取りを支援することを意図しており、限定と解釈されるべきではなく；セクション見出しに関連する情報は、その特定のセクションの内外で現れ得る。本文書で参照されているすべての刊行物、特許、および特許文書は、参照により個々に組み入れられているかのように、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【００２４】

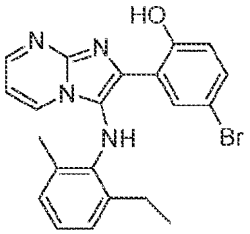
本明細書で用いられる「約」は、量、時間的期間などの測定可能な値を指す場合、変動が開示の方法を実施するために適切であるように、明記される値からの±20%または±10%、より好ましくは±5%、さらにより好ましくは±1%、なおより好ましくは±0.1%の変動を包含することを意味する。

【００２５】

疾患または障害は、疾患または障害の症状の重症度、患者がそのような症状を経験する頻度、またはその両方が減少した場合、「緩和」される。

【００２６】

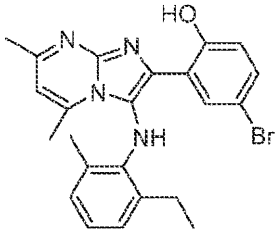
本明細書で用いられる場合、「化合物414」または「YU162779-01」は、ChemDivライブラリ化合物番号C325-0414、またはその塩および/もしくは溶媒和物を指し、以下の式を有する。



(7)

【００２７】

本明細書で用いられる場合、「化合物434」または「YU162787-01」は、ChemDivライブラリ化合物番号C325-0434、またはその塩および/もしくは溶媒和物を指し、以下の式を有する。



(6)

【００２８】

本明細書で用いられる場合、「組成物」または「薬学的組成物」という用語は、本開示内で有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を指す。薬学的組成物は、患者または対象への化合物の投与を容易にする。静脈内投与、経口投与、エア

ロゾル投与、非経口投与、眼科投与（局所、結膜下、テノン嚢下、脈絡膜上、硝子体内、または網膜下を含むがこれらに限定されない）、肺投与、および局所投与を含むが、これらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

【００２９】

「疾患」は、動物が恒常性を維持できず、該疾患が改善されない場合に該動物の健康が悪化し続ける、動物の健康状態である。

【００３０】

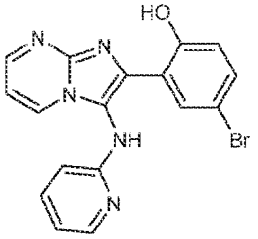
対照的に、動物の「障害」は、動物が恒常性を維持できるが、該動物の健康状態は該障害がない場合よりも好ましくない、健康状態である。未処置のまま放置されたとき、該障害は必ずしも動物の健康状態をさらに低下させるわけではない。

【００３１】

疾患または障害は、疾患または障害の症状の重症度、患者がそのような症状を経験する頻度、またはその両方が減少した場合、「緩和」される。

【００３２】

本明細書で用いられる場合、用語「DH381-2」は、4-ブロモ-2-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール、またはその塩および/もしくは溶媒和物に対応する：

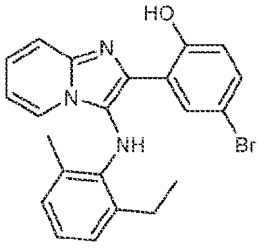


DH381-2

$C_{17}H_{12}BrN_5O$、分子質量382.21、モノアイソトピック質量381.022。質量スペクトル分析：m/z =381。

【００３３】

本明細書で用いられる場合、用語「DH421」は、4-ブロモ-2-(3-((2-エチル-6-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェノール、またはその塩および/もしくは溶媒和物に対応する：



DH421

$C_{22}H_{20}BrN_3$、分子質量422.318、モノアイソトピック質量421.079。質量スペクトル分析：m/z [M+H]=422。

【００３４】

本明細書で用いられる場合、用語「有効量」、「薬学的に有効な量」および「治療有効量」は、所望の生物学的結果を提供するための剤の無毒だが十分な量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の軽減および/もしくは緩和、または生物学的システムの任意の他の所望の変化であり得る。任意の個々の症例における適切な治療量は、日常的な実験を用いて当業者によって決定され得る。

【００３５】

本明細書で用いられる「～より独立して選択される」または「～からなる群より独立して選択される」という用語は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、参照される群が同

じである、異なる、またはそれらの混合物であることを指す。したがって、この定義の下では、「X^1、X^2、およびX^3は希ガスより独立して選択される」という句は、例えば、X^1、X^2、およびX^3がすべて同じであるシナリオ、X^1、X^2、およびX^3がすべて異なるシナリオ、X^1およびX^2が同じであるがX^3が異なるシナリオ、および他の類似の順列を含む。

【００３６】

用語「患者」、「対象」、「個体」などは、本明細書では同じ意味で使用され、本明細書に記載されている方法に適した任意の動物またはその細胞をインビトロまたはインサイチュにかかわらず指す。ある非限定的な態様において、患者、対象または個体は、ヒトである。

【００３７】

本明細書で用いられる場合、用語「薬学的に許容される」は、化合物の生物学的活性および特性を抑止せずかつ比較的毒性のない、担体または希釈剤などの材料を指し、すなわち、材料は、望ましくない生物学的影響を引き起こすことなく、かつそれが含有される組成物の任意の成分と有害な方法で相互作用することなく、個体に投与され得る。

【００３８】

本明細書で用いられる場合、用語「薬学的に許容される担体」は、本開示内で有用な化合物を、その意図された機能を果たすことができるように、患者内にまたは患者へ運ぶかまたは輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物または担体、例えば、液体または固体の充填剤、安定剤、分散剤、基質、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒またはカプセル化材料を意味する。典型的には、このような構築物は、ある器官または身体の一部から、別の器官または身体の一部に運ばれるかまたは輸送される。各担体は、本開示内で有用な化合物を含む製剤の他の成分と適合性があり、かつ患者に有害ではないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；界面活性剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに薬学的製剤に使用される他の無毒の適合性物質が挙げられる。本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される担体」はまた、本開示内で有用な化合物の活性と適合性があり、かつ患者にとって生理学的に許容される、ありとあらゆるコーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤などを含む。補助的な活性化合物も組成物に組み込まれてもよい。「薬学的に許容される担体」は、本開示内で有用な化合物の薬学的に許容される塩をさらに含んでもよい。本開示の実施において使用される薬学的組成物に含まれ得る他の追加の成分は、当技術分野において公知であり、例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA）に記載されている。

【００３９】

本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される塩」という表現は、無機酸もしくは塩基、有機酸もしくは塩基を含む、薬学的に許容される非毒性の酸または塩基から調製された、投与される化合物の塩、その溶媒和物、水和物、またはクラスレートを指す。

【００４０】

好適な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸酸、炭酸酸、硫酸（硫酸

塩および硫酸水素塩を含む）、ならびにリン酸（リン酸水素塩およびリン酸二水素塩を含む）が挙げられる。好適な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボン酸、およびスルホン酸クラスの有機酸より選択することができ、有機酸の例としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、マロン酸、サッカリン、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクタル酸およびガラクツロン酸が挙げられる。

【００４１】

本明細書に記載の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては、例えば、アンモニウム塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、および遷移金属塩を含む金属塩が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩としては、例えばN,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、およびプロカインなどの塩基性アミンから作製される有機塩も挙げられる。すべてのこれらの塩は、対応する化合物から、例えば適切な酸または塩基と化合物とを反応させることによって、調製してもよい。

【００４２】

本明細書で用いられる「溶媒」という用語は、固体、液体、または気体を溶解することができる液体を指す。溶媒の非限定的な例は、シリコーン、有機化合物、水、アルコール、イオン液体、および超臨界流体である。

【００４３】

本明細書で用いられる「実質的に」という用語は、少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、99.99%、または少なくとも約99.999%もしくはそれ以上、または100%のように、大多数、または大部分を指す。本明細書で用いられる「実質的に含まない」という用語は、全く有さないこと、または、存在する物質の量が、物質を含む組成物の物質特性に影響を与えないような、微々たる量を有することを意味し得、組成物は、約0 wt%～約5 wt%の物質、または約0 wt%～約1 wt%、または約5 wt%もしくはそれ以下であり、または、約4.5 wt%、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.01、もしくは約0.001 wt%もしくはそれ以下に満たない、これらに等しい、またはこれらより大きい。「実質的に含まない」という用語は、組成物が、約0 wt%～約5 wt%の物質、または約0 wt%～約1 wt%、または約5 wt%もしくはそれ以下であり、または、約4.5 wt%、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.01、もしくは約0.001 wt%もしくはそれ以下、または約0 wt%に満たない、これらに等しい、またはこれらより大きいような、微々たる量を有することを意味し得る。

【００４４】

「治療的」処置は、病理の徴候を示す対象に、それらの徴候を軽減または排除する目的で投与される処置である。

【００４５】

範囲： 本開示全体にわたって、本開示の様々な局面を範囲形式で提示することができる。範囲形式での説明は、単に便宜および簡潔さのためであり、本開示の範囲に対する柔軟性のない限界として解釈されるべきではないことが、理解されるべきである。したがって、範囲の記載は、すべての可能な部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると見されるべきである。例えば、1～6のような範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6のような部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数、

例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示していると見されるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【００４６】

説明

その様々な局面および態様において、本開示は、ＡＭＤを含むがこれに限定されない網膜変性の処置、予防、および/または改善のための化合物および方法を提供する。

【００４７】

その様々な局面および態様において、本開示は、フックス角膜内皮ジストロフィー（ＦＥＣＤ）、白内障、緑内障、および/または円錐角膜などのしかしこれらに限定されない、前眼部眼障害の処置、予防、および/または改善のための化合物および方法を提供する。

【００４８】

理論によって制限されることを望まないが、ある態様において、これらの化合物は、ＲＰＥ細胞などの網膜細胞を細胞死、非限定的な例では酸化ストレス誘発細胞死から保護する。他の態様において、これらの化合物は、ＲＰＥ細胞などの網膜細胞を、損傷した細胞外基質上での細胞死から保護する。さらに他の態様において、これらの化合物は細胞生存を増加させ、ここで、細胞は例えば水晶体上皮細胞である。他の態様において、これらの化合物は、ＲＰＥ細胞などの網膜細胞をブルーライト損傷から保護する。本開示の化合物の投与は、酸化ストレスおよび抗アポトーシス関連遺伝子の発現を誘導することができ、それによって、「ドライ」ＡＭＤを含むがこれに限定されない、ＡＭＤを含むがこれに限定されない、網膜変性を処置、改善、および/または予防する。

【００４９】

本明細書の開示は、ＡＭＤおよび/または酸化ストレス誘発細胞死に限定されるものと解釈されるべきではない。酸化ストレスは広範囲の網膜変性と関連しており、酸化ストレスは、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病などを含む、光受容体/ニューロン生存ヒト疾患を減少させることが示されている。酸化ストレスは、高酸素環境で細胞および組織が損傷を受ける一般的なメカニズムである。メカニズムは疾患プロセスによって異なるが、ミトコンドリア損傷および機能不全、過酸化物生成、フリーラジカル形成、ならびにその他のメカニズムを含む。一般性を失うことなく、酸化ストレスによる組織損傷の影響を予防するかまたは逆転させる薬物は、ヒト疾患の進行を遅らせるまたは逆転させるのに有用である。そのような疾患の非限定的な例としては、心不全およびアテローム性動脈硬化症などの他の心血管性；加齢黄斑変性などの網膜変性；肺線維症；腎（腎臓）疾患；糖尿病性黄斑浮腫および網膜症；アルツハイマー病などの神経変性；ミトコンドリアミオパチーおよびバース症候群などの特定の骨格筋障害；白内障および緑内障などの眼障害および疾患；ならびに肝疾患が挙げられる。

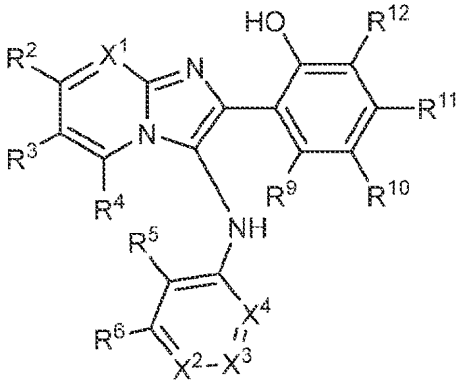
【００５０】

本明細書に記載されるように、本開示の例示的な化合物は、疾患の組織培養モデルにおける酸化的損傷のリスクを軽減することが見出された。例えば、本開示の化合物は、ヒト網膜色素上皮（ＲＰＥ）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護することが示され、本明細書で企図される疾患の処置、改善、および/または予防に有益である。非限定的な態様において、本開示の化合物は、ＲＰＥ細胞におけるアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）産生、基礎呼吸、最大呼吸、および予備呼吸などの代謝機能を増強する。

【００５１】

化合物

ある態様において、本開示は、式(Ⅰ)の化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体、および/もしくは立体異性体（例えば、これらに限定されないが、その幾何異性体および/またはエナンチオマーおよび/またはジアステレオ異性体）：



(I)

を提供し、
式中、
X^1はNまたはCR^1であり；
以下：
X^2はNであり、X^3はCR^7であり、かつX^4はCR^8であるか、または
X^2はCR^7であり、X^3はNであり、かつX^4はCR^8であるか、または
X^2はCR^7であり、X^3はCR^8であり、かつX^4はNである
のうちの1つが当てはまり；
R^1（存在する場合）、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{12}は、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択される。

【００５２】
ある態様において、X^1はNである。

【００５３】
ある態様において、X^1はCR^1である。

【００５４】
ある態様において、X^2はNであり、X^3はCR^7であり、かつX^4はCR^8である。

【００５５】
ある態様において、X^2はCR^7であり、X^3はNであり、かつX^4はCR^8である。

【００５６】
ある態様において、X^2はCR^7であり、X^3はCR^8であり、かつX^4はNである。

【００５７】
ある態様において、R^1はHである。ある態様において、R^1はCH_3である。ある態様において、R^1はCH_2CH_3である。ある態様において、R^1は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^1は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^1はFである。ある態様において、R^1はClである。ある態様において、R^1はBrである。ある態様において、R^1はIである。

【００５８】
ある態様において、R^2はHである。ある態様において、R^2はCH_3である。ある態様において、R^2はCH_2CH_3である。ある態様において、R^2は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^2は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^2はFである。ある態様において、R^2はClである。ある態様において、R^2はBrである。ある態様において、R^2はIである。

【００５９】
ある態様において、R^3はHである。ある態様において、R^3はCH_3である。ある態様において、R^3はCH_2CH_3である。ある態様において、R^3は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^3は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^3はFである。ある態様において、R^3はClである。ある態様において、R^3はBrである。ある態様において、R^3はIで

ある。

【００６０】

ある態様において、R^4はＨである。ある態様において、R^4はCH_3である。ある態様において、R^4はCH_2CH_3である。ある態様において、R^4は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^4は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^4はＦである。ある態様において、R^4はＣｌである。ある態様において、R^4はＢｒである。ある態様において、R^4はＩである。

【００６１】

ある態様において、R^5はＨである。ある態様において、R^5はCH_3である。ある態様において、R^5はCH_2CH_3である。ある態様において、R^5は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^5は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^5はＦである。ある態様において、R^5はＣｌである。ある態様において、R^5はＢｒである。ある態様において、R^5はＩである。

【００６２】

ある態様において、R^6はＨである。ある態様において、R^6はCH_3である。ある態様において、R^6はCH_2CH_3である。ある態様において、R^6は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^6は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^6はＦである。ある態様において、R^6はＣｌである。ある態様において、R^6はＢｒである。ある態様において、R^6はＩである。

【００６３】

ある態様において、R^7はＨである。ある態様において、R^7はCH_3である。ある態様において、R^7はCH_2CH_3である。ある態様において、R^7は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^7は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^7はＦである。ある態様において、R^7はＣｌである。ある態様において、R^7はＢｒである。ある態様において、R^7はＩである。

【００６４】

ある態様において、R^8はＨである。ある態様において、R^8はCH_3である。ある態様において、R^8はCH_2CH_3である。ある態様において、R^8は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^8は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^8はＦである。ある態様において、R^8はＣｌである。ある態様において、R^8はＢｒである。ある態様において、R^8はＩである。

【００６５】

ある態様において、R^9はＨである。ある態様において、R^9はCH_3である。ある態様において、R^9はCH_2CH_3である。ある態様において、R^9は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^9は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^9はＦである。ある態様において、R^9はＣｌである。ある態様において、R^9はＢｒである。ある態様において、R^9はＩである。

【００６６】

ある態様において、R^{10}はＨである。ある態様において、R^{10}はCH_3である。ある態様において、R^{10}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{10}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{10}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{10}はＦである。ある態様において、R^{10}はＣｌである。ある態様において、R^{10}はＢｒである。ある態様において、R^{10}はＩである。

【００６７】

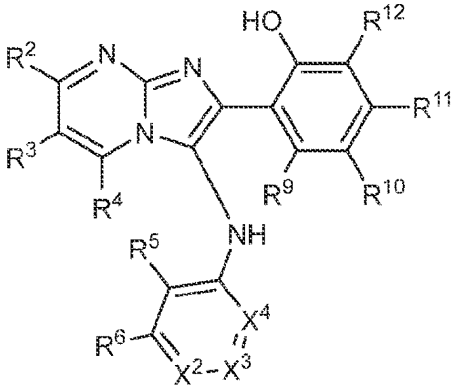
ある態様において、R^{11}はＨである。ある態様において、R^{11}はCH_3である。ある態様において、R^{11}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{11}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{11}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{11}はＦである。ある態様において、R^{11}はＣｌである。ある態様において、R^{11}はＢｒである。ある態様において、R^{11}はＩである。

【００６８】

ある態様において、R^{12}はHである。ある態様において、R^{12}はCH_3である。ある態様において、R^{12}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{12}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{12}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{12}はFである。ある態様において、R^{12}はClである。ある態様において、R^{12}はBrである。ある態様において、R^{12}はIである。

【００６９】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(Ia)：

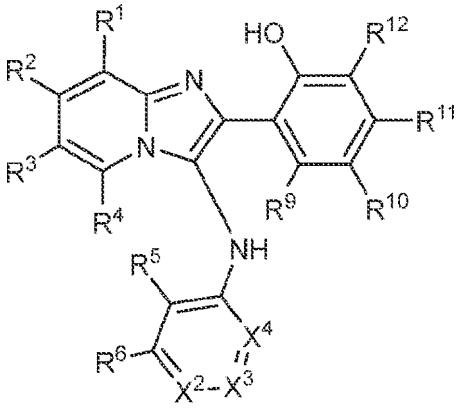


(Ia)

の化合物である。

【００７０】

ある態様において、式(I)の化合物は、式(Ib)：

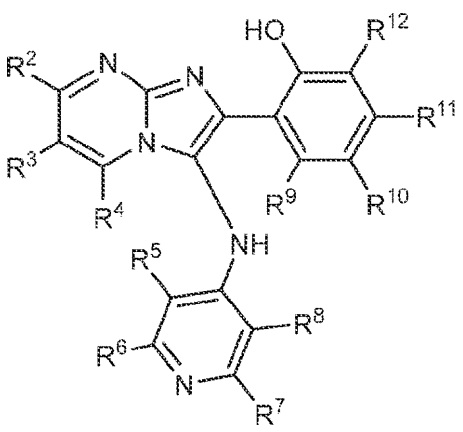


(Ib)

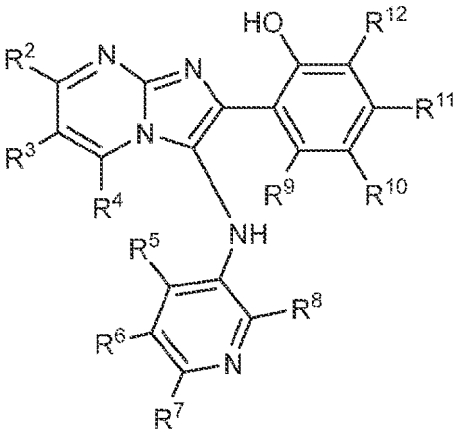
の化合物である。

【００７１】

ある態様において、式(I)の化合物は、

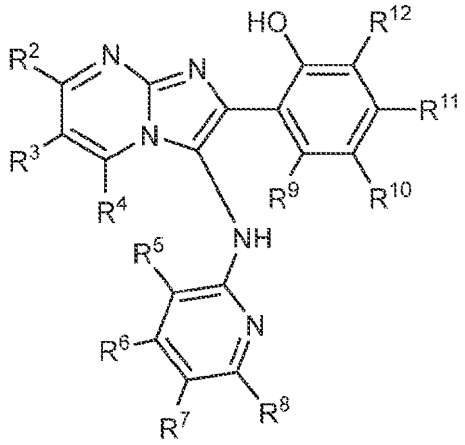


(Ia1),



(Ia2),

および

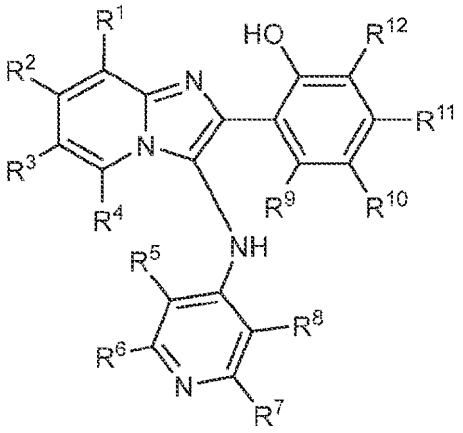


(Ia3)

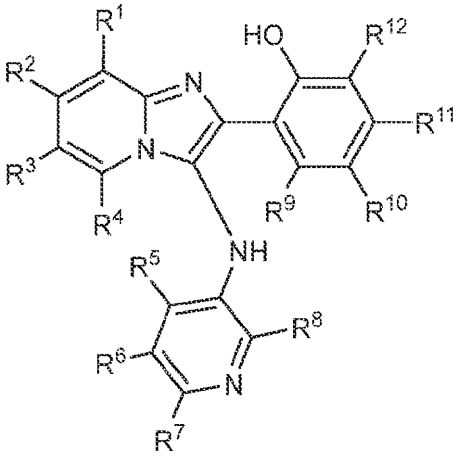
からなる群より選択される。

【００７２】

ある態様において、式(I)の化合物は、

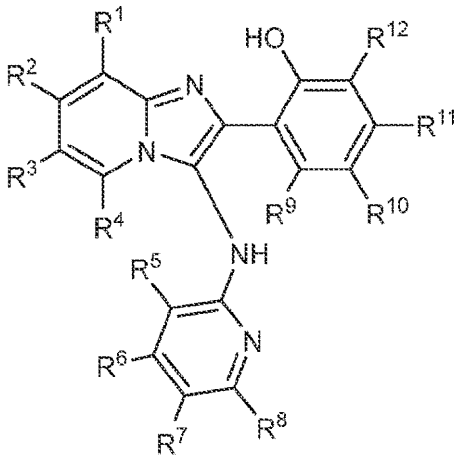


(Ib1),



(Ib2),

および

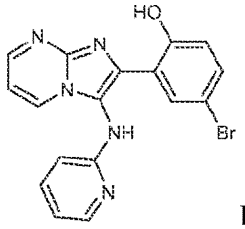


(Ib3)

からなる群より選択される。

【００７３】

ある態様において、化合物は、

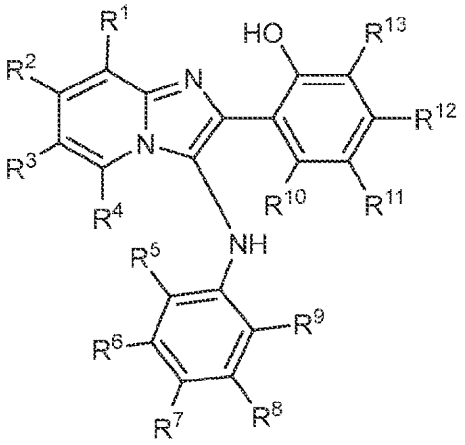


DH381-2

である。

【００７４】

ある態様において、本開示は、式(II)の化合物、または塩、溶媒和物、互変異性体、および/もしくは立体異性体（例えば、これらに限定されないが、その幾何異性体および/またはエナンチオマーおよび/またはジアステレオ異性体）：



(II)

を提供し、
式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}、およびR^{13}は、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択され、
R^5およびR^9は、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択される。

【００７５】
ある態様において、R^1はHである。ある態様において、R^1はCH_3である。ある態様において、R^1はCH_2CH_3である。ある態様において、R^1は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^1は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^1はFである。ある態様において、R^1はClである。ある態様において、R^1はBrである。ある態様において、R^1はIである。

【００７６】
ある態様において、R^2はHである。ある態様において、R^2はCH_3である。ある態様において、R^2はCH_2CH_3である。ある態様において、R^2は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^2は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^2はFである。ある態様において、R^2はClである。ある態様において、R^2はBrである。ある態様において、R^2はIである。

【００７７】
ある態様において、R^3はHである。ある態様において、R^3はCH_3である。ある態様において、R^3はCH_2CH_3である。ある態様において、R^3は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^3は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^3はFである。ある態様において、R^3はClである。ある態様において、R^3はBrである。ある態様において、R^3はIである。

【００７８】
ある態様において、R^4はHである。ある態様において、R^4はCH_3である。ある態様において、R^4はCH_2CH_3である。ある態様において、R^4は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^4は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^4はFである。ある態様において、R^4はClである。ある態様において、R^4はBrである。ある態様において、R^4はIである。

【００７９】
ある態様において、R^5はCH_3である。ある態様において、R^5はCH_2CH_3である。ある態様において、R^5は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^5は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^5はFである。ある態様において、R^5はClである。ある態様において、R^5はBrである。ある態様において、R^5はIである。

【００８０】

ある態様において、R^6はHである。ある態様において、R^6はCH_3である。ある態様において、R^6はCH_2CH_3である。ある態様において、R^6は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^6は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^6はFである。ある態様において、R^6はClである。ある態様において、R^6はBrである。ある態様において、R^6はIである。

【００８１】

ある態様において、R^7はHである。ある態様において、R^7はCH_3である。ある態様において、R^7はCH_2CH_3である。ある態様において、R^7は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^7は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^7はFである。ある態様において、R^7はClである。ある態様において、R^7はBrである。ある態様において、R^7はIである。

【００８２】

ある態様において、R^8はHである。ある態様において、R^8はCH_3である。ある態様において、R^8はCH_2CH_3である。ある態様において、R^8は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^8は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^8はFである。ある態様において、R^8はClである。ある態様において、R^8はBrである。ある態様において、R^8はIである。

【００８３】

ある態様において、R^9はCH_3である。ある態様において、R^9はCH_2CH_3である。ある態様において、R^9は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^9は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^9はFである。ある態様において、R^9はClである。ある態様において、R^9はBrである。ある態様において、R^9はIである。

【００８４】

ある態様において、R^{10}はHである。ある態様において、R^{10}はCH_3である。ある態様において、R^{10}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{10}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{10}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{10}はFである。ある態様において、R^{10}はClである。ある態様において、R^{10}はBrである。ある態様において、R^{10}はIである。

【００８５】

ある態様において、R^{11}はHである。ある態様において、R^{11}はCH_3である。ある態様において、R^{11}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{11}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{11}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{11}はFである。ある態様において、R^{11}はClである。ある態様において、R^{11}はBrである。ある態様において、R^{11}はIである。

【００８６】

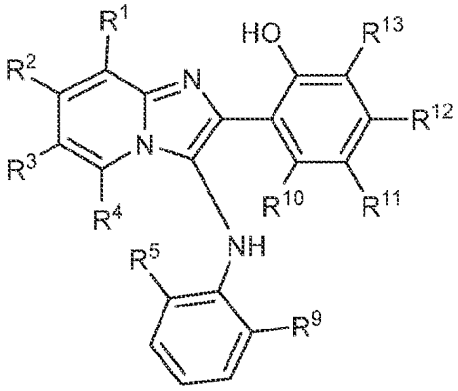
ある態様において、R^{12}はHである。ある態様において、R^{12}はCH_3である。ある態様において、R^{12}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{12}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{12}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{12}はFである。ある態様において、R^{12}はClである。ある態様において、R^{12}はBrである。ある態様において、R^{12}はIである。

【００８７】

ある態様において、R^{13}はHである。ある態様において、R^{13}はCH_3である。ある態様において、R^{13}はCH_2CH_3である。ある態様において、R^{13}は$CH_2CH_2CH_3$である。ある態様において、R^{13}は$CH(CH_3)_2$である。ある態様において、R^{13}はFである。ある態様において、R^{13}はClである。ある態様において、R^{13}はBrである。ある態様において、R^{13}はIである。

【００８８】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IIa)：

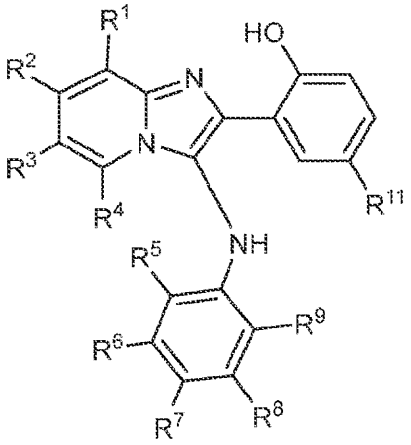


(IIa)

の化合物である。

【００８９】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IIb)：

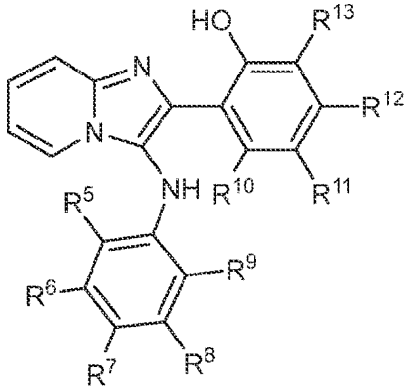


(IIb)

の化合物である。

【００９０】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IIc)：

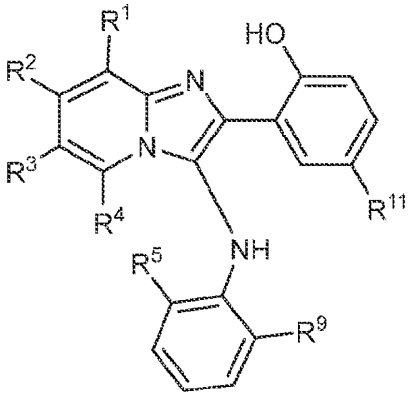


(IIc)

の化合物である。

【００９１】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IId)：

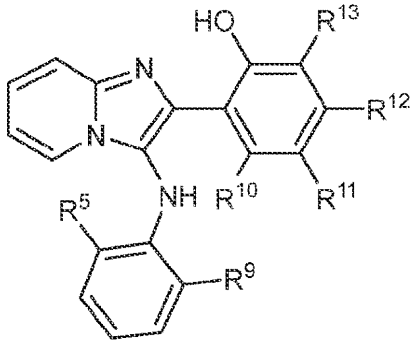


(IId)

の化合物である。

【００９２】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IIe)：

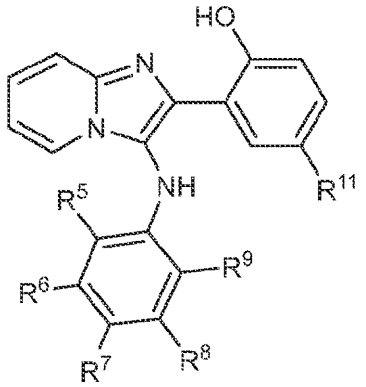


(IIe)

の化合物である。

【００９３】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IIf)：

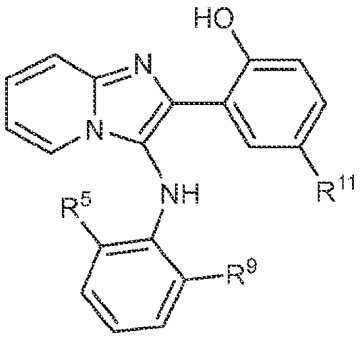


(IIf)

の化合物である。

【００９４】

ある態様において、式(II)の化合物は、式(IIg)：

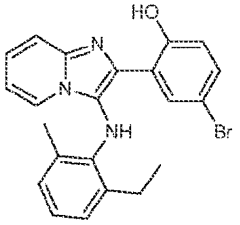


(IIg)

の化合物である。

【００９５】

ある態様において、式(II)の化合物は、



DH421

である。

【００９６】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の立体中心を有することができ、各立体中心は独立して(R)または(S)立体配置で存在し得る。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、光学活性体またはラセミ体で存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の治療上有用な特性を有するラセミ体、光学活性体、位置異性体および立体異性体、またはそれらの組み合わせを包含することを理解すべきである。光学活性体の調製は、非限定的な例として、再結晶技術によるラセミ体の分割、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離を含む、任意の好適な方法で達成される。ある態様において、1つまたは複数の異性体の混合物を本明細書に記載の治療用化合物として利用する。他の態様において、本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含む。これらの化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成、ならびに/または、エナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの混合物の分離を含む、任意の手段によって調製される。化合物およびその異性体の分割は、非限定的な例として、化学プロセス、酵素プロセス、分別結晶、蒸留、およびクロマトグラフィーを含む、任意の手段によって達成される。

【００９７】

本明細書に記載の方法および製剤には、本発明の任意の化合物の構造を有する化合物の、N-オキシド（適切な場合）、結晶形態（多形体としても公知）、溶媒和物、非晶相、および/または薬学的に許容される塩、ならびに、同じタイプの活性を有するこれら化合物の代謝産物および活性代謝産物の使用が含まれる。溶媒和物としては、水、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル）またはアルコール（例えば、エタノール）溶媒和物、およびアセテートなどが挙げられる。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、水およびエタノールなどの薬学的に許容される溶媒と共に溶媒和形態で存在する。他の態様において、本明細書に記載の化合物は非溶媒和形態で存在する。

【００９８】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は互変異性体として存在し得る。すべての互変異性体が、本明細書に提示された化合物の範囲内に含まれる。

【００９９】

ある態様において、本明細書に記載の化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される作用物質を指す。ある態様において、インビボ投与されると、プロドラッグは、該化合物の生物学的に活性な、薬学的に活性なまたは治療的に活性な形態へと化学的に変換される。他の態様において、プロドラッグは、該化合物の生物学的に活性な、薬学的に活性なまたは治療的に活性な形態へと、1つまたは複数のステップまたはプロセスによって酵素的に代謝される。

【０１００】

ある態様において、例えば、本明細書に記載の化合物の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応に対して感受性である。芳香環構造における適切な置換基の組み入れは、この代謝経路を低減、最小化、または排除し得る。ある態様において、代謝反応に対する芳香環の感受性を低減または排除するための適切な置換基は、ほんの一例として、重水素、ハロゲン、またはアルキル基である。

【０１０１】

本明細書に記載の化合物には同位体標識化合物も含まれ、ここで、1つまたは複数の原子が、同じ原子番号を有するが、自然界に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている。本明細書に記載の化合物への包含に適した同位体の例としては、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、および^{35}Sが挙げられるが、これらに限定されない。ある態様において、同位体標識化合物は、薬物および/または基質組織分布研究において有用である。他の態様において、重水素などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加または投与量要求の減少）をもたらす。さらに他の態様において、^{11}C、^{18}F、^{15}O、および^{13}Nなどの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出トポグラフィー（Positron Emission Topography）（PET）研究において有用である。同位体標識化合物は、任意の好適な方法によって、またはそうでなければ用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用するプロセスによって、調製される。

【０１０２】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない、他の手段によって標識される。

【０１０３】

本明細書に記載の化合物、および異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載され、また、例えば、Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey & Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000,2001)、およびGreen & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（これらはすべて、参照によりそのような開示について組み入れられる）に記載されるような技術および材料を使用して合成される。本明細書に記載の化合物の調製のための一般的方法は、本明細書に提供されるような式中に見出される様々な部分の導入のために、適切な試薬および条件の使用によって改変される。

【０１０４】

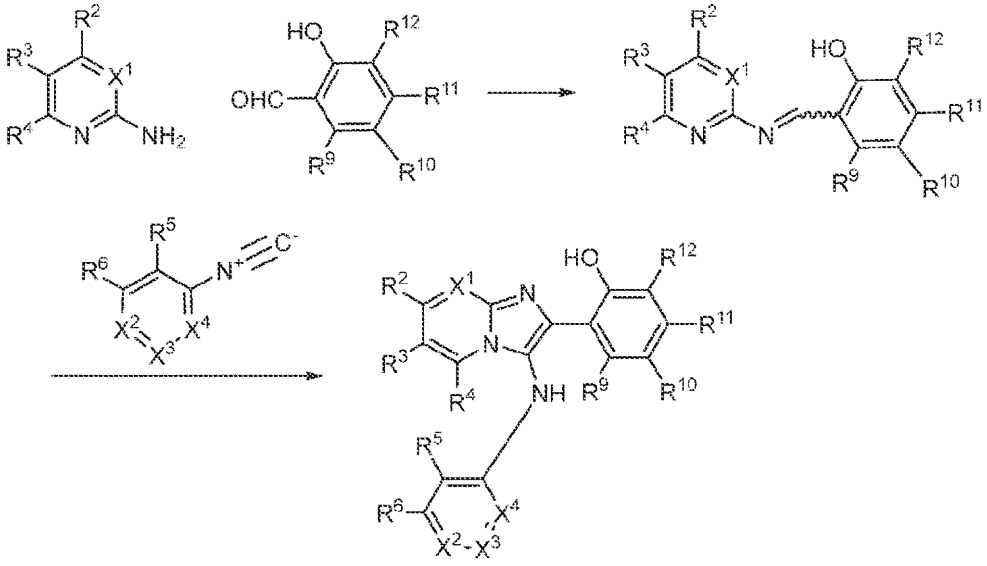
本明細書に記載の化合物は、商業的供給源から入手可能である化合物から出発する任意の好適な手順を用いて合成されるか、または本明細書に記載される手順を用いて調製される。

【０１０５】

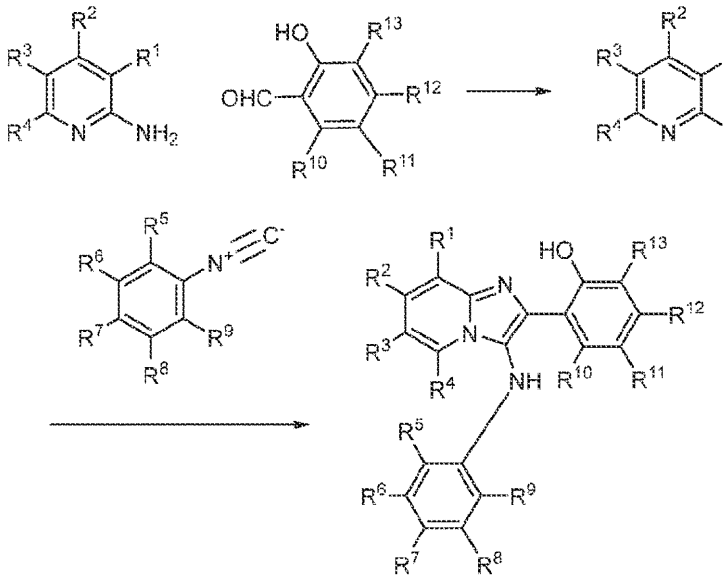
非限定的な例では、本明細書の実施例1に例示される説明的な手順を用いて、本開示の

化合物を調製することができる。例えば、アミン（これは、置換されていてもよい2-アミノピリジンまたは置換されていてもよい2-アミノピリミジンであり得、これらはそれぞれ市販され得るか、または当技術分野において公知の方法に従って調製され得る）は、対応するイミンを生成するために、好適な溶媒（例えば、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、(イソ)プロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタンなど）中、酸（例えば、これらに限定されないが、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など）または塩基（例えば、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、ヒューニッヒ塩基、ピリジンなど）の存在下で、置換されていてもよい2-ヒドロキシベンズアルデヒド（これは市販され得るか、または当技術分野において公知の方法に従って調製され得る）と接触させることができる。イミンは、反応混合物から精製することも、または次の反応ステップでそのまま使用することもできる。次いで、イミンは、好適な溶媒（例えば、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、(イソ)プロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタンなど）中、酸（例えば、これらに限定されないが、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など）の任意選択の存在下でまたは塩基（例えば、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、ヒューニッヒ塩基、ピリジンなど）の任意選択の存在下で、置換されていてもよいベンゼンイソシアニド、置換されていてもよい2-ピリジンイソシアニド、置換されていてもよい3-ピリジンイソシアニド、または置換されていてもよい4-ピリジンイソシアニド（これらはそれぞれ市販され得るか、または当技術分野において公知の方法に従って調製され得る）と接触させることができる。所望の生成物は、反応混合物からの溶媒の（部分的な）除去、反応混合物への水および/もしくは任意の他の好適な溶媒の添加、播種、または当技術分野において公知の任意の化学/クロマトグラフィー方法によって、反応混合物から単離することができる。

【０１０６】



式(I)



式(II)

【０１０７】

ある態様において、ヒドロキシル基、アミノ基、イミノ基、チオ基またはカルボキシ基などの反応性官能基は、反応へのそれらの望ましくない関与を回避するために保護される。保護基を用いて、反応性部分の一部または全部をブロックし、保護基が除去されるまでそのような基が化学反応に関与するのを防ぐ。他の態様において、各保護基は異なる手段によって除去可能である。完全に異なる反応条件下で切断される保護基は、差別的除去の要件を満たす。

【０１０８】

ある態様において、保護基は、酸、塩基、還元条件（例えば水素化分解など）、および/または酸化条件によって除去される。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタールおよびt-ブチルジメチルシリルなどの基は酸不安定性であり、これらの基を用いて、水素化分解により除去可能なCbz基および塩基不安定性のFmoc基で保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシおよびヒドロキシ反応性部分を保護する。カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分は、カルバミン酸t-ブチルなどの酸不安定性基または酸および塩基の両方に安定性であるが加水分解で除去可能なカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、塩基

不安定性基、例えば、これらに限定されないが、メチル、エチル、およびアセチルでブロックされる。

【０１０９】

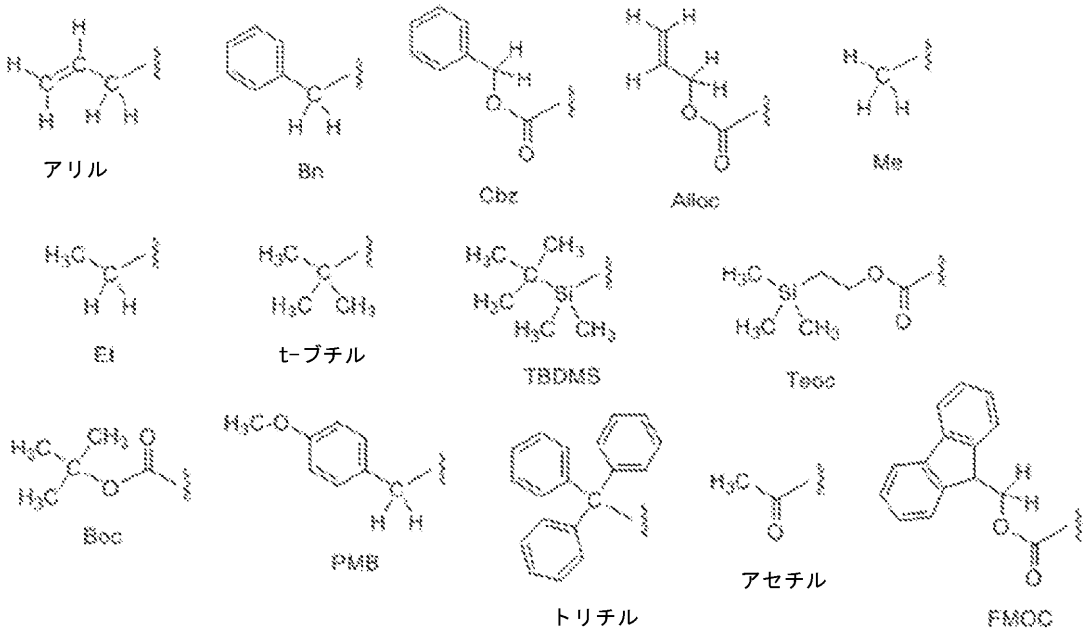
ある態様において、カルボン酸およびヒドロキシ反応性部分は、ベンジル基などの加水分解で除去可能な保護基でブロックされる一方、酸と水素結合可能なアミン基は、Fmocなどの塩基不安定性基でブロックされる。カルボン酸反応性部分は、アルキルエステルへの変換を含む、本明細書で例示する単純エステル化合物への変換により保護されるか、または、2,4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に除去可能な保護基でブロックされる一方、共存するアミノ基は、フッ化物不安定性シリルカルバメートでブロックされる。

【０１１０】

アリルブロッキング基は、酸保護基および塩基保護基の存在下で有用であり、何故ならば、前者は安定しており、後に金属またはπ酸触媒によって除去されるためである。例えば、アリルブロックされたカルボン酸は、酸不安定性カルバミン酸t-ブチルまたは塩基不安定性アセテートアミン保護基の存在下で、パラジウム触媒反応で脱保護される。保護基のさらに別の形態は、化合物または中間体が結合される樹脂である。残基が樹脂に結合される限り、その官能基はブロックされ反応しない。いったん樹脂から放出されると、官能基は反応に利用可能になる。

【０１１１】

典型的には、ブロッキング/保護基は以下より選択され得る。



【０１１２】

他の保護基、および保護基の作製とそれらの除去に適用可能な技法についての詳細な説明は、Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、およびKocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載されており、これらは参照によりそのような開示について本明細書に組み入れられる。

【０１１３】

当業者は、様々な態様において、化合物を塩として薬学的組成物に組み込むことが有利であり得ることを認識するであろう。異なる製剤および投与方法を採用する場合には、様々な対イオンが望ましく、すべての薬学的に許容される塩が本開示での使用に企図される。様々な態様において、薬学的組成物は眼投与用に製剤化されている。

【０１１４】

方法

一局面において、本開示は、対象においてAMD（例えば、これに限定されないが、「ドライ」AMD）を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本明細書で企図される化合物を対象（例えば、その必要がある対象）に投与する工程を含む。

【０１１５】

一局面において、本開示は、前眼部眼障害（例えば、これらに限定されないが、フックス角膜内皮ジストロフィー（FECD）、白内障、緑内障、および/または円錐角膜）を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本明細書で企図される化合物を対象（例えば、その必要がある対象）に投与する工程を含む。

【０１１６】

一局面において、本開示は、対象の水晶体上皮細胞におけるブルーライト損傷を処置、改善、および/または予防する方法を提供する。ある態様において、方法は、治療有効量の本明細書で企図される化合物を対象（例えば、その必要がある対象）に投与する工程を含む。

【０１１７】

萎縮性AMDの病態生理学の理解が進んでいるにもかかわらず、この形態の疾患に対する承認された治療法は依然として捉えどころのないままである。AMDの萎縮性または「ドライ」形態は、光受容体および脈絡膜毛細管板の喪失を伴うRPE細胞の喪失を特徴とする。AMDの病因は完全には理解されていないが、高齢、喫煙、食事、および遺伝的差異（人種を含むがこれに限定されない）などの危険因子が疾患の発症において役割を果たしていることは明らかである。RPE細胞は酸化ストレスを受けやすく、眼への強い照明やタバコに含まれる毒素などの因子が、このプロセスによって引き起こされる累積的な損傷に寄与する。さらに、抗酸化能力が低下し、修復システムの効率が損なわれる。喫煙などの危険因子によって引き起こされるブルッフ膜（BM）の加齢に伴う損傷もまた、異常なRPE細胞挙動と関連している。これらの変化はAMDの特徴であり、萎縮性AMDに見られる網膜機能不全および細胞喪失をもたらす。RPE細胞に過酸化水素が存在すると、酸化反応が触媒され、活性酸素種（ROS）が生成され、これは細胞に不可逆的な損傷を引き起こす。人が老化するにつれて、ROSから保護するこれらの細胞の能力が損なわれる。RPEにおけるミトコンドリアDNA損傷および修復が加齢およびAMDに関連したという観察を考慮すると、酸化ストレスの軽減は実行可能な治療標的である。ある態様において、本開示の化合物は、酸化ストレス関連細胞攻撃または任意の他の形態の細胞攻撃を含む、任意の細胞攻撃によって引き起こされる細胞死を予防または最小化する。

【０１１８】

tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）曝露は、RPEの接合部完全性を破壊し、膜二重層の脂質過酸化を引き起こすだけでなく、グルタチオンの酸化、小胞体Ca^{2+}放出、細胞内カルシウムの増加（$[Ca^{2+}]$）、およびミトコンドリア内膜透過性の増加を引き起こすことが実証されている。UV-B光損傷は、ミトコンドリアDNA損傷を標的とし、活性酸素種を生成することが示されている。喫煙による慢性的な一酸化窒素生成およびそれに続く亜硝酸塩曝露は、AMDと強く関連する危険因子である。これらの変化は、BMへの累積的な損傷に寄与し、加齢に伴うコラーゲン架橋結合、コラーゲン溶解性の低下、およびそれに続く膜損傷をもたらす。以下の実施例において、本開示の化合物の1つまたは複数による処理は、酸化ストレス誘発細胞機能不全および死を引き起こすtert-ブチルヒドロペルオキシドでチャレンジされた場合に細胞生存アッセイによって測定されるように、細胞生存を促進する。ある態様において、本開示の化合物は、ミトコンドリア呼吸を増強することによって保護効果を示すことができる。ある態様において、代謝活性を増強することは、AMDなどの変性疾患の有効な標的である。

【０１１９】

投与/投与量/製剤

投与レジメンは、有効量を構成するものに影響を与え得る。治療用製剤は、AMDの発

症前または発症後のいずれかで対象に投与されてもよい。さらに、いくつかの分割された投与量、ならびにスタッガード投与量（staggered dosage）を毎日または逐次投与してもよく、または用量は連続的に注入されてもよく、もしくはボーラス注射であってもよい。さらに、治療用製剤の投与量は、治療または予防状況の緊急性によって指示されるときに、比例して増加または減少されてもよい。

【０１２０】

患者、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトへの本開示の組成物の投与は、患者における疾患を処置するのに有効な投与量および期間で、公知の手順を用いて行うことができる。治療効果を達成するために必要な治療用化合物の有効量は、患者における疾患または障害の状態；患者の年齢、性別、および体重；ならびに患者におけるＡＭＤを処置する治療用化合物の能力などの因子に応じて異なり得る。投与計画は、最適な治療反応を提供するように調整され得る。例えば、いくつかの分割された用量を毎日投与してもよく、または治療状況の緊急性によって指示されるときに用量を比例して減らしてもよい。本開示の治療用化合物についての有効用量範囲の非限定的な例は、約１～５,０００ ｍｇ/ｋｇ体重/日である。当業者は、関連する因子を研究し、過度の実験なしに治療用化合物の有効量に関する決定を行うことができるであろう。

【０１２１】

本開示の薬学的組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性をもたらすことなく、特定の患者、組成物、および投与様式について所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量を得るように変化させてもよい。

【０１２２】

特に、選択された投与量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排出速度、処置期間、化合物と組み合わせて用いられる他の薬物、化合物もしくは物質、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康および以前の病歴、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む様々な因子に依存する。

【０１２３】

当技術分野の通常の技能を有する医学博士、例えば、医師または獣医師は、要求される薬学的組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために要求されるレベルより低いレベルで、薬学的組成物中に用いられる本開示の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。

【０１２４】

特定の態様において、投与の容易さおよび投与量の均一性のために、化合物を投薬単位形態で製剤化することが特に有利である。本明細書で用いられる投薬単位形態は、処置される患者のための単位投与量として適した物理的に分離した単位を指し；各単位は、要求される薬学的ビヒクルと共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の治療用化合物を含有する。本開示の投薬単位形態は、(a)治療用化合物の特有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに(b)患者におけるＡＭＤの処置のためのそのような治療用化合物の配合/調合の技術に固有の制限によって、決定されかつこれらに直接依存する。

【０１２５】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、ならびに植物油を含む、溶媒または分散媒であってもよい。

【０１２６】

ある態様において、本開示の組成物は、１日当たり１～５回またはそれ以上の範囲の投与量で患者に投与される。他の態様において、本開示の組成物は、１日に１回、２日毎に、３日毎にから、１週間に１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回、１ヶ月に１回、２ヶ月毎に１回、３ヶ月毎に１回、および/または１～１２週間毎に１回を含むがこれらに限定されない投与量の範囲で、患者に投与される。本開示の様々な組み合わせ組成物の投与頻度は、年

齢、処置される疾患または障害、性別、健康全般、および他の因子を含むがこれらに限定されない多くの因子に応じて、個々に異なることは、当業者には容易に明らかである。したがって、本開示は、任意の特定の投与計画に限定されると解釈されるべきではなく、任意の患者に投与される正確な投与量および組成物は、患者に関するすべての他の因子を考慮に入れて、主治医（attending physical）によって決定される。

【０１２７】

投与用の本開示の化合物は、約1μg～約10,000 mg、約20μg～約9,500 mg、約40μg～約9,000 mg、約75μg～約8,500 mg、約150μg～約7,500 mg、約200μg～約7,000 mg、約350μg～約6,000 mg、約500μg～約5,000 mg、約750μg～約4,000 mg、約1 mg～約3,000 mg、約10 mg～約2,500 mg、約20 mg～約2,000 mg、約25 mg～約1,500 mg、約30 mg～約1,000 mg、約40 mg～約900 mg、約50 mg～約800 mg、約60 mg～約750 mg、約70 mg～約600 mg、約80 mg～約500 mgの範囲、およびその間のありとあらゆる全体的なまたは部分的なインクリメントであり得る。

【０１２８】

いくつかの態様において、本開示の化合物の用量は約1 mg～約2,500 mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物において使用される本開示の化合物の用量は、約10,000 mg未満、または約8,000 mg未満、または約6,000 mg未満、または約5,000 mg未満、または約3,000 mg未満、または約2,000 mg未満、または約1,000 mg未満、または約500 mg未満、または約200 mg未満、または約50 mg未満である。同様に、いくつかの態様において、本明細書に記載されるような第2の化合物の用量は、約1,000 mg未満、または約800 mg未満、または約600 mg未満、または約500 mg未満、または約400 mg未満、または約300 mg未満、または約200 mg未満、または約100 mg未満、または約50 mg未満、または約40 mg未満、または約30 mg未満、または約25 mg未満、または約20 mg未満、または約15 mg未満、または約10 mg未満、または約5 mg未満、または約2 mg未満、または約1 mg未満、または約0.5 mg未満、およびそのありとあらゆる全体的なまたは部分的なインクリメントである。

【０１２９】

ある態様において、本開示の化合物は、例えば、眼内または眼周囲注射によって、眼科的に投与することができる。他の態様において、化合物は、ゲルまたはPEG化材料中で投与される。他の態様において、化合物自体が、PEG化されるかまたは長持ちする生体分子にコンジュゲートされる。さらに他の態様において、化合物は、例えば、薬物を徐々に放出するポリマーを含むコンタクトレンズを使用して、パンクチュアルプラグ（punctual plug）を使用して、および/または当技術分野において公知でありかつ本化合物と適合する任意の送達方法を使用して、眼への低速送達用に製剤化される。

【０１３０】

ある態様において、本開示は、治療有効量の本開示の化合物を単独でまたは第2の薬学的作用物質と組み合わせて保持する容器；および患者におけるAMDの1つまたは複数の症状を処置、予防、または軽減するための化合物の使用説明書を含む、包装された薬学的組成物に向けられる。

【０１３１】

製剤は、従来の賦形剤、すなわち、経口、非経口、経鼻、静脈内、皮下、経腸、または当技術分野に公知の任意の他の好適な投与様式に適した薬学的に許容される有機または無機担体物質との混合物で用いることができる。薬学的調製物を滅菌し、必要に応じて助剤、例えば、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝剤に影響を与えるための塩、着色、香味および/または芳香物質などと混合することができる。それらはまた、所望の場合には、他の活性薬剤、例えば、他の鎮痛剤と組み合わせることができる。

【０１３２】

本開示の組成物のいずれかの投与経路としては、経口、経鼻、直腸、膣内、非経口、頬側、舌下、眼内、または局所が挙げられる。本開示において使用するための化合物は、経

口または非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬側、（経）尿道、膣（例えば、経膣および膣周囲）、鼻腔（内）および（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、局所投与、および眼科（局所、結膜下、テノン嚢下、脈絡膜上、硝子体内、または網膜下を含むがこれらに限定されない）などの、任意の好適な経路による投与のために製剤化されてもよい。

【０１３３】

好適な組成物および剤形としては、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、丸剤、ゲルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒剤、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、散剤、ペレット、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、プラスター、ローション、ディスク、坐剤、経鼻または経口投与用の液体スプレー、吸入用のドライパウダー製剤またはエアロゾル製剤、膀胱内投与用の組成物および製剤などが挙げられる。本開示において有用となるであろう製剤および組成物は、本明細書に記載されている特定の製剤および組成物に限定されないことが、理解されるべきである。

【０１３４】

経口投与

経口適用のためには、錠剤、糖衣錠、液剤、滴剤、坐剤、またはカプセル、カプレットおよびゲルキャップが特に好適である。経口使用を意図した組成物は、当技術分野で公知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、錠剤の製造に好適な不活性で非毒性の薬学的に許容される賦形剤からなる群より選択される1つまたは複数の剤を含有してもよい。そのような賦形剤は、例えば、ラクトースなどの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含む。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または美観のためまたは活性成分の放出を遅延すべく公知の技術によってコーティングされていてもよい。経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性希釈剤と混合されたハードゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【０１３５】

本開示はまた、1つまたは複数の本開示の化合物の遅延放出を提供する層と、特定の疾患または障害の処置のための薬物の即時放出を提供するさらなる層とを含む多層錠も含む。ワックス/pH感受性ポリマー混合物を用いて、活性成分が閉じ込められてそれが確実に遅延放出する胃不溶性組成物を取得し得る。

【０１３６】

非経口投与

非経口投与に関して、本開示の化合物は、注射もしくは注入、例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下注射もしくは注入のために、またはボーラス用量および/もしくは連続注入での投与のために製剤化され得る。懸濁化剤、安定剤および/または分散剤などの他の調合剤を任意で含有する、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンを用い得る。

【０１３７】

眼科学的投与

本開示は、本開示内で有用な化合物を眼に投与することを企図している。任意の眼科学的製剤が、本開示内で有用であり得るだけでなく、それらは、本開示内で有用な化合物を眼に適用することも可能にする。

【０１３８】

非限定的な例では、本開示の組成物は、ガンマシクロデキストリン（またはγ-シクロデキストリン）を含む。ガンマシクロデキストリンの溶液は、その溶解限度である約23.2 mg/mLまでの濃度で水中に調製することができる。次いで、このシクロデキストリン溶液のpHを、活性化合物が最も溶解しやすいpHに調整できる。次いで、ガンマシクロデキストリン対活性化合物のモル比が約1:1から約10:1の範囲になるように、活性化合物を添加する。次いで、得られた懸濁液または溶液を一定期間（例えば、1時間）撹拌する

ことができ、その後、pHを約5～8、好ましくは約6.5～7.5に調整する。懸濁液または溶液を約24時間まで撹拌することができ、その後、それを直接使用し、緩衝液で所望の濃度に希釈し、かつ/または凍結乾燥して再構成用の粉末を提供する。凍結乾燥粉末は、該粉末を完全には溶解させないが微細な懸濁液を提供する量の、水に懸濁することができる。次いで、眼への付着性を向上させるために、この懸濁液を増粘剤と共に製剤化することができる。増粘剤としては、カルボキシメチルセルロース（例えば、約0.05～5％の濃度で）、または他の承認された剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３９】

追加の投与形態

本開示の追加の剤形としては、米国特許第6,340,475号；同第6,488,962号；同第6,451,808号；同第5,972,389号；同第5,582,837号；および同第5,007,790号に記載されるような剤形が挙げられる。本開示の追加の剤形としてはまた、米国特許出願公開第20030147952号；同第20030104062号；同第20030104053号；同第20030044466号；同第20030039688号；および同第20020051820号に記載されるような剤形が挙げられる。本開示の追加の剤形としてはまた、PCT出願番号WO 03/35041；WO 03/35040；WO 03/35029；WO 03/35177；WO 03/35039；WO 02/96404；WO 02/32416；WO 01/97783；WO 01/56544；WO 01/32217；WO 98/55107；WO 98/11879；WO 97/47285；WO 93/18755；およびWO 90/11757に記載されるような剤形が挙げられる。

【０１４０】

放出制御製剤および薬物送達システム

ある態様において、本開示の製剤は、短期放出製剤、急速作用消失（rapid-offset）製剤や、制御放出製剤、例えば、持続放出製剤、遅延放出製剤およびパルス放出製剤であってもよいが、これらに限定されない。

【０１４１】

持続放出という用語はその従来の意味で用いられ、長期間にわたる薬物の漸進的な放出を提供し、かつ、必ずではないが、長期間にわたる薬物の実質的に一定の血中濃度をもたらし得る、薬物製剤を指す。期間は1ヶ月またはそれ以上の長さであり得、ボーラス形態で同量の剤が投与されるよりも長い放出となるべきである。

【０１４２】

持続放出のためには、化合物は、化合物に持続放出特性を提供する好適な高分子材料または疎水性材料と製剤化され得る。そのため、本開示の方法における使用のための化合物は、微粒子の形態で例えば注入によって、またはウエハもしくはディスクの形態でインプラントによって、投与され得る。

【０１４３】

ある態様において、本開示の化合物は、持続放出製剤を用いて、単独でまたは他の医薬品と組み合わせて患者に投与される。

【０１４４】

遅延放出という用語はその従来の意味で用いられ、本明細書では、薬物投与に続くある程度の遅延後に該薬物の初回放出を提供し、かつ、必ずではないが約10分～最大で約12時間までの遅延を含み得る、該薬物製剤を指す。

【０１４５】

パルス放出という用語はその従来の意味で用いられ、本明細書では、薬物投与後に該薬物のパルス状の血漿プロファイルを生成するような様式で該薬物の放出を提供する該薬物製剤を指す。

【０１４６】

即時放出という用語はその従来の意味で用いられ、薬物投与直後に該薬物の放出を提供する該薬物製剤を指す。

【０１４７】

本明細書で用いられる場合、短期とは、薬物投与後の約8時間、約7時間、約6時間、

約５時間、約４時間、約３時間、約２時間、約１時間、約４０分、約２０分、または約１０分以下、ならびに薬物投与後のその任意のまたはすべての全体的なまたは部分的なインクリメントという任意の期間を指す。

【０１４８】

本明細書で用いられる場合、急速作用消失とは、薬物投与後の約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約４０分、約２０分、または約10分以下、ならびにそのありとあらゆる全体的なまたは部分的なインクリメントという任意の期間を指す。

【０１４９】

投薬

本開示の化合物の治療有効量または用量は、患者の年齢、性別および体重、患者の現在の医学的状態、ならびに処置されている患者におけるＡＭＤの進行度に左右される。当業者であれば、これらおよび他の要因に応じて適切な投薬量を決定することが可能である。

【０１５０】

本開示の化合物の好適な用量は、1日当たり約0.01ｍｇ～約5,000ｍｇ、例としては1日当たり約0.1ｍｇ～約1,000ｍｇ、例えば約1ｍｇ～約５００ｍｇ、例としては約5ｍｇ～約２５０ｍｇの範囲であり得る。用量は、単回投薬量で、または複数回投薬量で、例えば1日当たり1～4回またはそれ以上投与してもよい。複数回投薬量が用いられる場合、各投薬量は同一であっても異なってもよい。例えば、1日当たり1ｍｇの用量は、2つの0.5ｍｇ用量として、用量間で約12時間の間隔をあけて投与してもよい。

【０１５１】

1日当たりに投薬される化合物の量は、非限定例では、毎日、隔日、2日毎、3日毎、4日毎、または5日毎に投与し得ると理解される。例えば、隔日投与では、月曜日に1日当たり5ｍｇの用量が開始され、水曜日に最初の1日当たり5ｍｇの後続用量が投与され、金曜日に2回目の1日当たり5ｍｇの後続用量が投与されるという具合であってもよい。

【０１５２】

患者の状態が改善する場合には、医師の裁量により本開示の阻害剤の投与が継続的に与えられ得、あるいは投与されている薬物の用量が一定の期間一時的に低減されるかまたは一時的に停止（すなわち「休薬」）され得る。休薬の長さは2日～1年の間で異なり得、ほんの一例としては2日、3日、4日、5日、6日、7日、１０日、１２日、１５日、２０日、２８日、３５日、５０日、７０日、１００日、１２０日、１５０日、１８０日、２００日、２５０日、２８０日、３００日、３２０日、３５０日、または３６５日間を含む。休薬中の用量の低減は１０％～１００％を含み、ほんの一例としては１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％を含む。

【０１５３】

患者の状態の改善がもたらされたら、必要に応じて維持用量が投与される。続いて、ウイルス量に応じて、改善された疾患が維持されるレベルまで、投薬量または投与頻度、またはそれら両方が低減される。ある態様において、患者は、症状および/または感染の再発時には長期間の断続的な処置を必要とする。

【０１５４】

本開示の方法における使用のための化合物は、単位剤形で製剤化され得る。「単位剤形」という用語は、処置を受けている患者のための単一の投薬量として好適な物理的に別個のユニットを指し、各ユニットは、好適な薬学的担体を任意で伴って、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。単位剤形は、1日用量1回分、または複数回分の1日用量を（例えば、1日当たり約1～4回またはそれ以上）のうちの1つのためのものであり得る。複数回分の1日用量を用いる場合、単位剤形は、各用量毎に同一であっても異なってもよい。

【０１５５】

そのような治療レジメンの毒性および治療有効性は細胞培養または実験動物において任

意で決定され、LD_{50}（集団の50％に対して致死的な用量）およびED_{50}（集団の50％において治療上有効な用量）の決定を含むが、これらに限定されない。毒性作用と治療効果との用量比が治療指数であり、LD_{50}とED_{50}との比として表される。細胞培養アッセイおよび動物実験から取得されたデータは、ヒトにおける使用のための投薬量の範囲を定式化する際に任意で用いられる。そのような化合物の投薬量は、毒性が最小限で、ED_{50}を含む循環濃度の範囲内にあるのが好ましい。投薬量は、採用する剤形および利用する投与経路に応じてこの範囲内で任意で変動する。

【０１５６】

当業者であれば、本明細書に記載されている具体的な手順、態様、添付の特許請求の範囲、および実施例に対する多くの均等物を認識するか、または通常の実験のみを用いて確認することが可能である。そのような均等物は、本開示の範囲内であり、本明細書に添付する特許請求の範囲に包含されるとみなされる。例えば、反応時間、反応サイズ/体積、ならびに実験試薬、例としては溶媒、触媒、圧力、周囲条件、例えば窒素雰囲気、および還元剤/酸化剤を非限定的に含む反応条件の、当技術分野で認識されている代替物との変更、および単に通常の実験を用いることは、本願の範囲内であると理解されるべきである。

【０１５７】

本明細書において値および範囲が提供されている場合は、これらの値および範囲に包含されるすべての値および範囲が本開示の範囲内に包含されるという意味であることを理解されたい。さらに、これらの範囲内に入るすべての値や、値の範囲の上限または下限も本願によって企図される。

【実施例】

【０１５８】

実験実施例

以下の実験実施例を参照して本開示をさらに詳細に説明する。これらの実施例は例示のみを目的として提供され、特に明記されていない限り、限定を意図したものではない。したがって、本開示は決して以下の実施例に限定されると解釈されるべきではなく、むしろ本明細書において提供される教示の結果として明らかになるありとあらゆる変形を包含すると解釈されるべきである。

【０１５９】

さらなる説明なしに、当業者は、前述の説明および以下の例示的な実施例を用いて、本開示の化合物を作製および利用し、特許請求される方法を実施することができると考えられる。したがって、以下の実施例は、本開示の好ましい態様を具体的に指摘するものであり、本開示の残りの部分をいかなる方法でも限定するものと解釈されるべきではない。

【０１６０】

以下の実施例を実施する際に用いる材料および方法をここで説明する。

【０１６１】

ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞培養

American Type Culture Collection（ATCC, Manassas, VA, USA）から得られた不死化ヒトRPE細胞（ARPE-19）を、10％ウシ胎仔血清（FBS）、100 IU/mLペニシリン、100μg/mLストレプトマイシン、100μg/mLゲンタマイシン、および2.5μg/mLアンホテリシンB（Thermo Fisher Scientific）を含有するダルベッコ改変イーグル培地（DMEM; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA）中に培養した。

【０１６２】

tert-ブチルヒドロペルオキシドを用いた酸化ストレスの誘導

ヒトARPE-19細胞を、FBSおよび抗生物質が補われたDMEM中で24時間96ウェルプレートにプレーティングした。ARPE-19細胞を、24時間、シクロピロクスオラミン（Sigma）、化合物414（Chemical Diversity, San Diego, CA）、化合物434（Chemical Diversity）のいずれかと共にまたは化合物無しでプレインキュベートし、次いで、翌日、24時間、様々な濃度のtert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP; Sigma-Al

drich, St. Louis, MO）へ曝露した。BioTek FLx800（商標）蛍光リーダー（BioTek, Winooski, VT）を用いるRealTime-Glo（商標）MT細胞生存アッセイ（Promega, Madison, WI）によって、細胞生存を翌日測定した。

【０１６３】

細胞外基質（ECM）の亜硝酸塩修飾

不死化ヒトRPE（ARPE-19）細胞をATCCから得、10% FBS、100 IU/mLペニシリン、100μg/mLストレプトマイシン、および100μg/mLゲンタマイシン（Invitrogen-Gibco, Life Technologies）を含有するDMEM（Invitrogen-Gibco, Life Technologies）中に培養し、維持した。これらの細胞を37℃にて5% CO_2および95%空気の加湿雰囲気中でインキュベートした。ARPE-19細胞を、平底24ウェルプレートまたは12ウェルプレート中の24ウェルTranswell（登録商標）透過性支持体（Corning, Inc.）上で6～8週間増殖させ、ECMの形成を可能にした。次いで、ARPE-19細胞を、20 mM水酸化アンモニウム緩衝液を20分間添加することによって除去し、ECMをリン酸緩衝食塩水（PBS）で洗浄した。PBSをRPE-ECMプレートから除去し、乾燥させた。その後、100 mM亜硝酸ナトリウムをECMへ添加し、37℃で7日間インキュベートした。次いで、プレートをPBSで洗浄し、PBSと共に4時間インキュベートした。最後に、プレートをPBSで洗浄し、亜硝酸塩を完全に除去した。細胞を薬物と共に24時間プレインキュベートし、次いで、亜硝酸塩修飾ECM上に24時間播種した。BioTek FLx800蛍光リーダー（Bio Tek, Winooski, VT）を用いるRealTime-Glo MTアッセイ（Promega）を使用して、細胞生存を測定した。

【０１６４】

ブルーライト損傷を用いた酸化ストレスの誘導

ヒトARPE-19細胞を、FBSおよび抗生物質が補われたDMEM中で24時間96ウェルプレートにプレーティングした。細胞を薬物と共に24時間プレインキュベートし、次いで、ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露した。BioTek FLx800蛍光リーダー（Bio Tek, Winooski, VT）を用いるRealTime-Glo MTアッセイ（Promega）を使用して、36時間のブルーライト曝露後に細胞生存を測定した。

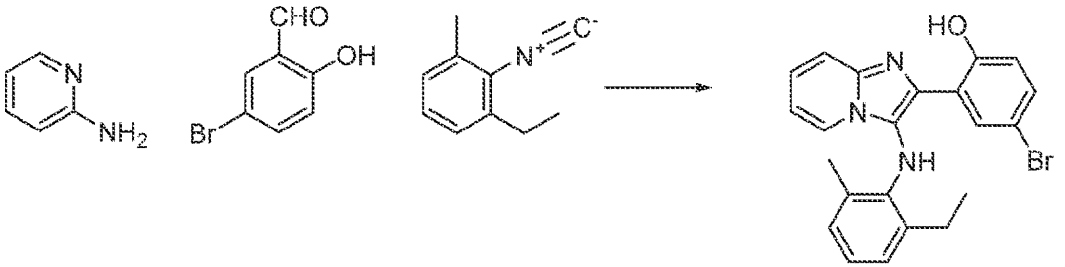
【０１６５】

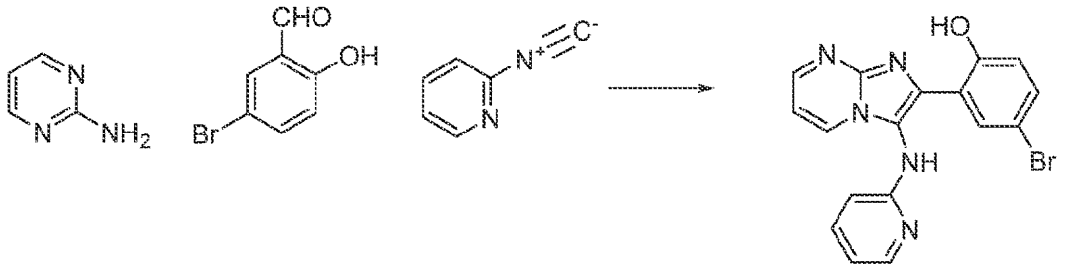
統計解析

すべての実験をトリプリケートで少なくとも3回行った。独立した両側t検定を、Prism（GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA）を用いて実施した。α = 0.05の基準を採用した。

【０１６６】

実施例1：化学合成





【０１６７】
一般的方法：
溶媒は、標準的な手順に従って精製した。他のすべての出発材料は、商業的供給源から購入した。分析TLCは、Polychrom SI F254プレートを使用して行った。カラムクロマトグラフィーは、固定相としてKieselgel Merck 60（230-400メッシュ）を使用して行った。^{1}H NMRスペクトルは、Varian Gemini 2000分光計で記録した。テトラメチルシランを内部標準として使用した。質量スペクトルは、Agilent 1100 LCMS D SL装置[エレクトロスプレーイオン化(ESI)]で記録した。
【０１６８】
一般的手順：
20 mLのメタノール中のアミン（2.0 mmol）、アルデヒド（2.0 mmol）、および酢酸（4.0 mmol）の溶液を20℃で20分間撹拌した。反応混合物を冷却し、0℃で、イソシアン化物（2.0 mmol）を一度に添加した。撹拌を20℃でさらに5～6時間継続した（TCLモニタリング）。反応混合物から、または数滴の水を添加して、生成物を結晶化させた。生成物を濾過により回収し、水（3～10 mL）で洗浄し、乾燥させ、再度ヘキサン（50 mL）で洗浄した。粗生成物を結晶化する（メタノール）か、カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2-CH_3OH、15:5）によって精製して、結晶性化合物を得た。
【０１６９】
4-ブロモ-2-[3-(2-エチル-6-メチル-アニリノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノール（DH421）。
褐色粉末。収率73％。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.99
(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9
Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.90 (d,
J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.75 (m, 2H), 1.71 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
ESIMS. m/z: 423 (M+1)+.

【０１７０】
4-ブロモ-2-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール（DH381-2）。
褐色粉末。収率15％。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H),
8.02 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.56
(m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (q, J = 6.8, 5.2
Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 2H).
ESIMS. m/z: 383 (M+1)+.

【０１７１】
実施例2：
図1に示されるように、DH381-2（4-ブロモ-2-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール）およびDH421（4-ブロモ-2-(3-((2-エチル-6-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェノール）は両方とも、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、0.9μMのDH381-2およびDH421と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH381-2お

よびDH421は、TBHPへの曝露後のヒトARPE-19細胞の細胞生存を有意に増加させた。****p＜0.0001。

【０１７２】

実施例3：

図2に示されるように、DH421はヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を0.9μMのDH421と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために250μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH421は、TBHPへの曝露後のヒトARPE-19細胞の細胞生存を有意に増加させ、細胞増殖抑制に対して効果を有さない。****p＜0.0001。

【０１７３】

実施例4：

図3に示されるように、DH421およびDH381-2は両方とも、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH421およびDH381-2で処理されたヒトARPE-19細胞に対する保護効果。****p＜0.0001。

【０１７４】

実施例5：

図4に示されるように、DH421およびDH381-2は両方とも、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞をブルーライト損傷から保護した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露した。ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露されたヒトARPE-19細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。*p＜0.05、***p＜0.01。

【０１７５】

実施例6：

図5に示されるように、化合物DH421またはDH381-2での処理は、亜硝酸塩修飾細胞外基質（ECM）上でのヒト網膜色素上皮（RPE）細胞生存を増強した。ヒトARPE-19細胞（CRL-2302; American Type Culture Collection）を、1μM、3μM、および10μMの化合物DH421またはDH381-2で処理し、次いで、亜硝酸塩修飾ECMおよび未処理（正常）ECM上へ24時間播種した。亜硝酸塩修飾ECM上へ播種されたヒトARPE-19細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。*p＜0.05、**p＜0.01。

【０１７６】

実施例7：

図6に示されるように、DH421およびDH381-2は両方とも、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞を酸化ストレス誘発細胞死から保護した。ヒトRPE細胞を0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、細胞死を誘発するために300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）へ24時間曝露した。DH421およびDH381-2で処理されたヒトRPE細胞に対する保護効果。****p＜0.0001。

【０１７７】

実施例8：

図7に示されるように、DH421およびDH381-2は両方とも、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞をブルーライト損傷から保護した。ヒトRPE細胞を0.6μMの化合物DH421またはDH381-2と共に24時間プレインキュベートし、次いで、ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露した。ブルーライト（156.7 LUX、36時間）へ曝露されたヒトRPE細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。*p＜0.05、***p＜0.01。

【０１７８】

実施例9：

図8に示されるように、化合物DH421またはDH381-2での処理は、亜硝酸塩修飾細胞外基質（ECM）上でのヒト網膜色素上皮（RPE）細胞生存を増強した。ヒトRPE細胞を1μMの化合物DH421またはDH381-2で処理し、次いで、亜硝酸塩修飾ECMおよび未処理（正常）ECM上へ24時間播種した。亜硝酸塩修飾ECM上へ播種されたRPE細胞に対する化合物DH421またはDH381-2の保護効果。*p＜0.05。

【０１７９】

実施例10：

図9A～9Bに示されるように、DH381-2およびDH421は両方とも、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞内の酸化ストレス誘発細胞死後のミトコンドリア機能を改善した。ヒトRPE細胞を1μMの化合物DH381-2およびDH421と共に18時間プレインキュベートし、次いで、300μM tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）で24時間処理した。酸素消費速度（OCR）を、ミトコンドリア機能を測定するためにSeahorse XF分析器によって決定した。ATP産生は対照と比較してTBHP処理細胞において有意に減少し、一方、化合物DH381-2またはDH421での処理は、TBHP処理群と比較した場合、ATP産生を増加させた。**p＜0.001。

【０１８０】

実施例11：

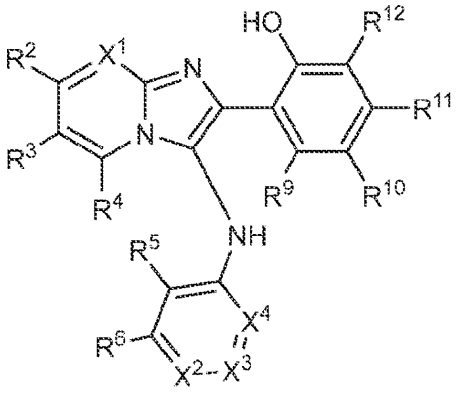
図10に示されるように、ヒト網膜色素上皮（RPE）細胞内の細胞傷害性レベルは、化合物DH381-2およびDH421での処理後に影響を受けなかった。ヒトRPE細胞を1μMの化合物DH381-2およびDH421と共に24時間プレインキュベートした。TBHPならびに化合物DH381-2およびDH421での処理後にヒトRPE細胞においてCellTox Green細胞傷害性アッセイによって、細胞毒性を測定した。

【０１８１】

列挙される態様

以下の例示的な態様を提供するが、その番号付けは重要性のレベルを示すものと解釈されるべきではない。

態様1: 式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体、および/もしくは立体異性体：



(I)

式中、

X^1はNまたはCR^1であり；

以下：

X^2はNであり、X^3はCR^7であり、かつX^4はCR^8であるか、または

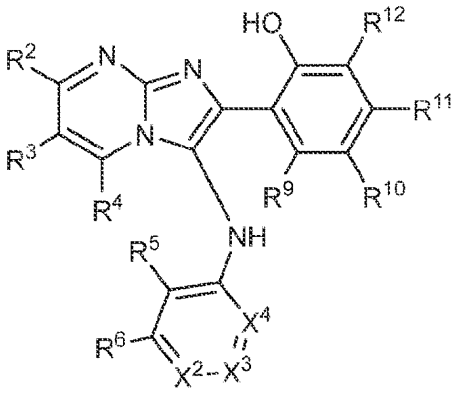
X^2はCR^7であり、X^3はNであり、かつX^4はCR^8であるか、または

X^2はCR^7であり、X^3はCR^8であり、かつX^4はNである

のうちの1つが当てはまり；

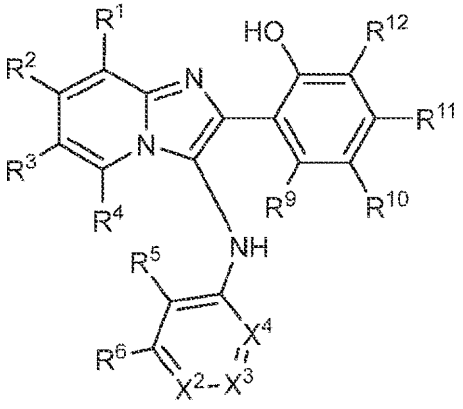
R^1（存在する場合）、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{12}は、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択される。

態様2: X^1がNである、請求項1記載の化合物。
態様3: X^1がCR^1である、請求項1記載の化合物。
態様4: X^2がNであり、X^3がCR^7であり、かつX^4がCR^8である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
態様5: X^2がCR^7であり、X^3がNであり、かつX^4がCR^8である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
態様6: X^2がCR^7であり、X^3がCR^8であり、かつX^4がNである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。
態様7: R^{10}がBrである、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。
態様8: R^5、R^6、R^7、およびR^8がHである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。
態様9: 式(Ia)：



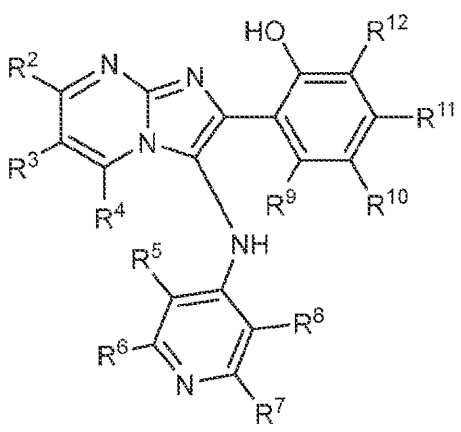
(Ia)

の化合物である、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。
態様10: 式(Ib)：

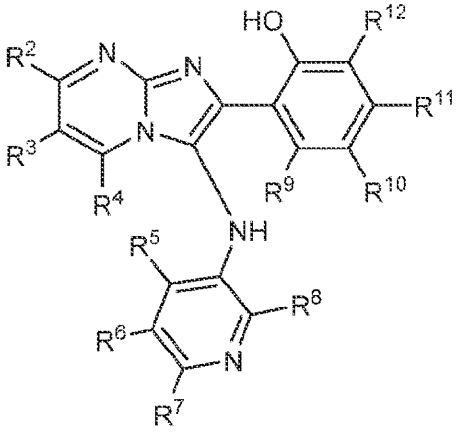


(Ib)

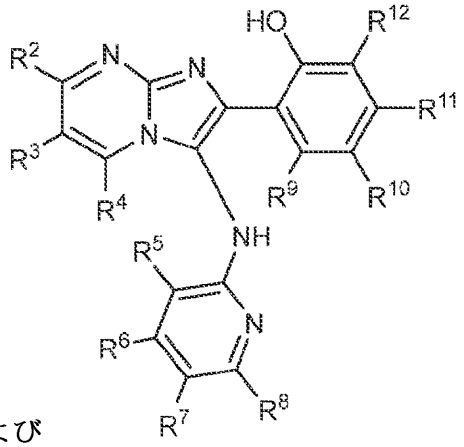
の化合物である、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。
態様11:



(Ia1),



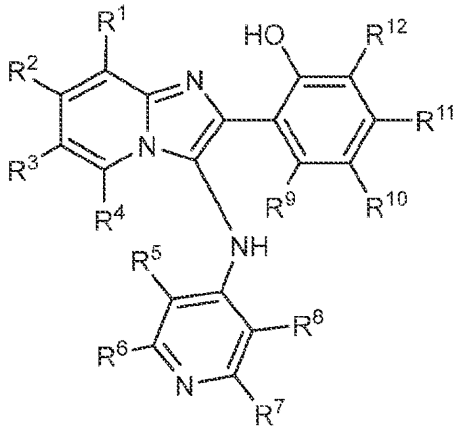
(Ia2),



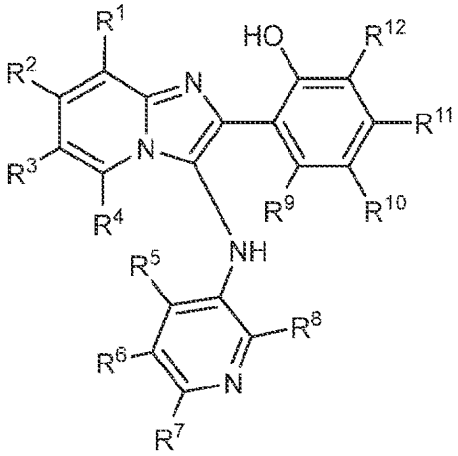
および (Ia3)

からなる群より選択される、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

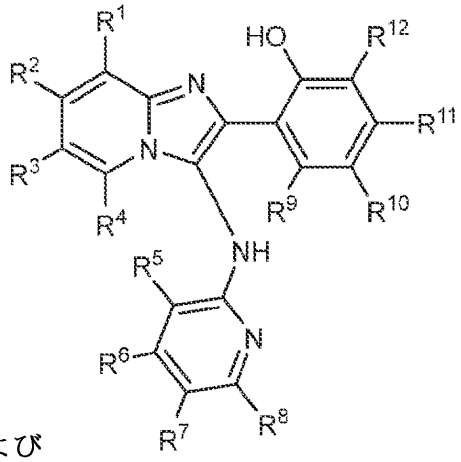
態様12:



(Ib1),



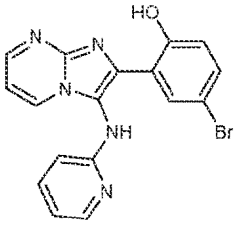
(Ib2),



および (Ib3)

からなる群より選択される、請求項1～8および10のいずれか一項記載の化合物。

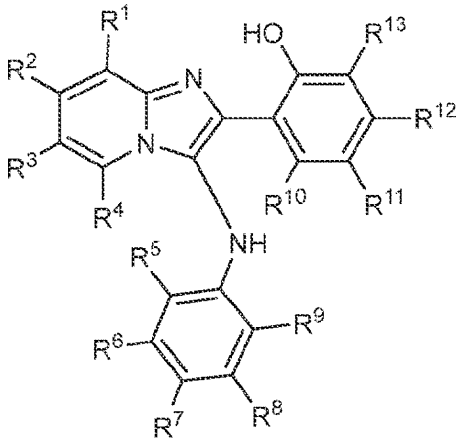
態様13:



DH381-2

である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

態様14: 式(II)の化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体、および/もしくは立体異性体：



(II)

式中、

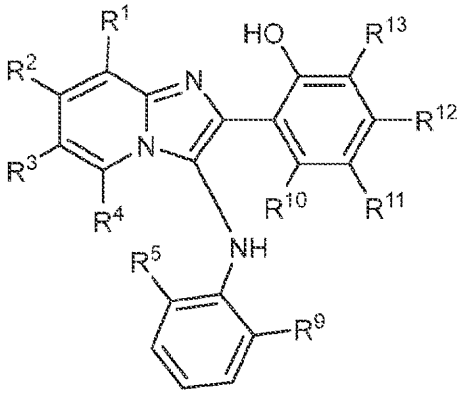
R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}、およびR^{13}は、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択され、

R^5およびR^9は、CH_3、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、F、Cl、Br、およびIからなる群より独立して選択される。

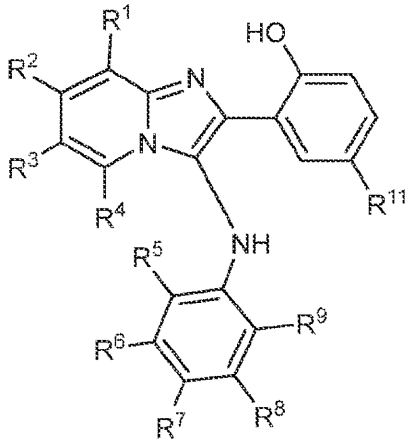
態様15: R^{11}がBrである、請求項14記載の化合物。

態様16: R^6、R^7、およびR^8がHである、請求項14～15のいずれか一項記載の化合物。

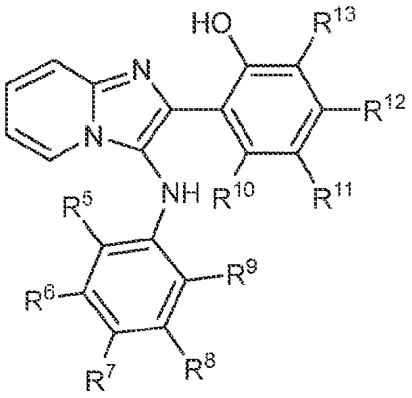
態様17:



(IIa),



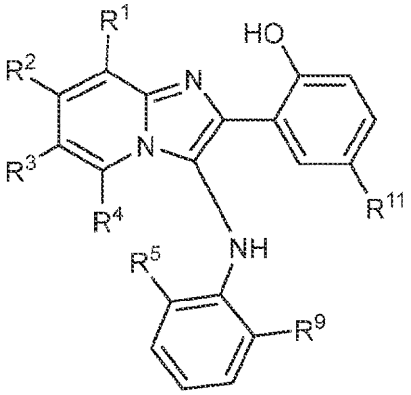
(IIb), および



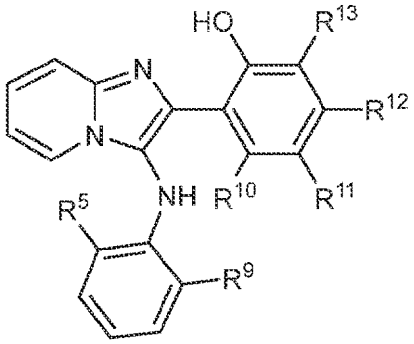
(IIc)

からなる群より選択される、請求項14～16のいずれか一項記載の化合物。

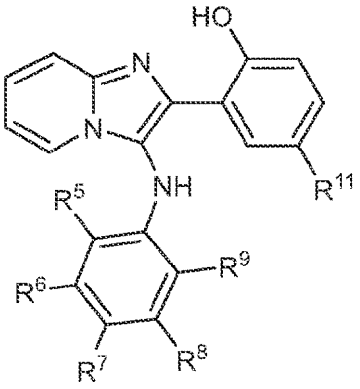
態様18:



(IId);



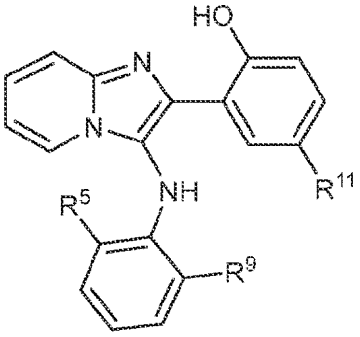
(IIe); および



(IIf)

からなる群より選択される、請求項14～17のいずれか一項記載の化合物。

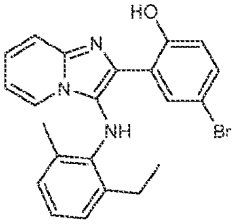
態様19:



(IIg)

である、請求項14～18のいずれか一項記載の化合物。

態様20:



DH421

である、請求項14～19のいずれか一項記載の化合物。

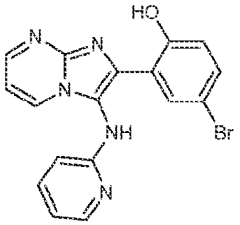
態様21: 治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象において網膜変性を処置、改善、および/または予防する方法。

態様22: 前記網膜変性が加齢黄斑変性（AMD）を含む、請求項21記載の方法。

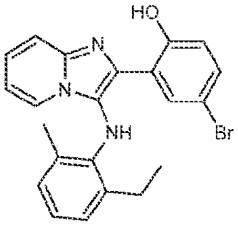
態様23: 前記網膜変性が「ドライ」AMDを含む、請求項21記載の方法。

態様24: 治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工

程を含む、対象において前眼部眼障害を処置、改善、および/または予防する方法。
態様25: 前記障害が、フックス角膜内皮ジストロフィー、白内障、緑内障、および円錐角膜からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項24記載の方法。
態様26: 治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象において、細胞死を処置、改善、および/もしくは予防する、ならびに/または細胞生存を促進する方法。
態様27: 前記細胞死が酸化ストレス誘発細胞死を含む、請求項26記載の方法。
態様28: 前記細胞が水晶体上皮細胞を含む、請求項26記載の方法。
態様29: 前記細胞死が、心不全および他の心血管性；肺線維症、腎疾患、糖尿病性黄斑浮腫および網膜症、神経変性、ミトコンドリアミオパチー、バース症候群、ならびに肝疾患からなる群より選択される少なくとも1つの疾患と関連している、請求項26記載の方法。
態様30: 治療有効量の請求項1～20のいずれか一項記載の化合物を対象に投与する工程を含む、対象の水晶体上皮細胞におけるブルーライト損傷を処置、改善、および/または予防する方法。
態様31: 前記化合物が、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む薬学的に許容される組成物の状態に製剤化される、請求項21～30のいずれか一項記載の方法。
態様32: 前記化合物が眼投与される、請求項21～28および30～31のいずれか一項記載の方法。
態様33: 前記化合物が、以下：



DH381-2

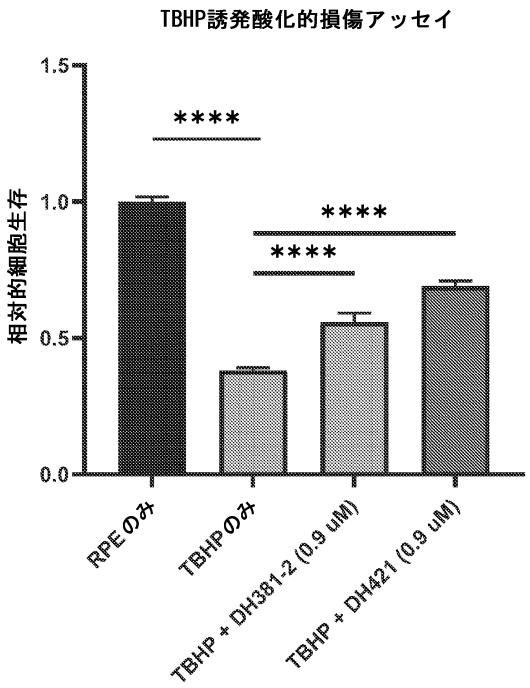


DH421

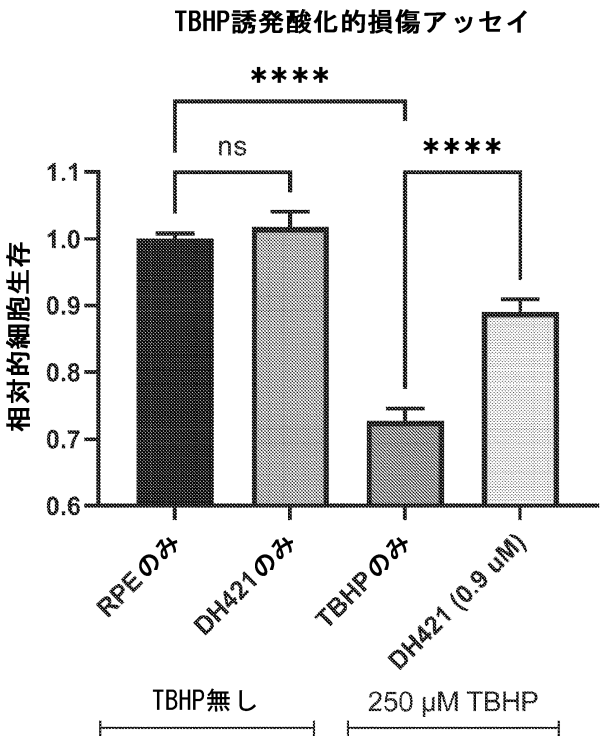
のうちの1つである、請求項21～32のいずれか一項記載の方法。
態様34: 請求項1～20のいずれか一項記載の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。
態様35: 眼投与用に製剤化されている、請求項34記載の薬学的組成物。
態様36: ガンマシクロデキストリン（γ-シクロデキストリン）を含む、請求項34～35のいずれか一項記載の薬学的組成物。
態様37: 約5～8のpHを有する、請求項34～36のいずれか一項記載の薬学的組成物。
態様38: 凍結乾燥されている、請求項34～37のいずれか一項記載の薬学的組成物。
態様39: 増粘剤をさらに含む、請求項34～38のいずれか一項記載の薬学的組成物。
【０１８２】
本明細書において引用したあらゆる特許、特許出願、および刊行物の開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。
【０１８３】
特定の態様を参照して本開示を開示したが、本開示の他の態様および変形例が、本開示の真の精神および範囲から逸脱することなく他の当業者によって為され得ることが明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのそのような態様および均等な変形例を含むと解釈されることを意図している。

【図面】

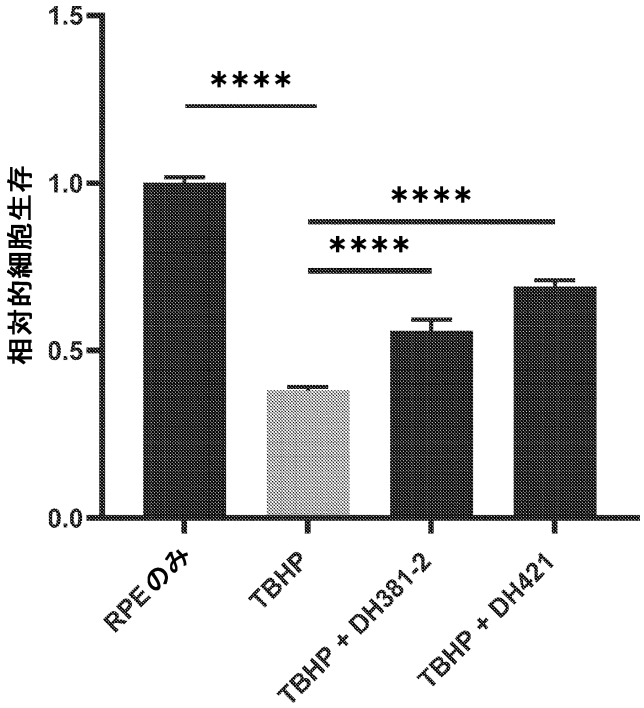
【図１】


TBHP誘発酸化的損傷アッセイ
相対的細胞生存
1.5
1.0
0.5
0.0
****
****
****
RPEのみ
TBHPのみ
TBHP + DH381-2 (0.9 uM)
TBHP + DH421 (0.9 uM)

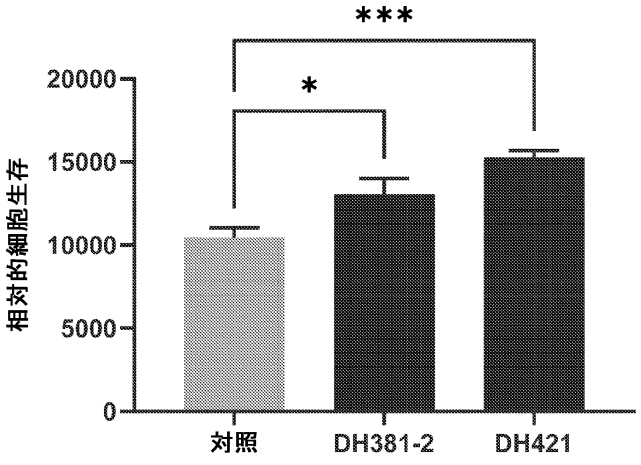
【図２】


TBHP誘発酸化的損傷アッセイ
****
ns
****
相対的細胞生存
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
RPEのみ
DH421のみ
TBHPのみ
DH421 (0.9 uM)
TBHP無し
250 μM TBHP

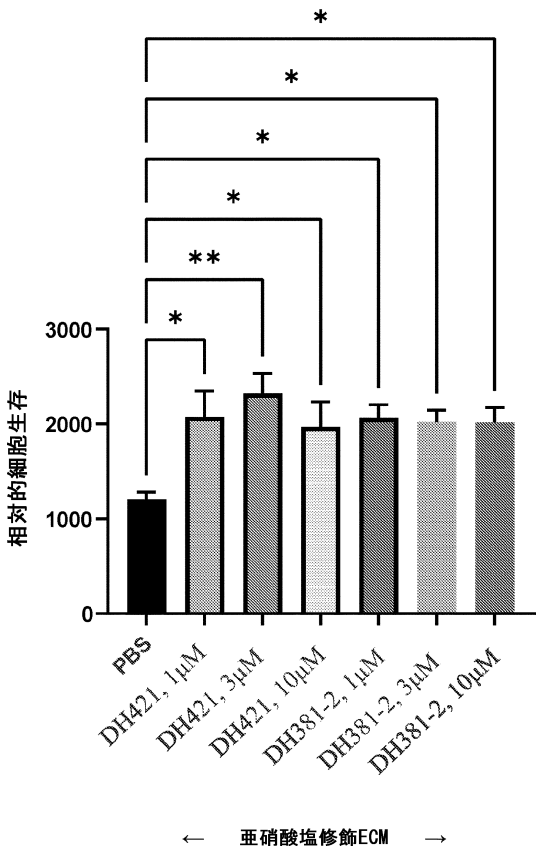
【図３】


相対的細胞生存
1.5
1.0
0.5
0.0
****
****
****
RPEのみ
TBHP
TBHP + DH381-2
TBHP + DH421

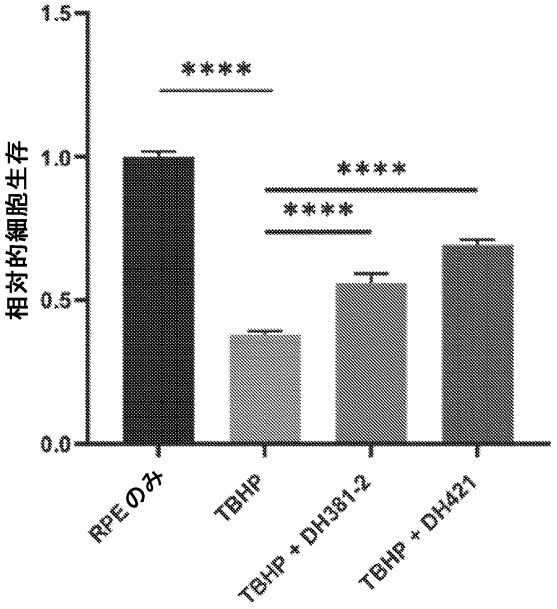
【図４】


***
*
相対的細胞生存
20000
15000
10000
5000
0
対照
DH381-2
DH421

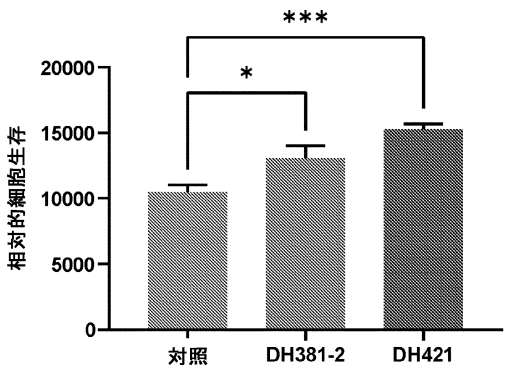
【図５】


相対的細胞生存
3000
2000
1000
0
*
**
PBS
DH421, 1μM
DH421, 3μM
DH421, 10μM
DH381-2, 1μM
DH381-2, 3μM
DH381-2, 10μM
← 亜硝酸塩修飾ECM →

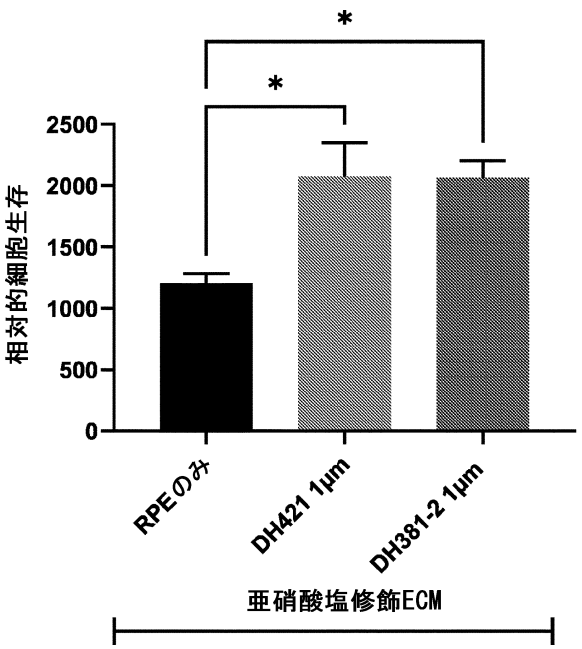
【図６】


相対的細胞生存
1.5
1.0
0.5
0.0
****
****
****
RPEのみ
TBHP
TBHP + DH381-2
TBHP + DH421

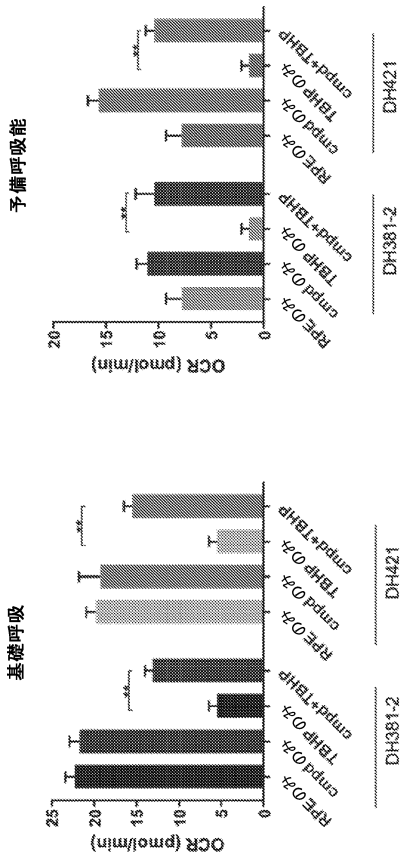
【図７】


相対的細胞生存
20000
15000
10000
5000
0
***
*
対照
DH381-2
DH421

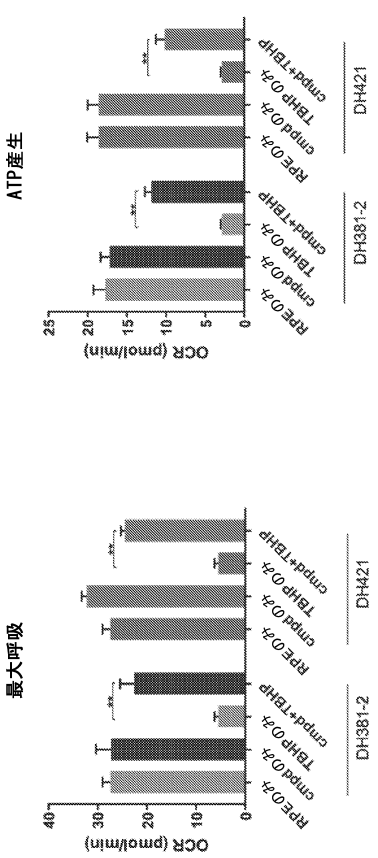
【図８】


相対的細胞生存
2500
2000
1500
1000
500
0
*
*
RPEのみ
DH421 1μm
DH381-2 1μm
亜硝酸塩修飾ECM

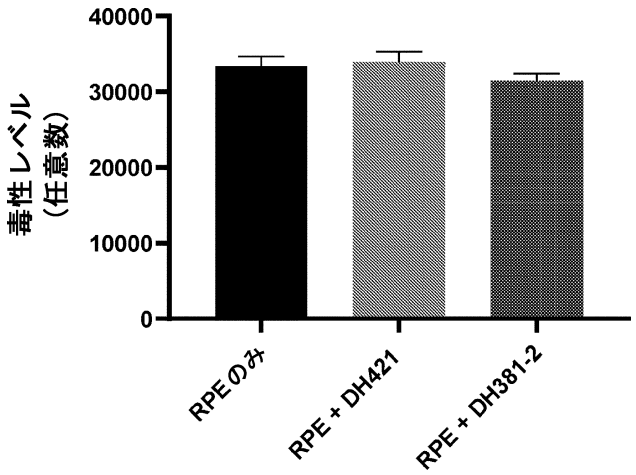
【図９Ａ】


予備呼吸能
基礎呼吸
OCR (pmol/min)
RPE O2h
cmpd O2h
TBHP O2h
cmpd+TBHP
DH381-2
DH421

【図９Ｂ】


ATP産生
最大呼吸
OCR (pmol/min)
RPE O2h
cmpd O2h
TBHP O2h
cmpd+TBHP
DH381-2
DH421

【図１０】


毒性レベル
(任意数)
40000
30000
20000
10000
0
RPEのみ
RPE + DH421
RPE + DH381-2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/20978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07D 487/04, C07D 403/12 (2023.01)
ADD. C07D 471/04, A61K 31/519 (2023.01)

CPC - INV. C07D 487/04, C07D 403/12

ADD. C07D 471/04, A61K 31/519

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AN et al. "Discovery of novel 2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridine analogues targeting tubulin polymerization as antiproliferative agents", European Journal of Medicinal Chemistry. 2016. 112, pp 367-372, especially: abstract; pg 368, Table 1, Compound 1b.	1-6
Y	FEI et al. "I2-promoted direct one-pot synthesis of 2-aryl-3-(pyridine-2-ylamino) imidazo[1,2-a]pyridines from aromatic ketones and 2-aminopyridines", Tetrahedron Letters. 2013. 54, pp 1222-1226, especially: pg 1222, col 1, para 1; pg 1224, Table 2, formula 3m.	1-6
Y	PubChem-SID-106338283, Modify Date: 31 May 2019 (31.05.2019), pg 2, figure.	2
Y	WAN et al. "Synthesis and Target Identification of Hymenialdisine Analogs", Chemistry & Biology. 2004. Vol. 11, pp 247-259, especially: pg 253, Figure 3, formula 28o,28p; pg 254, Table 3, formula 28g,28p; pg 255, Figure 4D and 4E.	4-5

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 August 2023	SEP 19 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/20978

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-13 and 17-39
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/20978

--Box III - Lack of Unity--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid,

Group I: Claims 1-6 directed to a compound of formula (I), or a salt, solvate, tautomer, and/or stereoisomer thereof.

Group II: Claims 14-16, directed to a compound of formula (II), or a salt, solvate, tautomer, and/or stereoisomer thereof.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I requires a compound of formula (I), which is not required by Group II.

Group II requires a compound of formula (II), which is not required by Group I.

Shared Common Features

The only feature shared by Groups I and II that would otherwise unify the groups is a compound having the core structure of formula (I) wherein X1 is CR1 and the ring containing X2, X3 and X4 is a 6-membered aromatic ring. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by the document entitled PubChem-SID-106338283 (hereinafter 'PubChem-283').

PubChem-283 teaches a compound of formula (I) wherein X1 is CR1; R1, R2, R3, R4, R5, R6, R9, R10, R11 and R12 are H; and wherein the ring containing X2, X3 and X4 is a 6-membered aromatic ring (pg 2, figure).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 Cont.: Claims 7-13 and 17-39 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

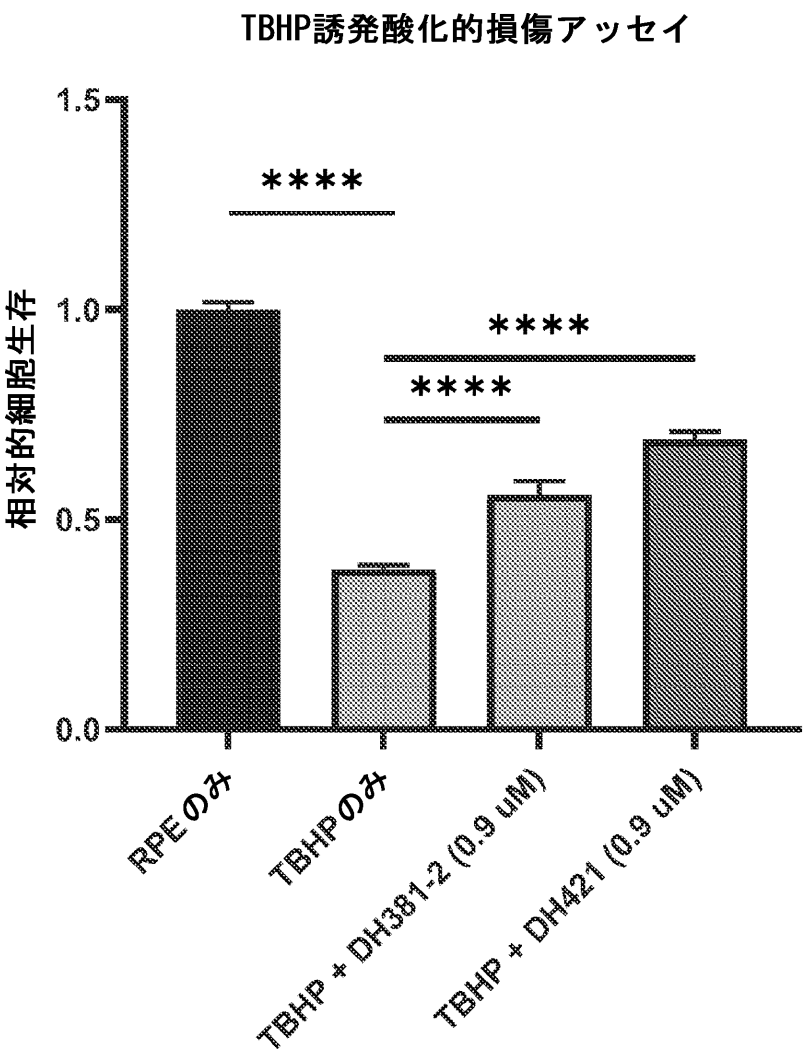
(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*27/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/12	
Ａ６１Ｐ	*27/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06	
Ａ６１Ｐ	*9/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｋ	*47/40*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/40	
Ａ６１Ｋ	*9/19*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19	

,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　フィールズ マーク
アメリカ合衆国 ０６５１９ コネチカット州 ニュー ヘブン カレッジ ストリート １０１ イエール ベンチャーズ内
(72)発明者　ホイヤー デントン
アメリカ合衆国 ０６５１９ コネチカット州 ニュー ヘブン カレッジ ストリート １０１ イエール ベンチャーズ内
(72)発明者　デル プリオーレ ルーシアン
アメリカ合衆国 ０６５１９ コネチカット州 ニュー ヘブン カレッジ ストリート １０１ イエール ベンチャーズ内
(72)発明者　カイ ヒューイ
アメリカ合衆国 ０６５１９ コネチカット州 ニュー ヘブン カレッジ ストリート １０１ イエール ベンチャーズ内

Ｆターム（参考）　4C076　AA29 BB24 CC01 CC10 CC11 CC15 CC17 CC47 EE39 FF17
4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA05 MA44 MA58 NA14
ZA01 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81

【要約の続き】


TBHP誘発酸化的損傷アッセイ
相対的細胞生存
1.5
1.0
0.5
0.0
****
****
****
RPEのみ
TBHPのみ
TBHP + DH381-2 (0.9 uM)
TBHP + DH421 (0.9 uM)